



UNIVERSITAS INDONESIA

**FORMULASI DAN UJI PENETRASI NATRIUM
DIKLOFENAK DALAM EMULSI DAN MIKROEMULSI
MENGUNAKAN *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO) SEBAGAI
FASE MINYAK**

SKRIPSI

SUESTI DEVI PURNAMASARI

0806398764

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**FORMULASI DAN UJI PENETRASI NATRIUM
DIKLOFENAK DALAM EMULSI DAN MIKROEMULSI
MENGUNAKAN *Virgin Coconut Oil* (VCO) SEBAGAI FASE
MINYAK**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**SUESTI DEVI PURNAMASARI
0806398764**

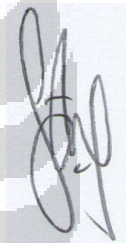
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2012**

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa skripsi ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Depok, Juli 2012



Suesti Devi Purnamasari

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Suesti Devi Purnamasari

NPM : 0806398764

Tanda Tangan : 

Tanggal : 10 Juli 2012

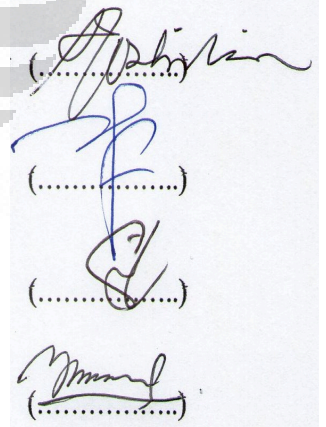
HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Suesti Devi Purnamasari
NPM : 0806398764
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Formulasi dan Uji Penetrasi Natrium Diklofenak dalam Emulsi dan Mikroemulsi Menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai Fase Minyak

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Pharm.Dr.Joshita Djajadisastra, M.S., Ph.D



(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

Pembimbing II : Dr. Mahdi Jufri, M.Si., Apt

Penguji I : Dr. Silvia Surini, M.Pharm. Sc., Apt

Penguji II : Dr. Herman Suryadi, MS

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 10 Juli 2012

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur dan terima kasih penulis kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala limpahan rahmat, karunia, dan kekuatan yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini. Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Dalam penulisan skripsi ini penulis tak luput mendapat banyak bantuan, bimbingan, pengarahan, dan saran-saran dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan penuh ketulusan dan kerendahan hati penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Ibu Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, M.S., PhD., sebagai dosen pembimbing I dan Bapak Dr. Mahdi Jufri, M.Si sebagai dosen pembimbing II atas segala bimbingan dan saran yang begitu besar selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S., sebagai Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan dan penelitian berlangsung.
3. Mama, Papa, Bapak, Mas Wira, Mas Tovan, serta keluarga besar tercinta yang senantiasa telah memberikan semangat, kasih sayang, dukungan dan doa yang selalu dipanjatkan.
4. Ibu Dr. Dra. Berna Elya, Apt., M.Si. sebagai Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan saran selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI
5. Seluruh Bapak dan Ibu Dosen Farmasi FMIPA UI atas bimbingannya selama ini.
6. Bapak Dr. Azwar Manaf M.Met yang telah bersedia memberikan bantuan dan bimbingannya selama ini.
7. Bapak/Ibu laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI terutama Mbak Devfanny, Bapak Imi, dan Bapak Surya atas segala bantuan yang telah diberikan, terutama selama penelitian berlangsung.

8. Teman-teman seperjuangan di KBI Farmasetika 08 yang telah membantu dalam penelitian ini, serta bersedia mendengarkan keluh kesah selama penelitian berlangsung, khususnya Suci, Patricia, dan Delly.
9. Teman-teman seperjuangan angkatan 2008 yang telah memberikan dorongan semangat serta bantuan selama perkuliahan dan penelitian berlangsung, khususnya Nita, Fathia, Mayang, Novia, Anisa, Bianca dan Winnie.
10. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan dorongan semangat, bantuan, bimbingan, dan pengarahan selama penelitian dan penyusunan skripsi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran untuk kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan dalam dunia farmasi khususnya dan masyarakat pada umumnya.

Penulis

2012

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

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

Nama : Suesti Devi Purnamasari
NPM : 0806398764
Program Studi : Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

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

Formulasi dan Uji Penetrasi Natrium Diklofenak dalam Emulsi dan Mikroemulsi
Menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai Fase Minyak

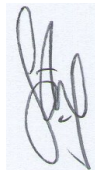
beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian saya buat pernyataan ini dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada Tanggal : 10 Juli 2012

Yang menyatakan



(Suesti Devi Purnamasari)

ABSTRAK

Nama : Suesti Devi Purnamasari
Program Studi : Farmasi 2008
Judul : Formulasi dan Uji Penetrasi Natrium Diklofenak dalam Emulsi dan Mikroemulsi Menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai Fase Minyak

Natrium diklofenak adalah obat antiinflamasi yang dapat mengiritasi lambung dan mengalami metabolisme lintas pertama. Untuk mengatasi hal ini, natrium diklofenak dibuat dalam bentuk sediaan transdermal. Dalam penelitian ini dibuat dua bentuk sediaan transdermal yaitu emulsi dan mikroemulsi, guna membandingkan perbedaan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi. Formulasi sediaan emulsi dan mikroemulsi menggunakan *Virgin Coconut Oil* sebagai fase minyak dengan natrium diklofenak sebagai model obat. Daya penetrasi sediaan emulsi dan mikroemulsi melalui kulit diuji secara *in-vitro* dengan alat sel difusi Franz menggunakan membran abdomen tikus galur *Sprague-Dawley*. Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi selama 8 jam dari sediaan emulsi dan mikroemulsi berturut-turut adalah $911,00 \pm 3,67 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan $445,41 \pm 6,14 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Fluks natrium diklofenak pada sediaan emulsi dan mikroemulsi berturut-turut adalah $107,42 \pm 1,25 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}$ dan $49,29 \pm 0,63 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}$. Persentase kumulatif jumlah natrium diklofenak dalam sediaan emulsi dan mikroemulsi yang terpenetrasi berturut-turut adalah $15,68 \pm 1,17 \%$ dan $8,80 \pm 0,12 \%$. Selain itu juga dilakukan uji stabilitas fisik meliputi *cycling test*, uji sentrifugasi dan pengamatan pada penyimpanan selama 8 minggu pada suhu kamar ($28^\circ \pm 2^\circ\text{C}$), suhu rendah ($4^\circ \pm 2^\circ\text{C}$) dan suhu tinggi ($40^\circ \pm 2^\circ\text{C}$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi memiliki stabilitas fisik yang lebih baik daripada sediaan emulsi.

Kata kunci : emulsi, mikroemulsi, natrium diklofenak, *Virgin Coconut Oil*

xvii + 116 halaman : 24 gambar, 3 tabel, 52 lampiran.

Bibliografi : 44 (1989 – 2012)

ABSTRACT

Name : Suesti Devi Purnamasari
Study Program : Pharmacy 2008
Title : Formulation and Penetration Test of Diclofenac Sodium in Emulsion and Microemulsion Using Virgin Coconut Oil (VCO) as Oil Phase

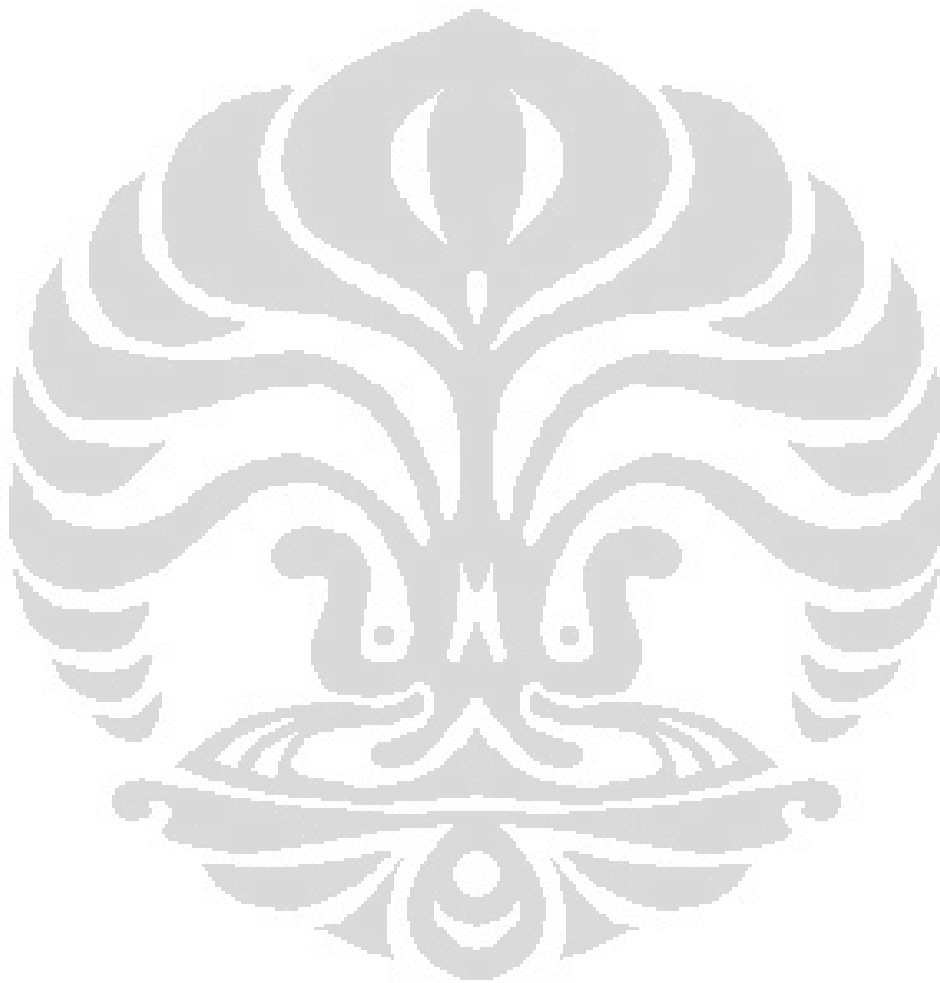
Diclofenac sodium is a drug that can irritate the gastrointestinal tract and has first pass metabolism, to overcome this problem, diclofenac sodium was made in transdermal dosage form. In the present study was formulated two kinds of transdermal dosage form in order to compare the differences in the total cumulative penetration of diclofenac sodium, i.e. emulsion and microemulsion using Virgin Coconut Oil as Oil Phase. Penetration ability through skin was examined by *in-vitro* Franz diffusion cell test using *Sprague-Dawley* rat abdomen skin. Total cumulative amount of diclofenac sodium penetrated from emulsion and microemulsion were $911,00 \pm 3,67 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ and $445,41 \pm 6,14 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, respectively. Flux of diclofenac sodium from emulsion and microemulsion were $107,42 \pm 1,25 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{jam}$ and $49,29 \pm 0,63 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{jam}$, respectively. The cumulative percentage of diclofenac sodium penetrated from emulsion and microemulsion were $15,68 \pm 1,17 \%$ and $8,80 \pm 0,12 \%$, respectively. On the other hand, stability test including cycling test, centrifugation test and eight weeks storage at room temperature ($28^\circ \pm 2^\circ\text{C}$), low temperature ($4^\circ \pm 2^\circ\text{C}$) and high temperature ($40^\circ \pm 2^\circ\text{C}$) was also done. The results showed that the microemulsion was more physically stable than emulsion.

