

**FORMULASI MIKROEMULSI TOPIKAL MENGGUNAKAN  
FASE MINYAK ISOPROPIL MIRISTAT DAN FASE MINYAK  
ZAITUN DENGAN NATRIUM DIKLOFENAK SEBAGAI  
MODEL OBAT**

**MIRANTI DEWI**

**0606040841**

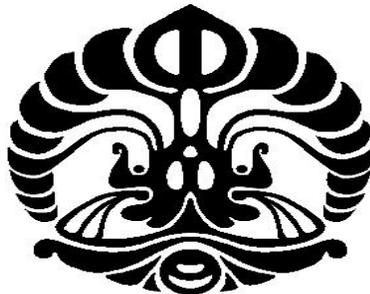


**UNIVERSITAS INDONESIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI EKSTENSI  
DEPOK  
2010**

**FORMULASI MIKROEMULSI TOPIKAL MENGGUNAKAN  
FASE MINYAK ISOPROPIL MIRISTAT DAN FASE MINYAK  
ZAITUN DENGAN NATRIUM DIKLOFENAK SEBAGAI  
MODEL OBAT**

**Skripsi diajukan sebagai salah satu syarat untuk  
memperoleh gelar Sarjana Farmasi**

**Oleh:  
MIRANTI DEWI  
0606040841**



**DEPOK  
2010**

SKRIPSI : FORMULASI MIKROEMULSI TOPIKAL MENGGUNAKAN  
FASE MINYAK ISOPROPIL MIRISTAT DAN FASE MINYAK  
ZAITUN DENGAN NATRIUM DIKLOFENAK SEBAGAI  
MODEL OBAT

NAMA : MIRANTI DEWI

NPM : 0606040841

SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI

DEPOK, 4 JANUARI 2010

  
Dr. SIL VIA SURINI, M.Pharm.Sc.

PEMBIMBING I

  
Dra. JUHEINI, M.Si.

PEMBIMBING II

Tanggal lulus Ujian Sidang Sarjana: Januari 2010

Penguji I : Dr. Katrin, M.S. ....

Penguji II : Sutriyo, M.Si. ....

Penguji III : Drs. Umar Mansyur, M.Sc. ....

## ABSTRAK

Natrium diklofenak adalah obat antiinflamasi yang agak sukar larut dalam air, dapat mengiritasi saluran cerna dan mengalami metabolisme lintas pertama, untuk mengatasi hal tersebut, natrium diklofenak dibuat dalam bentuk sediaan mikroemulsi topikal. Sediaan mikroemulsi ini diharapkan dapat meningkatkan kelarutannya dan dapat diabsorpsi melalui kulit. Pada penelitian ini diformulasikan mikroemulsi yang jernih dan stabil dengan menggunakan dua jenis fase minyak yaitu, minyak zaitun dan isopropil miristat dengan natrium diklofenak sebagai model obat. Evaluasi mikroemulsi dilakukan dengan mengukur diameter droplet mikroemulsi, tegangan antarmuka, bobot jenis, pH, viskositas, uji mekanik, uji stabilitas fisik dengan penyimpanan pada suhu  $40\pm 2^\circ\text{C}$ ,  $28\pm 2^\circ\text{C}$ ,  $4\pm 2^\circ\text{C}$ , selama 12 minggu dan *cycling test*. Uji penetrasi natrium diklofenak dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz selama 8 jam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mikroemulsi yang menggunakan isopropil miristat sebagai fase minyak lebih stabil secara fisik, tetapi mikroemulsi yang menggunakan minyak zaitun memberikan hasil penetrasi yang lebih baik.

Kata kunci : mikroemulsi, minyak zaitun, isopropil miristat, natrium diklofenak

xi + 92 hal: gamb; tab; lamp

Bibliografi : 39 (1948-2009)

## ABSTRACT

Diclofenac sodium is a poorly soluble anti inflammatory drug, that can irritate the gastrointestinal tract and has a first pass effect, to overcome this, diclofenac sodium was made in topical microemulsion dosage form. This microemulsion was expected can enhance the solubility of diclofenac sodium and can be absorbed through the skin. In this study was formulated a clear and stable microemulsion by using two types of oil phase, olive oil and isopropyl myristate with diclofenac sodium as a model drug. The microemulsion was evaluated by measuring droplet size, interfacial tension, density, pH, viscosity, mechanic test, physical stability test at  $40\pm 2^\circ\text{C}$ ,  $28\pm 2^\circ\text{C}$  and  $4\pm 2^\circ\text{C}$  for 12 weeks and cycling test. Penetration of diclofenac sodium was examined using Franz diffusion cell for 8 hour. The result showed that the microemulsion with isopropyl myristate as oil phase was more physically stable, but the microemulsion with olive oil gave better result of penetration.

Keyword : microemulsion, olive oil, isopropyl myristate, diclofenac sodium

xi + 92 hal: gamb; tab; lamp

Bibliografi : 39 (1948-2009)

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan rasa syukur hanyalah untuk Allah SWT atas kuasa dan pertolongan-Nya. Sholawat dan salam 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 terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, M.S. selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
2. Bapak Dr. Abdul Mun'im, M.Si. selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Ibu Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc. selaku dosen pembimbing I dan Dra. Juheini, M.Si. selaku dosen pembimbing II atas bimbingan dan saran yang begitu besar selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Prof. Dr. Atiek Soemati selaku 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 ilmu pengetahuan, didikan dan bantuan selama ini.
6. Keluargaku tercinta, Mama, Bapa, dan Esti yang tak henti-hentinya memberikan semangat, dukungan dan doa.

7. Teman-teman KBI Farmasetika dan Kimia terutama Ela, Ai, Enie, Ingga, Teh Uwi, Irvan, Christina dan Deffi serta teman-teman angkatan 2006 program ekstensi atas kebersamaannya.
8. Seluruh pegawai dan laboran Departemen Farmasi terutama pak Imi, pak Rustam, pak Surya, pak Suroto, pak Ma'ruf, Deva dan Adit 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.

Akhir kata, saya berharap Allah berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Penulis

2010

# DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR .....	i
ABSTRAK .....	iii
ABSTRACT .....	iv
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
A. LATAR BELAKANG .....	1
B. TUJUAN .....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. MIKROEMULSI .....	4
B. NATRIUM DIKLOFENAK .....	8
C. SURFAKTAN .....	9
D. STABILITAS PRODUK FARMASI .....	11
E. KULIT .....	12
F. ABSORBSI PERKUTAN .....	15
G. BAHAN PENYUSUN MIKROEMULSI .....	18

### BAB III METODOLOGI PENELITIAN

A. ALAT.....	23
B. BAHAN.....	23
C. CARA KERJA.....	24

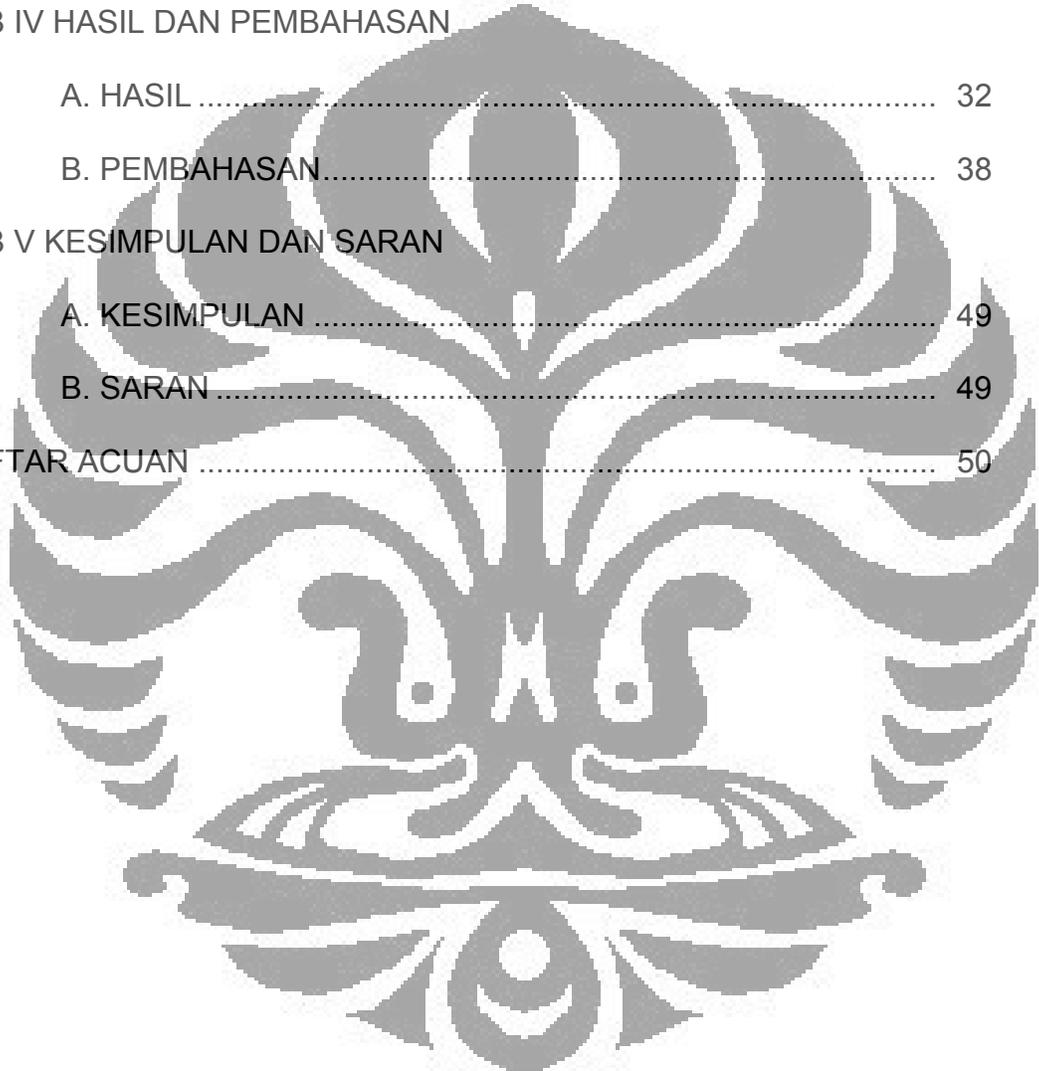
### BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL .....	32
B. PEMBAHASAN.....	38

### BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN .....	49
B. SARAN .....	49

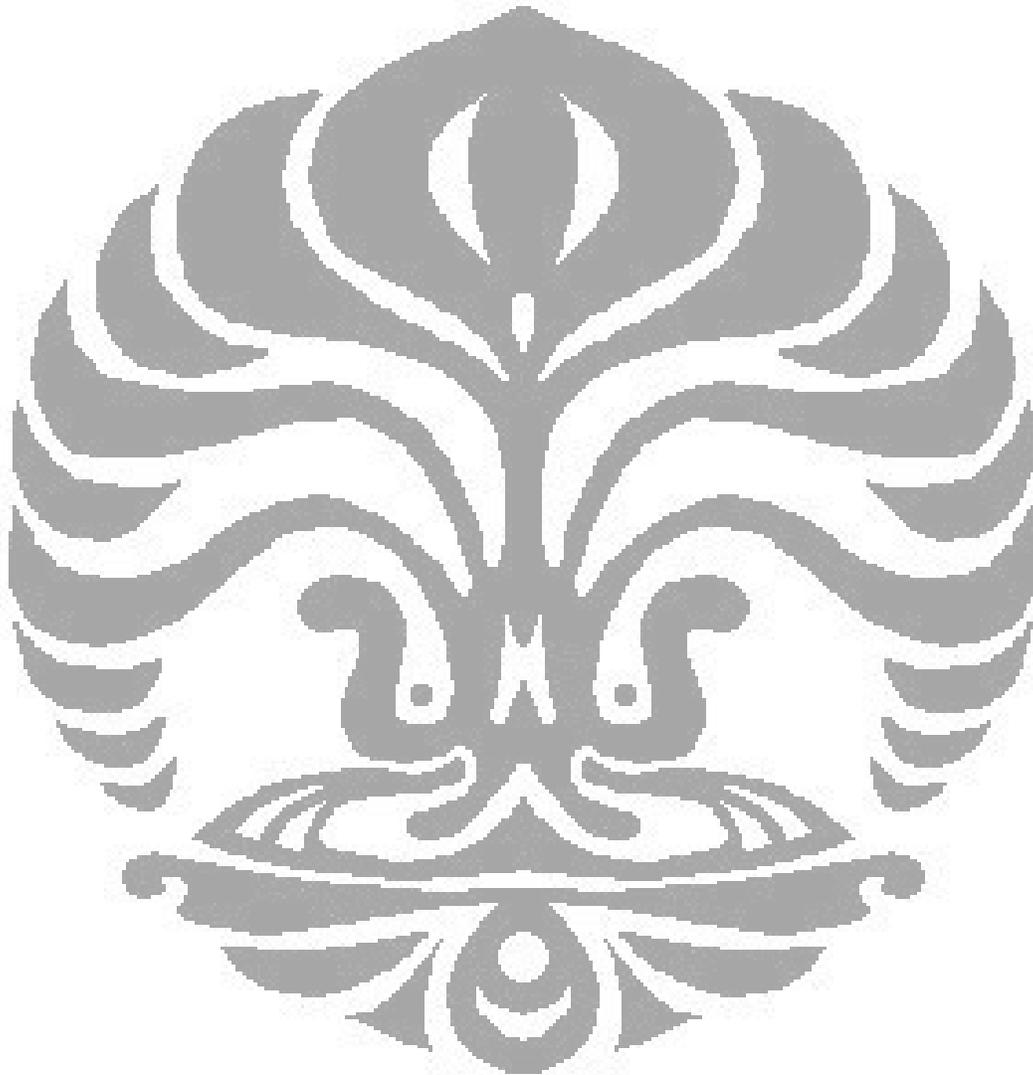
DAFTAR ACUAN .....	50
--------------------	----



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mikroemulsi dan emulsi secara organoleptis .....	4
2. Rumus bangun natrium diklofenak .....	8
3. Struktur kulit .....	13
4. Absorpsi percutan.....	16
5. Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu kamar setiap 2 minggu selama 12 minggu.....	56
6. Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu hangat setiap 2 minggu selama 12 minggu.....	57
7. Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu dingin setiap 2 minggu selama 12 minggu.....	58
8. Grafik hubungan waktu penyimpanan terhadap pH setiap 2 minggu selama penyimpanan 12 minggu.....	59
9. Hasil Pengamatan organoleptis sebelum dan sesudah uji sentrifugasi.....	60
10. Hasil pengamatan organoleptis sebelum dan sesudah <i>cycling test</i> .....	60
11. Kurva laju alir mikroemulsi minyak zaitun.....	61
12. Kurva laju alir mikroemulsi isopropil miristat.....	61
13. Kurva serapan natrium diklofenak 10 µg/ml dalam dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 275,5 nm.....	62
14. Kurva kalibrasi natrium diklofenak pada $\lambda$ 275,5 nm dalam medium dapar fosfat 7,4.....	62
15. Grafik jumlah natrium diklofenak terpenetrasi dengan menggunakan sel difusi Franz selama 8 jam.....	63

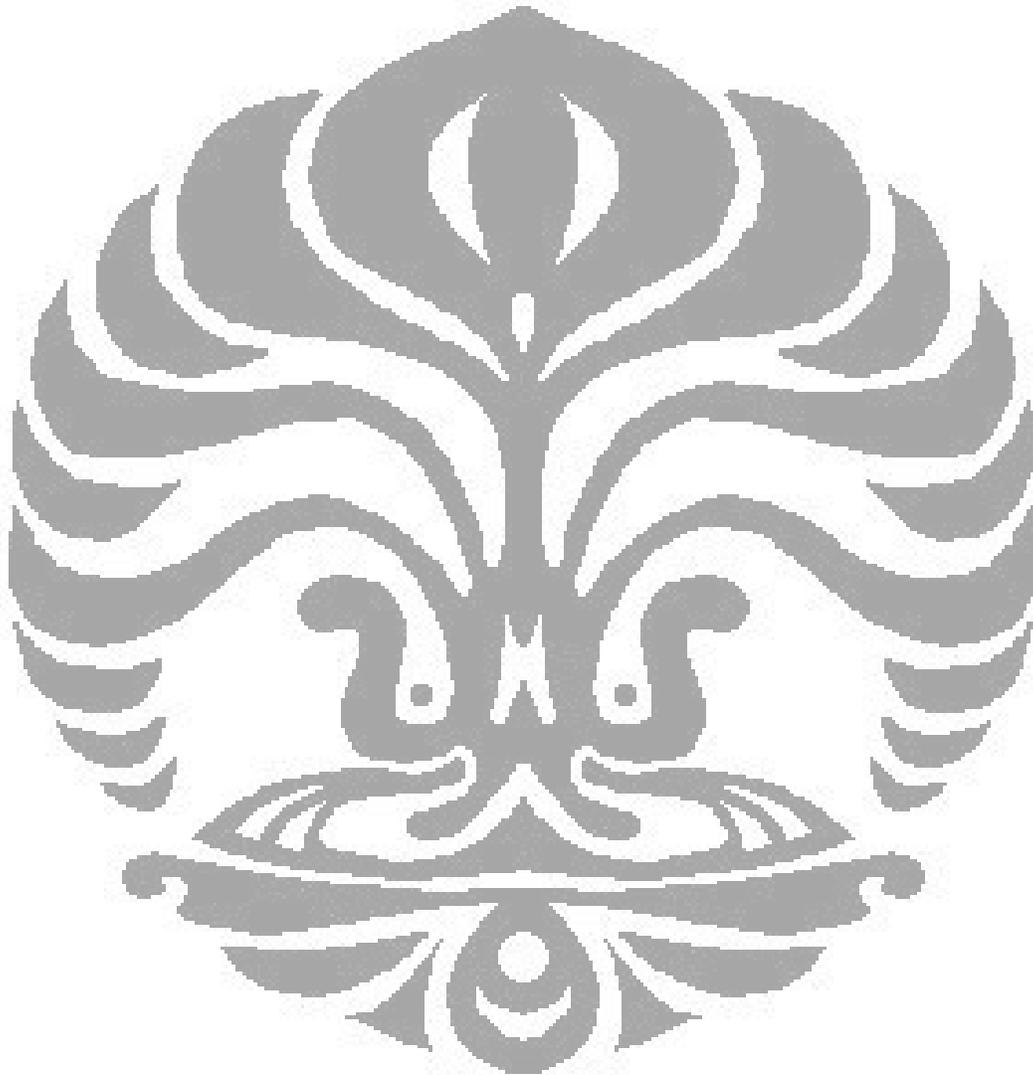
16. Grafik fluks difusi natrium diklofenak dengan menggunakan sel difusi Franz selama 8 jam..... 63



## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Komposisi formula sediaan mikroemulsi.....	25
2. Hasil uji pendahuluan .....	65
3. Hasil sediaan mikroemulsi pada minggu ke-0.....	66
4. Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu kamar ( $28\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) setiap 2 minggu selama penyimpanan 12 minggu.....	66
5. Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu hangat ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) setiap 2 minggu selama penyimpanan 12 minggu.....	67
6. Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu dingin ( $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) setiap 2 minggu selama penyimpanan 12 minggu.....	68
7. Hasil pengukuran tegangan antarmuka sediaan mikroemulsi pada suhu kamar ( $28\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) setiap 2 minggu selama 2 minggu.....	69
8. Hasil pengukuran pH sediaan mikroemulsi pada suhu kamar ( $28\pm 2^{\circ}\text{C}$ ), suhu tinggi ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ), dan suhu rendah ( $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) setiap 2 minggu selama penyimpanan 12 minggu.....	69
9. Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi minyak zaitun pada minggu ke-0.....	70
10. Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi minyak zaitun pada minggu ke-12.....	70
11. Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi isopropil miristat pada minggu ke-0.....	71
12. Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi isopropil miristat pada minggu ke-12.....	71
13. Data serapan natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada $\lambda$ 275,5 nm.....	72
14. Data jumlah natrium diklofenak yang terpenetrasi.....	73

14. Persentase jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi setelah 8 jam.....	74
15. Data fluks difusi natrium diklofenak.....	75



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perhitungan tegangan permukaan minyak zaitun dan tegangan antarmuka minyak zaitun-air .....	77
2. Perhitungan tegangan permukaan isopropil miristat dan tegangan antarmuka isopropil miristat-air .....	79
3. Perhitungan jumlah natrium diklofenak yang terpenetrasi pada menit ke-10 .....	81
4. Perhitungan jumlah natrium diklofenak yang terpenetrasi pada menit ke-30.....	82
5. Perhitungan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi setelah 8 jam .....	83
6. Perhitungan jumlah fluks difusi natrium diklofenak.....	84
7. Data pengukuran droplet mikroemulsi minyak zaitun .....	85
8. Data pengukuran droplet mikroemulsi isopropil miristat .....	86
9. Sertifikat analisa natrium diklofenak.....	87
10. Sertifikat analisa isopropil miristat.....	88
11. Sertifikat analisa tween 80 .....	89
12. Sertifikat analisa propilen glikol.....	90
13. Sertifikat analisa gliserin.....	91
14. Sertifikat analisa tikus.....	92

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG

Obat umumnya merupakan senyawa lipofilik yang tidak larut dalam air. Untuk meningkatkan kelarutan obat lipofilik dilakukan pengembangan di bidang sistem penghantaran obat dalam bentuk sediaan seperti mikroemulsi, emulsi, solutio, gel, krim, salep, kapsul dan tablet.

Mikroemulsi merupakan sistem dispersi yang terdiri dari air, minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Kelebihan mikroemulsi jika dibanding emulsi biasa antara lain, stabil secara termodinamika, memiliki penampilan yang transparan sehingga dapat meningkatkan nilai estetika sediaan, meningkatkan penetrasi melalui membran biologi, meningkatkan bioavailabilitas, dan mengurangi variabilitas farmakokinetik obat (1).

Mikroemulsi dapat digunakan sebagai pembawa obat melalui berbagai macam rute pemberian, antara lain secara topikal, oral, dan parenteral. Pada pemberian secara topikal, mikroemulsi dapat meningkatkan penghantaran obat secara transdermal dibandingkan sediaan topikal seperti krim, lotion dan gel. Pada penggunaan topikal, mikroemulsi dapat lebih mudah menembus lapisan kulit karena memiliki fase air dan minyak sehingga dapat mempengaruhi permeabilitas obat ke dalam kulit dan memiliki ukuran globul yang lebih kecil (2).

Dalam penelitian ini, fase minyak yang digunakan dalam masing-masing formulasi mikroemulsi adalah minyak zaitun dan isopropil miristat. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa minyak zaitun dapat membentuk mikroemulsi yang jernih dan stabil, pada penelitian yang lain, mikroemulsi yang menggunakan minyak zaitun sebagai fase minyak menunjukkan kemampuan solubilisasi yang baik (1,3).

Minyak zaitun juga mengandung sejumlah besar asam oleat, yaitu lemak tak jenuh yang dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit dengan cara mengubah *barrier lipid* di stratum korneum (4).