Keyword : diclofenac sodium, emulsion, microemulsion, Virgin Coconut Oil
xvii + 116 pages : 24 figures, 3 tables, 52 appendixes
Bibliography : 44 (1989 – 2012)

DAFTAR ISI

HALAMAN COVER	ii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Emulsi	3
2.2 Mikroemulsi	4
2.3 Natrium Diklofenak	6
2.4 Kulit	7
2.5 Bahan Peningkat Penetrasi	13
2.6 Komponen Penyusun Emulsi dan Mikroemulsi	15
2.7 Uji Penetrasi secara <i>In-Vitro</i> dengan Menggunakan Sel Difusi Franz	21
BAB 3 METODE PENELITIAN	25
3.1 Lokasi dan Waktu	25
3.2 Alat	25
3.3 Bahan	25
3.4 Skema Kerja	26
3.5 Cara Kerja	26
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1 Karakterisasi <i>Virgin Coconut Oil</i>	38
4.2 Pembuatan Emulsi Menggunakan Fase Minyak <i>Virgin Coconut Oil</i> (VCO) dan Natrium Diklofenak sebagai Model Obat	39
4.3 Pembuatan Mikroemulsi Menggunakan Fase Minyak <i>Virgin Coconut Oil</i> (VCO) dan Natrium Diklofenak sebagai Model Obat	41
4.4 Evaluasi Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi	45
4.5 Uji Penetapan Kadar Natrium Diklofenak dalam Sediaan	55

4.6 Uji Penetrasi <i>In-Vitro</i>	56
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	63
5.1 Kesimpulan	63
5.2 Saran	63
DAFTAR ACUAN	64



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Struktur Kimia Natrium Diklofenak	6
Gambar 2.2	Struktur Kulit	8
Gambar 2.3	Rute Penetrasi Obat	12
Gambar 2.4	Struktur Kimia Tween 80	16
Gambar 2.5	Struktur Kimia Span 80	16
Gambar 2.6	Struktur Kimia Etanol	17
Gambar 2.7	Struktur Kimia Propilen Glikol	18
Gambar 2.8	Struktur Kimia Nipagin	18
Gambar 2.9	Struktur Kimia Nipasol	19
Gambar 2.10	Struktur Kimia BHT	19
Gambar 2.11	Struktur Kimia Karbomer	20
Gambar 2.12	Struktur Kimia Asam Sitrat	21
Gambar 2.13	Rangkaian Alat Sel Difusi Franz	23
Gambar 4.1	Rheogram Sediaan Emulsi selama Masa Penyimpanan 8 Minggu pada Suhu Kamar	48
Gambar 4.2	Rheogram Sediaan Mikroemulsi selama Masa Penyimpanan 8 Minggu pada Suhu Kamar	49
Gambar 4.3	Grafik Perubahan pH Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi selama 8 Minggu pada Suhu Kamar	52
Gambar 4.4	Grafik Perubahan pH Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi selama 8 Minggu pada Suhu Rendah	53
Gambar 4.5	Grafik Perubahan pH Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi selama 8 Minggu pada Suhu Tinggi	54
Gambar 4.6	Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak dalam Metanol	56
Gambar 4.7	Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 7,4	57
Gambar 4.8	Kurva Kalibrasi Baku Pembanding Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 7,4	58
Gambar 4.9	Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang Terpenetrasi dari Sediaan Emulsi	60
Gambar 4.10	Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang terpenetrasi dari Sediaan Mikroemulsi	60
Gambar 4.11	Fluks Natrium Diklofenak Tiap Waktu Pengambilan dari Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi	61

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Formula Emulsi dan Mikroemulsi Natrium Diklofenak	28
Tabel 4.1	Hasil Pengukuran Tegangan Antarmuka Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi selama 8 Minggu pada Suhu Kamar	46
Tabel 4.2	Hasil Pengukuran Viskositas Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi selama 8 Minggu pada Suhu Kamar	50

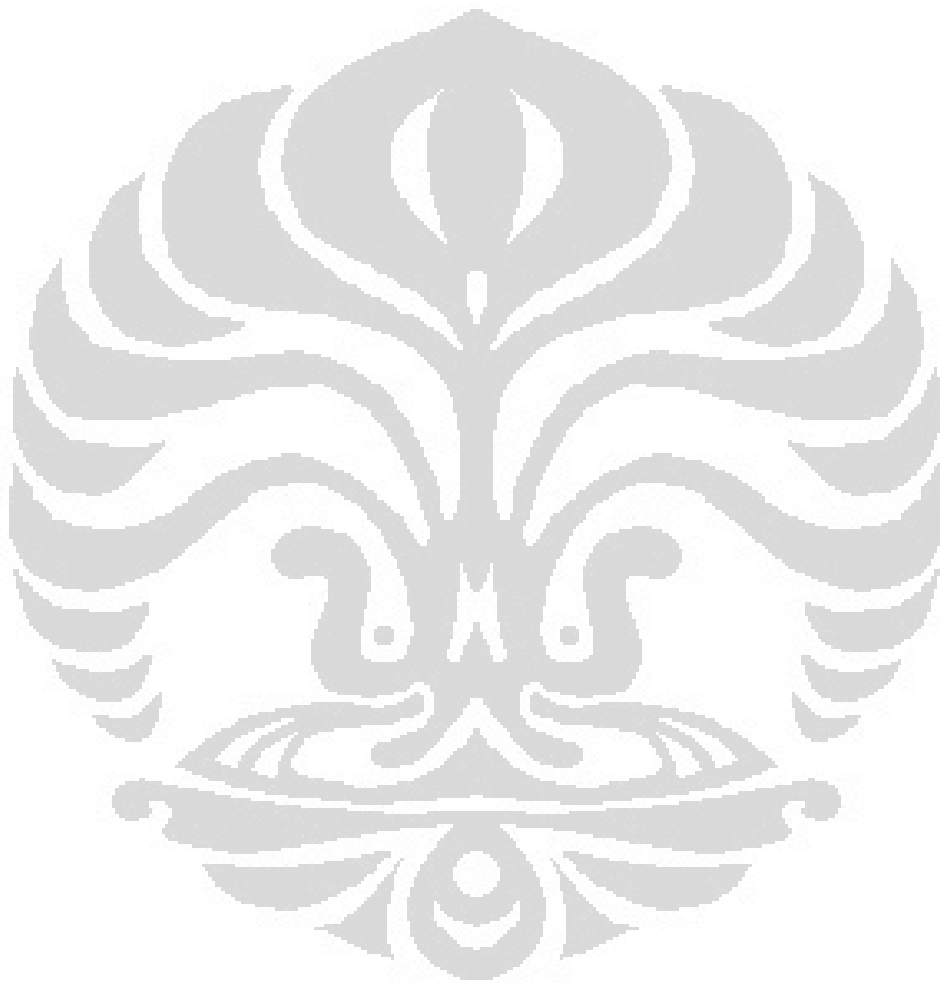


DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Foto Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi pada Minggu ke-0	70
Lampiran 2.	Grafik Perubahan Tegangan Antarmuka Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi selama 8 Minggu pada Suhu Kamar	70
Lampiran 3.	Grafik Perubahan Viskositas Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi selama 8 Minggu pada Suhu Kamar	71
Lampiran 4.	Foto Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi pada Penyimpanan Suhu Ruang (28°C) selama 8 Minggu	72
Lampiran 5.	Foto Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi pada Penyimpanan Suhu Rendah (4°C) selama 8 Minggu	73
Lampiran 6.	Foto Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi pada Penyimpanan Suhu Tinggi (40°C) selama 8 Minggu	74
Lampiran 7.	Foto Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi Sebelum dan Sesudah <i>Cycling Test</i>	75
Lampiran 8.	Foto Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi Sebelum dan Sesudah Uji Sentrifugasi	75
Lampiran 9.	Spektrum Serapan Larutan Natrium Diklofenak dalam Metanol dengan Konsentrasi 14,224 ppm pada Panjang Gelombang Maksimum 282 nm	76
Lampiran 10.	Spektrum Serapan Larutan Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 7,4 dengan Konsentrasi 10,14 ppm pada Panjang Gelombang Maksimum 276 nm	76
Lampiran 11.	Spektrum Serapan Larutan Baku Pembanding Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 7,4 dengan Konsentrasi 12 ppm pada Panjang Gelombang Maksimum 276 nm	77
Lampiran 12.	Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang Terpenetrasi per satuan Luas Membran dari Sediaan Emulsi	78
Lampiran 13.	Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang Terpenetrasi per satuan Luas Membran dari Sediaan Mikroemulsi	79
Lampiran 14.	Hasil Perhitungan Tegangan Antarmuka Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi selama Masa Penyimpanan 8 Minggu pada Suhu Kamar	80
Lampiran 15.	Hasil Perhitungan Viskositas Emulsi selama Masa Penyimpanan 8 Minggu pada Suhu Kamar	81
Lampiran 16.	Hasil Perhitungan Viskositas Mikroemulsi selama Masa Penyimpanan 8 Minggu pada Suhu Kamar	82
Lampiran 17.	Hasil Uji Kestabilan Fisik Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi pada Suhu Kamar	83
Lampiran 18.	Hasil Uji Kestabilan Fisik Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi pada Suhu Rendah	83
Lampiran 19.	Hasil Uji Kestabilan Fisik Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi pada Suhu Tinggi.....	84

Lampiran 20.	Hasil Pengukuran pH Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi selama 8 Minggu pada Suhu Kamar, Suhu Rendah dan Suhu Tinggi	84
Lampiran 21.	Serapan Natrium Diklofenak dalam Metanol pada Panjang Gelombang 282 nm	85
Lampiran 22.	Hasil Uji Penetapan Kadar Natrium Diklofenak dalam Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi	85
Lampiran 23.	Serapan Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 7,4 pada Panjang Gelombang 276 nm	86
Lampiran 24.	Serapan Baku Pembanding Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 7,4 pada Panjang Gelombang 276 nm	86
Lampiran 25.	Data Absorbansi Uji Penetrasi Natrium Diklofenak dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	87
Lampiran 26.	Hasil Uji Penetrasi Natrium Diklofenak dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7.4 dari Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi.....	87
Lampiran 27.	Hasil Perhitungan Fluks Natrium Diklofenak tiap Waktu Pengambilan dari Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi berdasarkan Uji Penetrasi selama 8 Jam	88
Lampiran 28.	Hasil Perhitungan Fluks Natrium Diklofenak dari Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi	88
Lampiran 29.	Perhitungan HLB <i>Virgin Coconut Oil</i>	89
Lampiran 30.	Perhitungan HLB Emulsi	90
Lampiran 31.	Contoh Perhitungan Bobot Jenis	91
Lampiran 32.	Contoh Perhitungan Tegangan Permukaan	92
Lampiran 33.	Contoh Perhitungan Uji Penetapan Kadar Natrium Diklofenak dalam Sediaan	94
Lampiran 34.	Perhitungan Faktor Koreksi	95
Lampiran 35.	Contoh Perhitungan Jumlah Natrium Diklofenak yang Terpenetrasi dari Sediaan Emulsi pada Menit ke-30	97
Lampiran 36.	Contoh Perhitungan Jumlah Natrium Diklofenak yang Terpenetrasi dari Sediaan Emulsi pada menit ke-60	98
Lampiran 37.	Contoh Perhitungan Fluks Natrium Diklofenak dari Sediaan Emulsi	99
Lampiran 38.	Contoh Perhitungan Persentase Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang Terpenetrasi dari Sediaan Emulsi	100
Lampiran 39.	Grafik Hasil Pengukuran Diameter Globul Rata-rata Sediaan Emulsi pada Minggu ke-0	101
Lampiran 40.	Grafik Hasil Pengukuran Diameter Globul Rata-rata Sediaan Emulsi pada Minggu ke-8	103
Lampiran 41.	Grafik Hasil Pengukuran Diameter Globul Rata-rata Sediaan Mikroemulsi pada Minggu ke-0	105
Lampiran 42.	Grafik Hasil Pengukuran Diameter Globul Rata-rata Sediaan Mikroemulsi pada Minggu ke-8	106
Lampiran 43.	Sertifikat Analisis Natrium Diklofenak	107
Lampiran 44.	Sertifikat Analisis Baku Pembanding Natrium Diklofenak	108
Lampiran 45.	Sertifikat Analisis Tween 80	109
Lampiran 46.	Sertifikat Analisis Karbomer 940	110
Lampiran 47.	Sertifikat Analisis Etanol	111
Lampiran 48.	Sertifikat Analisi Propilen Glikol	112