Isopropil miristat merupakan minyak sintetis yang digunakan sebagai emolien, pembawa, *skin penetran* dan pelarut. Isopropil miristat digunakan secara luas dalam kosmetik dan sediaan topikal sebagai peningkat penetrasi dalam formulasi transdermal, tetapi mekanisme kerja dari isopropil miristat belum diketahui dengan jelas (2,5).

Formulasi mikroemulsi topikal dikembangkan untuk senyawa yang memiliki kelarutan rendah dalam air antara lain natrium diklofenak sebagai model obat. Selain itu pada pemberian secara oral natrium diklofenak mengalami metabolisme lintas pertama sebesar 40-50% serta menyebabkan gangguan gastrointestinal (6). Untuk mengurangi hal tersebut diatas maka natrium diklofenak diformulasikan dalam bentuk mikroemulsi topikal.

Evaluasi keberhasilan mikroemulsi dilakukan dengan mengukur diameter droplet mikroemulsi, mengukur tegangan antarmuka, menghitung bobot jenis, mengukur pH, uji kestabilan fisik, mengukur viskositas, dan uji

sentrifugasi. Parameter keberhasilan pembawa, diuji dengan mengukur jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit.

## **B. TUJUAN PENELITIAN**

1. Membuat dan mengevaluasi sediaan mikroemulsi topikal yang jernih dan stabil menggunakan fase minyak isopropil miristat dan minyak zaitun dengan natrium diklofenak sebagai model obat.
2. Mengukur jumlah obat yang dapat berpenetrasi dari sediaan mikroemulsi topikal yang menggunakan fase minyak isopropil miristat dan minyak zaitun.

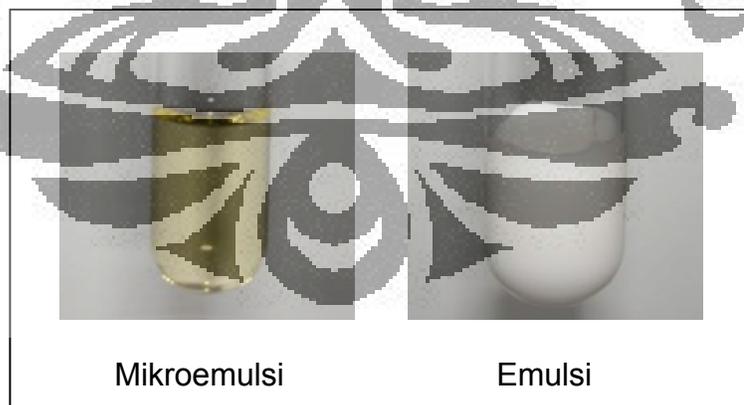


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. MIKROEMULSI

Pada tahun 1943, Hoar dan Schulman mengidentifikasi dispersi minyak dalam air (m/a) transparan sebagai tipe baru dispersi koloid, dan diberi nama *oleopathic hydromicelle*. Pada tahun 1955, sistem tersebut dikenal sebagai *swollen micellar solution* atau *transparent emulsion*. Pada tahun 1959, Schulman memperkenalkan mikroemulsi sebagai larutan transparan yang dihasilkan dari titrasi emulsi dengan alkohol seperti pentanol atau heksanol. Mikroemulsi disebut sebagai sistem tersolubilisasi, karena secara kasat mata terlihat sebagai larutan (7). Gambar mikroemulsi dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Mikroemulsi dan emulsi secara organoleptis (8)

Mikroemulsi merupakan sistem dispersi yang terdiri dari minyak, air, surfaktan dan kosurfaktan. Adanya surfaktan dan kosurfaktan dalam sistem menurunkan tegangan antarmuka, oleh karena itu mikroemulsi stabil secara termodinamika. Mikroemulsi memiliki partikel berukuran 5 -140 nm, karena ukuran partikel kurang dari 25% dari gelombang cahaya (kira-kira 0,14  $\mu\text{m}$ ), sehingga mikroemulsi terlihat transparan dan memiliki viskositas yang rendah. Mikroemulsi terbentuk secara spontan tanpa membutuhkan energi yang tinggi (2,9).

Emulsi merupakan dispersi koloidal yang terdiri dari dua cairan yang tidak dapat bercampur dimana salah satu cairan terdispersi sebagai droplet pada cairan yang lain. Emulsi umumnya memiliki ukuran partikel 0,2 – 10  $\mu\text{m}$ . berwarna keruh, pada proses pembuatannya memerlukan energi yang besar. stabil secara fisika tetapi pada akhirnya akan terjadi koalesens (10,11).

Menurut Winsor, mikroemulsi terbagi kedalam 3 tipe, yaitu *m/a* jika jumlah volume minyak lebih kecil daripada volume air, *a/m* jika jumlah volume air lebih kecil daripada volume minyak, dan *bicontinuous* jika terjadi bentuk 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 yang terlarut di dalamnya (12).

Mikroemulsi memiliki beberapa keuntungan dibanding bentuk sediaan lainnya, yaitu dapat meningkatkan kecepatan absorpsi, mengurangi variabilitas absorpsi, meningkatkan kelarutan senyawa lipofilik, meningkatkan

bioavailabilitas obat, mikroemulsi dapat menghantarkan obat dalam berbagai rute seperti topikal, oral dan intravena, mikroemulsi menunjukkan penetrasi yang tinggi dan efisien, mikroemulsi O/W melindungi obat yang berada dalam fase minyak dari hidrolisis dan oksidasi karena tidak terpapar oleh air dan udara, menutupi rasa obat, transparan sehingga memberikan nilai estetika, dalam proses pembuatan membutuhkan energi yang kecil (2).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membandingkan mikroemulsi dengan emulsi topikal sebagai sistem penghantaran obat. Mikroemulsi dapat menghantarkan sejumlah besar obat atau bahan yang diaplikasi secara topikal ke dalam kulit dibandingkan larutan atau sistem lainnya seperti lotion atau krim, karena mikroemulsi memiliki kemampuan untuk meningkatkan kelarutan obat-obat yang tidak larut dalam air. Obat akan terlarut dan bukan tersuspensi dalam pembawa sehingga lebih efektif dan cepat teradsorpsi.

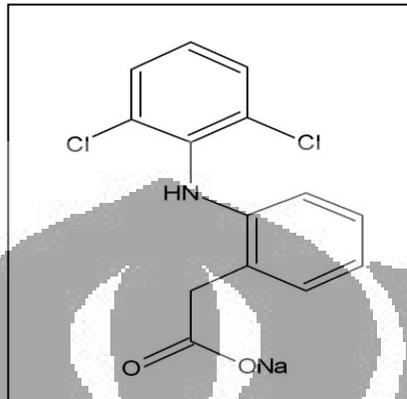
Sebagai sistem penghantaran topikal, mikroemulsi memiliki sifat dan keuntungan yaitu dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air dan meningkatkan absorpsi obat ke dalam kulit. Transparan dan memiliki viskositas yang rendah sehingga memiliki penampilan yang menarik, mudah dibawa, mudah menyebar. Laju permeasi obat dari sediaan mikroemulsi meningkat, karena afinitas obat pada fase dalam dari mikroemulsi dapat dimodifikasi untuk membantu partisi dalam stratum korneum menggunakan fase dalam yang berbeda dan mengganti komposisi mikroemulsi. Surfaktan

dan kosurfaktan yang digunakan dalam mikroemulsi dapat mengurangi *barrier* dari stratum korneum dengan bertindak sebagai peningkat penetrasi (13,14).

Untuk membentuk suatu mikroemulsi dibutuhkan surfaktan dengan jumlah yang lebih besar jika dibandingkan dengan emulsi konvensional. 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 penggunaan surfaktan alami atau menggunakan surfaktan non ionik seperti Tween dan Span (10).

Surfaktan non ionik lebih sensitif terhadap suhu yang menyebabkan hidrolisis bagian non polar dari surfaktan, yang menghasilkan asam lemak yang akan menjadi bagian fase minyak dan mengubah karakteristik sistem emulsi. Biodegradabilitas surfaktan non ionik relatif rendah sehingga dapat menimbulkan masalah toksisitas setelah pemakaian jangka panjang (14).

## B. NATRIUM DIKLOFENAK



Gambar 2. Struktur Natrium Diklofenak (16)

Rumus molekul dari natrium diklofenak adalah  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  dengan bobot molekul 318,1. Pemerian dari natrium diklofenak adalah kristal putih, tidak berbau dan sedikit higroskopis dengan titik lebur  $283^{\circ} - 285^{\circ} C$ . Natrium diklofenak larut dalam alkohol, agak sukar larut dalam air, praktis tidak larut dalam eter, larut dalam metil alkohol (17). Rumus bangun natrium diklofenak dapat dilihat pada gambar 2.

Natrium diklofenak merupakan Analgetik Inflamasi Non Steroid (AINS) derivat asam fenil asetat. 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 dan lengkap. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami efek lintas pertama sebesar 40-50%. Walaupun waktu paruh singkat yakni 1-3 jam, diklofenak diakumulasi di cairan sinovia 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 semua obat AINS, sehingga pemakaian obat ini harus berhati-hati pada penderita tukak lambung (6).

### **C. SURFAKTAN**

Zat aktif permukaan atau surfaktan dapat mengubah energi bebas permukaan dengan cara teradsorpsi pada permukaan atau antar muka dari suatu sistem. Surfaktan memiliki gugus hidrofil dan lipofil di dalam strukturnya, sehingga dikenal sebagai senyawa amfifilik, yang menyebabkan zat ini diadsorpsi pada antar muka, karena memiliki afinitas tertentu baik terhadap pelarut polar dan non polar (13).

Apabila surfaktan dimasukkan ke dalam sistem yang terdiri dari air dan minyak, maka gugus polar akan terarah ke fase air sedangkan gugus non polar akan mengarah ke fase minyak. Surfaktan yang mempunyai gugus polar yang lebih kuat cenderung membentuk tipe minyak dalam air,

sedangkan bila gugus non polar yang lebih kuat akan cenderung membentuk emulsi air dalam minyak (19).

Klasifikasi surfaktan (18):

1. Surfaktan anionik.

Bagian hidrofilik dari surfaktan golongan ini bermuatan negatif. Penggunaan utama surfaktan anionik adalah untuk produk pembersih dan detergen. Contohnya adalah natrium lauryl sulfat, alkil benzene sulfonat, bis-2-ethyl heksil sulfosuksinat.

2. Surfaktan kationik.

Bagian hidrofilik dari surfaktan golongan kationik bermuatan positif. Surfaktan ini kompatibel dengan surfaktan nonionik dan amfoterik. Surfaktan ini tidak dapat digunakan bersama surfaktan anionik karena berinteraksi garam (kompleks) yang tidak larut air. Surfaktan kationik diadsorpsi kuat oleh substrat bermuatan negatif meliputi kulit dan rambut, gelas, keramik, logam oksida, clays, dan beberapa mikroorganisme. Contohnya benzalkonium klorida dan garam alkil ammonium kuarterner.

3. Surfaktan nonionik.

Bagian hidrofilik dari surfaktan nonionik tidak bermuatan. Surfaktan ini kompatibel dengan surfaktan lain dan mempunyai range pH yang luas. Contoh derivat polioksietilen (cetomacrogol, Brij) dan sorbitan ester (Tween dan Span).

#### 4. Surfaktan zwitterions.

Bagian hidrofilik dari surfaktan golongan ini dapat bersifat anionik atau kationik, tergantung pH. Pada pH tinggi, surfaktan bersifat anionik, pada pH intermediate, surfaktan bersifat anionik dan kationik, pada pH rendah, surfaktan bersifat kationik. Secara umum digunakan dalam produksi kulit dan rambut. Contohnya N-dodesil-N, N-dimetil betain, sulfobetain, lesitin.

### D. STABILITAS PRODUK FARMASI

Stabilitas fisik dari sediaan liquid seperti mikroemulsi, penting untuk dievaluasi. Pengujian stabilitas suatu produk, bertujuan untuk memperoleh informasi mengenai stabilitas produk pada jangka waktu tertentu sesingkat mungkin (20).

Pengujian stabilitas tersebut antara lain :

#### 1. Stabilitas suhu (2,14).

Uji ini dilakukan untuk melihat stabilitas fisik dari mikroemulsi yang disimpan pada suhu kamar ( $28\pm 2^{\circ}\text{C}$ ), suhu dingin ( $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ ), dan suhu hangat ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ).

#### 2. *Cycling test* (20,21).

Pengujian menggunakan perubahan suhu dan atau kelembaban pada interval waktu tertentu sehingga produk dan kemasannya mengalami tekanan yang bervariasi daripada tekanan konstan yang kadangkala lebih parah daripada penyimpanan pada satu kondisi saja.

### 3. Uji mekanik (20,21).

Uji ini diperlukan untuk mengetahui efek guncangan pada saat transportasi produk terhadap tampilan fisik produk. Uji mekanik yang umum dikenal, yaitu *shaking test* dan *centrifugal test*. Uji ini dilakukan dengan mensentrifugasi mikroemulsi pada kecepatan 3750 rpm selama 5 jam.

Parameter-parameter uji stabilitas yaitu :

#### 1. Organoleptis (10).

Produk diamati secara subyektif terhadap perubahan kejernihan, warna, bau, tekstur produk, koalesens dan sedimentasi.

#### 2. Viskositas dan rheologi (22).

Ukuran resistensi suatu zat cair untuk mengalir disebut viskositas, semakin besar ukuran resistensinya maka semakin besar pula viskositasnya.

#### 3. pH (21).

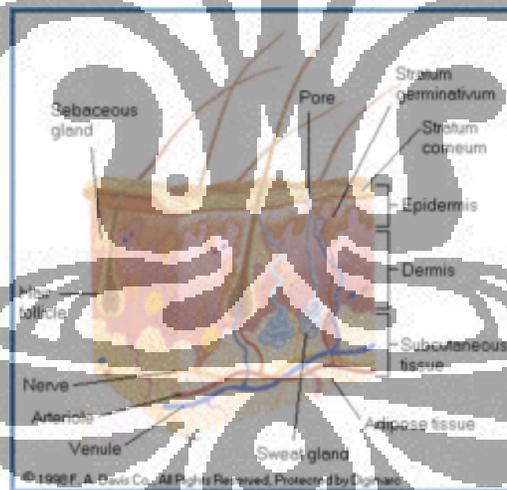
Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan alat pH-meter. pH untuk sediaan topikal harus sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5-6,5. Sediaan dengan pH terlalu asam akan mengakibatkan iritasi pada kulit, sedangkan jika terlalu basa akan mengakibatkan kulit menjadi bersisik.

## E. KULIT

Seluruh permukaan tubuh dibungkus oleh kulit, yang merupakan organ terbesar dan terberat dari tubuh dengan berat sekitar 15% berat tubuh dan luasnya sekitar 1,5-1,75 meter persegi. Rata-rata tebal kulit 1-2 mm (23).

Fungsi kulit antara lain (24):

1. Melindungi jaringan dan organ didalam tubuh terhadap trauma mekanik, radiasi, dan sebagai barrier dari mikroorganismepatogen.
2. Mencegah dehidrasi dengan cara melindungi tubuh dari kehilangan cairan elektrolit.
3. Melindungi tubuh dari perubahan suhu.
4. Membantu pembuangan zat sisa melalui keringat.
5. Reseptor terhadap sentuhan, rasa nyeri, panas dan dingin.
6. Penyimpanan lemak, air dan vitamin D.
7. Sintesis vitamin D dengan bantuan sinar ultraviolet.



Gambar 3. Struktur kulit (25)

Struktur kulit (23).

Kulit dibagi menjadi 3 lapisan, yaitu epidermis, dermis dan hipodermis atau jaringan sub kutan. Struktur kulit dapat dilihat pada gambar 3.

## 1. Epidermis.

Lapisan kulit terluar yang mengandung reseptor-reseptor sensorik untuk sentuhan, suhu, getaran dan nyeri disebut sebagai epidermis, yang terdiri atas lima lapisan (dari lapisan yang paling luar sampai yang terdalam), yaitu :

### a. Stratum korneum.

Lapisan kulit terluar dan terdiri atas beberapa lapis sel gepeng yang mati, tidak berinti dan protoplasmanya telah berubah menjadi keratin.

### b. Stratum lusidum.

Lapisan ini merupakan lapisan tebal dari sel berbentuk gepeng yang tidak berinti. Pada lapisan ini terdapat zat eleidin yang memiliki fungsi sebagai pelindung, dan hanya ditemukan pada lapisan telapak tangan dan kaki sehingga terlihat bagian tersebut lebih tebal.

### c. Stratum granulosum.

Lapisan ini terdiri dari 2 atau 3 lapis sel gepeng berbutir kasar dan terdapat inti sel didalamnya.

### d. Stratum spinosum.

Terdiri atas beberapa sel berbentuk poligonal dengan dengan ukuran bermacam-macam akibat proses mitosis, berbentuk kubus dan seperti berduri. Protoplasma jernih karena banyak mengandung glikogen dan inti sel terletak di tengah.

#### e. Stratum basal

Sel kubus (*kolumnar*) yang tersusun vertikal berbaris seperti pagar (palisade). Terdapat dua jenis sel yaitu sel-sel berbentuk *kolumnar* dan sel pembentuk melanin (melanosit) yang mengandung bahan pembentuk melanin (melanosom).

#### 2. Dermis.

Terletak tepat dibawah 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 retikular, bagian bawah dermis yang berhubungan dengan subkutis, terdiri atas serabut penunjang kolagen, elastin dan retikulin.

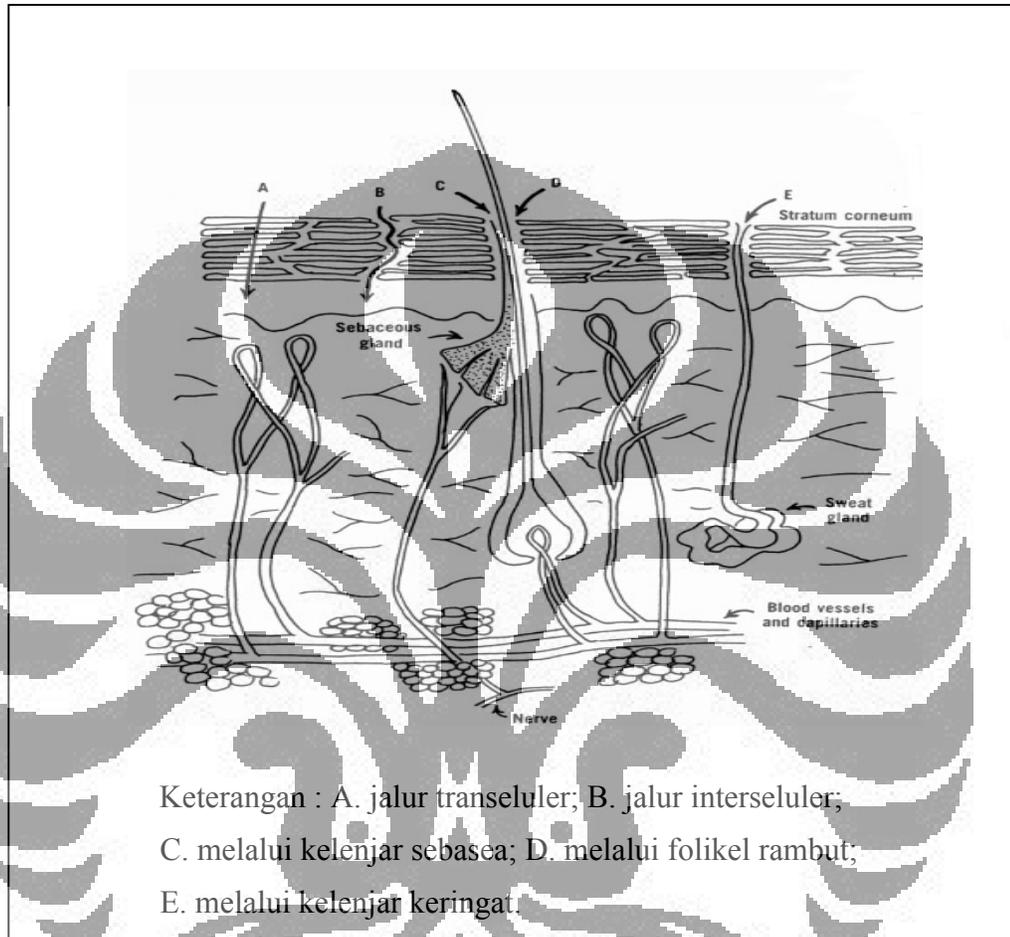
#### 3. Hipodermis.

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

### F. ABSORBSI PERKUTAN (26).

Absorpsi obat perkutan dapat didefinisikan sebagai absorpsi obat ke dalam stratum korneum dan berlanjut obat menembus lapisan dibawahnya serta akhirnya obat masuk ke dalam sirkulasi darah. Lapisan yang mengontrol penetrasi obat disebut stratum korneum dengan ketebalan

15-20  $\mu\text{m}$ , yang merupakan *barrier* efektif untuk penetrasi. Absorpsi percutan dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Absorpsi percutan (27).

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 transeleuler (intraseleuler).

Pada jalur ini, obat akan melewati kulit secara langsung melalui membrane 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 hidrogen dengan bagian protein dalam lapisan filamen protein.

b. Jalur interseleuler.

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 diantara filamen.

2. Absorpsi transpendageal.

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

Keuntungan pemberian obat secara transdermal antara lain dapat menghindari obat dari saluran cerna, sehingga mencegah terjadi interaksi dengan obat lain, makanan, minuman, aktivitas enzimatik dan pH saluran cerna. Disamping itu, meningkatkan penerimaan pasien; menghindari lintas metabolik pertama; untuk obat yang memiliki dosis terapi yang sempit; untuk obat yang memiliki waktu paruh biologi yang pendek; sistem transdermal dapat mengontrol konsentrasi plasma dari obat poten; pengobatan dapat dihentikan dengan cepat ketika sediaan dilepaskan dari kulit.

Selain kelebihan sistem transdermal juga memiliki kekurangan, 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.

## G. BAHAN PENYUSUN MIKROEMULSI

### 1. Minyak zaitun (4,5).

Pemerian dari minyak zaitun adalah cairan berwarna kuning pucat, terkadang berwarna kehijauan dengan adanya klorofil dan karoten; sedikit berbau dan memiliki rasa yang lemah. Minyak zaitun adalah *fixed oil* yang diperoleh dari buah masak *Olea europaea* (fam. Oleaceae).

Minyak zaitun sukar larut dalam alkohol, tapi dapat bercampur dengan eter, kloroform, dan karbon disulfida. Minyak zaitun memiliki titik leleh – 6,0° C serta titik didih 300° C. Berat jenis dari minyak zaitun adalah 0,910-0,915 pada 25°C dan viskositas 84 cPs pada suhu 20° C.