Lampiran 49. Sertifikat Analisis BHT	113
Lampiran 50. Sertifikat Analisis Propil Paraben	114
Lampiran 51. Sertifikat Analisis Metil Paraben	115
Lampiran 52. Sertifikat Analisis Tikus Putih	116



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Natrium diklofenak adalah agen non-steroid yang umum digunakan dan sangat efektif sebagai anti-inflammasi yang sering disebut dengan NSAID (Non-steroidal anti-inflammatory drug). Natrium diklofenak digunakan untuk kondisi akut dari inflammasi dan nyeri, gangguan muskokeletal dan artritis. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami metabolisme lintas pertama sebesar 40-50%, serta menyebabkan gangguan gastrointestinal (Wilmana, 1995). Natrium diklofenak diberikan melalui rute penghantaran transdermal untuk mengurangi efek samping dan menghindari metabolisme lintas pertama. Rute penghantaran transdermal memiliki banyak keuntungan daripada pemberian oral yaitu menghindari metabolisme hepatic, menghindari kontak langsung obat dengan mukosa lambung sehingga mengurangi efek samping obat tertentu, pemberiannya mudah, lebih nyaman bagi pasien, dan mudah dihentikan jika terjadi efek samping yang tidak diinginkan (Aggarwal & Dhawan, 2009; Wilkosh & Bogner, 2003). Salah satu bentuk sediaan transdermal yang umum digunakan adalah emulsi.

Emulsi adalah sediaan yang mengandung bahan obat cair atau larutan obat, terdispersi dalam cairan pembawa, distabilkan dengan zat pengemulsi atau surfaktan yang cocok. Emulsi merupakan sediaan yang mengandung dua zat yang tidak tercampur, biasanya air dan minyak, di mana cairan yang satu terdispersi menjadi butir-butir kecil dalam cairan yang lain. Dispersi ini tidak stabil, butir-butir ini dapat bergabung (koalesen) dan membentuk dua lapisan yaitu lapisan air dan lapisan minyak yang terpisah (Anief, 2000). Salah satu pengembangan dari bentuk sediaan emulsi adalah mikroemulsi yang saat ini belum umum digunakan untuk penghantaran obat secara transdermal.

Mikroemulsi adalah dispersi dari dua cairan yang tidak bercampur (seperti air dan minyak), stabil secara termodinamika yang distabilkan oleh lapisan antarmuka dari molekul surfaktan dan kosurfaktan. Fase dispersi biasanya terdiri dari partikel kecil atau tetesan, dengan ukuran globul yang lebih kecil dari 100nm

dan memiliki tegangan antarmuka yang rendah antara air dan minyak (Guang & Ping, 2010). Mikroemulsi bersifat transparan dikarenakan ukuran partikel atau tetesan yang kurang dari 25% dari panjang gelombang cahaya tampak. Pada penggunaan secara topikal, mikroemulsi lebih mudah menembus kulit karena mempunyai ukuran partikel yang kecil (Chandra & Sharma, 2008). Mikroemulsi berbeda dengan emulsi, dimana mikroemulsi transparan, memiliki ukuran partikel yang kecil serta memiliki kemampuan berpentiasi yang baik (Guang & Ping, 2010). Oleh sebab itu, dalam penelitian ini peneliti ingin membandingkan penetrasi natrium diklofenak dalam bentuk sediaan emulsi dan mikroemulsi. Dalam penelitian ini digunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai fase minyak dalam formulasi emulsi dan mikroemulsi.

Virgin Coconut Oil atau VCO merupakan produk olahan asli Indonesia yang mulai banyak digunakan untuk meningkatkan kesehatan masyarakat. VCO merupakan salah satu contoh sumber asam lemak alami yang mengandung 92 % asam lemak jenuh yang terdiri dari 48 - 53 % asam laurat (C12); 1,5 - 2,5 % asam oleat; asam lemak lainnya seperti 8 % asam kaprilat (C8) dan 7% asam kaprat (C10) (Syah, 2005). Kandungan asam lemak (terutama asam laurat dan oleat) dalam VCO, sifatnya yang melembutkan kulit serta ketersediaan VCO yang melimpah di Indonesia membuatnya berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan pembawa sediaan obat.

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membuat sediaan emulsi dan mikroemulsi natrium diklofenak yang stabil dengan *Virgin Coconut Oil* sebagai fase minyak serta melakukan pengamatan terhadap penetrasi natrium diklofenak dalam sediaan emulsi dan mikroemulsi.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Emulsi

Emulsi adalah sistem dispersi kasar yang secara termodinamika tidak stabil, terdiri dari dua atau lebih cairan yang tidak bercampur satu sama lain dimana cairan yang satu terdispersi didalam cairan yang lain dan untuk memantapkannya diperlukan penambahan emulgator. Sistem emulsi banyak digunakan dalam farmasi. Dapat dibedakan antara emulsi cairan, yang ditetapkan untuk pemakaian oral (emulsi minyak ikan, emulsi paraffin) dan emulsi untuk pemakaian luar yang dinyatakan sebagai linimenta. Linimenta adalah emulsi kental (menurut aturannya berjenis M/A) (Voigt, 1995). Viskositas emulsi dapat sangat bervariasi mulai dari bentuk cairan sampai dengan bentuk semisolid (setengah padat). Berdasarkan konstituen dan maksud pemakaiannya, emulsi cair bisa dipakai secara oral, topikal, atau parenteral dan emulsi semisolid digunakan secara topikal (Ansel, 1989). Pada umumnya sediaan emulsi farmasi, ukuran partikel terdistribusinya terletak diantara 0,1-100 μm . Akibat dari pembiasan cahaya komponen emulsi yang berlainan, maka emulsi menunjukkan sifat tidak tembus cahaya (Voigt, 1995).

Salah satu fase cair dalam suatu emulsi terutama bersifat polar (sebagai contoh: air), sedangkan lainnya relatif bersifat non-polar (sebagai contoh: minyak). Bila fase minyak didispersikan sebagai globul-globul ke seluruh fase kontinu air, sistem tersebut dikenal sebagai emulsi minyak dalam air (m/a). Bila fase minyak bertindak sebagai fase kontinu, emulsi tersebut dikenal sebagai emulsi air dalam minyak (a/m). Emulsi yang digunakan untuk obat luar bisa bertipe o/w atau w/o, emulsi tipe o/w menggunakan zat pengemulsi (emulgator) berikut yaitu natrium lauril sulfat, trietanolamin stearat, sabun-sabun monovalen seperti natrium oleat dan *self emulsifying glyceryl monostearate*, yakni gliseril monostearat yang dicampur dengan sedikit sabun bervalensi satu (monovalen) atau suatu alkil sulfat. Emulsi farmasi w/o digunakan hampir untuk semua penggunaan luar dan bisa mengandung satu atau beberapa pengemulsi, yaitu

sabun-sabun polivalen seperti kalsium palmitat, ester-ester sorbitan (span), kolestrol, dan lemak wool (Martin, Swarbick & Commarata, 1993).

Zat pengemulsi sangat penting dalam menentukan keberhasilan pembuatan suatu emulsi yang stabil. Zat pengemulsi yang digunakan harus mempunyai kualitas tertentu, diantaranya harus dapat dicampurkan dengan bahan formulatif lainnya, tidak mengganggu stabilitas dari zat terapeutik, stabil dan tidak boleh terurai dalam preparat, tidak toksik dalam jumlah yang digunakan, mempunyai bau, rasa, dan warna yang lemah, serta mampu membentuk emulsi yang stabil (Ansel, 1989). Zat pengemulsi dapat digolongkan berdasarkan sumber sebagai berikut:

- a. Golongan karbohidrat, seperti gom, tragakan, agar dan pektin.
- b. Golongan protein, seperti gelatin, kuning telur, dan kasein.
- c. Golongan alkohol berbobot molekul tinggi, seperti stearyl alkohol, setilalkohol, gliseril monostearat, kolesterol, dan turunan kolesterol.
- d. Golongan surfaktan (sintetik), bisa yang bersifat anionik, kationik, dan nonionik.
- e. Golongan zat padat terbagi halus, seperti bentonit, magnesium hidroksida, dan aluminium hidroksida (Ansel, 1989).

2.2 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. Pada tahun 1968, istilah mikroemulsi telah banyak dikenal (Gilberg, 1984). Mikroemulsi merupakan sistem dispersi yang terdiri dari minyak, air, surfaktan, dan kosurfaktan. Adanya surfaktan dan kosurfaktan dalam sistem dapat menurunkan tegangan antarmuka minyak-air, sehingga mikroemulsi stabil secara termodinamika. Mikroemulsi mempunyai ukuran globul yang sangat kecil, yaitu

lebih kecil dari 100 nm, sehingga membuat mikroemulsi terlihat transparan (Guang & Ping, 2010; Chandra & Sharma, 2008).

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

Mikroemulsi merupakan suatu sistem dispersi yang dikembangkan dari sediaan emulsi. Mikroemulsi berbeda dengan emulsi, dimana mikroemulsi transparan, memiliki ukuran globul yang kecil (dibawah 100 nm), dan memiliki kemampuan untuk terbentuk secara spontan (Guang & Ping, 2010). Emulsi membutuhkan energi tinggi untuk pembentukannya dan emulsi tampak keruh (*cloudy*) (Jayne & Gareth, 2000). Mikroemulsi stabil secara termodinamik, sedangkan globul emulsi yang mungkin sekecil mikroemulsi dapat mengalami koalesen yang menyebabkan terjadinya pemisahan fase (Kulkharni, 2010).

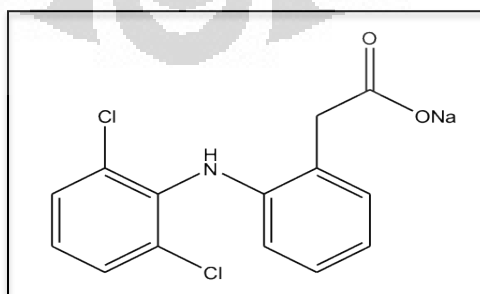
Mikroemulsi memiliki beberapa keuntungan dibandingkan bentuk sediaan lainnya, yaitu stabil secara termodinamika, transparan, dapat meningkatkan kelarutan senyawa lipofilik, meningkatkan bioavailabilitas obat, memiliki kemampuan berpenetrasi yang baik, serta dalam proses pembuatannya membutuhkan energi yang kecil. Mikroemulsi dapat menghantarkan obat dalam berbagai rute, seperti topikal, oral, dan intravena. Pada penggunaan secara topikal, mikroemulsi lebih mudah menembus kulit karena mempunyai ukuran partikel yang kecil dan memiliki fase air dan minyak, sehingga dapat mempengaruhi permeabilitas obat ke dalam kulit (Chandra & Sharma, 2008).

Pembentukan mikroemulsi membutuhkan surfaktan dalam jumlah yang lebih besar bila dibandingkan dengan emulsi biasa. Surfaktan dapat mensolubilisasi sejumlah besar minyak dan air yang berada dalam sistem dan menurunkan tegangan antarmuka antara dua fase. Jumlah dan sifat surfaktan yang dibutuhkan tergantung pada dua fase cairan yang digunakan untuk membentuk mikroemulsi. Toksisitas yang dapat terjadi karena penggunaan surfaktan dalam

jumlah besar dapat dikurangi dengan penggunaan surfaktan alami atau surfaktan nonionik, seperti tween dan span (Ansel, Allen & Popovich, 1999). Pada kebanyakan kasus, penggunaan surfaktan rantai tunggal saja tidak cukup untuk menurunkan tegangan antarmuka air dan minyak yang cukup untuk pembentukan mikroemulsi. Penggunaan kosurfaktan membantu surfaktan dalam mengurangi tegangan antarmuka air dan minyak (Lawrence & Rees, 2000). Kosurfaktan yang paling sesuai umumnya alkohol rantai pendek dan sedang (C3-C8) yang dapat berdifusi cepat diantara fase minyak dan air. Rantai alkohol sedang seperti pentanol dan heksanol merupakan kosurfaktan yang efektif, tetapi memiliki potensi iritasi yang tinggi (Bakan, 1995).

2.3 Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak mempunyai rumus molekul $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ dan bobot molekul 318,3 g/mol. Natrium diklofenak memiliki nama struktural Natrium 2-[2-(2,6-dikloroanilin)fenil]asetat dan nama dagang Voltaren®, Voltarol®, Diclon®, Dicloflex®, Difene®, Cataflam®, Rhumalgan®, Solaraze® dan Abitren®. Pemerianya adalah kristal putih, tidak berbau, dan sedikit higroskopis. Natrium diklofenak memiliki titik lebur $283^{\circ}C - 285^{\circ}C$. Natrium diklofenak larut dalam alkohol, larut dalam air dengan kelarutan 14,18 mg/ml, praktis tidak larut dalam eter, larut dalam metil alkohol (Lund, 1994; Kincl, 2004). Nilai pH dari larutan 1% natrium diklofenak dalam air adalah 7,0 – 8,5 (Sweetman, 2009). Berikut adalah rumus bangun natrium diklofenak.



[Sumber: Sweetman, S.C., 2009]

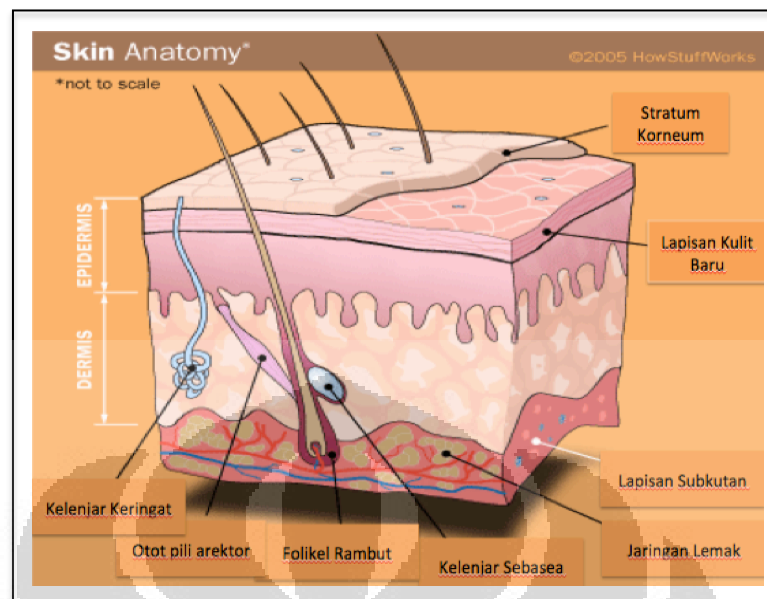
Gambar 2.1. Struktur kimia natrium diklofenak (telah diolah kembali)

Universitas Indonesia

Natrium diklofenak adalah agen non-steroid yang umum digunakan dan sangat efektif sebagai anti-inflammasi yang sering disebut dengan NSAID (*Non-steroidal anti-inflammatory drug*). Natrium diklofenak digunakan untuk kondisi akut dari inflammasi dan nyeri, gangguan muskokeletal dan artritis. Mekanisme kerjanya dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX), sehingga sintesis prostaglandin dihambat. Umumnya bersifat anti-inflammasi, 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 inflammasi sendi, seperti arthritis rheumatoid, osteoarthritis, dan penyakit pirai. Absorpsi natrium diklofenak melalui saluran cerna berlangsung cepat. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami metabolisme lintas pertama di hati sebesar 40-50%. Walaupun waktu paruh singkat yakni 1-3 jam, natrium diklofenak diakumulasi di cairan sinovial, sehingga efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut. Efek samping yang lazim adalah mual, gastritis, eritema kulit, dan sakit kepala sama seperti obat AINS, sehingga pemakaian obat ini harus berhati-hati pada penderita tukak lambung (Wilmana, 1995).

2.4 Kulit

Kulit merupakan “selimut” yang menutupi permukaan tubuh dan memiliki fungsi utama sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Luas kulit pada manusia rata-rata sekitar 2m^2 dengan berat 10 kg jika ditimbang dengan lemaknya atau 4 kg jika tanpa lemak, atau beratnya sekitar 16% dari berat badan seseorang (Tranggono & Latifah, 2007). Kulit merupakan organ yang pertama kali terkena polusi oleh zat-zat yang terdapat di lingkungan hidup kita, termasuk jasad renik (mikroba) yang tumbuh dan hidup di lingkungan kita. Kulit juga sangat kompleks, elastis dan sensitif, serta bervariasi pada keadaan iklim, umur, jenis kelamin, ras dan lokasi tubuh.



[Sumber: Oswald, 2005]

Gambar 2.2. Struktur kulit (telah diolah kembali)

2.4.1 Anatomi Kulit (Tranggono & Latifah, 2007; Brown & Burns, 2005).

Secara histologis kulit tersusun atas 3 lapisan utama yaitu: a) lapisan epidermis atau kutikel; b) lapisan dermis (korium, kutis vera, *true skin*); dan c) lapisan subkutis (hipodermis).

Tidak ada garis tegas yang memisahkan antara dermis dan subkutis. Subkutis ditandai dengan adanya jaringan ikat longgar dan sel-sel yang membentuk jaringan lemak. Lapis epidermis dan dermis dibatasi oleh taut dermoepidermal (*dermoepidermal junction*) yang berbeda, *irregular*, dengan *cones*, *ridges*, dan *cord*.

2.4.1.1 Epidermis

Epidermis merupakan jaringan epitel gepeng berlapis, dengan sel epitel yang mempunyai lapisan tertentu. Lapisan ini terdiri dari 5 lapisan yaitu stratum germinativum, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum, dan stratum korneum. Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai bagian tubuh,

yang paling tebal berukuran 1 mm (pada telapak kaki dan telapak tangan) dan yang paling tipis berukuran 0,1 mm (pada kelopak mata, pipi, dahi, perut).

2.4.1.2 Dermis

Dermis merupakan jaringan ikat fibroelastis yang terletak di bawah epidermis, dimana di dalamnya didapatkan banyak pembuluh-pembuluh darah, pembuluh-pembuluh limfa, serat-serat saraf, kelenjar keringat dan kelenjar minyak, yang masing-masing mempunyai arti fungsional untuk kulit itu sendiri. Gambaran utama dari dermis berupa anyaman serat-serat yang saling mengikat, yang merupakan serat kolagen dan serat elastin. Serat-serat inilah yang membuat dermis sangat kuat dan elastis.

2.4.1.3 Subkutis

Lapisan ini merupakan kelanjutan dermis, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terdesak ke pinggir karena sitoplasma lemak yang bertambah. Sel-sel ini membentuk kelompok yang dipisahkan satu dengan yang lainnya oleh trabekula dan fibrosa. Lapisan sel lemak disebut panikulus adiposus, berfungsi sebagai cadangan makanan. Di lapisan ini terdapat ujung-ujung saraf tepi, pembuluh darah, dan saluran getah bening. Tebal jaringan lemak tidak sama, bergantung pada lokasi, di abdomen 3 cm, sedangkan di daerah kelopak mata dan penis sangat tipis. Lapis lemak ini juga berfungsi sebagai bantalan.

2.4.2 Fisiologi Kulit (Tranggono & Latifah, 2007; Wasitaadmaja, 1997).

Kulit memiliki berbagai fungsi yaitu sebagai berikut :

a. Fungsi proteksi

Kulit melindungi bagian dalam tubuh manusia terhadap gangguan fisik maupun mekanik, misalnya tekanan, gesekan, tarikan, gangguan kimiawi, gangguan panas atau dingin, gangguan sinar radiasi atau sinar ultraviolet, gangguan kuman, jamur, bakteri atau virus. Gangguan fisik dan mekanik dapat ditanggulangi dengan adanya lapisan subkutis, tebalnya lapisan kulit, dan serabut

penunjang yang berfungsi sebagai pelindung bagian luar tubuh. Stratum korneum dan mantel lemak kulit menjaga kadar air tubuh dengan cara mencegah masuknya air dari luar tubuh dan mencegah penguapan air. Gangguan sinar ultraviolet diatasi dengan adanya sel melanin yang dapat menyerap sebagian sinar tersebut.

b. Fungsi absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air, larutan maupun benda padat. Tetapi cairan yang mudah menguap lebih mungkin mudah diserap kulit, begitu pula zat yang larut dalam minyak. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban udara, metabolisme dan jenis pembawa zat yang menempel di kulit.

c. Fungsi ekskresi

Kelenjar-kelenjar pada kulit mengeluarkan zat-zat yang tidak berguna atau sisa metabolisme dalam tubuh misalnya NaCl, urea, asam urat, ammonia, dan sedikit lemak. Sebum yang diproduksi kelenjar kulit melindungi kulit dan menahan penguapan yang berlebihan sehingga kulit tidak menjadi kering.

d. Fungsi pengindra (sensori)

Kulit mengandung ujung-ujung saraf sensorik di dermis dan subkutis. Badan Ruffini yang terletak di dermis, menerima rangsangan panas dan rangsangan dingin diperankan oleh badan Krause. Badan taktil Meissner yang terletak di papil dermis menerima rangsangan rabaan, demikian pula badan Merkel-Renvier yang terletak di epidermis.