Minyak zaitun merupakan senyawa kompleks yang mengandung vitamin, lemak jenuh dan lemak tak jenuh. Lemak jenuh yang dikandung adalah asam palmitat 7,5-20,0%, asam stearat 0,5-5,0%, asam arachidic <0,8%, asam behenic <0,3%, asam miristat <0,1%, asam lignoceric <1,0% sedangkan lemak tak jenuh yang dikandung adalah asam oleat 55,0-83,0%, asam palmitoleat 0,3-35%, asam linoleat 3,5-21,0% dan asam linolenat <1,5 %.

Minyak zaitun digunakan dalam pembuatan sabun, nutrisi, laksatif, emolien, dan digunakan secara luas sebagai minyak salad. Untuk penggunaan parenteral minyak zaitun harus memiliki bilangan asam dan bilangan peroksida yang rendah serta kandungan air tidak lebih dari 0,1%.

## 2. Isopropil miristat (5).

Pemerian dari isopropil miristat adalah cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau dan tidak berasa dengan rumus molekul  $C_{17}H_{34}O_2$  dan bobot molekul 270,51. Isopropil miristat dapat larut dengan aseton, kloroform, etanol, etil asetat, lemak; praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air.

Isopropil miristat digunakan sebagai emolien, pelarut dan pembawa. Isopropil miristat merupakan bahan yang tidak toksik dan tidak mengiritasi sehingga digunakan secara luas dalam bidang kosmetik.

## 3. Tween 80 (5).

Polioksietilen 20 sorbitan monooleat atau tween 80 adalah surfaktan golongan nonionik, 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 sensasi hangat pada kulit, dan rasanya pahit. Tween 80 dapat bercampur dengan air, alkohol, kloroform, eter, etil asetat, dan metil alkohol; larut dalam minyak kapas dengan perbandingan 1:125 dan toluene dengan perbandingan 1:200; praktis tidak larut di dalam petroleum benzen, parafin, dan *fixed oils*. 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 nonionik hidrofilik yang digunakan secara luas sebagai *emulsifying agent* dalam pembuatan emulsi minyak dalam air. Juga digunakan sebagai *solubiling agent* minyak esensial dan vitamin larut minyak. Tidak bersifat toksik dan tidak menimbulkan iritasi.

#### 4. Etanol (5).

Pemerian etanol adalah jernih, tidak berwarna, mudah menguap, berbau karakteristik dan rasa terbakar dengan rumus molekul  $C_2H_6OH$  dengan berat molekul 46,07. Etanol dapat bercampur dengan kloroform, gliserin, eter, dan air. Etanol memiliki fungsi sebagai pengawet antibakteri, disinfektan, peningkat penetrasi kulit, dan pelarut.

#### 5. Propilen glikol (5).

Cairan jernih, tidak berwarna, kental, tidak berbau dengan sedikit rasa 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 (95%), gliserin dan air; larut dalam 6 bagian eter, tidak bercampur dengan minyak mineral atau *fixed oils*, tapi larut dalam beberapa minyak esensial.

Propilen glikol berfungsi sebagai pengawet antimikroba, disinfektan, humektan, *plasticizer*, pelarut, *stabilizer* untuk vitamin dan kosolven yang dapat bercampur dengan air.

## 6. Gliserin (5)

Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, kental dan higroskopis, memiliki rasa yang manis. Gliserin mempunyai rumus molekul  $C_3H_8O_3$  dengan berat molekul 92,09. Dapat bercampur dengan air, metanol, etanol 96%, sukar larut dalam aseton, tidak dapat larut dengan benzen dan kloroform.

Gliserin memiliki banyak kegunaan yaitu pengawet antimikroba, emolien, humektan, *plastisizer*, pelarut, pemanis, pengatur tonisitas.

## 7. Nipagin (5)

Metil paraben atau nipagin adalah antimikroba yang memiliki rumus molekul  $C_9H_{10}O_3$  dan berat molekul 166,18. Pemerriannya 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 spektrum antimikroba yang luas, meskipun paraben lebih aktif melawan ragi dan jamur daripada bakteri. Aktivitas antimikroba meningkat dengan adanya 2-5% propilen glikol.

## 8. Nipasol (5)

Propil paraben atau nipasol 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, larut dalam aseton, etanol, metanol, propilen glikol, dan air panas.

Dapat digunakan tunggal atau kombinasi dengan paraben lainnya atau zat antimikroba lain. Aktivitas antimikroba meningkat dengan peningkatan rantai cabang, tetapi kelarutannya menurun, aktif melawan ragi dan jamur dibandingkan bakteri.

#### 9. Butil Hidroksi Toluene (5).

Antioksidan yang memiliki rumus molekul  $C_{15}H_{24}O$  dengan berat molekul 220,35 dan memiliki pemerian kristal atau serbuk berwarna putih sampai kuning pucat dengan bau yang khas. BHT praktis tidak larut dalam air, gliserin, propilen glikol, larutan alkali hidroksida, larut dalam aseton, benzen, etanol (95%), eter, metanol, toluene, *fixed oil* dan parafin cair. BHT digunakan dalam kosmetik, makanan dan sediaan farmasi untuk mencegah oksidasi dari lemak dan minyak, serta bersifat non iritan.

#### 10. Asam Sitrat (5).

Asam-2-hidroksipropan-1,2,3-trikarbosiklik atau asam sitrat adalah pengasam, *daparing agent*, dan *chelating agent* yang memiliki rumus molekul  $C_6H_8O_7$  dan berat molekul 192,14. Pemerianya adalah 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.

## **BAB III**

### **ALAT, BAHAN DAN CARA KERJA**

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Analisa Kuantitatif Departemen Farmasi FMIPA UI. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Maret 2009 sampai dengan November 2009.

#### **A. ALAT**

Timbangan analitik AFA 210 LC (ADAM, Amerika Serikat), timbangan gram (O'Haus), homogenizer Multimix (Multimix, Malaysia), viskometer Brookfield HAT (Brookfield Engineering, Amerika Serikat), pH-meter tipe 510 (Eutech, Singapura), sentrifugator Kubota-5100 (Kubota, Jepang), oven (Mettler-WG, Jepang), piknometer, Zetasizer Nano S (Malvern Ltd, Inggris), Sel Difusi Franz (Bengkel Gelas ITB, Indonesia), spektrofotometer UV-Vis v-630 (Jasco, Jepang) dan alat-alat gelas.

#### **B. BAHAN**

Natrium diklofenak (Yung Zip Chemical, Taiwan), minyak zaitun, isopropil miristat (Cognis, Malaysia), tween 80, etanol 96%, propilenglikol (Dow Chemical), gliserin, nipagin, nipasol, aquadest, kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman).

### C. CARA KERJA

Pembuatan mikroemulsi menggunakan fase minyak isopropil miristat dan minyak zaitun dengan natrium diklofenak sebagai model obat.

#### 1. Percobaan pendahuluan.

Untuk menentukan kondisi percobaan terbaik dan komposisi bahan yang sesuai untuk menghasilkan sediaan mikroemulsi yang jernih dan stabil, dilakukan percobaan pendahuluan seperti :

- a. Kecepatan pengadukan (1000, 2500, 3400, 5000, 10000 rpm), waktu pengadukan 3 menit pada suhu kamar.
- b. Lama pengadukan (2 menit, 3 menit, dan 5 menit), kecepatan pengadukan 3400 rpm pada suhu kamar.
- c. Suhu (29° C, 40° C dan 50° C), kecepatan pengadukan 3400 rpm dan waktu pengadukan 3 menit.
- d. Komposisi bahan mikroemulsi meliputi konsentrasi minyak zaitun dan isopropil miristat sebagai fase minyak (3-10%), variasi konsentrasi Tween 80 sebagai surfaktan (20, 30, 35, 40%), 3% etanol 96% sebagai kosurfaktan, 15% propilen glikol dan 10 % gliserin sebagai kosolven, 0,3% nipagin dan 0,05% nipasol sebagai pengawet, 0,1% BHT sebagai antioksidan, 0,25% asam sitrat dan 1% Na diklofenak sebagai model obat.

## 2. Percobaan utama.

Tabel 1.

## Komposisi formula sediaan mikroemulsi

Komposisi mikroemulsi	Komposisi (%)	
	Formula A	Formula B
Minyak zaitun	3	-
Isopropil miristat	-	3
Natrium diklofenak	1	1
Tween 80	40	40
Etanol 96%	3	3
Propilen glikol	15	15
Gliserin	10	10
Nipagin	0,3	0,3
Nipasol	0,05	0,05
BHT	0,1	0,1
Asam sitrat	0,25	0,25
Air	27,55	27,55

Asam sitrat ditambahkan ke dalam air, lalu ke dalam campuran tersebut ditambahkan Tween 80, aduk sampai terbentuk larutan yang jernih. Nipagin dan Nipasol ditambahkan ke dalam campuran Etanol 96%, Propilenglikol dan Gliserin, kemudian campuran tersebut ditambahkan pada

fase air. BHT dan na diklofenak didispersikan kedalam minyak zaitun, kemudian ditambahkan kedalam campuran fase air kemudian aduk dengan kecepatan konstan 3400 rpm selama 3 menit.

### 3. Evaluasi Mikroemulsi

#### a. Penentuan tegangan antarmuka mikroemulsi (28).

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

#### b. Pengukuran bobot jenis mikroemulsi (2).

Bobot jenis diukur dengan menggunakan piknometer pada suhu kamar. Piknometer yang bersih dan kering di timbang (A g), kemudian diisi dengan aquadest dan ditimbang (A1 g). aquadest dikeluarkan dari piknometer dan piknometer dibersihkan. Sediaan mikroemulsi diisikan dalam

piknometer dan ditimbang ( $A_2$  g). Bobot jenis sediaan diukur dengan perhitungan sebagai berikut.

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

c. Pengukuran pH (20).

pH diukur dengan menggunakan pHmeter. Alat pHmeter terlebih dahulu dikalibrasi dengan larutan dapar standar pH 4 dan pH 7. Pengukuran dilakukan pada suhu ruang.

d. Uji sentrifugasi (19,20).

Sediaan mikroemulsi dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi kemudian dilakukan sentrifugasi pada kecepatan 3750 rpm selama 5 jam.

e. Uji stabilitas fisik mikroemulsi (2,13,19,20).

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

Sediaan mikroemulsi disimpan pada suhu kamar ( $28 \pm 2^\circ \text{C}$ ) selama 12 minggu, pengamatan dilakukan setiap 2 minggu sekali. Perubahan fisik yang diamati meliputi bau, warna, kejernihan, sedangkan perubahan kimia yang diamati adalah pH.

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

Sediaan mikroemulsi disimpan pada suhu hangat ( $40 \pm 2^\circ \text{C}$ ) selama 12 minggu, pengamatan dilakukan setiap 2 minggu sekali. Perubahan fisik yang diamati meliputi bau, warna, kejernihan, sedangkan perubahan kimia yang diamati adalah pH.

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

Sediaan mikroemulsi disimpan pada suhu dingin ( $4\pm 2^\circ\text{C}$ ) selama 12 minggu, pengamatan dilakukan setiap 2 minggu sekali. Perubahan fisik yang diamati meliputi bau, warna, kejernihan, sedangkan perubahan kimia yang diamati adalah pH.

### 4) Uji *Cycling Test*.

Sediaan mikroemulsi disimpan pada suhu dingin ( $4\pm 2^\circ\text{C}$ ) selama 24 jam lalu dikeluarkan dan ditempatkan pada suhu hangat ( $40\pm 2^\circ\text{C}$ ) selama 24 jam (1 siklus). Percobaan ini diulang sebanyak 8 siklus. Kejernihan dan kekeruhan mikroemulsi selama percobaan dibandingkan dengan sediaan sebelumnya.

### f. Uji Viskositas (22).

Mikroemulsi dimasukkan kedalam Beaker glass sampai mencapai volume 200 ml, lalu spindle dimasukkan ke dalam mikroemulsi sampai batas yang ditentukan. Pengukuran dilakukan dengan viskometer Brookfield dengan kecepatan 2, 4, 10 dan 20 rpm. Data yang diperoleh diplotkan terhadap tekanan geser ( $\text{dyne/cm}^2$ ) dan kecepatan geser.

### g. Uji Penetrasi *In Vitro* (2,14)

#### 1) Pembuatan $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 0,2 M (29).

Kalium dihidrogen fosfat sebanyak 27,218 gram dilarutkan dalam aqudest bebas  $\text{CO}_2$  hingga 1000 ml.

2) Pembuatan NaOH 0,2 N (29)

Natrium hidroksida sebanyak 8,001 gram dilarutkan dalam aqudest bebas CO<sub>2</sub> hingga 1000 ml.

3) Pembuatan dapar fosfat 7,4 (29)

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 karbondioksida secukupnya hingga 200,0 ml.

4) Pembuatan kurva serapan natrium diklofenak.

Natrium diklofenak ditimbang sebanyak 104,5 mg dan dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur ad 100,0 ml kemudian disonikasi sampai larut. Didapat larutan dengan konsentrasi 1000 ppm. Kemudian larutan tersebut dipipet 10 ml dan dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur ad 100,0 ml, didapat larutan dengan konsentrasi 100 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 ppm. Selanjutnya dari larutan tersebut dibuat spekturm serapannya dari  $\lambda$  200-400 nm dan ditentukan  $\lambda$  maksimumnya.

5) Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak.

Larutan standar natrium diklofenak dengan konsentrasi 100 ppm dipipet 0,5 ml; 1,0 ml; 2,0 ml; 5,0 ml; 7,0 ml; dan 8,0 ml kemudian dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur yang berbeda, sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 0,5 ppm; 1 ppm; 2 ppm; 4 ppm; 5 ppm; 10 ppm;

14 ppm; 16 ppm; dan 20 ppm. Serapannya diukur dengan spektrofotometer UV pada  $\lambda$  maksimum kemudian dihitung persamaan regresi liniernya.

6) Uji penetrasi.

i. Membran penetrasi.

Kulit tikus strain *Sprague-Dawley*, berat  $\pm$  150 g, usia 8-12 minggu.

ii. 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. Sampel  $\pm$  1,0 gram ditempatkan pada kompartemen donor. Suhu dijaga pada  $37 \pm 0,5^\circ$  C menggunakan thermostat dan dilakukan pengadukan menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan 300 rpm. Pada 10, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480 menit sebanyak 0,5 larutan pada kompartemen reseptor diambil. Setiap kali sampel diambil, larutan dalam kompartemen reseptor ditambah dapar fosfat pH 7,4 untuk mengganti yang terambil. Kemudian sampel diencerkan dengan 4,5 ml dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur 5 ml, lalu diukur dengan spektrofotometri UV pada  $\lambda$  maksimum untuk mengetahui kadarnya dengan memperhitungkan faktor koreksi. Percobaan dilakukan triplo.

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

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

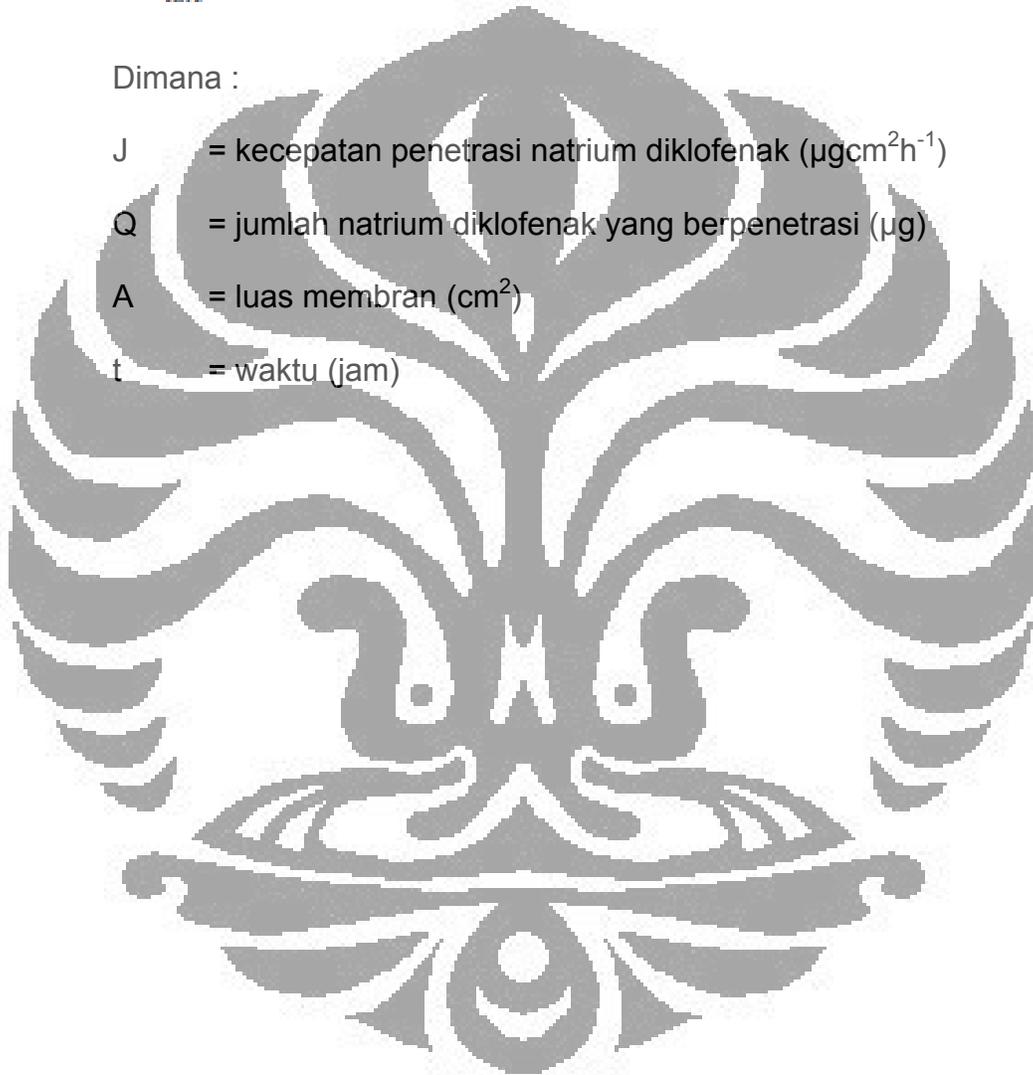
Dimana :

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

Q = jumlah natrium diklofenak yang berpenetrasi ( $\mu\text{g}$ )

A = luas membran ( $\text{cm}^2$ )

t = waktu (jam)



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. HASIL

1. Pembuatan mikroemulsi menggunakan fase minyak isopropil miristat dan minyak zaitun dengan natrium diklofenak sebagai model obat.

a. Percobaan pendahuluan.

Mikroemulsi dibuat dengan pengadukan untuk meningkatkan kecepatan homogenisasi bahan yang ada, sehingga dihasilkan produk akhir yang homogen, dan memperkecil ukuran partikel. Kecepatan pengadukan divariasikan mulai dari mulai dari 500-10000 rpm, waktu pengadukan 5 menit. Pada kecepatan pengadukan 3400 rpm, terbentuk mikroemulsi yang mengandung busa, tetapi dalam waktu  $\pm$  2 jam, busa menghilang dan terbentuk mikroemulsi yang jernih.

Lamanya pengadukan juga mempengaruhi hasil akhir mikroemulsi. Lama pengadukan divariasikan antara 2-5 menit. Pada pengadukan selama 3 menit mikroemulsi terbentuk, berwarna kuning susu karena mengandung banyak udara yang terperangkap, tetapi waktu yang dibutuhkan untuk menjadi jernih lebih sedikit.

Kemudian suhu pembuatan mikroemulsi dinaikkan menjadi 40° dan 50° C dengan kecepatan pengadukan 3400 rpm selama 3 menit. Terbentuk mikroemulsi yang jernih, tetapi memisah setelah 3 hari.

Penggunaan tween 80 divariasikan 20, 30, 40%. Pada konsentrasi surfaktan sebesar 20 dan 30% mikroemulsi tidak terbentuk, dihasilkan

emulsi yang memisah menjadi 2 lapisan. Pada penggunaan tween 80 sebanyak 40% dihasilkan mikroemulsi yang jernih. Pada saat konsentrasi diturunkan menjadi 35% dihasilkan mikroemulsi yang keruh.

Kondisi yang terbaik untuk membuat mikroemulsi yang jernih adalah pada kecepatan pengadukan 3400 rpm, waktu pengadukan 3 menit, dan pada suhu kamar. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 2. Komposisi bahan yang digunakan untuk membuat 100 ml mikroemulsi (b/v) adalah 3% iso propil miristat, 3% minyak zaitun sebagai fase minyak, 40% tween 80 sebagai surfaktan, 3% etanol 96 sebagai kosurfaktan, 10% propilenglikol dan 15% gliserin sebagai kosolven, 0,1% BHT sebagai antioksidan, 0,25% asam sitrat sebagai pengasam, 0,3% nipagin dan 0,05% nipasol sebagai pengawet dan 1% natrium diklofenak sebagai model obat.

b. Percobaan utama.

Percobaan utama bertujuan untuk mendapatkan formula terbaik yang dapat menghasilkan mikroemulsi yang jernih dan stabil. Terdapat dua formula yaitu formula A yang menggunakan minyak zaitun dan formula B yang menggunakan isopropil miristat sebagai fase minyak. Formula A menghasilkan mikroemulsi berwarna kuning dan jernih, sedangkan formula B menghasilkan mikroemulsi yang berwarna kuning muda dan jernih. Gambar mikroemulsi formula A dan B pada minggu ke-0 dapat dilihat pada Gambar 5,6,7 dan Tabel 3,4,5, dan 6.

## 2. Pengukuran Tegangan Permukaan Isopropil miristat dan Minyak Zaitun dan Tegangan Antarmuka Isopropil miristat-air dan Minyak zaitun-air.

Tegangan permukaan diukur dengan Tensiometer *Du Nouy*. Dari hasil perhitungan didapatkan tegangan permukaan isopropil miristat adalah 34,52 dyne/cm dan tegangan permukaan minyak zaitun adalah 38,01 dyne/cm, sedangkan tegangan antarmuka isopropil miristat-air adalah 26,73 dyne/cm dan tegangan antarmuka minyak zaitun-air adalah 14,46 dyne/cm. Perhitungan selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 1 dan 2.

## 3. Evaluasi mikroemulsi.

### a. Pengukuran Tegangan Antarmuka Mikroemulsi

Tegangan antarmuka formula A yang menggunakan minyak zaitun sebagai fase minyak pada minggu ke-0, 2, 4, 6, dan 8 berturut-turut adalah 16,68 dyne/cm, 16,46 dyne/cm, 16,56 dyne/cm, 16,96 dyne/cm dan 6,36 dyne/cm.

Tegangan antarmuka formula B yang menggunakan isopropil miristat sebagai fase minyak pada minggu ke-0, 2, 4, 6, dan 8 berturut-turut adalah 10,85 dyne/cm, 11,47 dyne/cm, 11,54 dyne/cm, 10,35 dyne/cm, dan 10,75 dyne/cm. Hasil lengkap dapat dilihat pada Tabel 7.

### b. Pengukuran Bobot Jenis Mikroemulsi.

Bobot jenis mikroemulsi diukur dengan piknometer. Bobot piknometer kosong adalah 13,6345 gram. Bobot piknometer yang berisi air adalah 24,2198 gram. Bobot piknometer yang berisi formula A adalah

25,0167 gram dan yang berisi formula B adalah 24,9940 gram. Dari perhitungan didapat bobot jenis mikroemulsi formula A sebesar 1,075 g/ml dan formula B sebesar 1,073 g/ml.

c. Pengukuran pH

pH mikroemulsi diukur setiap 2 minggu sekali selama 12 minggu. Pengukuran pH diukur pada mikroemulsi yang disimpan pada suhu  $4\pm 2^\circ$  C,  $28\pm 2^\circ$  C, dan  $40\pm 2^\circ$  C. Pada suhu  $4\pm 2^\circ$  C,  $28\pm 2^\circ$  C, dan  $40\pm 2^\circ$  C terjadi perubahan nilai pH yang tidak terlalu besar. Hasil pengukuran dan perubahan pH dapat dilihat pada Tabel 8 dan Gambar 8.

d. Uji Sentrifugasi.

Mikroemulsi disentrifugasi pada kecepatan 3800 rpm selama 5 jam pada minggu ke-0. Setelah uji sentrifugasi, kedua formula mikroemulsi tetap stabil, tidak terjadi pemisahan fase dan jernih. Gambar mikroemulsi formula A dan B setelah sentrifugasi dapat dilihat pada Gambar 9.

e. Uji Kestabilan Fisik Mikroemulsi

1) Pada suhu kamar ( $28\pm 2^\circ$  C)

Pada minggu ke-0 formula A tampak jernih, berwarna kuning dan berbau khas. Setelah 8 minggu sediaan masih tetap jernih, berwarna kuning dan berbau khas. Pada minggu ke-10 terjadi perubahan bau, mikroemulsi menjadi berbau tengik.

Formula B yang disimpan pada suhu kamar selama 12 minggu tidak mengalami perubahan yang besar, tetap jernih, bau dan warna tidak mengalami perubahan jika dibandingkan dengan mikroemulsi pada

minggu ke-0. Gambar mikroemulsi formula A dan B yang disimpan pada suhu  $28 \pm 2^\circ \text{C}$  minggu ke-12 dapat dilihat pada Gambar 5.

#### 2) Pada suhu hangat ( $40 \pm 2^\circ \text{C}$ )

Pada minggu ke-0 sampai minggu ke-8 formula A tetap jernih dan bau tidak berubah, tetapi warna sediaan menjadi kuning lebih muda dibanding dengan minggu ke-0. Pada minggu ke-10 sediaan mikroemulsi berubah menjadi berbau tengik, warna menjadi lebih muda, tetapi sediaan tetap jernih. Setelah penyimpanan selama 12 minggu pada suhu  $40 \pm 2^\circ \text{C}$ , warna dari formula B menjadi kuning lebih muda dibanding minggu ke-0 tetapi tetap jernih dan bau tidak berubah. Gambar mikroemulsi pada penyimpanan suhu  $40 \pm 2^\circ \text{C}$  minggu ke-12 dapat dilihat pada Gambar 6.

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

Pada minggu ke-8 sampai minggu ke-12, formula A menjadi keruh, kental dan membeku. Jika ditempatkan kembali pada suhu kamar, mikroemulsi formula A akan menjadi jernih kembali. Pada minggu ke-12 formula B tetap jernih dan stabil. Gambar mikroemulsi formula A dan B pada penyimpanan suhu  $4 \pm 2^\circ \text{C}$  minggu ke-12 dapat dilihat pada Gambar 7.

#### 4) *Cycling test*

Setelah melewati 8 siklus, kedua mikroemulsi tetap jernih, berwarna kuning dan berbau khas. Gambar mikroemulsi formula A dan B setelah *cycling test* dapat dilihat pada Gambar 10.

#### f. Pengukuran Ukuran Partikel Mikroemulsi

Mikroemulsi diukur dengan menggunakan alat Zetasizer Nano S (Malvern). Mikroemulsi yang diukur adalah sediaan pada minggu ke-0. Formula A berukuran 4,688 nm sedangkan formula B berukuran 12,11 nm.

#### g. Uji Viskositas

Pengukuran viskositas mikroemulsi menggunakan Viskometer Brookfield pada suhu kamar ( $28 \pm 2^\circ \text{C}$ ). Baik formula A maupun formula B keduanya mengalami penurunan viskositas. Formula A mengalami penurunan dari 1450 cps menjadi 1200 cps, sedangkan formula B mengalami penurunan dari 1800 cps menjadi 1600 cps.

Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 9,10,11 dan 12. Rheogram mikroemulsi formula A dan B pada penyimpanan suhu  $28 \pm 2^\circ \text{C}$  minggu ke-0 dan minggu ke-12 dapat dilihat pada Gambar 11 dan 12.

#### h. Uji Penetrasi *In Vitro*

##### 1) Pembuatan kurva serapan natrium diklofenak

Spektrum serapan natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 dapat dilihat pada Gambar 13 dengan  $\alpha$  maksimum 275,5 nm.

##### 2) Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak

Pada pembuatan kurva kalibrasi ini digunakan dapar fosfat pH 7,4. Data kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 dapat dilihat pada Tabel 13 dan Gambar 14.

Persamaan garis yang dihasilkan :

$$y = 0,0008 + 0,0315 x$$

$$r = 0,9999$$

### 3) Uji penetrasi

Jumlah natrium diklofenak dalam formula A yang berpenetrasi sampai jam ke-8 adalah  $1097,69 \pm 10,57 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (24,90 %), sedangkan dalam formula B adalah  $811,97 \pm 12,64 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (18,42 %). Fluks natrium diklofenak dalam formula A adalah  $137,24 \pm 1,32 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$  dan formula B adalah  $101,51 \pm 1,48 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$ . Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 14, 15 dan 16.

## B. PEMBAHASAN

### 1. Pembuatan Mikroemulsi Menggunakan Fase Minyak Isopropil Miristat dan Minyak Zaitun dengan Natrium Diklofenak Sebagai Model Obat.

#### a. Percobaan Pendahuluan

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

Mikroemulsi yang dibentuk adalah tipe minyak dalam air, dimana minyak sebagai fase dalam dan air sebagai fase luar. Mikroemulsi terdiri dari fase minyak, air, surfaktan dan kosurfaktan. Dalam proses pembuatannya, bahan-bahan yang bersifat hidrofob dilarutkan dalam fase minyak sedangkan bahan-bahan yang bersifat hidrofil dilarutkan dalam fase air. Kemudian fase minyak didispersikan ke dalam fase air menjadi campuran yang jernih pada kondisi tertentu (10).

Mikroemulsi dibuat dengan pengadukan untuk meningkatkan kecepatan homogenisasi bahan yang ada sehingga dihasilkan produk akhir yang homogen, selain itu pengadukan juga menghasilkan ukuran partikel yang kecil dan homogen. 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 menjadi lebih besar dan terbentuk mikroemulsi yang keruh. Pengadukan yang terlalu cepat akan menghasilkan busa yang banyak, karena lebih banyak udara yang terperangkap di dalamnya. Sedangkan jika terlalu lambat maka bahan-bahan sulit homogen (30).

Lamanya pengadukan juga mempengaruhi hasil akhir mikroemulsi. Jika pengadukan terlalu singkat, mikroemulsi belum terbentuk. 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, udara tersebut akan naik ke atas dan membentuk busa (30).

Kondisi lain yang perlu diperhatikan dalam pembuatan mikroemulsi adalah temperatur terutama jika menggunakan surfaktan nonionik. Peningkatan suhu akan menyebabkan hidrolisis bagian non polar dari surfaktan, menghasilkan asam lemak yang akan menjadi bagian fase minyak dan mengubah karakteristik sistem emulsi (30).

Selain kondisi, komposisi bahan juga mempengaruhi hasil akhir mikroemulsi. Pada umumnya, mikroemulsi terdiri dari fase minyak, air,

surfaktan dan kosurfaktan. Pada percobaan ini, fase minyak yang digunakan adalah minyak zaitun dan isopropil miristat. Konsentrasi fase minyak yang digunakan adalah 3%. Semakin sedikit jumlah fase minyak yang digunakan, mikroemulsi akan semakin mudah terbentuk karena fase minyak yang akan disolubilisasi oleh misel semakin sedikit (31).

Mikroemulsi membutuhkan surfaktan dengan jumlah yang lebih banyak dibandingkan emulsi biasa untuk membentuk lapisan tunggal pada permukaan fase minyak dan air, selain itu juga mempengaruhi proses solubilisasi (30). Penggunaan tween 80 divariasikan antara 20, 30, 35 dan 40%. Pada penggunaan tween 80 sebesar 20 dan 30%, dihasilkan mikroemulsi yang memisah menjadi 2 lapisan. Hal ini dikarenakan 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 yang mencegah bergabungnya tetesan minyak (30). Pada saat konsentrasi tween 80 diturunkan menjadi 35%, dihasilkan mikroemulsi yang keruh.

Penambahan kosurfaktan dimaksudkan untuk membantu surfaktan mengurangi tegangan antarmuka antara minyak dan air (32,33). Kosurfaktan yang digunakan adalah etanol 96% sebesar 3%. Penggunaan alkohol yang terlalu besar akan menyebabkan air berikatan dengan alkohol dibanding dengan bagian polar dari surfaktan sehingga dapat

merusak kestabilan mikroemulsi, selain itu alkohol dapat menyebabkan iritasi.

Dalam formulasi juga digunakan propilenglikol dan gliserin sebagai kosolven. Kosolven dapat mengurangi tegangan antarmuka dan menstabilkan lapisan yang terbentuk diantara dua fase (32).

Pada formulasi juga ditambahkan zat pengawet, hal ini dikarenakan mikroemulsi terdiri dari fase air dan minyak yang merupakan media pertumbuhan bakteri. Sehingga digunakan metil paraben dan propil paraben untuk melindungi sediaan dari kontaminasi mikroba. Secara umum paraben lebih efektif melawan ragi dan kapang dibandingkan melawan bakteri dan lebih efektif melawan bakteri gram positif dibandingkan bakteri gram negatif. Aktifitas paraben akan meningkat dengan bertambah panjangnya gugus alkil, namun kelarutannya juga akan berkurang. Masalah pada efektifitas dan kelarutan dapat diatasi dengan mengkombinasikan 2 atau lebih paraben pada formulasi (5). Selain itu, efektifitas antimikroba paraben berkurang dengan adanya Tween 80 karena terbentuknya misel, sehingga konsentrasi dari metil dan propil ditingkatkan (30). Selain zat pengawet, pada formulasi juga ditambahkan BHT sebagai antioksidan untuk mencegah reaksi oksidasi pada mikroemulsi.

Kulit mempunyai rentang pH dari 4,5-6,5. Oleh karena itu, sediaan harus berada dalam rentang pH tersebut. Jika pH terlalu asam atau basa maka akan merusak mantel kulit sebagai pelindung pertama kulit. Pada formulasi ini ditambahkan asam sitrat untuk membentuk pH sediaan

menjadi asam dengan konsentrasi sebesar 0,25%, hal ini dikarenakan mikroemulsi mengandung natrium diklofenak yang menyebabkan pH mikroemulsi menjadi 7.

b. Percobaan utama.

Dihasilkan mikroemulsi yang berwarna kuning dan jernih, pada penggunaan tween 80 sebesar 40%. Mikroemulsi terbentuk karena konsentrasi surfaktan telah mencapai Konsentrasi Misel Kritis.

c. Pengukuran Tegangan Permukaan Isopropil Miristat dan Minyak Zaitun dan Tegangan Antarmuka Isopropil Miristat-Air dan Minyak Zaitun-Air.

Tegangan antarmuka adalah gaya persatuan panjang yang terdapat pada antarmuka dua fase cair yang tidak bercampur. Bila dua cairan bercampur sempurna, tidak ada tegangan antarmuka yang terjadi (22). Pengukuran tegangan antarmuka dilakukan dengan menggunakan alat Tensiometer *DU Nouy*.

Dengan mengetahui tegangan permukaan minyak zaitun, air, dan tegangan antarmuka minyak zaitun-air, koefisien sebar (S) minyak zaitun diatas air dapat diketahui. Koefisien sebar adalah angka yang menunjukkan kerja yang dilakukan minyak untuk menyebar diatas permukaan air.

Dari hasil perhitungan diketahui bahwa koefisien sebar (S) minyak zaitun diatas air adalah 18,24, hal ini menunjukkan bahwa minyak akan menyebar diatas permukaan air. Perhitungan selengkapnya dapat dilihat

pada lampiran 1. Minyak akan menyebar diatas permukaan air karena minyak mengandung gugus polar seperti  $-\text{COOH}$  atau  $-\text{OH}$ .

d. Evaluasi mikroemulsi

Pengukuran tegangan antarmuka mikroemulsi bertujuan untuk mengetahui tegangan antarmuka akhir sistem dispersi minyak dan air (34). Tegangan antarmuka mikroemulsi diamati selama 8 minggu dengan pengukuran setiap 2 minggu sekali. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 3.

Fluktuasi nilai tegangan antarmuka mikroemulsi selama 8 minggu tidak terlalu besar. hal ini membuktikan bahwa surfaktan yang digunakan mampu menurunkan tegangan antarmuka dan membantu pembentukan mikroemulsi. Akibatnya minyak dapat terdispersi didalam air (31).

Bobot jenis adalah perbandingan bobot zat terhadap air volume sama yang ditimbang di udara pada suhu yang sama (35). Hasil pengukuran Bobot Jenis menunjukkan bahwa bobot jenis formula A yang mengandung minyak zaitun sebagai fase minyak lebih besar dibandingkan formula B yang mengandung isopropil miristat karena bobot jenis minyak zaitun lebih besar daripada isopropil miristat.

Hasil pengukuran pH memperlihatkan fluktuasi penurunan pH yang tidak terlalu besar, hal ini dapat terjadi karena adanya asam sitrat sebagai pengasam dalam formula sehingga menjaga pH tetap stabil. Penyebab terjadinya penurunan pH sediaan dapat terjadi karena mikroemulsi mengandung fase minyak dan air yang rentan terhadap adanya kontaminasi mikroba seperti bakteri, dimana pada proses metabolisme

dari bakteri akan menghasilkan produk yang bersifat asam sehingga membuat pH sediaan turun (36).

Uji sentrifugasi digunakan untuk memberikan informasi yang mengenai kemungkinan terjadinya pemisahan fase. Uji ini diperlukan untuk mengetahui efek guncangan pada saat transport produk terhadap tampilan fisik produk.

Sediaan mikroemulsi yang disentrifugasi pada kecepatan 3800 rpm selama 5 jam pada suhu kamar tetap jernih dan tidak menunjukkan adanya pemisahan fase. Hal ini membuktikan bahwa lapisan surfaktan cukup kuat untuk melindungi tetesan minyak.

Pada penyimpanan suhu kamar ( $28\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) pada minggu ke-0, formula A tampak jernih, berwarna kuning dan tidak berbau. Tetapi pada minggu ke-10, formula A menjadi berbau tengik. Tidak terjadi perubahan warna dan kejernihan. Hal ini merupakan gejala awal ketidakstabilan mikroemulsi, minyak yang terdapat dalam mikroemulsi mengalami oksidasi yang ditandai dengan bau tengik. Walaupun minyak zaitun sendiri mengandung polifenol sebagai antioksidan dan dalam formula terdapat BHT sebagai antioksidan, tetapi jumlahnya tidak mencukupi untuk melindungi sediaan dari oksidasi, sehingga perlu ditambahkan antioksidan (37).

Pada formula B, mikroemulsi tidak menunjukkan perubahan yang berarti. Mikroemulsi tetap jernih dan tidak mengalami perubahan bau. Hal ini membuktikan formula B stabil pada penyimpanan temperatur kamar selama 12 minggu.

Penyimpanan pada suhu hangat ( $40\pm 2^\circ\text{C}$ ) pada minggu ke-2 sampai minggu ke-8, tidak tampak adanya perubahan dalam formula A. Pada minggu ke-10 terjadi perubahan warna sediaan menjadi lebih muda dan tercium bau tengik. Hal ini terjadi karena minyak zaitun yang terdapat pada formula mengalami oksidasi. Setelah 10 minggu formula B tetap jernih, tetapi warnanya menjadi lebih muda dibanding dengan minggu ke-0.

Setelah penyimpanan selama 8 minggu pada suhu dingin ( $4\pm 2^\circ\text{C}$ ) formula A tampak kental dan membeku, tetapi bila sediaan dipindahkan dalam suhu kamar maka sediaan akan mencair dan menjadi jernih kembali. Minyak zaitun merupakan campuran kompleks minyak dan lemak yang akan membentuk kristal seperti jarum pada suhu rendah (37). Setelah penyimpanan selama 12 minggu dalam temperatur rendah, formula B tetap stabil dan tidak mengalami perubahan.

*Cycling test* digunakan untuk melihat kestabilan pada sediaan selama 8 siklus. Siklus *cycling test* mendekati kondisi penyimpanan realistis. Reaksi yang terjadi bersifat reversibel atau sebaliknya. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa sediaan dapat melewati 8 siklus dengan baik, tetap jernih dan tidak menunjukkan adanya pemisahan fase. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan sifat yang terjadi jika sediaan disimpan pada suhu tinggi atau rendah bersifat reversibel (34).

Ukuran partikel mikroemulsi diukur dengan menggunakan alat Zetasizer nano S (Malvern). Ukuran partikel diukur dengan menggunakan kuvet disposable. Mikroemulsi yang diukur adalah sediaan yang dibuat

pada minggu ke-0. Dari hasil pengukuran, ukuran partikel formula A adalah 4,688 nm dan ukuran partikel formula B adalah 12,11 nm. Mikroemulsi adalah dispersi yang memiliki ukuran partikel 5-140 nm, hal ini menunjukkan bahwa sediaan yang dibentuk adalah mikroemulsi.

Viskositas adalah ukuran tahanan suatu cairan untuk mengalir, makin besar tahanan suatu zat cair untuk mengalir, makin besar pula viskositasnya. Bila dilihat dari kurva laju alir yang dihasilkan selama penyimpanan, mikroemulsi cenderung menunjukkan aliran yang mendekati aliran newton. Hal ini dikarenakan mikroemulsi mengandung ukuran partikel yang sangat kecil seperti larutan tunggal (34).

Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi selama 12 minggu dengan menggunakan viskometer Brookfield menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi mengalami penurunan viskositas dari minggu ke-0 ke minggu ke-12. Penurunan viskositas disebabkan karena adanya alkohol sebagai kosurfaktan dalam formula. Alkohol akan berpartisipasi pada permukaan droplet dan fase kontinu sehingga menyebabkan ketidak-seimbangan fase dari mikroemulsi (38).

Secara *in vivo* maupun *in vitro*, uji penetrasi merupakan salah satu metode untuk mempelajari absorpsi percutan. Dalam penelitian ini, dilakukan uji penetrasi secara *in vitro* dengan menggunakan sel difusi Franz untuk mengetahui jumlah natrium diklofenak yang terpenetrasi. Membran yang digunakan yaitu kulit bagian abdomen tikus strain Spague-Dowley karena sistem tubuh tikus sudah lengkap menyerupai sistem

tubuh manusia. Uji penetrasi *in vitro* dilakukan selama 8 jam karena umumnya sediaan topikal digunakan selama 8 jam.

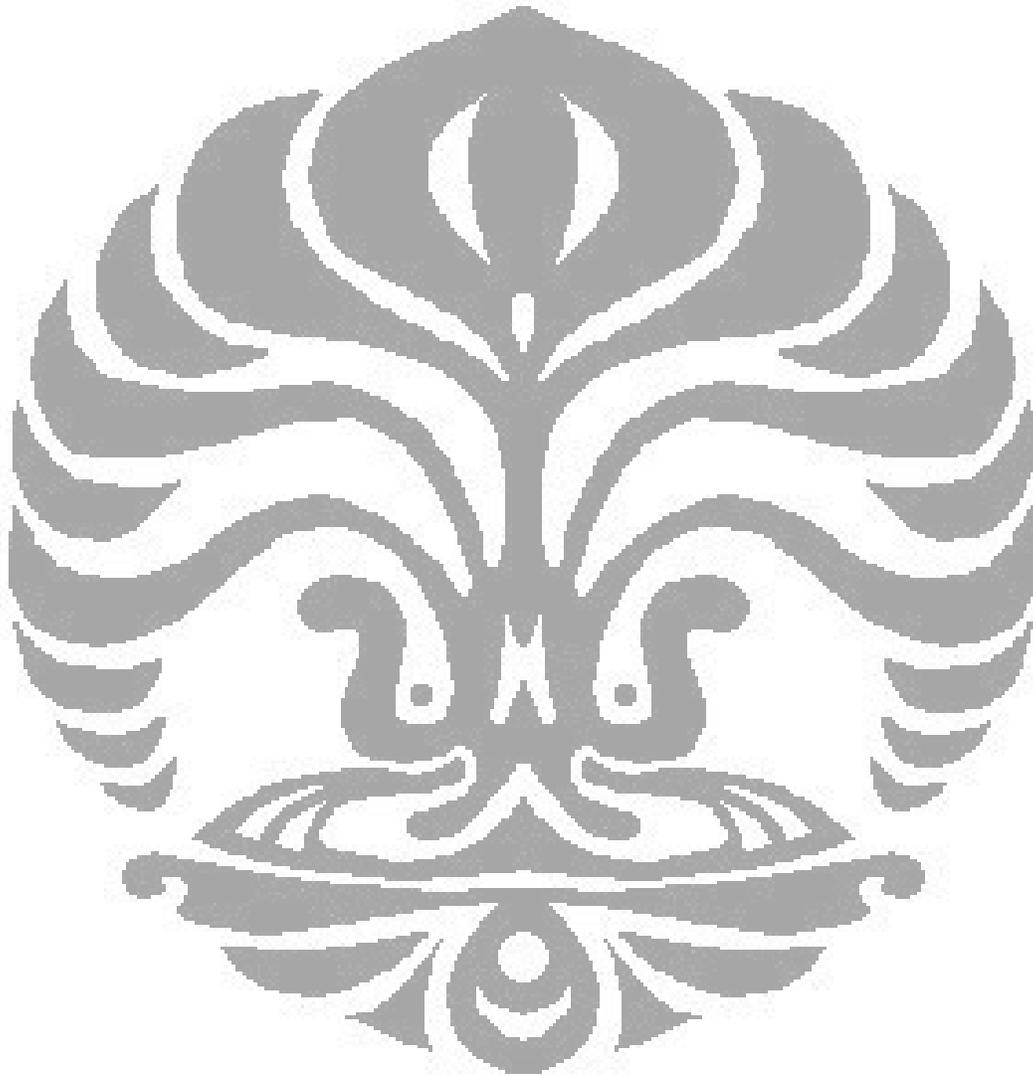
Cairan yang terdapat dalam kompartemen penerima adalah dapar fosfat pH 7,4 yang menggambarkan sistem aliran darah dibawah kulit. Air dialirkan dari termostat masuk ke dalam *water jacket* sel difusi untuk menjaga suhu 37° C, yang merupakan suhu tubuh manusia. Pengadukan pada kompartemen penerima berfungsi untuk mempermudah kelarutan zat terpenetrasi.