e. Fungsi pengaturan suhu tubuh (termoregulasi)

Kulit mengatur suhu tubuh melalui dilatasi dan konstruksi pembuluh darah serta melalui respirasi yang dipengaruhi oleh saraf otonom (Kusantati, Prihatin & Wiana, 2008). Kulit melakukan peran ini dengan cara mengeluarkan keringat dan mengerutkan otot dinding pembuluh darah kulit ketika terjadi peningkatan suhu. Dengan dikeluarkannya keringat, maka terbuang pula panas tubuh. Mekanisme

termoregulasi ini diatur oleh sistem saraf simpatis yang mengeluarkan zat perantara asetilkolin.

f. Fungsi pembentukan pigmen (melanogenesis)

Sel pembentuk pigmen kulit (melanosit) terletak di lapisan basal epidermis. Sel ini berasal dari rami saraf, jumlahnya 1:10 dari sel basal. Jumlah melanosit serta jumlah dan besarnya melanin yang terbentuk menentukan warna kulit. Paparan sinar matahari dapat mempengaruhi produksi melanin. Bila paparan bertambah produksi melanin akan meningkat.

g. Fungsi keratinisasi

Keratinisasi dimulai dari sel basal yang kuboid, bermitosis ke atas berubah bentuk lebih poligonal yaitu sel spinosum, terangkat ke atas menjadi lebih gepeng, dan bergranula menjadi sel granulosum. Kemudian sel tersebut terangkat ke atas lebih gepeng, dan granula serta intinya hilang menjadi sel spinosum dan akhirnya sampai di permukaan kulit menjadi sel yang mati, protoplasmanya mengering menjadi keras, gepeng, tanpa inti yang disebut sel tanduk. Proses ini berlangsung terus-menerus dan berguna untuk fungsi rehabilitasi kulit agar dapat melaksanakan fungsinya dengan baik.

h. Fungsi produksi vitamin D

Kulit juga dapat membuat vitamin D dari bahan baku 7-dihidroksikolesterol dengan bantuan sinar matahari. Namun produksi ini masih lebih rendah dari kebutuhan tubuh akan vitamin D dari luar makanan.

2.4.3 Penetrasi Obat Melalui Kulit

Penetrasi melintasi stratum korneum dapat terjadi karena adanya proses difusi melalui dua mekanisme, yaitu (Walters, 1993; Draeos, 2010) :

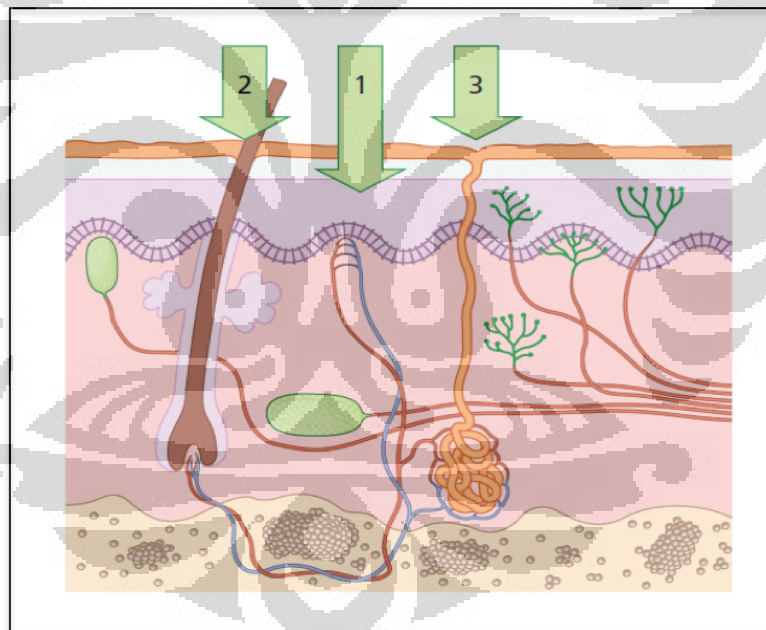
a. Absorpsi transepidermal

Jalur absorpsi transepidermal merupakan jalur difusi melalui stratum korneum yang terjadi melalui dua jalur, yaitu jalur transelular yang berarti jalur

melalui protein di dalam sel dan melewati daerah yang kaya akan lipid, dan jalur paraselular yang berarti jalur melalui ruang antar sel. Penetrasi transepidermal berlangsung melalui dua tahap. Pertama, pelepasan obat dari pembawa ke stratum korneum, tergantung koefisien partisi obat dalam pembawa dan stratum korneum. Kedua, difusi melalui epidermis dan dermis dibantu oleh aliran pembuluh darah dalam lapisan dermis.

b. Absorpsi transappendageal

Jalur absorpsi transappendageal merupakan jalur masuknya obat melalui folikel rambut dan kelenjar keringat disebabkan karena adanya pori-pori di antaranya, sehingga memungkinkan obat berpenetrasi. Penetrasi obat melalui jalur transepidermal lebih baik daripada jalur transappendageal, karena luas permukaan pada jalur transappendageal lebih kecil.



Keterangan : 1 = Rute Transepidermal
2&3 = Rute Transappendageal

[Sumber: Draelos, 2010]

Gambar 2.3. Rute penetrasi obat (telah diolah kembali)

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi absorpsi percutan antara lain (Ansel, 1989; Walters & Jonathan, 1993) :

- i. Harga koefisien partisi obat yang tergantung dari kelarutannya dalam minyak dan air.
- ii. Kondisi pH akan mempengaruhi tingkat disosiasi serta kelarutan obat yang lipofil.
- iii. Konsentrasi obat.
- iv. Profil pelepasan obat dari pembawanya, bergantung pada afinitas zat aktif terhadap pembawa, kelarutan zat aktif dalam pembawa, dan pH pembawa.
- v. Komposisi sistem tempat pemberian obat, yang ditentukan dari permeabilitas stratum korneum yang disebabkan hidrasi dan perubahan struktur lipid.
- vi. Peningkatan suhu kulit dapat menyebabkan perubahan difusi yang disebabkan oleh peningkatan kelarutan obat.
- vii. Pembawa yang dapat meningkatkan kelembaban kulit akan mendorong terjadi absorpsi obat melalui kulit.
- viii. Waktu kontak obat dengan kulit.
- ix. Ketebalan kulit. Absorpsi perkutan lebih besar jika obat digunakan pada kulit dengan stratum korneum yang tipis daripada yang tebal.
- x. Bahan-bahan peningkat penetrasi (*enhancer*) dapat meningkatkan permeabilitas kulit dengan cara mengubah sifat fisikokimia stratum korneum sehingga mengurangi daya tahan difusi. Contohnya: Dimetil sulfoksida, alkohol, surfaktan, urea, dan lain-lain.
- xi. Adanya sirkulasi darah *in situ* pada kulit akan meningkatkan absorpsi obat.

2.5 Bahan Peningkat Penetrasi

Kulit merupakan tempat yang penting untuk aplikasi obat baik efek lokal maupun sistemik. Bagaimanapun kulit memiliki lapisan terluar stratum korneum yang merupakan penghalang dalam penetrasi obat, dengan demikian akan membatasi bioavailabilitas topikal dan transdermal. Bahan peningkat penetrasi adalah zat yang dapat meningkatkan permeabilitas obat menembus kulit tanpa menyebabkan iritasi atau kerusakan permanen struktur permukaan kulit. Teknik peningkat penetrasi kulit telah dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas dan meningkatkan penghantaran obat topikal dan transdermal. Permeasi obat

melalui kulit dapat ditingkatkan dengan penggunaan senyawa kimia peningkat penetrasi dan atau metode fisika (Pathan & Setty, 2009).

Senyawa peningkat penetrasi idealnya dapat mengurangi resistensi penghalang dari stratum korneum secara reversibel tanpa merusak sel-sel kulit. Senyawa peningkat penetrasi idealnya harus memiliki sifat sebagai berikut (William & Barry, 2004) :

- a. Inert, tidak memiliki sifat farmakologi.
- b. Tidak toksik, tidak mengiritasi, dan tidak menyebabkan alergi.
- c. Dapat mencegah hilangnya substansi endogen dari dalam tubuh.
- d. Bekerja cepat, aktifitas dan durasi efek harus dapat diprediksi.
- e. Ketika dihilangkan dari kulit, sifat penghalang stratum korneum harus kembali normal secara cepat dan sepenuhnya.
- f. Tidak mahal dan dapat diterima secara kosmetikal.

Peningkat penetrasi yang digunakan pada formulasi obat transdermal bertujuan untuk memperbaiki fluks obat yang melewati membran. Fluks obat yang melewati membran dapat dipengaruhi oleh koefisien difusi membran melalui stratum korneum, konsentrasi efektif obat yang terlarut dalam pembawa, koefisien partisi antar obat dengan stratum korneum dan tebal lapisan membran. Peningkat penetrasi yang efektif dapat meningkatkan koefisien difusi obat ke dalam stratum korneum dengan cara mengganggu sifat penghalangan stratum korneum (Williams & Barry, 2004). Peningkat penetrasi dapat bekerja melalui tiga mekanisme, yaitu dengan cara merusak struktur stratum korneum, berinteraksi dengan protein intraseluler dan memperbaiki partisi obat, kosolvent ke dalam stratum korneum (Pathan & Setty, 2009).

Bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi antara lain air, sulfoksida, senyawa-senyawa azon, pirollidon, asam-asam lemak, alkohol dan glikol, surfaktan, urea, minyak atsiri, terpen dan fosfolipid (Williams & Barry, 2004). Asam lemak jenuh dan tak jenuh telah ditetapkan dapat meningkatkan permeasi obat secara transdermal, yang paling terkenal adalah asam oleat dan asam laurat (Smith & Maibach, 2006; Pathan & Setty, 2009). Asam laurat dalam propilen glikol dapat meningkatkan penghantaran obat anti-estrogen yang sangat lipofilik. Asam oleat dapat meningkatkan fluks banyak obat, seperti peningkatan

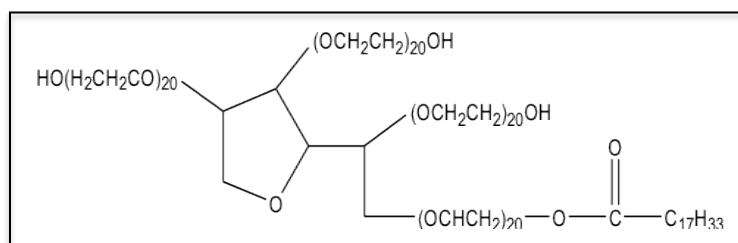
fluks asam salisilat 28 kali lipat dan peningkatan fluks 5-fluorourasil 56 kali lipat melalui membran kulit manusia secara *in-vitro*. Mekanismenya dengan cara berinteraksi dengan memodifikasi domain lipid dari stratum korneum seperti yang diharapkan pada asam lemak rantai panjang dengan konfigurasi *cis* (Pathan & Setty, 2009).

2.6 Komponen Penyusun Emulsi dan Mikroemulsi

2.6.1 *Virgin Coconut Oil*

Virgin Coconut Oil atau VCO merupakan produk olahan asli Indonesia yang mulai banyak digunakan untuk meningkatkan kesehatan masyarakat. *Virgin Coconut Oil* merupakan minyak kelapa murni yang terbuat dari daging kelapa segar yang diolah dalam suhu rendah atau tanpa melalui pemanasan, sehingga kandungan yang penting dalam minyak tetap dapat dipertahankan. VCO mengandung asam lemak jenuh, antara lain asam kaproat (0,2%), asam kaprilat (6,1%), asam kaprat (8,6%), asam laurat (50,50%), asam miristat (16,18%), asam palmitat (7,5%), asam stearat (1,50%), asam arakidonat (0,02%). Sedangkan asam lemak tidak jenuhnya antara lain asam palmitoleat (0,20%), asam oleat (6,50%), asam linoleat (2,70%). VCO mengandung asam laurat yang sangat tinggi, yaitu suatu lemak jenuh berantai sedang yang biasa disebut dengan *medium chain fatty acid* (MCFA). Dalam tubuh asam laurat akan diubah menjadi monolaurin atau senyawa monogliserida yang mempunyai sifat antivirus, antibakteri, dan antiprotozoal (Prabawati, 2005). VCO biasa digunakan untuk kesehatan dan kosmetik. Kandungan asam lemak (terutama asam laurat dan oleat) dalam VCO berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan pembawa sediaan obat, diantaranya sebagai peningkat penetrasi dan moisturizer. Disamping itu, VCO efektif dan aman digunakan sebagai moisturizer pada kulit sehingga dapat meningkatkan kelembaban kulit, dan mempercepat penyembuhan pada kulit (Lucida, Salman & Hervian, 2008).

2.6.2 Tween 80

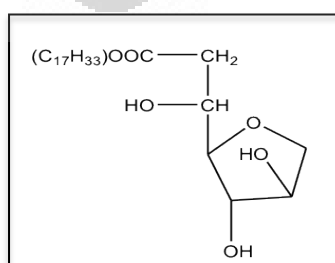


[Sumber: Rowe, Sheskey & Quinn, 2009]

Gambar 2.4. Struktur kimia tween 80 (telah diolah kembali)

Tween 80 (Polisorbat 80 atau polioksietilen 20 sorbitan monooleat) adalah salah satu golongan surfaktan nonionik yang digunakan luas sebagai agen pengemulsi (emulgator) dalam preparasi emulsi minyak dalam air yang stabil. Tween 80 memiliki karakteristik bau yang khas, memberikan rasa hangat, dan sedikit pahit. Tween 80 berupa cairan berwarna kuning dengan nilai HLB 15. Tween 80 memiliki rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$ dengan berat molekul 1310 g/ml. Tween 80 dapat bercampur dengan air, alkohol, kloroform, etil asetat, eter, dan metil alkohol. Stabil terhadap elektrolit dan asam lemah. Perubahan warna dan atau presipitasi dapat terjadi dengan adanya fenol dan tannin. Polisorbat telah digunakan luas dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi oral, parenteral, dan topikal. Tidak bersifat toksik dan tidak menimbulkan iritasi.

2.6.3 Span 80

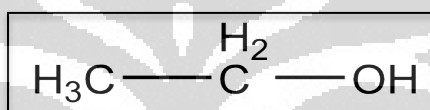


[Sumber: Rowe, Sheskey & Quinn, 2009]

Gambar 2.5. Struktur kimia span 80 (telah diolah kembali)

Span 80 (Sorbitan monooleat) luas digunakan dalam kosmetik, produk makanan dan formulasi farmasetika sebagai surfaktan nonionik lipofilik. Span 80 lebih utama digunakan dalam formulasi farmasetika sebagai emulgator dalam preparasi krim, emulsi dan salep untuk pemakaian topikal. Span 80 larut atau terdispersi dalam minyak dan juga larut dalam pelarut organik. Span 80 berupa cairan berwarna kuning dengan rumus molekul $C_{24}H_{44}O_6$ dengan berat molekul 429 g/ml. Dapat terjadi pembentukan sabun dengan asam atau basa kuat dan stabil dalam asam atau basa lemah.

2.6.4 Etanol

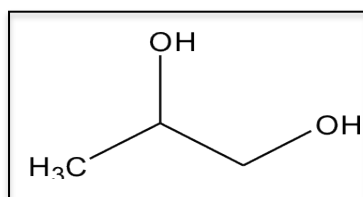


[Sumber: Rowe, Sheskey & Quinn, 2009]

Gambar 2.6. Struktur kimia etanol (telah diolah kembali)

Etanol telah digunakan luas dalam formulasi farmasetika dan kosmetik. Meskipun etanol digunakan utama sebagai pelarut, etanol juga bekerja sebagai disinfektan dan pengawet antimikroba. Etanol (etil alkohol atau etil hidroksida) mempunyai rumus molekul C_2H_5OH . Pemerannya adalah jernih, tidak berwarna, mudah menguap, berbau karakteristik, dan rasa terbakar. Etanol bercampur dengan kloroform, eter, gliserin, dan air. Viskositasnya adalah 1,22 cps pada 20°C . Etanol berfungsi sebagai pengawet antimikroba, disinfektan, penetran kulit, dan pelarut. Etanol juga dapat digunakan sebagai kosurfaktan dalam preparasi transdermal. Sifatnya iritatif terhadap mata dan membran mukus.

2.6.5 Propilen Glikol

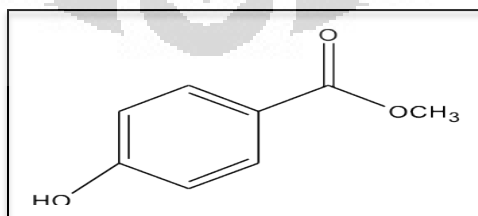


[Sumber: Rowe, Sheskey & Quinn, 2009]

Gambar 2.7. Struktur kimia propilen glikol (telah diolah kembali)

Propilen glikol digunakan sebagai humektan, pelarut, stabilizer untuk vitamin, kosolven, desinfektan, dan pengawet. Propilen glikol merupakan pelarut yang lebih baik dibandingkan gliserin dan dapat melarutkan berbagai bahan seperti kortikosteroid, fenol, sulfa, barbiturat, vitamin A dan D, alkaloid, obat-obat anestesi lokal. Aktivitas antiseptiknya setara dengan etanol dan dapat menghambat pertumbuhan jamur. Pemerian propilen glikol yaitu cairan jernih, tidak berwarna, kental, tidak berbau, rasa sedikit manis dan pedas seperti gliserin. Propilen glikol mempunyai rumus molekul $C_3H_8O_2$ dengan berat molekul 76,09 g/ml. Propilen glikol dapat bercampur dengan aseton, kloroform, etanol, gliserin, dan air; larut dalam 6 bagian eter, tidak bercampur dengan minyak mineral, tetapi larut dalam beberapa minyak esensial.

2.6.6 Nipagin

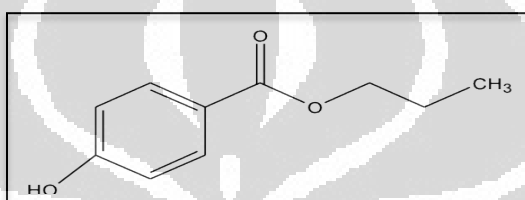


[Sumber: Rowe, Sheskey & Quinn, 2009]

Gambar 2.8. Struktur kimia nipagin (telah diolah kembali)

Nipagin atau metil paraben adalah antimikroba yang memiliki rumus molekul $C_9H_{10}O_3$ dan berat molekul 166,18 g/ml. Pemerianaanya 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. Aktivitas antimikroba meningkat dengan adanya 2-5% propilen glikol.

2.6.7 Nipasol

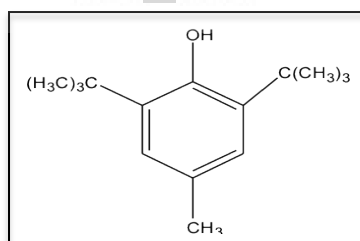


[Sumber: Rowe, Sheskey & Quinn, 2009]

Gambar 2.9. Struktur kimia nipasol (telah diolah kembali)

Nipasol atau propil paraben adalah antimikroba yang memiliki rumus molekul $C_{10}H_{12}O_3$ dan berat molekul 180,2 g/ml. Nipasol adalah serbuk kristal warna putih, tidak berbau, dan tidak berasa. Nipasol larut dalam aseton, etanol, metanol, propilen glikol, dan air panas.

2.6.8 Butil Hidroksi Toluen (BHT)

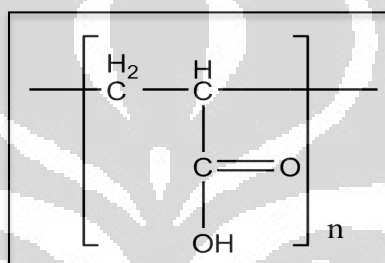


[Sumber: Rowe, Sheskey & Quinn, 2009]

Gambar 2.10. Struktur kimia BHT (telah diolah kembali)

BHT memiliki rumus molekul $C_{15}H_{24}O$ dengan berat molekul 220,35 g/ml. Pemerian kristal atau serbuk berwarna putih sampai kuning pucat dengan bau yang khas. BHT praktis tidak larut dalam air, gliserin, propilen glikol, larutan alkil hidroksida, larut dalam aseton, benzen, etanol, eter, metanol, toluen, fixed oil, dan paraffin cair. BHT digunakan dalam kosmetik, makanan, dan sediaan farmasi untuk mencegah oksidasi dari lemak dan minyak, serta bersifat non iritan.

2.6.9 Karbomer 940



[Sumber: Rowe, Sheskey & Quinn, 2009]

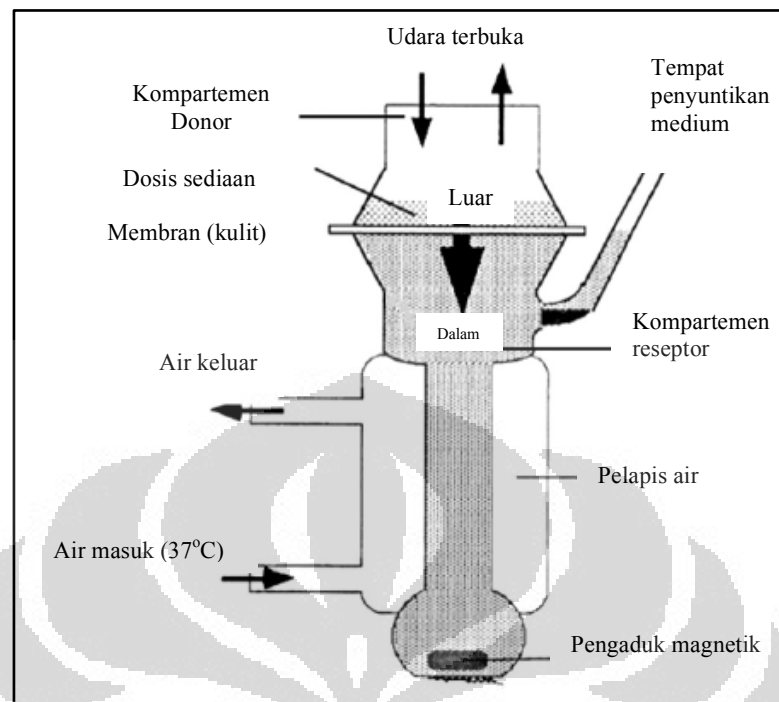
Gambar 2.11. Struktur kimia karbomer (telah diolah kembali)

Karbomer adalah polimer sintetik hasil *cross-linked* dari asam akrilik. Karbomer digunakan luas dalam formulasi farmasetika cair maupun semisolid. Karbomer digunakan sebagai bahan pengemulsi, pembentuk gel, pensuspensi, dan pengikat tablet pada berbagai produk farmasi. Karbomer dengan konsentrasi 0,1-0,5% digunakan sebagai bahan pengemulsi. Karbomer sering digunakan sebagai bahan pengemulsi dalam sediaan emulsi minyak dalam air untuk penggunaan luar. Karbomer dalam larutan 0,2% memiliki pH asam yaitu sebesar 2,5-4,0. Larutannya memiliki viskositas yang rendah dan bila telah dinetralkan dengan basa, seperti NaOH, akan memiliki viskositas yang tinggi. Viskositas akan berkurang apabila pH kurang dari 3 atau lebih besar dari 12 atau dengan adanya elektrolit kuat.