Hasil uji penetrasi menunjukkan bahwa jumlah natrium diklofenak yang berpenetrasi lebih besar pada formula A yang mengandung minyak zaitun dari formula B yang mengandung isopropil miristat. Hal ini disebabkan isopropil miristat merupakan gliserida yang hanya mengandung asam lemak yaitu asam miristat sehingga kurang efektif sebagai peningkat penetrasi. Sedangkan minyak zaitun merupakan trigliserida yang mengandung asam-asam lemak seperti asam oleat, asam linoleat, dan asam linolenat, juga mengandung vitamin E yang berfungsi sebagai peningkat penetrasi (31,37).

Ukuran partikel dari mikroemulsi juga mempengaruhi absorpsi perkutan dari obat. Jika ukuran partikel sangat kecil, jumlah obat yang dapat berinteraksi dengan area pada stratum korneum akan meningkat (39).

Faktor lainnya yang dapat mempengaruhi masuknya bahan obat ke dalam kulit adalah bentuk sediaan obat. Mikroemulsi memiliki fase air sehingga dapat mengubah *polar pathway* dengan cara menghidrasi

stratum korneum, sedangkan fase minyak dari mikroemulsi akan berinteraksi dengan lipid dari stratum korneum sehingga menyebabkan ketidakstabilan dari struktur *bilayer* (39).



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. KESIMPULAN**

Mikroemulsi yang menggunakan isopropil miristat sebagai fase minyak lebih stabil secara fisik dibandingkan yang menggunakan minyak zaitun, tetapi mikroemulsi yang menggunakan minyak zaitun sebagai fase minyak memberikan hasil penetrasi yang lebih baik.

#### **B. SARAN**

Untuk meningkatkan kestabilan mikroemulsi dengan minyak zaitun maka dapat digunakan antioksidan yang memiliki aktivitas yang lebih baik. Dapat dilakukan penelitian selanjutnya untuk meningkatkan kestabilan fisik dan penetrasi mikroemulsi.

## DAFTAR ACUAN

1. Pakpahan, R. 2007. *Formulasi dan Evaluasi Mikroemulsi Ketokonazol dengan Basis Minyak Zaitun*, Skripsi Program Sarjana Farmasi. Sekolah Farmasi ITB. Bandung.
2. Chandra, A. & P.K. Sharma. 2008. *Microemulsion. An Overview*. 9 hlm. [https://www.researchgate.net/MicroemulsionsAn Overview](https://www.researchgate.net/MicroemulsionsAnOverview). Diunduh pada tanggal 12 Mei 2009 pukul 15.30
3. Chandra, A., P.K. Sharma & Irchhiaya. 2009. Microemulsion Based Hydrogel Formulation for Transdermal Delivery of Dexamethasone. *Asian Journal of Pharmaceutics*. Januari – Maret.
4. Youngken, H.W. 1948. *A Textbook of Pharmacognosy*. Sixth Edition. McGraw-Hill Book Company Inc.
5. Wade, A., & P.J. Weller. 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Second Edition. The Pharmaceutical Press. London
6. Wilmana, P.F. 1995. Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-inflamasi Nonsteroid dan Obat Pira *dalam* Ganiswara, Sulistia G (ed)., *Farmakologi dan Terapi*. Gaya Baru. Jakarta: 207-218
7. 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.
8. Trotta, M. 2004. *Colloidal System for Dermal Release of Drugs and for Cosmetic Application*. [www.biopharmanet.eu](http://www.biopharmanet.eu) Diunduh pada tanggal 15 November 2009 pukul 14.00

9. Prince, M.L. 1974. Microemulsion. *Dalam* : Lissant, K.J. (ed) *Emulsion and Emulsion Technology Part I*. Marcel Dekker Inc. New York : 142-143.
10. Ansel, H.C., L.V. Allen, & N.G. Popovich. 1999. *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Sistem*. Seventh Edition. Lippincott Williams and Wilkins. USA :371-373.
11. Buckton, G. 1995. *Interfacial Phenomena in Drug Delivery and Targeting*. Volume 5. Harwood Academic Publishers.
12. Bakan, J.A. 1995. Microemulsion. *Dalam* Swarbrick, J. and J.C. Bolan (eds) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Volume 9. Marcell Dekker Inc. New York : 380, 382, 395-396.
13. Bajpai, M., P.K., Sharma & A. Mittal. 2009. A Study of Oleic Acid Oily Base For The Topical Delivery Of Dexamethasone Microemulsion Formulations. *Asian Journal Of Pharmaceutics*. 208-214.
14. Park, Eun Seok, Yu Cui, Bum-Jin Yun, In-Ja Ko, & Sang Cheol Chi. 2005. Transdermal Delivery of Piroksikam Using Microemulsions. *Archives Of Pharmacal Research*. 28. 243-248.
15. Osborne, D.W., A.J. Ward & K.J. O'neil. 1990. Surfactant Association Colloid as Vehicles. *Dalam* Osborne, D.W., dan A.H. Amann (eds). *Topical Drug Delivery Formulation*. Marcell Dekker Inc. New York : 358.
16. Soewandhi, S.N., A. Rulyaqien & R. Indardini. 2007. Polimorfisme Diklofenak Natrium. *Jurnal Sains teknologi Framasi*.
17. Lund, W. 1994. *The Pharmaceutical Codex Principles and Practice of Pharmaceutics*. Twelfth Edition. The Pharmaceutical Press. London : 835-836.

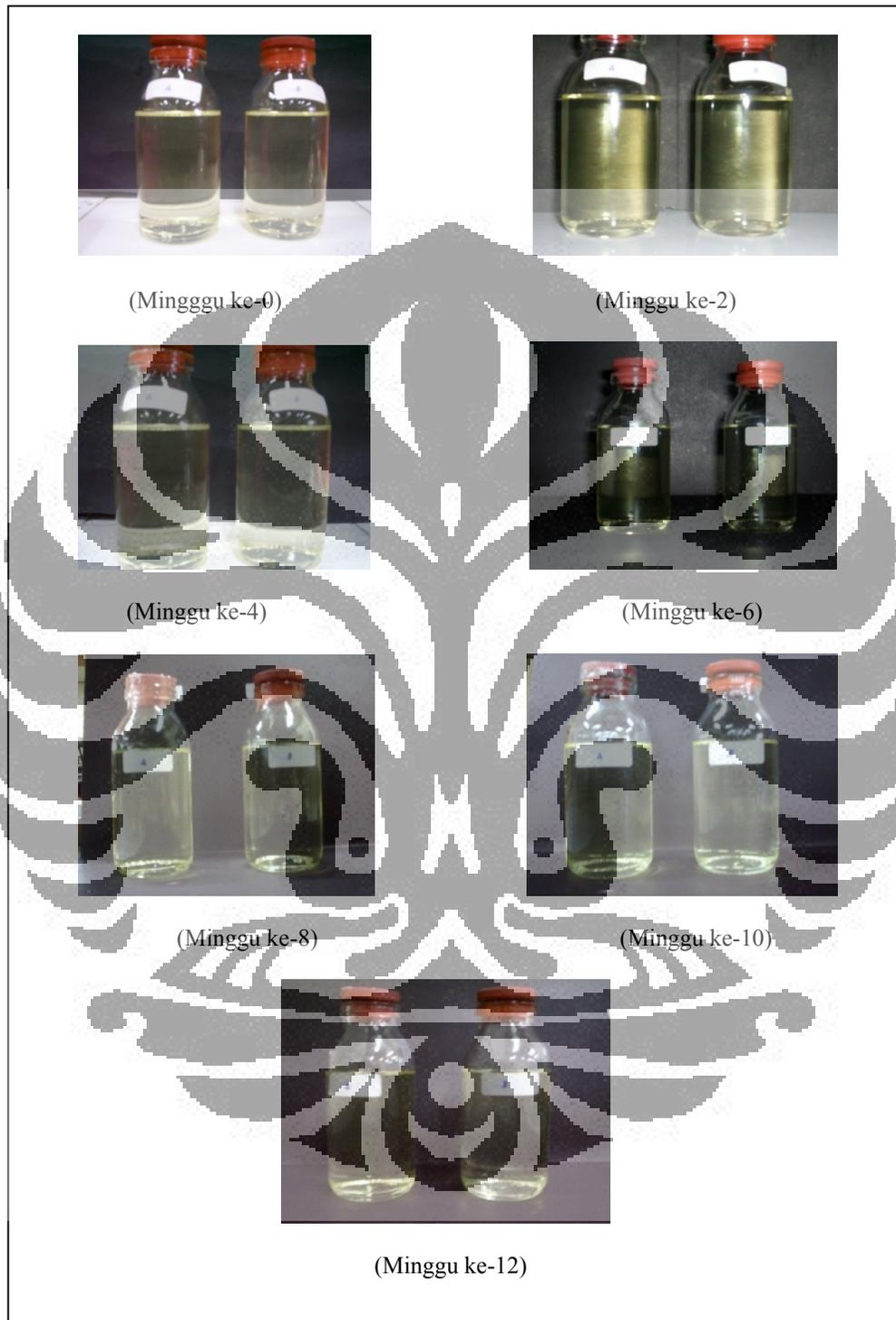
18. Rosen, M.J. 2004. *Surfactant and Interfacial Phenomenon*. Wiley Interscience. A John Wiley and Sons Inc Publication. USA:1-2.
19. Joshita. 2002. *Buku Petunjuk Praktikum Farmasi Fisika*. Depok : jurusan Farmasi FMIPA UI.
20. Klein, K. Tanpa tahun. *Stability Testing...So What's Adequate?*. <http://www.Zenitech.com/document/stability%20testing.pdf>. Diunduh pada tanggal 8 Jan 2009 pukul 16.00.
21. Carstensen, J.T. & C.T. Rhodes. 2000. *Drug Stability Principles and Practices*. Marcell Dekker Inc. New York : 361.
22. 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 : 925, 939, 924-925, 1084-1086
23. Wasiatmadja, S.M. 1997. *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*. UI Press. Jakarta: 291-295
24. Bloom, F. 1994. *Buku Ajar Histologi*. Edisi 12. Penerbit Buku kedokteran EGC. Jakarta.
25. Anonim. Tanpa tahun. *The Subcutaneous Route*. <http://pharamcytimes.wordpress.com/category/pharmaceutical-dosage-forms/> Diunduh pada tanggal 15 November 2009 pukul 15.50.
26. Ranade, V. & M.A. Hollinger. 2004. *Drug Delivery System*. Second Edition. CRC Press. New York : 207-211.
27. Anonim. Tanpa tahun. *Diffusion, Fick's Law and Pharmaceutical Application*. [http://cop.utmem.edu/pharmacy/phsc\\_111/HTML%20Pages/022.html](http://cop.utmem.edu/pharmacy/phsc_111/HTML%20Pages/022.html). Diunduh pada tanggal 15 November 2009 pukul 15.35

28. Anonim. 2000. *Instruction Manual Part # 105654 Surface Tensiomat Model 21*. Cole Parmer. Venon Hills: 9-10
29. Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta :755
30. Rieger, M.M. 1994. Emulsi. *Dalam* : Lachman, L., H.A. Lieberman, & J.L. Kanig. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Terjemahan Siti Suyatmi. UI Press. Jakarta: 51, 293-314.
31. Dewi, M. 2007. *Formulasi Mikroemulsi Topikal Menggunakan Fase Minyak Isopropil Palmitat dan Minyak Kelapa Sawit dengan Natrium Diklofenak Sebagai Model Obat*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI. Depok .
32. Utami, P.M. 2003. *Uji Stabilitas Sediaan Mikroemulsi Menggunakan Hidrolisat Pati (DE 35-40) sebagai stabilizer*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI. Depok.
33. Kantarci, G., H.Y. Karasulu, I. Ozguney & T. Guneri. 2002. Phase Behaviour of Microemulsion Systems Containing Short Chain Alcohol as Co-Surfactant. *Acta Pharmaceutica Turcica*. **44**. 77-85.
34. Patel, M.R. Tanpa tahun. *Microemulsion : as Novel Drug Delivery Vehicles*. [www.pharmainfo.net](http://www.pharmainfo.net). Diunduh pada tanggal 10 September 2009 pukul 11.00
35. Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta : 1050
36. Takruri, A., Anger & B. Claude. 1989. *Preservation of Dispersed System in Pharmaceutical Dosage Form : Disperse Systems Volume 2*. Second Edition. Marcell Dekker Inc. New York.

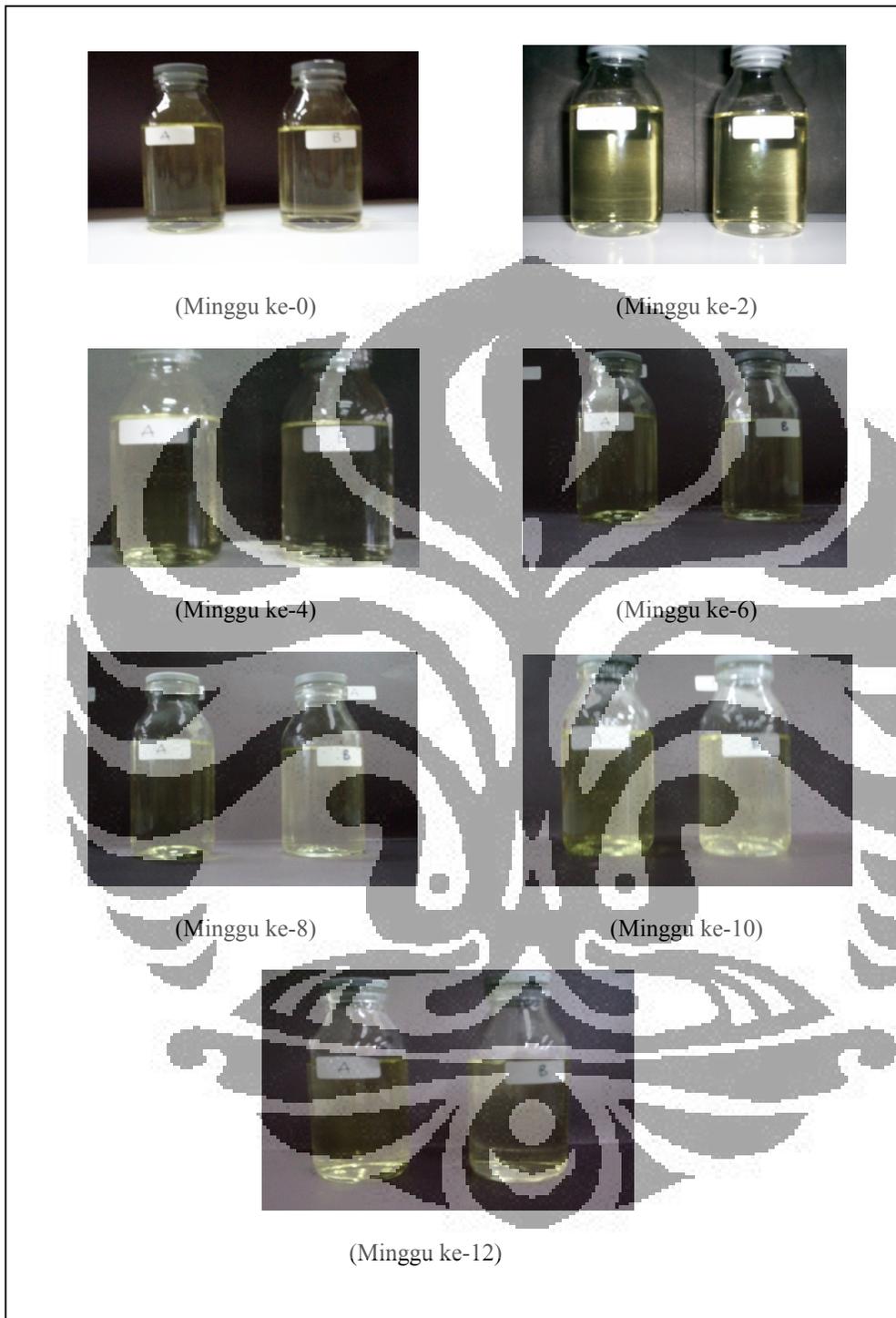
37. Tous, J. & L. Ferguson. 1996. Mediterranean Fruits. *Dalam* J. Janick (ed). *Progress in New Crops*. ASHS Press, Arlington, VA.
38. Miller, CA. & S. Qutububin. 1987. Enhanced Oil Recovery with Microemulsion. *Dalam* Eicke, H.F. & G.D Parfitt (ed)., *Interfacial Phenomena in Apolar Media*. Marcell Dekker. New York : 150.
39. Kweon Jang-Hoon, Sang Cheol Chi, & Eun Seok Park. 2004. Transdermal Delivery of Diclofenac Using Microemulsions. *Archives Pharmacal Researc*. **27**. No 3.



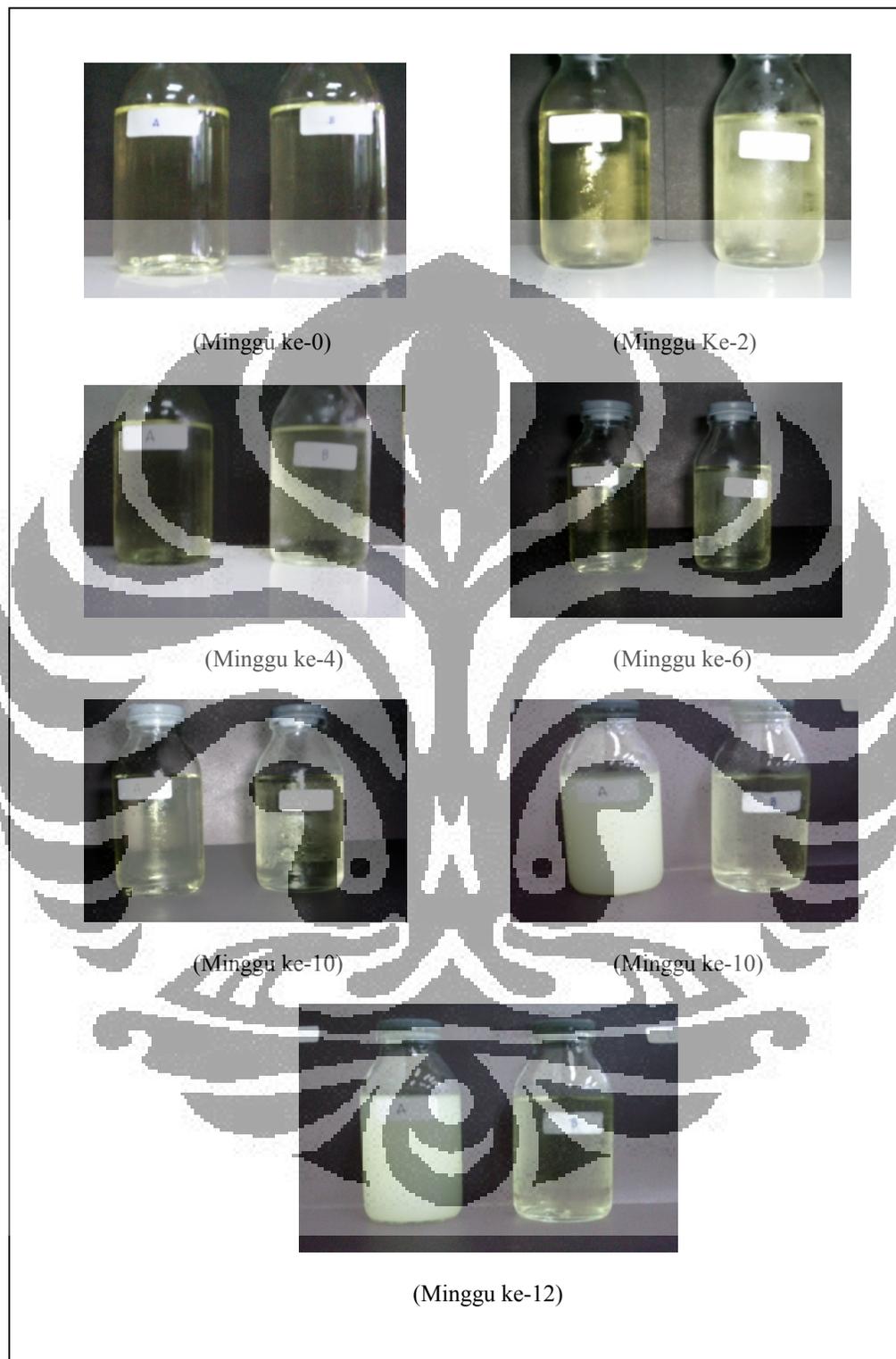




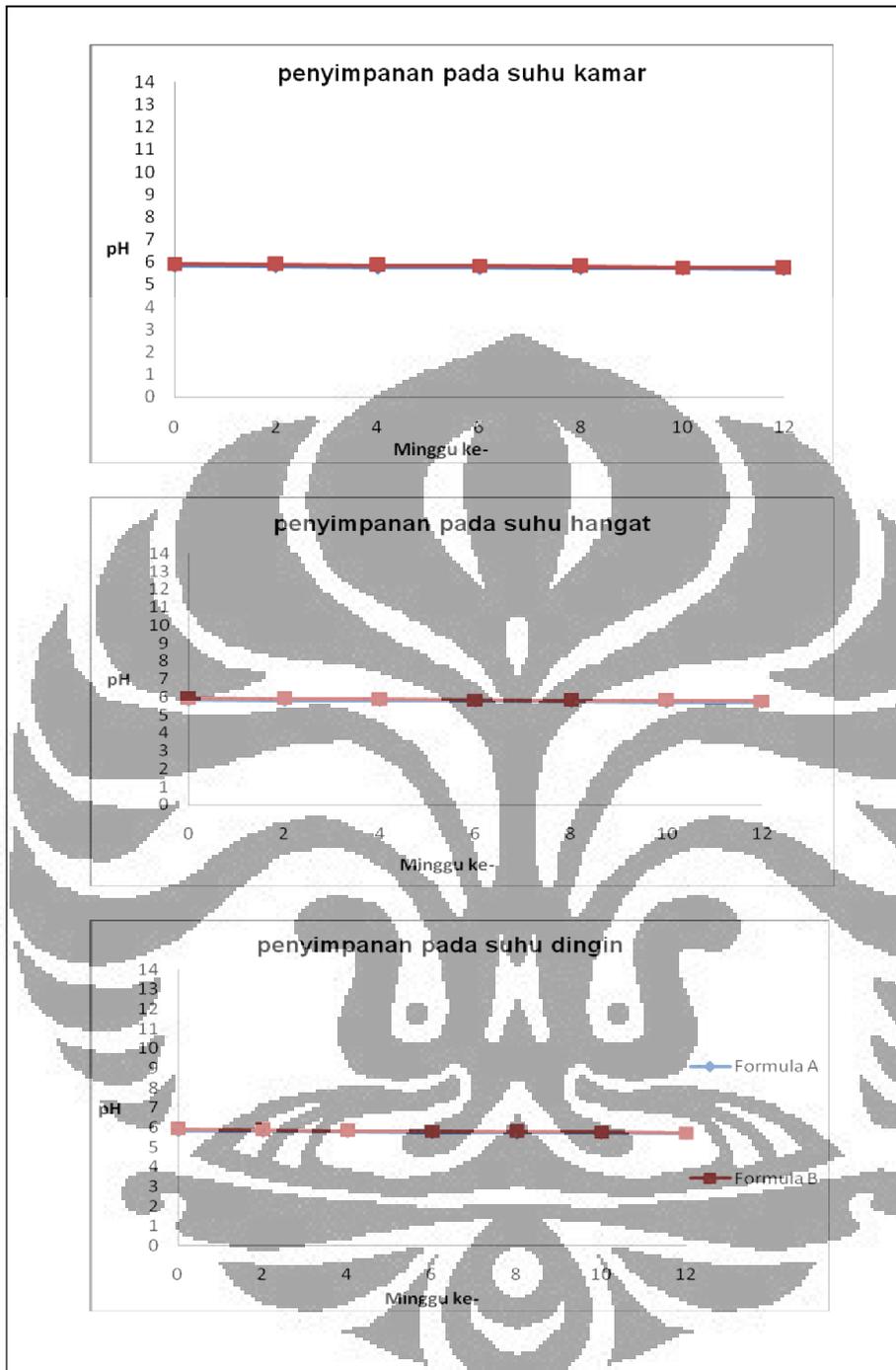
Gambar 5. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada penyimpanan suhu kamar setiap 2 minggu selama 12 minggu.