Pemerian karbomer berupa serbuk berwarna putih, halus, higroskopis, dan bersifat asam. Karbomer larut dalam air dan setelah dinetralkan larut dalam

memberikan pelepasan obat yang optimal dan deposisi obat menuju lapisan kulit yang diinginkan yaitu stratum korneum, epidermis, atau dermis. Studi penetrasi kulit secara *in vitro* dilakukan untuk mengukur kecepatan dan jumlah senyawa yang melewati kulit, dimana hal ini bergantung pada obat, bentuk sediaan, bahan eksipien, bahan peningkat penetrasi, dan variabel formulasi lainnya (Witt & Bucks, 2003).

Salah satu metode untuk mengukur jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit yaitu dengan menggunakan sel difusi Franz. Sel difusi Franz terbagi atas dua komponen yaitu kompartemen donor dan kompartemen reseptor yang dipisahkan oleh suatu pelapis atau potongan kulit. Membran yang digunakan dalam uji penetrasi dapat berupa kulit manusia atau kulit hewan atau membran artifisial. Membran diletakkan di antara kedua kompartemen, dilengkapi dengan *o-ring* untuk menjaga letak membran. Selanjutnya kompartemen reseptor diisi dengan larutan penerima. Suhu pada sel dijaga dengan sirkulasi air menggunakan *water jacket* di sekeliling kompartemen reseptor. Sediaan yang akan diuji diaplikasikan pada membran kulit. Pada interval waktu tertentu diambil beberapa ml cairan dari kompartemen reseptor dan segera digantikan dengan cairan yang sama sejumlah cairan yang diambil. Jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit dapat dianalisis dengan metode analisis yang sesuai menggunakan cairan yang disampling dari kompartemen reseptor (Thakker & Chern, 2003).



[Sumber: Pineau, *et al*, 2012]

Gambar 2.13. Rangkaian alat sel difusi Franz (telah diolah kembali)

Jumlah kumulatif obat yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dapat dihitung dengan rumus (Thakker & Chern, 2003)

$$Q = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S}{A} \quad (2.1)$$

Keterangan:

Q = Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

C_n = Konsentrasi natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{mL}$) pada sampling menit ke- n

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$ = Jumlah konsentrasi natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{mL}$) pada sampling pertama (menit ke- $(n-1)$) hingga sebelum menit ke- n)

V = Volume sel difusi Franz

S = Volume sampling (0,5 mL)

A = Luas area membran

Kemudian dilakukan perhitungan fluks (kecepatan penetrasi tiap satuan waktu) obat berdasarkan hukum Ficks I :

$$J = \frac{M}{S \cdot t} \quad (2.2)$$

Keterangan :

J = Fluks ($\mu\text{g cm}^{-2}\text{jam}^{-1}$)

S = Luas area difusi (cm^2)

M = Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang melalui membran (μg)

t = Waktu (jam)

Setelah itu dibuat grafik jumlah kumulatif yang terpenetrasi (μg) per luas area difusi (cm^2) terhadap waktu (jam).

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Lokasi

Penelitian dilaksanakan selama bulan Februari 2012 hingga Mei 2012 di Laboratorium Farmasetika, Laboratorium Farmasi Fisika, Laboratorium Kimia Farmasi Analisis Kuantitatif, dan Laboratorium Farmakognosi Departemen Farmasi FMIPA UI.

3.2 Alat

Timbangan analitik (Accu-Lab), timbangan gram (O'Haus), *homogenizer* (Omni-Multimix Inc., Malaysia), pH meter tipe-510 (Eutech Instrument, Singapura), lemari pendingin (Panasonic), oven (Mettler, Hongkong), viskometer Brookfield (Brookfield, Amerika Serikat), piknometer, *Zetasizer nano S, Particle Size Analyzer Beckmann Coulter*, sentrifugator Kubota-5100 (Kubota, Jepang), tensiometer *Du Nuoy* model 21 (Cole Parmer), Sel Difusi Franz (Bengkel Gelas ITB, Indonesia), spektrofotometer UV-VIS 1601 (Shimadzu, Jepang), Termometer, dan alat-alat gelas.

3.3 Bahan

Natrium diklofenak (Yung Zip Chemical, Taiwan), VCO (Vermindo Internasional, Indonesia), Tween 80 (KaO), Span 80 (Indonesia), Propilen glikol (Dow Chemical), Etanol (Indonesia), Nipagin (India), Nipasol (Gujarat), Aqua destillata (Indonesia), BHT (SPPChemical), Asam sitrat (Merck, Jerman), Karbomer 940 (Lubrizol, Hongkong), Natrium hidroksida (Merck, Jerman), Kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), Tikus betina galur *Sprague-Dawley* (IPB, Indonesia).

3.4 Skema Kerja



3.5 Cara Kerja

3.5.1 Karakterisasi *Virgin Coconut Oil* (VCO)

3.5.1.1 Pemeriksaan Organoleptis *Virgin Coconut Oil* (VCO)

Virgin Coconut Oil (VCO) diperiksa organoleptisnya yang meliputi warna dan bau.

3.5.1.2 Pengukuran Bobot Jenis *Virgin Coconut Oil* (VCO) (Departemen Kesehatan RI, 1995)

Bobot jenis diukur dengan menggunakan piknometer. Pada suhu ruangan (29°C), piknometer yang bersih dan kering ditimbang (A g). Kemudian piknometer diisi dengan air dan ditimbang (A1 g). Air dikeluarkan dari piknometer dan piknometer dibersihkan. Kemudian VCO diisikan ke dalam piknometer dan ditimbang (A2 g). Bobot jenis sediaan diukur dengan perhitungan sebagai berikut:

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{A2-A}{A1-A} \times BJ \text{ air pada suhu ruang} \quad (3.1)$$

3.5.1.3 Pengukuran Tegangan Permukaan *Virgin Coconut Oil* (Instruction Manual Part # 105655 Surface Tensiomat Model 21, 2000)

Pengukuran tegangan permukaan dilakukan menggunakan alat Tensiometer *Du Noy*. VCO dimasukkan ke dalam wadah gelas sampai mencapai ketinggian 0,5 cm dari batas atas gelas. Wadah gelas diletakkan di atas meja, kemudian digerakkan ke atas hingga cincin platinum iridium berada pada kedalaman 0,5 cm dari permukaan minyak. *Knob torsion* diputar pada sisi kanan atas hingga angka nol pada *knob torsion* sejajar dengan angka nol pada *knob zero* yang terdapat di depan *knob torsion*. Motor diletakkan pada posisi *Neutral*, lalu diubah ke posisi *Down*, cincin akan bergerak ke

Universitas Indonesia

bawah dan *knob zero* mulai berputar. *Knob zero* akan berhenti pada suatu angka yang akan menunjukkan tegangan permukaan VCO. Percobaan ini dilakukan sebanyak tiga kali. Angka yang dihasilkan (P) dikalikan dengan faktor koreksi (F) untuk menghasilkan tegangan antarmuka yang absolut.

$$S = P \times F \quad (3.2)$$

3.5.1.4 Pengukuran Tegangan Antarmuka VCO-air (Instruction Manual Part # 105655 Surface Tensiomat Model 21, 2000)

Pengukuran tegangan antarmuka dilakukan menggunakan alat Tensiometer *Du Nuoy*. Aqua destillata dimasukkan ke dalam wadah gelas hingga mencapai ketinggian 1 cm dari dasar gelas. Fase minyak (VCO) dimasukkan ke dalam wadah gelas yang sama hingga mencapai ketinggian 1 cm dari permukaan aquabidest. Wadah gelas diletakkan di atas meja sampel. Meja sampel digerakkan ke atas hingga cincin platinum iridium berada pada kedalaman 0,5 cm dari permukaan minyak. Putar *knob torsion* pada sisi kanan alat hingga angka nol pada *knob torsion* sejajar dengan angka nol pada *knob zero* yang terdapat di depan *knob torsion*. Motor ditekan ke posisi *Neutral* lalu diubah ke posisi *Down*. Cincin akan bergerak ke bawah dan *knob zero* mulai berputar. *Knob zero* akan berhenti pada suatu angka yang akan menunjukkan tegangan antarmuka minyak dan aquabidest. Percobaan ini dilakukan 3 kali. Angka yang dihasilkan (P) dikalikan dengan faktor koreksi (F) untuk menghasilkan tegangan antarmuka yang absolut (S).

$$S = P \times F \quad (3.3)$$

3.5.2 Percobaan Pendahuluan

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

1. Kecepatan pengadukan (500, 1000, 2500, 3400 dan 5000 rpm)
2. Suhu (29°C, 35°C, dan 70°C)
3. Lama pengadukan (3 menit, 5 menit)

Komposisi bahan emulsi meliputi 5% VCO sebagai fase minyak, variasi konsentrasi tween 80 dan span 80 yaitu 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, dan 35%

sebagai surfaktan, 5% propilen glikol sebagai kosolven, 0,1% BHT sebagai antioksidan, 0,3% nipagin dan 0,06% nipasol sebagai pengawet, 0,5% karbomer 940 sebagai *thickening agent*, 0,125% NaOH sebagai penurun keasaman karbomer dan 1% natrium diklofenak sebagai model obat.

Komposisi bahan mikroemulsi meliputi 5% VCO sebagai fase minyak, variasi konsentrasi tween 80 yaitu 30%, 35%, 40%, dan 45% sebagai surfaktan, variasi konsentrasi etanol 96% yaitu 3%, 5%, 10% sebagai kosurfaktan, propilen glikol 5% sebagai kosolvent, 0,1% BHT sebagai antioksidan, 0,3% nipagin dan 0,06% nipasol sebagai pengawet, 0,3% asam sitrat sebagai pengatur pH, dan 1% natrium diklofenak sebagai model obat.