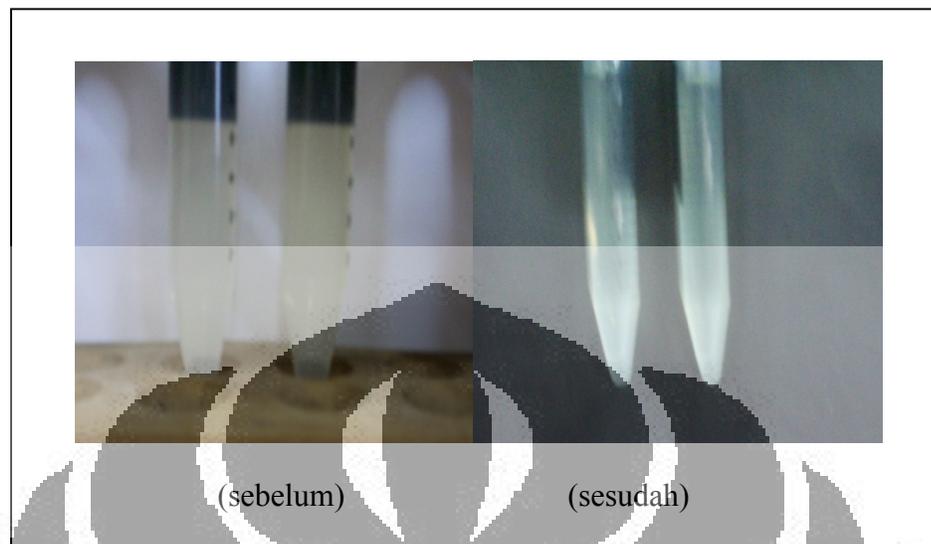
Gambar 6. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada penyimpanan suhu hangat setiap 2 minggu selama 12 minggu.



Gambar 7. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada penyimpanan suhu dingin setiap 2 minggu selama 12 minggu.



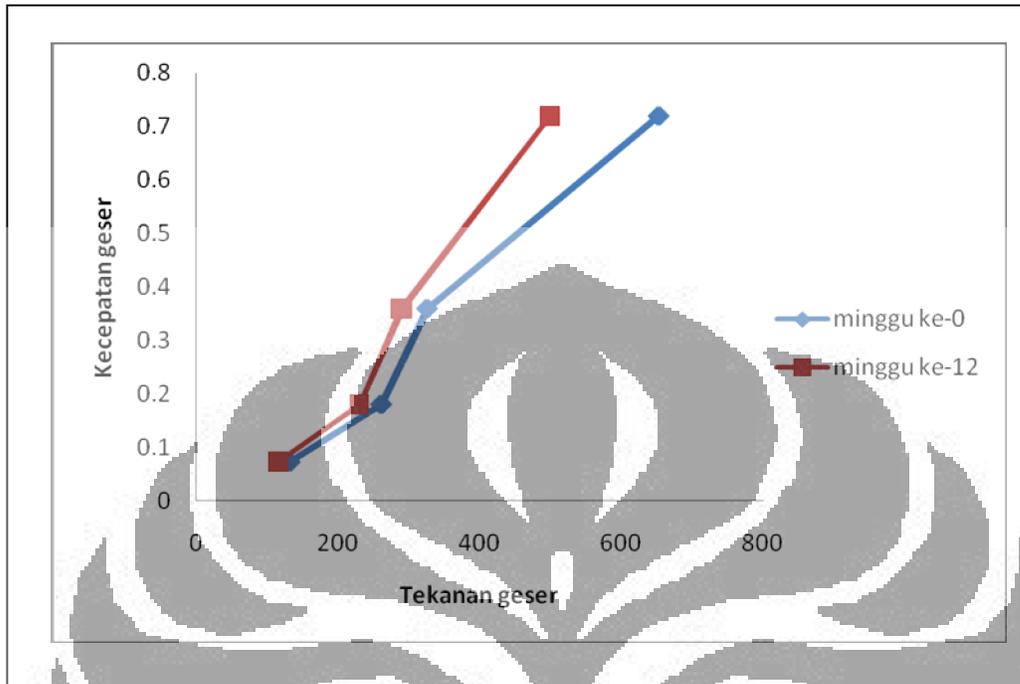
Gambar 8. Grafik hubungan waktu penyimpanan terhadap pH setiap 2 minggu selama penyimpanan 12 minggu.



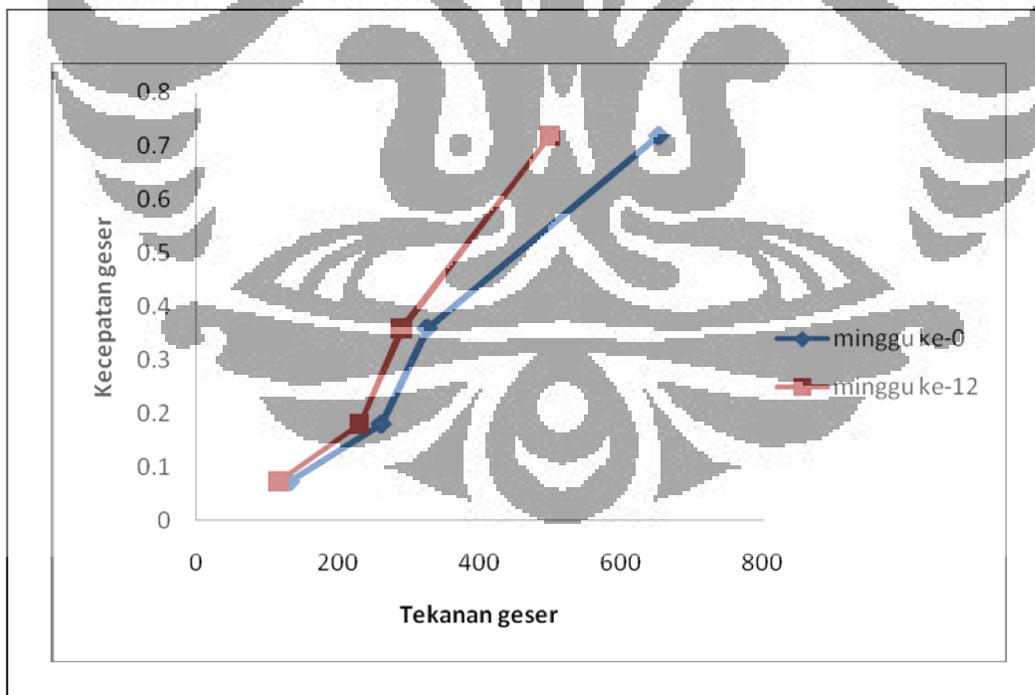
Gambar 9. Foto hasil pengamatan organoleptis sebelum dan sesudah uji mekanik.



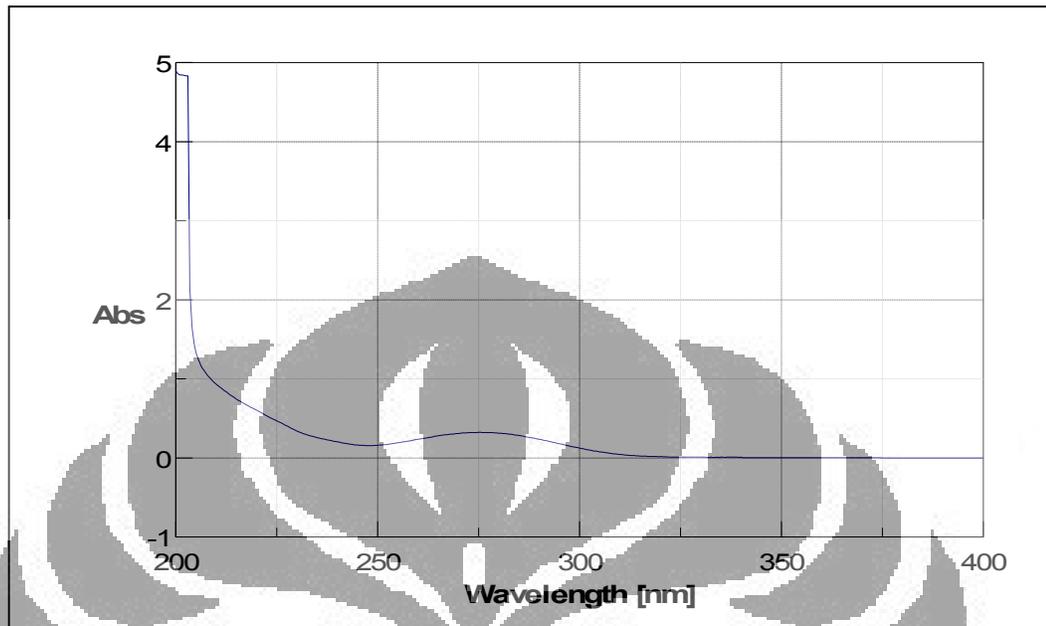
Gambar 10. Foto hasil pengamatan organoleptis sebelum dan sesudah *Cycling test*



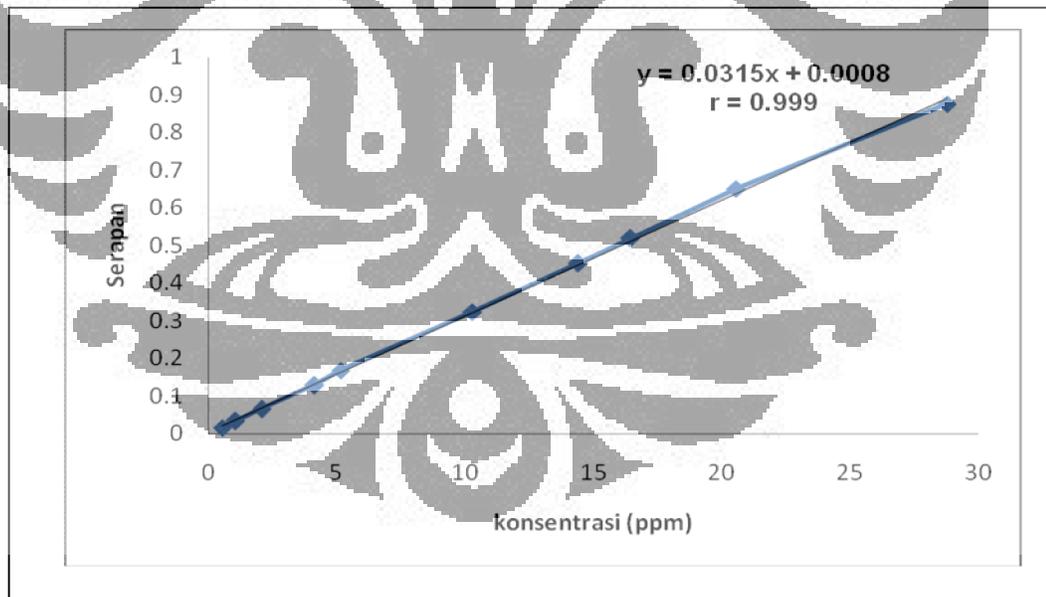
Gambar 11. Kurva laju alir mikroemulsi minyak zaitun



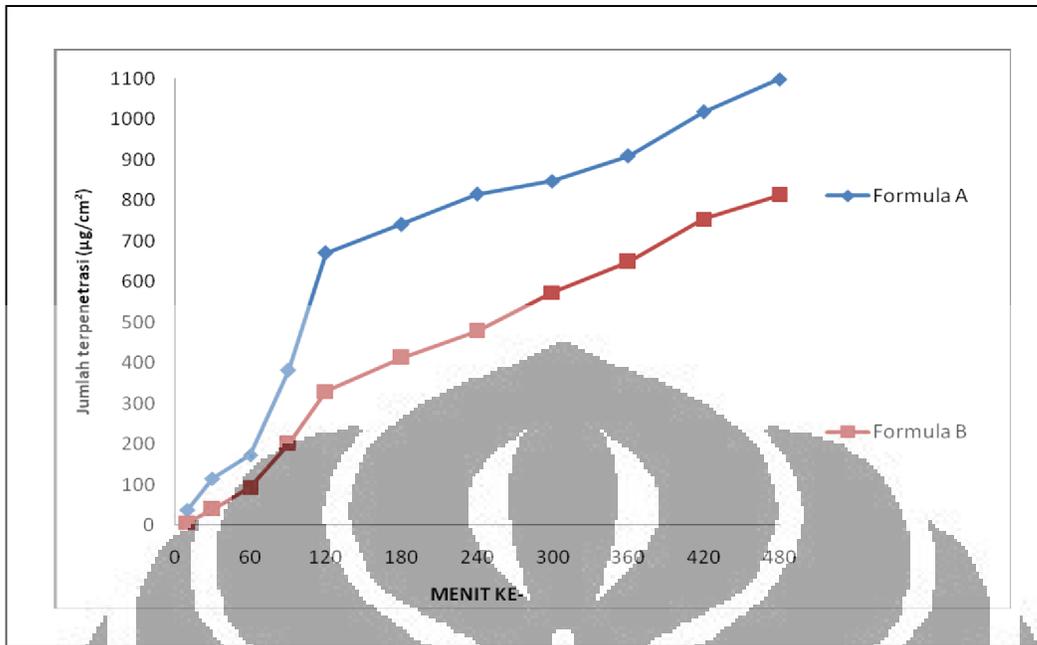
Gambar 12. Kurva laju alir mikroemulsi isopropil miristat



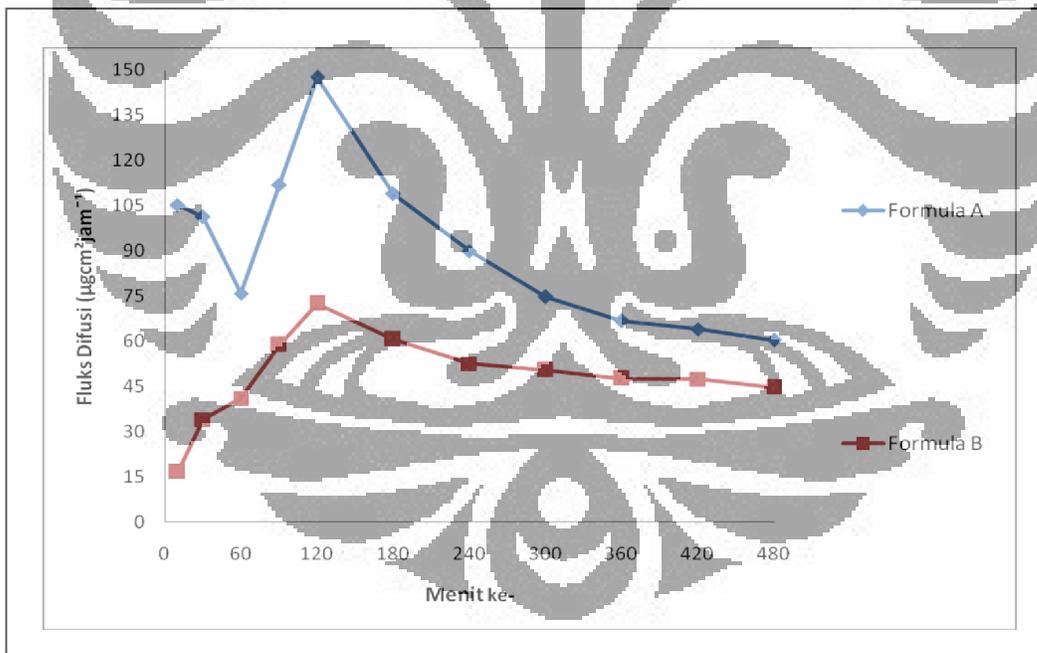
Gambar 13. Kurva serapan natrium diklofenak 10  $\mu\text{g/ml}$  dalam dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 275,5 nm.



Gambar 14. Kurva kalibrasi natrium diklofenak pada  $\lambda$  275,5 nm dalam medium dapar fosfat 7,4



Gambar 15. Grafik jumlah natrium diklofenak terpenetrasi dengan menggunakan sel difusi franz selama 8 jam.



Gambar 16. Grafik fluks difusi natrium diklofenak dengan menggunakan sel difusi franz selama 8 jam.



Tabel 2.  
Hasil uji pendahuluan

<b>Kondisi percobaan</b>	<b>Hasil</b>	
<b>Kecepatan pengadukan (rpm)</b>	500	putih susu
	700	putih susu
	800	putih susu
	900	putih susu
	1000	putih susu
	2500	putih susu
	3000	keruh
	3100	keruh
	3200	keruh
	3300	keruh
	3400	mengandung busa jernih setelah 2 jam
	5000	putih susu menjadi jernih setelah 4 hari
	10000	putih susu
<b>Lama pengadukan (menit)</b>	2	keruh mikroemulsi belum homogen
	3	mengandung busa jernih setelah 2 jam
	5	mengandung busa jernih setelah 4 jam
<b>suhu (°C)</b>	29	jernih
	40	jernih
	50	memisah setelah 2 hari jernih memisah setelah 2 hari

Tabel 3.  
Hasil sediaan mikroemulsi pada minggu ke-0

Sediaan	Warna	Bau	Kejernihan	pH	Bobot Jenis
<b>Formula A</b>	kuning muda	tidak berbau	jernih	5,83	1,075 g/ml
<b>Formula B</b>	kuning muda	tidak berbau	jernih	5,92	1,073 g/ml

Tabel 4.

Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan Mikroemulsi pada suhu kamar ( $28 \pm 2^\circ\text{C}$ ) setiap 2 minggu selama penyimpanan selama 12 minggu.

Minggu ke-	Formula A			Formula B		
	Warna	Bau	Kejernihan	Warna	Bau	Kejernihan
<b>0</b>	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
<b>2</b>	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
<b>4</b>	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
<b>6</b>	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
<b>8</b>	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
<b>10</b>	kuning muda	berbau tengik	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
<b>12</b>	kuning muda	berbau tengik	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih

Tabel 5.

Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan Mikroemulsi pada suhu hangat ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) setiap 2 minggu selama penyimpanan selama 12 minggu.

Minggu ke-	Formula A			Formula B		
	Warna	Bau	Kejernihan	Warna	Bau	Kejernihan
0	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
2	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
4	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
6	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
8	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
10	kuning muda	berbau tengik	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
12	kuning muda	berbau tengik	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih

Tabel 6.

Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan Mikroemulsi pada suhu dingin ( $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) setiap 2 minggu selama penyimpanan selama 12 minggu.

Minggu ke-	Formula A			Formula B		
	Warna	Bau	Kejernihan	Warna	Bau	Kejernihan
0	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
2	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
4	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
6	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
8	kuning muda	tidak berbau	jernih	kuning muda	tidak berbau	jernih
10	putih susu	tidak berbau	keruh	kuning muda	tidak berbau	jernih
12	putih susu	tidak berbau	keruh	kuning muda	tidak berbau	jernih

Tabel 7.

Hasil pengukuran tegangan antarmuka sediaan mikroemulsi pada suhu kamar ( $28\pm 2^\circ\text{C}$ ) setiap 2 minggu selama 8 minggu.

Tegangan Antarmuka minggu ke-	Formula A (dyne/cm)	Formula B (dyne/cm)
0	16,86	10,85
2	16,46	11,47
4	16,56	11,54
6	16,96	10,35
8	16,36	10,75

Tabel 8.

Hasil pengukuran pH sediaan mikroemulsi pada suhu kamar ( $28\pm 2^\circ\text{C}$ ), suhu hangat ( $40\pm 2^\circ\text{C}$ ) dan suhu dingin ( $4\pm 2^\circ\text{C}$ ) setiap 2 minggu selama 12 minggu.

pH minggu ke-	suhu penyimpanan					
	suhu kamar ( $28\pm 2^\circ\text{C}$ )		suhu tinggi ( $40\pm 2^\circ\text{C}$ )		suhu dingin ( $4\pm 2^\circ\text{C}$ )	
	Formula A	Formula B	Formula A	Formula B	Formula A	Formula B
0	5,83	5,92	5,83	5,92	5,83	5,92
2	5,80	5,89	5,78	5,88	5,81	5,90
4	5,75	5,85	5,73	5,83	5,80	5,87
6	5,74	5,83	5,72	5,81	5,78	5,84
8	5,72	5,80	5,70	5,78	5,75	5,82
10	5,70	5,78	5,69	5,76	5,72	5,81
12	5,69	5,74	5,68	5,73	5,71	5,79

Tabel 9.  
 Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi minyak zaitun  
 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 shear (dv/dr) $F/A \times 1/n$
2	18	100	1800	129,366	0,072
5	36	40	1440	258,732	0,180
10	45	20	900	323,415	0,359
20	90,5	10	905	650,423	0,719
20	91	10	910	654,017	0,719
10	45,5	20	910	327,008	0,359
5	36,5	40	1460	262,325	0,180
2	18,5	100	1850	132,959	0,072

Tabel 10.  
 Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi minyak zaitun  
 pada minggu ke-12

Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	faktor koreksi (f)	viskositas $n = dr \times f$	shearing stress (F/A) $dr \times 7,187$	rate of shear (dv/dr) $F/A \times 1/n$
2	16	100	1600	114,992	0,072
5	32	40	1280	229,984	0,180
10	40,5	20	810	291,073	0,359
20	69,5	10	695	499,496	0,719
20	69,5	10	695	499,496	0,719
10	40	20	800	287,480	0,359
5	32	40	1280	229,984	0,180
2	16	100	1600	114,992	0,073

Tabel 11.  
Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi isopropil miristat  
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 shear (dv/dr) $F/A \times 1/n$
2	14,5	100	1450	104,212	0,072
5	29	40	1160	208,423	0,180
10	36,5	20	730	262,326	0,360
20	73,5	10	735	528,245	0,719
20	73,5	10	735	528,245	0,719
10	36,5	20	730	262,326	0,359
5	29,5	40	1180	212,017	0,180
2	14,5	100	1450	104,212	0,072

Tabel 12.  
Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi isopropil miristat  
pada minggu ke-12

Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	faktor koreksi (f)	viskositas $n = dr \times f$	shearing stress $F/A = dr \times$ $7,187$	rate of shear $dv/dr =$ $F/A \times 1/n$
2	12	100	1200	86,244	0,072
5	24	40	960	172,488	0,180
10	30	20	600	215,610	0,359
20	60	10	600	431,220	0,719
20	60	10	600	431,220	0,719
10	30	20	600	215,610	0,359
5	24	40	960	172,488	0,180
2	12	100	1200	86,244	0,072

Tabel 13.  
Data Serapan Natrium Diklofenak dalam medium Dapar Fosfat pH 7,4  
pada  $\lambda$  275,5 nm.

Konsentrasi (ppm)	Serapan
0,514	0,0157
1,028	0,0332
2,056	0,0657
4,112	0,1291
5,140	0,1679
10,280	0,3239
14,392	0,4522
16,448	0,5194
20,560	0,6509

perhitungan menggunakan persamaan regresi linier

$$a = 0,0008$$

$$b = 0,0315$$

$$r = 0,9999$$

persamaan regresi linier :

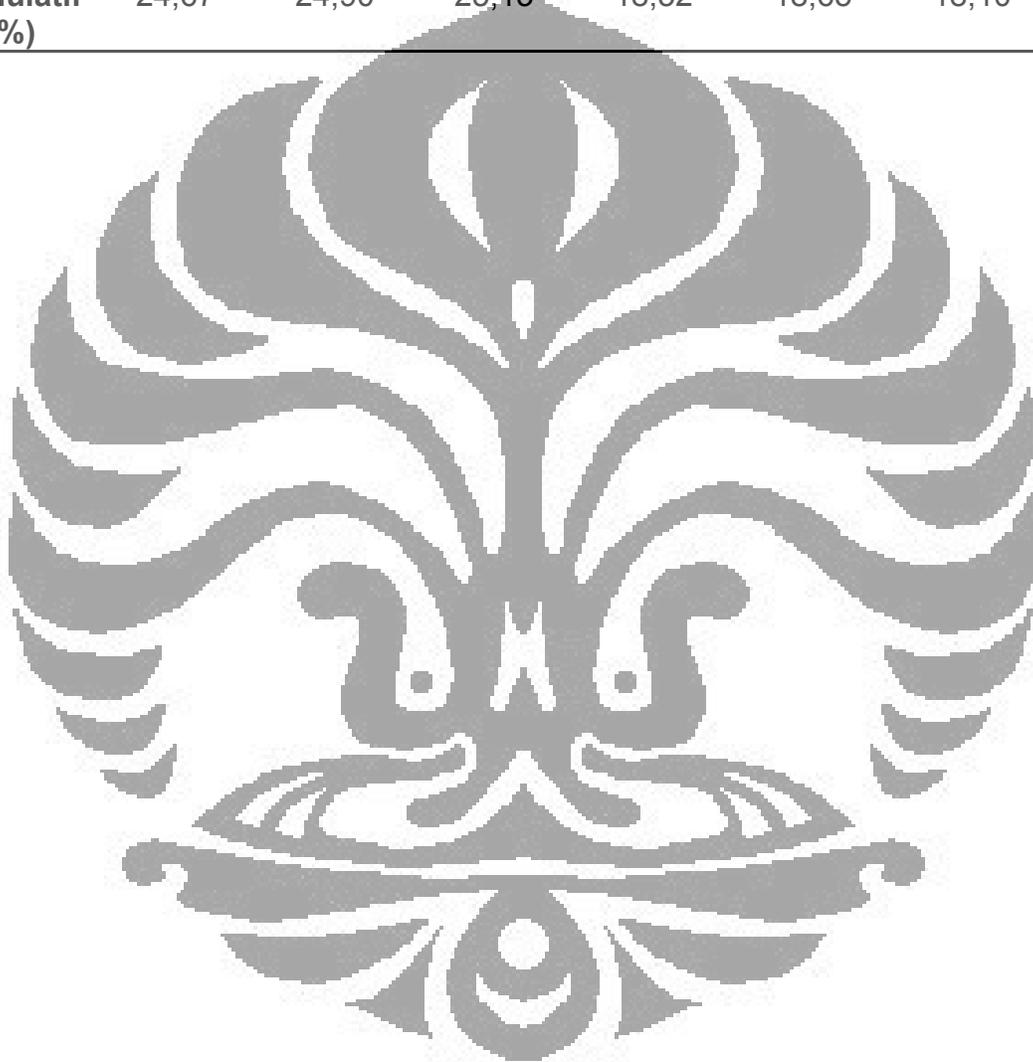
$$y = 0,0008 + 0,0315 x$$

Tabel 14.  
Data Jumlah Natrium Diklofenak yang Terpenetrasi

Menit ke-	Formula A ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			Formula B ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )		
	A1	A2	A3	B1	B2	B3
10	31,43 $\pm$ 3,42	29,93 $\pm$ 3,42	36,47 $\pm$ 3,42	4,52 $\pm$ 1,81	8,04 $\pm$ 1,81	5,53 $\pm$ 1,81
30	117,67 $\pm$ 8,45	120,35 $\pm$ 8,45	104,54 $\pm$ 8,45	35,74 $\pm$ 3,53	28,69 $\pm$ 3,53	31,85 $\pm$ 3,53
60	163,97 $\pm$ 7,61	174,47 $\pm$ 7,61	178,74 $\pm$ 7,61	83,37 $\pm$ 11,22	105,50 $\pm$ 11,22	91,10 $\pm$ 11,22
90	381,59 $\pm$ 7,75	388,83 $\pm$ 7,75	373,33 $\pm$ 9,89	211,75 $\pm$ 11,20	189,36 $\pm$ 11,20	199,74 $\pm$ 11,20
120	667,39 $\pm$ 9,89	680,68 $\pm$ 9,89	661,35 $\pm$ 9,89	314,93 $\pm$ 12,51	333,90 $\pm$ 12,51	338,57 $\pm$ 12,51
180	748,53 $\pm$ 7,00	738,63 $\pm$ 7,00	734,49 $\pm$ 7,00	398,01 $\pm$ 13,08	422,89 $\pm$ 13,08	417,48 $\pm$ 13,08
240	805,83 $\pm$ 9,63	825,03 $\pm$ 9,63	814,04 $\pm$ 9,63	471,75 $\pm$ 6,91	485,07 $\pm$ 6,91	475,17 $\pm$ 6,91
300	853,40 $\pm$ 6,27	844,08 $\pm$ 6,27	841,04 $\pm$ 6,27	565,55 $\pm$ 6,89	574,96 $\pm$ 6,89	578,99 $\pm$ 6,89
360	917,33 $\pm$ 7,88	908,97 $\pm$ 7,88	901,56 $\pm$ 7,88	634,60 $\pm$ 12,15	657,97 $\pm$ 12,15	652,10 $\pm$ 12,15
420	1007,84 $\pm$ 9,56	1016,47 $\pm$ 9,56	1026,94 $\pm$ 9,56	746,98 $\pm$ 7,95	762,41 $\pm$ 7,95	751,36 $\pm$ 7,95
480	1087,42 $\pm$ 10,57	1097,13 $\pm$ 10,57	1108,53 $\pm$ 10,57	816,45 $\pm$ 12,64	821,77 $\pm$ 12,64	797,70 $\pm$ 12,64

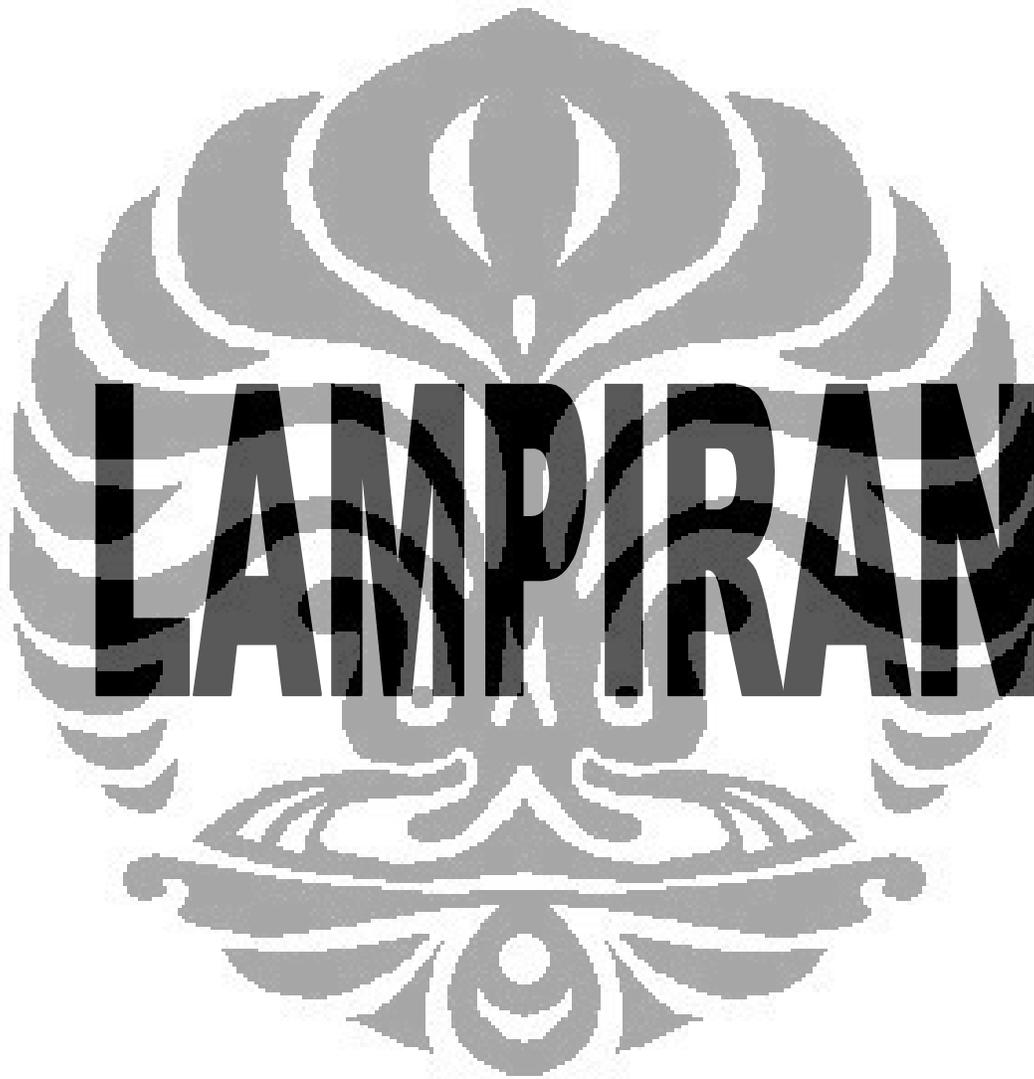
Tabel 15.  
Persentase jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi  
setelah 8 jam

	Formula A			Formula B		
	A1	A2	A3	B1	B2	B3
Jumlah kumulatif (%)	24,67	24,90	25,15	18,52	18,65	18,10



Tabel 16.  
Data Fluks Difusi Natrium Diklofenak

Menit ke-	Formula A ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$ )			Formula B ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$ )		
	A1	A2	A3	B1	B2	B3
10	196,49 ± 21,40	187,06 ± 21,40	227,93 ± 21,40	28,29 ± 8,31	50,30 ± 8,31	34,58 ± 8,31
30	235,35 ± 16,91	240,70 ± 16,91	209,09 ± 16,91	71,48 ± 3,74	57,38 ± 3,74	63,70 ± 3,74
60	163,94 ± 7,61	174,47 ± 7,61	178,74 ± 7,61	83,37 ± 7,74	105,50 ± 7,74	91,10 ± 7,74
90	254,39 ± 5,10	259,22 ± 5,10	249,02 ± 5,10	141,16 ± 4,10	126,24 ± 4,10	133,16 ± 4,10
120	333,39 ± 4,90	340,34 ± 4,90	330,77 ± 4,90	157,46 ± 2,35	166,95 ± 2,35	169,28 ± 2,35
180	250,59 ± 2,90	246,26 ± 2,90	245,06 ± 2,90	132,67 ± 1,66	140,96 ± 1,66	139,30 ± 1,66
240	202,27 ± 2,05	206,30 ± 2,05	203,56 ± 2,05	117,93 ± 1,25	121,26 ± 1,25	118,89 ± 1,25
300	171,33 ± 1,54	169,81 ± 1,54	168,25 ± 1,54	113,11 ± 0,63	114,99 ± 0,63	115,88 ± 0,63
360	152,88 ± 1,29	151,66 ± 1,29	150,29 ± 1,29	105,76 ± 0,80	109,66 ± 0,80	108,75 ± 0,80
420	143,97 ± 1,37	145,35 ± 1,37	146,73 ± 1,37	106,71 ± 0,80	108,91 ± 0,80	107,39 ± 0,80
480	135,92 ± 1,32	137,26 ± 1,32	138,56 ± 1,32	102,05 ± 1,48	102,72 ± 1,48	99,76 ± 1,48



Lampiran 1. Perhitungan tegangan permukaan minyak zaitun dan tegangan antarmuka minyak zaitun-air.

Tegangan permukaan minyak zaitun dihitung dengan persamaan :

$$S = P \times F$$

S = angka yang absolute (dyne/cm)

P = angka yang ditunjukkan alat (dyne/cm)

F = faktor koreksi

Perhitungan faktor koreksi

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

F = faktor koreksi

R = Jari-jari cincin

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

P = angka yang ditunjuk alat

D = berat jenis fase yang dibawah

d = berat jenis fase yang di atas

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

$$F = 0,7250 + \sqrt{\frac{0,01452 \times P}{6,28^2(1-0,009)^4} + 0,04534 - \frac{1,679 \times 0,01778}{1}}$$

$$F = 0,9978$$

Faktor koreksi untuk minyak zaitun adalah 0,9978.

Perhitungan tegangan permukaan minyak zaitun

$$P = 38,1 \text{ dyne/cm}$$

$$S = P \times F$$

$$S = 38,1 \times 0,9978$$

$$S = 38,016 \text{ dyne/cm}$$

Tegangan antarmuka minyak zaitun-air diukur dengan persamaan.

$$S = P \times F$$

S = angka yang absolute (dyne/cm)

P = angka yang ditunjukkan alat (dyne/cm)

F = faktor koreksi

$$P = 14,5 \text{ dyne/cm}$$

$$F = 0,9978$$

$$S = P \times F$$

$$S = 14,5 \times 0,9978$$

$$S = 14,468 \text{ dyne/cm.}$$

Perhitungan koefisien sebar minyak zaitun.

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

$\gamma_S$  = tegangan permukaan cairan yang menyebar (air)

$\gamma_L$  = tegangan permukaan cairan sebar

$\gamma_{LS}$  = tegangan antarmuka antara kedua cairan tersebut

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

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

$$\gamma_L \text{ (minyak zaitun)} = 38,01 \text{ dyne/cm}$$

$$\gamma_{LS} \text{ (minyak zaitun-air)} = 14,46 \text{ dyne/cm}$$

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

$$S = 70,71 - 38,01 - 14,46$$

$$S = 18,24 \text{ dyne/cm}$$

Lampiran 2. Perhitungan tegangan permukaan isopropil miristat dan tegangan antarmuka isopropil miristat-air.

Tegangan permukaan isopropil miristat dihitung dengan persamaan :

$$S = P \times F$$

S = angka yang absolute (dyne/cm)

P = angka yang ditunjukkan alat (dyne/cm)

F = faktor koreksi

Perhitungan faktor koreksi

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

F = faktor koreksi

R = Jari-jari cincin

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

P = angka yang ditunjuk alat

D = berat jenis fase yang dibawah

d = berat jenis fase yang di atas

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

$$F = 0,7250 + \sqrt{\frac{0,01452 \times P}{6,28^2(1-0,849)^0} + 0,04534 - \frac{1,679 \times 0,01778}{1}}$$

$$F = 0,9865$$

Faktor koreksi untuk isopropil miristat adalah 0,9865.

Perhitungan tegangan permukaan isopropil miristat

$$P = 35 \text{ dyne/cm}$$

$$S = P \times F$$

$$S = 35 \times 0,9865$$

$$S = 34,52 \text{ dyne/cm}$$

Tegangan antarmuka isopropil miristat-air diukur dengan persamaan.

$$S = P \times F$$

S = angka yang absolute (dyne/cm)

P = angka yang ditunjukkan alat (dyne/cm)

F = faktor koreksi

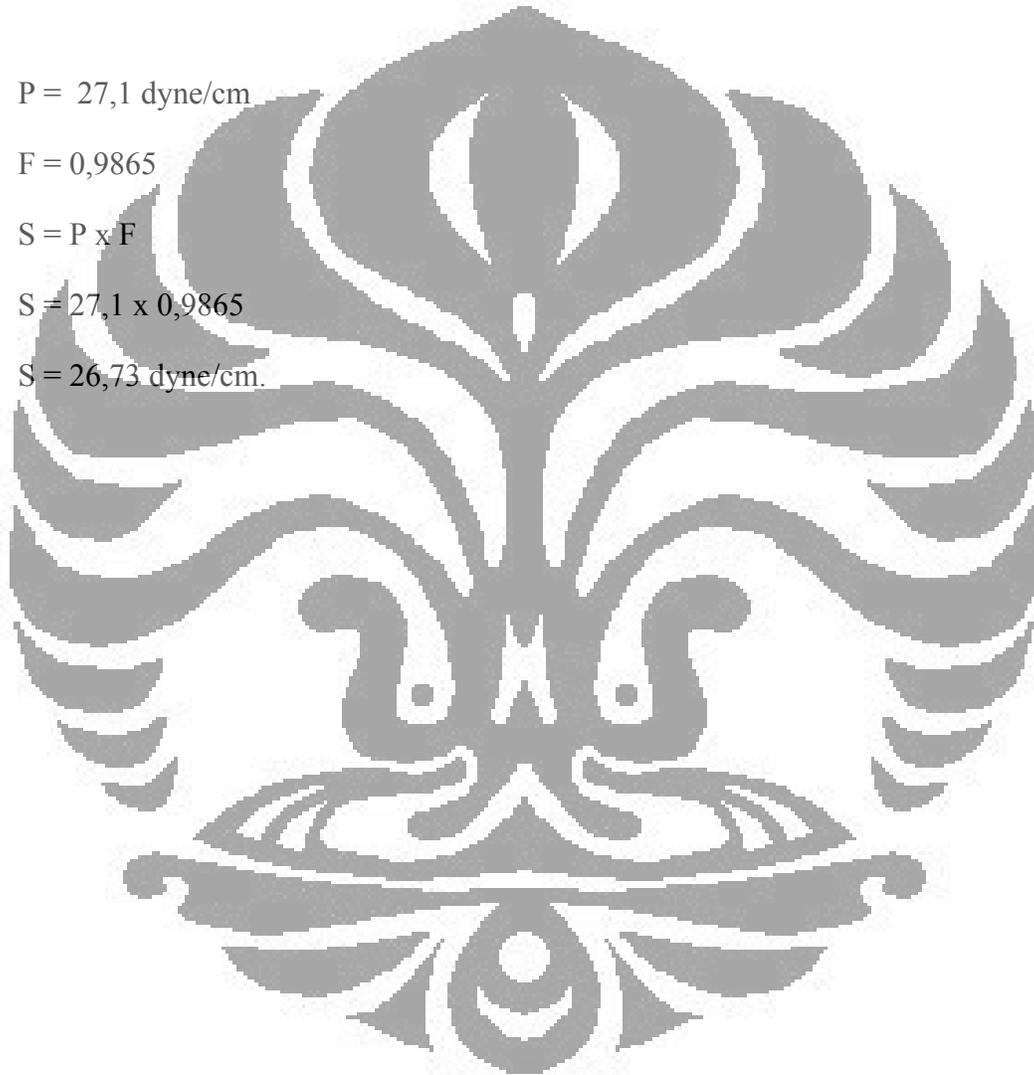
$$P = 27,1 \text{ dyne/cm}$$

$$F = 0,9865$$

$$S = P \times F$$

$$S = 27,1 \times 0,9865$$

$$S = 26,73 \text{ dyne/cm.}$$



## Lampiran 3. Perhitungan Jumlah Penetrasi Obat Pada Menit Ke-10.

$$Y = 0.0008 + 0.0315 x$$

$$\text{Absorbansi pada menit ke-10} = 0,009$$

$$X = (y - 0,0008) / 0,0315$$

$$= 0,2378 \mu\text{g/ml}$$

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

$$\begin{aligned} \text{Jumlah Berpenetrasi } (\mu\text{g/ml}) &= X \times \text{FP} \\ &= 0,2378 \times 10 \\ &= 2,378 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

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

$$\text{Koreksi pada menit ke-10} = 0$$

$$\text{Terdifusi koreksi} = 2,378 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{Jumlah terdifusi} = [\text{terdifusi koreksi} \times (\text{vol sel/vol sampling})]$$

---

Luas membran

$$= [2,378 \mu\text{g/ml} \times (15/0,5)]$$

---


$$2,27 \text{ cm}^2$$

$$\text{Jumlah terdifusi} = 31,43 \mu\text{g/cm}^2$$

## Lampiran 4. Perhitungan Jumlah Penetrasi Obat Pada Menit Ke-30.

$$Y = 0.0008 + 0.0315$$

$$\text{Absorbansi pada menit ke-30} = 0,0298$$

$$X = (y - 0,0008) / 0,0315$$

$$= 0,9211 \mu\text{g/ml}$$

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

$$\begin{aligned} \text{Jumlah Berpenetrasi } (\mu\text{g/ml}) &= X \times \text{FP} \\ &= 0,9211 \times 10 \\ &= 9,211 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} \text{Koreksi pada menit ke-10} &= [(0,5/15) \times 9,211 \mu\text{g/ml}] + 0 \\ &= 0,3070 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\text{Terdifusi koreksi} = 8,904 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{Jumlah terdifusi} = [\text{terdifusi koreksi} \times (\text{vol sel} / \text{vol sampling})]$$

$$\begin{aligned} & \text{Luas membran} \\ &= [8,904 \mu\text{g/ml} \times (15/0,5)] \end{aligned}$$

$$2,27 \text{ cm}^2$$

$$\text{Jumlah terdifusi} = 117,67 \mu\text{g/cm}^2$$

Lampiran 5. Contoh perhitungan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi setelah 8 jam.

Konsentrasi natrium diklofenak dalam 100 gram sediaan = 1 gram = 1.000.000  $\mu\text{g}$ .

Jumlah sediaan yang ditimbang = 1 gram.

Jumlah natrium diklofenak yang ditimbang =

$$\frac{1 \text{ gram}}{100 \text{ gram}} \times 1 \text{ gram} = 0,01 \text{ gram} = 10000 \mu\text{g}.$$

% jumlah kumulatif terpenetrasi =

$$\frac{\text{jumlah kumulatif terpenetrasi } (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times \text{luas membran } (\text{cm}^2)}{\text{natrium diklofenak yang ditimbang } (\mu\text{g})} \times 100 \%$$

Diketahui :

$$\text{Jumlah kumulatif terpenetrasi} = 1087,421 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

$$\text{Luas membran} = 2,27 \text{ cm}^2$$

$$\text{Natrium diklofenak yang ditimbang} = 10000 \mu\text{g}$$

$$\% \text{ jumlah kumulatif terpenetrasi} = \frac{1087,421 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 2,27 \text{ cm}^2}{10000 \mu\text{g}} \times 100\% = 24,67 \%$$

## Lampiran 6. Jumlah Fluks Natrium Diklofenak.

Kecepatan penetrasi natrium diklofenak dihitung dengan rumus

$$J = \frac{Q}{A T}$$

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

$Q$  = jumlah natrium diklofenak yang terpenetrasi ( $\mu\text{g}$ )

$A$  = luas membran ( $\text{cm}^2$ )

$T$  = waktu (jam)

Diketahui

$$Q/A = 1097,705 \pm 10,57 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

$$Q/A_1 = 1087,421 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

$$Q/A_2 = 1097,138 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

$$Q/A_3 = 1108,557 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

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

$$J_1 = \frac{1087,421 \mu\text{g}/\text{cm}^2}{8 \text{ jam}} = 135,927 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$$

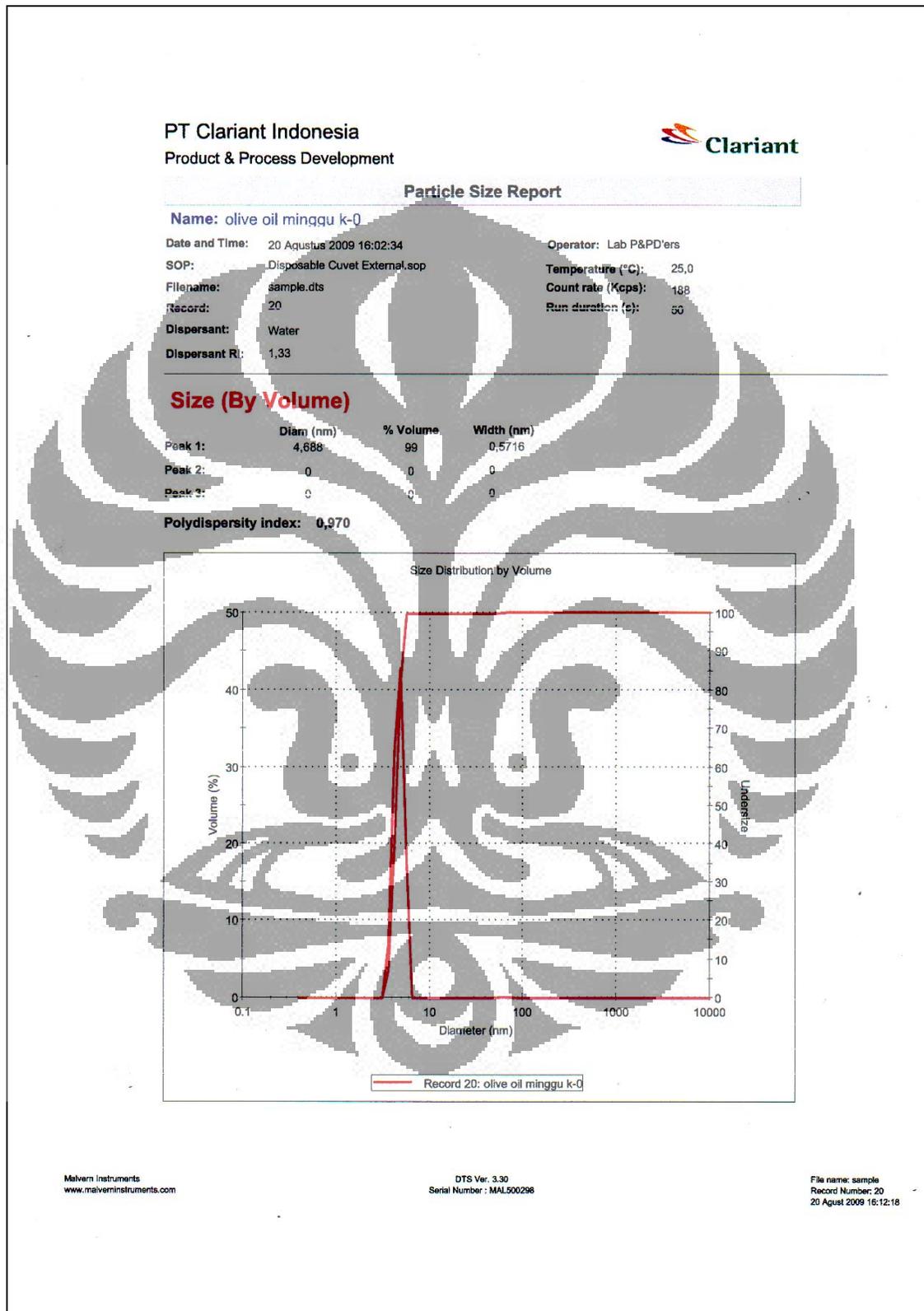
$$J_2 = \frac{1097,138 \mu\text{g}/\text{cm}^2}{8 \text{ jam}} = 137,142 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$$

$$J_3 = \frac{1108,557 \mu\text{g}/\text{cm}^2}{8 \text{ jam}} = 138,569 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$$

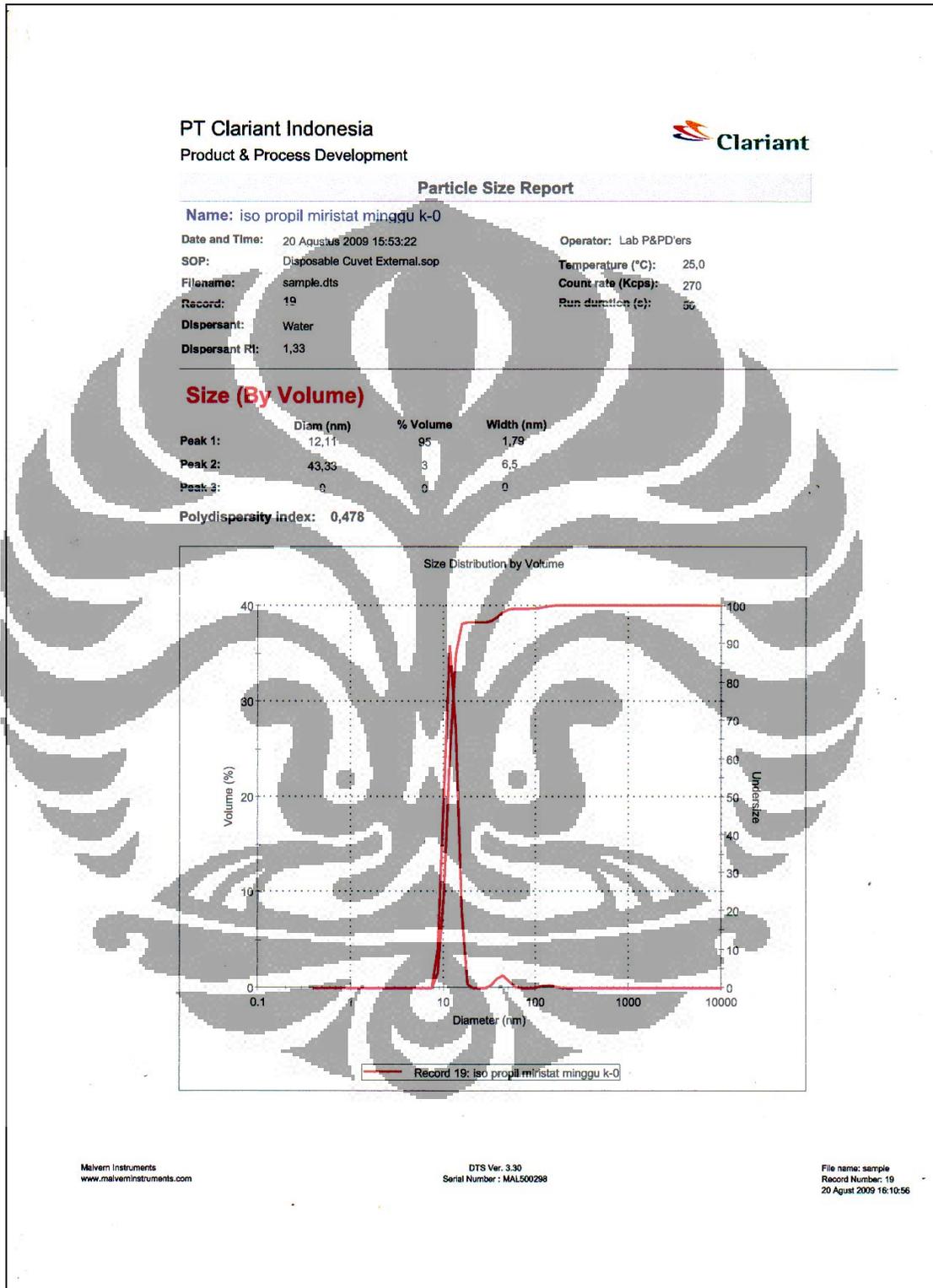
$$J_{\text{rata-rata}} = 137,212 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$$

Jumlah Fluks Natrium Diklofenak dari sediaan mikroemulsi adalah  $137,212 \pm 1,32 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$

## Lampiran 7. Data pengukuran droplet mikroemulsi minyak zaitun



## Lampiran 8. Data pengukuran droplet mikroemulsi isopropil miristat



## Lampiran 9. Sertifikat analisa Natrium diklofenak

**kimia farma**

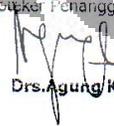
Plant Jakarta  
Jl. Rawagelam V No. 1 Kawasan Industri Pulogadung  
Telp. +62 21 4609354, 4603144 Fax. + 62 21 4603143  
e.mail: dpj@cbn.net.id  
Jakarta Timur 13930

No Pemeriksaan : 90318 /BB /09  
Tgl Pemohonan : 07 April 2009  
Tgl Pemeriksaan : 12 April 2009  
C.A : Ada

**HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU**

NAMA BAHAN BAKU : **NATRIUM DICLOFENAC (1000203)**  
**Diclofenac Sodium**  
MEREK PRODUKSI : Yun/Yin/ Taiwan  
JUMLAH BAHAN BAKU : 10.000 @ 10 kg - 100 kg  
JUMLAH KONTOLO : S. YUN/YIN/ T. W. A. N

TGL PEMBUATAN : 07 Mei 2008  
DALUARCA : 06 Mei 2011  
PEMASOK : Global Chemindo  
Megatradng. FT  
No BATCH : DCSB 00071

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Metode
Pemeriksaan	1 - 5 = Serbuk kristal berwarna putih	Serbuk kristal berwarna putih atau hampir putih, higroskopik	USP 30
Identifikasi	1 - 5 = benar		USP 30
pH (1 % b/v dalam air)	1 = 7,20 2 = 7,29 3 = 7,15 = 7,22 4 = 7,24	7,0 - 8,5	MPF0008
Susut Pengeringan (110°C, 3 jam)	1 s/d 5 = 0 %	Max. 0,5 %	USP 30
Kadar	1 = 99,27 % 2 = 99,50 % 3 = 99,31 % 4 = 99,38 % 5 = 99,21 %		USP 30
Kadar terhadap zat kering	1 = 99,27 % 2 = 99,50 % 3 = 99,31 % 4 = 99,38 % 5 = 99,21 %	99,0 - 101,0 %	USP 30
Kesimpulan	<b>DILULUSKAN/DITOLAK</b>		Rdt
Catatan	<b>Bagian Pergudangan</b>		
Diperiksa ulang			
Tgl.			
12 April 2009	Apoteker Penanggung Jawab FM  <b>Drs. Agung Kisworo</b>	Jakarta, 12 April 2009 Asman Pengawasan Mutu  <b>Dra. Tia Mutianingsih</b>	

## Lampiran 10. Sertifikat analisa Gliserin

HASIL PEMERIKSAAN		
Nama Bahan	: Glycerin	
Batch	: J-0214/09 (20220408)	
Ex	: Lokal	
E.D	: 4-2010	
Jenis Pemeriksaan	Persyaratan	Hasil Pemeriksaan
Pemerian	Cairan, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa manis diikuti rasa hangat, higroskopik	Sesuai
Kelarutan	Dapat bercampur dengan air dan etanol, praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter	Sesuai
Identifikasi	Panaskan dengan kalium bisulfat P; terjadi uap merangsang	Positif
pH	5,5 – 7,5	5,0
Kadar Air	≤2,0%	0,3%
Index Bias	1,471-1,474	1,471
Bobot jenis	1,255 g/ml – 1,260 g/ml sesuai dengan kadar 98,0% – 100,0%	1,2599 g/ml
Kesimpulan : Memenuhi Syarat FI IV		
Pemeriksa	Cikarang, 25 April 2009	Pekerja
 Nur Komarawati Analisis		 SIK 38367B
<b>KANTOR PUSAT</b> : Jl. Cideng Barat No. 78 Jakarta Pusat 10150, Telp. : (021) 3522733 (Hunting 5 Lines) Fax. : (021) 3452825, E-mail : brataco@ldola.net.id <b>KANTOR CABANG</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>● JAKARTA : Jl. Mangga Besar V No. 5, Jakarta 11180 Telp. : (021) 8120312 (Hunting 3 Lines), (021) 6290113 (Hunting 3 Lines) Fax. : (021) 6292430</li> <li>● SURABAYA : Jl. Tidar No. 89 Telp. (031) 5322887, 5467887, 5326087 Fax. (031) 5310485</li> <li>● SEMARANG : Jl. Pelarongan Timur No. 4 Telp. (024) 414880, 412300 Fax. (024) 412300</li> <li>● BANDUNG : Jl. Kientang No. 8 Telp. (022) 877128, 830807, 830808 Fax. (022) 831878</li> <li>● MEDAN : Jl. Terusan Jakarta No. 77 G Telp. : (022) 7101277, 7210308-310 Fax. : (022) 7101277</li> </ul> <b>KANTOR PERWAKILAN</b> : PALEMBANG, PADANG, LAMPUNG, BALIKPAPAN, UJUNG PANDANG, BANJARMASIN, MENADO dan DENPASAR		

## Lampiran 11. Sertifikat analisa Tween 80

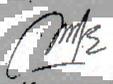
**BRAITACO**  
**CHEMIKA**

**HASIL PEMERIKSAAN**

Nama Bahan : Tween 80  
Batch : J 0948/8(750005)  
Ex : Japan

Jenis pemeriksaan	Persyaratan	Hasil
Pemerian	Cairan kental jernih, berwarna kuning muda hingga coklat, berbau khas lemah	cairan, kuning muda, jernih, bau khas lemah
Kelarutan	Larut dalam air, dalam etanol 95%, dalam etil asetat P, tidak larut dalam minyak mineral	sesuai
Identifikasi	Menurut cara identifikasi pada F.I. ed.IV	sesuai
pH	6-8	7.0
Bobot Jenis	1,06 g/ml – 1,09 g/ml	1,0761
Indeks Bias		1,473
Bilangan asam	Tidak lebih dari 2,2	1,052
Bilangan sabun	45-55	50,11

Kesimpulan : *Memenuhi syarat*

Pemeriksa  
  
Nur Komarawati  
Analisis

Cikarang 23 Mei 2008  
Pengetahuan  
  
Dra. Tri Hartati  
Apoteker  
S.I.K. 3836/B

KANTOR PUSAT : Jl. Cidang Barat No. 78 Jakarta Pusat 10150, Telp. : (021) 3622733 (Hunting 5 Lines)  
Fax. : (021) 3482826, E-mail : braitaco@idola.net.id

KANTOR CABANG : ● JAKARTA : Jl. Mangga Besar V No. 8, Jakarta 11180  
Telp. : (021) 8120312 (Hunting 3 Lines), (021) 6290113 (Hunting 3 Lines) Fax. : (021) 6292430

● SURABAYA : Jl. Tidar No. 89 Telp. : (031) 8322887, 5467667, 5325057 Fax. : (031) 5310466

● SEMARANG : Jl. Palarongan Timur No. 4 Telp. : (024) 414800, 412300 Fax. : (024) 412300

● BANDUNG : Jl. Kiantang No. 8 Telp. : (022) 877128, 830807, 830808 Fax. : (022) 831878

● MEDAN : Jl. Terusan Jakarta No. 77 G Telp. : (022) 7101277, 7210308-310 Fax. : (022) 7101277

KANTOR PERWAKILAN : ● PALEMBANG, PADANG, LAMPUNG, BALIKPAPAN, UJUNG PANDANG, BANJARMASIN, MENADO dan DENPASAR

## Lampiran 12. sertifikat analisa Isopropil miristat

**oleochemicals**

**Isopropyl Myristate (IPM)**

- Light yellowish liquid materials
- Widely used in cosmetic, textile and leather industries
- Also used in manufacture of chemicals intermediates, lubricants and alkyd resins.
- This product is 100% vegetable origin and Kosher certified.

**Specifications**

**Quality Control Data**

	Method	Specified Range	Typical values
Acid value mgKOH/g	ISO 660	0.5 max	0.04
Sap. value mgKOH/g	AOCS T1 1a-64	203 - 211	208
Iodine value % I2	AOCS Tg 1-64	0.5 max	0.11
IPM Content %	ISO 5509	96 min	99.1
Water content %	ISO 760	0.1 max	0.03
Colour APHA	ASTM D1209	10 max	5

**Forms of delivery:** Liquid in drums and bulk containers.

**Storage information:** Product stored in sealed containers in a cool and dry place is stable for at least 2 years.

**Country of Origin:** Malaysia.

CAS-No. 67762-27-0      HS-No. 382370.900

**cognis**      Cognis Oleochemicals Sdn Bhd, P. D. No. 22, 41507 Teluk Anson, Gelang, Selangor, Malaysia  
 Tel: +603-31224115 Fax: +603-31228571  
 Visit Our Website: www.cognis.com

Mar 2006

All data including the formulations and procedures discussed herein are believed to be correct. However, this should not be construed as a guarantee of their accuracy, and confirming tests should be run in your own plant or laboratory. No statement should be construed as a recommendation for any use which would violate any patent rights. Sales of all products are pursuant to terms and conditions included in Cognis sales documents. Nothing contained herein shall constitute a guarantee or warranty with respect to the products described or their use. Safety information regarding these products is contained in their Material Safety Data Sheets. Cognis and these products are registered for study and use this information.

## Lampiran 13. Sertifikat analisa Propilen glikol



HASIL PEMERIKSAAN

Nama Bahan : Propylenglycol  
 No Batch : J 833/07 (VB15C25928)  
 Ex : Dow Chemical Co.  
 C.P. : (021) 6292430

Jenis Pemeriksaan	Persyaratan	Hasil
Penampilan	Cairan kental putih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa agak manis, higroskopik	sesuai
Kelarutan	Dapat bercampur dgn air, dengan etanol dan dengan kloroform	sesuai
Klorida	< 70 bpj	< 70 bpj
Sulfat	< 60 bpj	< 60 bpj
Index Bias	1.431 - 1.433	1.432
Bobot per ml pH	1.035 g - 1.037 g/ml	1.0355 g/ml 6,2

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Pemeriksa :   
 Nur Komarawati, S.Si

Cikarang, 26 Mei 2007  
 Penanggung Jawab :   
 Dra. Tri Hartati  
 Apoteker  
 SK 3936/B

---

**KANTOR PUSAT** : Jl. Cidong Parat No. 78, Cikarta Pusat 10150, Telp. : (021) 6292743 (Hunting 7 Lines),  
 Fax. : (021) 345 4444, E-mail : brataco@jola.net.id

**KANTOR CABANG** :

- **JAKARTA** : Jl. Mangrove V No. 8, Jakarta 11180  
 Telp. : (021) 6125912 (Hunting 3 Lines), (021) 6291113 (Hunting 3 Lines), Fax. : (021) 6292430
- **SURABAYA** : Jl. Tatar No. 89, Telp. : (031) 6322887, 6367687, 5325051, Fax. : (031) 6310465
- **SEMARANG** : Jl. Peternagan Timur No. 1, Telp. : (024) 414940, 412300, Fax. : (024) 412300
- **BANDUNG** : Jl. Kintong No. 8, Telp. : (022) 677129, 626807, 633808, Fax. : (022) 631979
- **MEDAN** : Jl. Terasan Jakarta No. 77 G, 11p, : (022) 7101277, 7210308-310, Fax. : (022) 7101277
- **ABDIJAYA** : Jl. ... No. 22 A, 1 A 1, Telp. : (022) 6100000, 6100000

## Lampiran 14. Sertifikat analisa tikus

**ILMU PRODUKSI DAN TEKNOLOGI PETERNAKAN**  
**BAGIAN NON RUMINANSIA DAN SATWA HARAPAN**

 **FAKULTAS PETERNAKAN**  
**IPB**

Lantai 3, Wing 9 No. 301, Jl. Agatis,  
 Kampus IPB Darmaga, Bogor 16680  
 Tel/Fax. 0251-624774

Nomor : 17/NRSH/IV/2008  
 Lampiran : -  
 Perihal : Keterangan

**SURAT KETERANGAN**

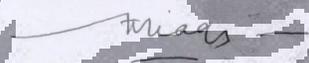
Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Prof. Dr. Ir. Polung H. Siagian, MS  
 Jabatan : Kepala Bagian Non Ruminansia dan Satwa Harapan  
 Alamat : Jl. Agatis kampus IPB Darmaga-Bogor  
 Telp. 0251-624774, Fax: 0251-624774

Menyatakan bahwa Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang dikembangkan di Bagian Non Ruminansia dan Satwa Harapan, Fakultas Peternakan IPB, adalah Tikus Putih dengan strain Sprague Dawley (SD) dan telah memenuhi standar untuk digunakan sebagai hewan percobaan.

Demikian surat keterangan ini dibuat dengan sebenar-benarnya.

Kepala Bagian  
 Non Ruminansia dan Satwa Harapan  
 Fakultas Peternakan IPB



Prof. Dr. Ir. Polung H. Siagian, MS  
 NIP. 130 674 521