3.5.3 Formulasi dan Pembuatan Sediaan

Formulasi emulsi dan mikroemulsi natrium diklofenak dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1. Formula emulsi dan mikroemulsi natrium diklofenak

Bahan	Emulsi (%)	Mikroemulsi (%)
Natrium Diklofenak	1	1
VCO	5	5
Tween 80	13,856	45
Span 80	1,144	-
Etanol	-	10
Propilen glikol	5	5
BHT	0,1	0,1
Nipagin	0,3	0,3
Nipasol	0,06	0,06
Asam Sitrat	-	0,3
Karbomer	0,5	-
NaOH	0,125	-
Aqua destillata	Ad 100	Ad 100

Emulsi dibuat dengan cara :

Karbomer didispersikan dalam 230 gram aqua destillata lalu diaduk hingga homogen, untuk mengurangi sifat asam karbomer ditambahkan NaOH yang telah dilarutkan dalam 14 gram aqua destillata dan diaduk lagi hingga terbentuk massa gel. Fase air emulsi dibuat dengan mencampurkan tween 80 dalam aqua destillata, lalu dipanaskan di atas penangas air pada suhu 70°C. Fase air emulsi dibuat dengan mencampurkan Span 80 dalam VCO, lalu dipanaskan pada suhu 70°C. Nipagin, nipasol dan natrium diklofenak dilarutkan dalam propilen glikol. Larutan ini kemudian dimasukkan ke dalam campuran fase air. BHT dilarutkan dalam campuran VCO dan Span 80 yang telah dipanaskan. Kemudian fase minyak dimasukkan ke dalam fase air secara perlahan dan segera dicampur dengan menggunakan *homogenizer* pada kecepatan 5000 rpm hingga terbentuk emulsi yang homogen. Setelah itu emulsi dimasukkan ke dalam massa gel dan dihomogenkan menggunakan homogenizer pada kecepatan yang sama.

Mikroemulsi dibuat dengan cara :

Fase air mikroemulsi dibuat dengan memanaskan aqua destillata dan tween 80 pada suhu 35°C secara terpisah. Asam sitrat kemudian dilarutkan ke dalam aqua destillata yang telah dipanaskan, lalu ditambahkan tween 80, setelah itu dilakukan proses homogenisasi dengan bantuan *homogenizer* dengan kecepatan 1000 rpm. Fase minyak mikroemulsi adalah VCO. BHT dilarutkan dalam VCO. Kemudian fase minyak dimasukkan ke dalam fase air secara perlahan. Nipagin, nipasol dan natrium diklofenak dilarutkan dalam campuran etanol 96% dan propilen glikol. Larutan ini kemudian dimasukkan ke dalam campuran fase air dan fase minyak sedikit demi sedikit sambil diaduk menggunakan *homogenizer* pada kecepatan 1000 rpm hingga homogen. Campuran ini didiamkan selama 24 jam hingga terbentuk mikroemulsi yang jernih.

3.5.4 Evaluasi Sediaan

3.5.4.1 Pengamatan Organoleptis

Sediaan emulsi yang diamati meliputi warna dan bau. Sediaan mikroemulsi yang diamati meliputi warna, bau dan kejernihan.

3.5.4.2 Pengukuran pH

Nilai pH sediaan diukur dengan menggunakan pH meter. Alat pH meter terlebih dahulu dikalibrasi dengan larutan dapar standar pH 4 dan pH 7. Kemudian elektroda dicelupkan ke dalam sediaan, catat nilai pH yang muncul pada layar alat. Pengukuran pH sediaan emulsi dan mikroemulsi dilakukan pada suhu ruang.

3.5.4.3 Pengukuran Bobot Jenis (Departemen Kesehatan RI, 1995)

Bobot jenis diukur dengan menggunakan piknometer. Pada suhu ruangan (29°C), piknometer yang bersih dan kering ditimbang (A g). Kemudian piknometer diisi dengan air dan ditimbang (A1 g). Air dikeluarkan dari piknometer dan piknometer dibersihkan. Kemudian sediaan diisikan ke dalam piknometer dan ditimbang (A2 g). Bobot jenis sediaan diukur dengan perhitungan sebagai berikut:

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{A_2 - A}{A_1 - A} \times BJ \text{ air pada suhu ruangan} \quad (3.4)$$

3.5.4.4 Pengukuran Tegangan Antarmuka (Instruction Manual Part # 105655 Surface Tensiomat Model 21, 2000)

Tegangan Antarmuka sediaan diukur menggunakan alat tensiometer *Du Nuoy*. Sediaan dimasukkan ke dalam wadah gelas sampai mencapai ketinggian 0,5 cm dari batas atas gelas. Wadah gelas diletakkan di atas meja sampel, kemudian meja sampel digerakkan ke atas hingga cincin platinum iridium berada pada kedalaman 0,5 cm dari permukaan sediaan. *Knob Torsion* diputar pada sisi kanan atas hingga angka nol pada *Knob Torsion* sejajar dengan angka nol pada *Knob Zero* yang terdapat di depan *Knob Torsion*. Motor diletakkan pada posisi *Neutral*, lalu diubah ke posisi *Up* maka cincin akan bergerak ke atas dan *Knob Zero* mulai berputar. *Knob Zero* akan berhenti pada suatu angka yang akan menunjukkan tegangan antarmuka sediaan. Angka yang dihasilkan (P) dikalikan dengan faktor koreksi (F) untuk menghasilkan tegangan antarmuka yang absolut. Pengukuran tegangan antarmuka dilakukan pada sediaan minggu ke-0 dan minggu ke-8 pada suhu ruang.

$$S = P \times F \quad (3.5)$$

3.5.4.5 Pemeriksaan Tipe Emulsi dan Mikroemulsi (Martin, Swarbrick & Commarata, 1993).

Pemeriksaan tipe emulsi dan mikroemulsi dilakukan dengan menaburkan zat warna larut air, yaitu biru metilen, pada permukaan sediaan di atas kaca objek dan diamati di bawah mikroskop optik. Jika sediaan merupakan tipe minyak dalam air maka zat warna biru metilen akan melarut di dalamnya dan berdifusi merata ke seluruh bagian dari air. Jika sediaan merupakan tipe air dalam minyak maka partikel-partikel zat warna biru metilen akan bergerombol pada permukaannya.

3.5.4.6 Pengukuran Viskositas

Viskositas sediaan diukur dengan menggunakan viskometer Brookfield. Sediaan dimasukkan ke dalam beaker glass hingga mencapai volume 100 ml, lalu spindel diturunkan hingga batas spindel tercelup ke dalam sediaan. Spindel yang digunakan adalah spindel 3. Selanjutnya alat dinyalakan dengan menekan tombol on. Kecepatan spindel diatur berturut-turut pada rpm yang digunakan. Kemudian dibaca skalanya (*dial reading*) dimana jarum merah yang bergerak telah stabil. Nilai viskositas dalam *centipoise* (cps) diperoleh dari hasil perkalian *dial reading* dengan factor koreksi khusus untuk masing-masing kecepatan spindel. Sifat aliran diperoleh dengan membuat kurva antara tekanan geser (F/A) terhadap kecepatan geser (dv/dr). Pengukuran viskositas sediaan dilakukan pada minggu ke-0 dan minggu ke-8 pada suhu ruang.

3.5.4.7 Penentuan Diameter Globul Rata-rata Emulsi (Coulter LS Series Product Manual, 2011)

Diameter globul rata-rata sediaan emulsi diukur menggunakan alat *particle size analyzer* LS 100Q (Beckman Coulter). Pengukuran distribusi ukuran globul emulsi diawali dengan mengklik pilihan *alignment* (untuk mengatur sinar laser agar dalam posisi lurus), *measuring offsets* (untuk menyiapkan dan mengatur detektor), *measuring background* (untuk menyiapkan dan mengatur background), *measuring loading* (untuk pengukuran sampel). Setelah alat siap digunakan, sampel sediaan

emulsi dimasukkan pada wadah yang telah diisi aqua destillata sambil diaduk dengan pengaduk magnetik. Sampel dimasukkan hingga pada layar monitor menunjukkan keterangan OK ataupun *High* yang menunjukkan bahwa sampel siap untuk diukur. Pengukuran berlangsung hingga pada layar monitor memperlihatkan grafik hubungan antara diameter globul (μm) dengan volume (%). Penentuan diameter globul rata-rata sediaan emulsi dilakukan pada minggu ke-0 dan ke-8 pada suhu ruang.

3.5.4.8 Penentuan Diameter Globul Rata-rata Mikroemulsi (Zetasizer Nano Series User Manual, 2004)

Penentuan diameter globul rata-rata sediaan mikroemulsi menggunakan alat *Zetasizer* nano S. Sejumlah minimal 1 mL larutan tersebut diambil dan dimasukkan ke dalam kuvet. Kuvet yang telah diisi sampel dimasukkan ke dalam sampel holder. Alat dinyalakan dan dipilih menu *particle size*. Alat akan mengukur sampel selama 15 menit. Setelah 15 menit, alat akan menghasilkan ukuran partikel dan kurva distribusi. Penentuan diameter globul rata-rata sediaan mikroemulsi dilakukan pada minggu ke-0 dan ke-8 pada suhu ruang.

3.5.5 Uji Stabilitas Fisik Sediaan

3.5.5.1 Uji Stabilitas pada Suhu Kamar

Sediaan emulsi dan mikroemulsi disimpan pada suhu kamar ($28^\circ \pm 2^\circ\text{C}$). Stabilitas sediaan yang diamati meliputi pengamatan organoleptis (perubahan warna, bau, pemisahan fase, kejernihan) dan pengukuran pH yang dievaluasi selama 8 minggu dengan pengamatan setiap 2 minggu sekali.

3.5.5.2 Uji Stabilitas pada Suhu Rendah

Sediaan emulsi dan mikroemulsi disimpan pada suhu rendah ($4^\circ \pm 2^\circ\text{C}$). Stabilitas sediaan yang diamati meliputi pengamatan organoleptis (perubahan warna, bau, pemisahan fase, kejernihan) dan pengukuran pH yang dievaluasi selama 8 minggu dengan pengamatan setiap 2 minggu sekali.

3.5.5.3 Uji Stabilitas pada Suhu Tinggi

Sediaan emulsi dan mikroemulsi disimpan pada suhu tinggi ($40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$). Stabilitas sediaan yang diamati meliputi pengamatan organoleptis (perubahan warna, bau, pemisahan fase, kejernihan) dan pengukuran pH yang dievaluasi selama 8 minggu dengan pengamatan setiap 2 minggu sekali.

3.5.5.4 Metode Cycling Test

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

3.5.5.5 Uji Mekanik (Uji Sentrifugasi)

Sediaan emulsi dan mikroemulsi dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi, kemudian dilakukan sentrifugasi pada kecepatan 3800 rpm selama 5 jam. Setelah disentrifugasi, diamati apakah terjadi pemisahan fase.

3.5.6 Uji Perolehan Kembali (UPK) Kadar Natrium Diklofenak dalam Sediaan

3.5.6.1 Pembuatan Kurva Serapan Natrium Diklofenak dalam Metanol

Natrium diklofenak ditimbang sebanyak 50,8 mg dan dilarutkan dengan metanol dalam labu ukur lalu dicukupkan volumenya hingga 100,0 ml. Didapat larutan dengan konsentrasi 508 ppm. Kemudian larutan tersebut dipipet 10,0 ml dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml lalu dicukupkan volumenya dengan dapar fosfat pH 7,4. Didapat larutan dengan konsentrasi 50,8 ppm. Selanjutnya dari larutan tersebut dibuat spektrum serapannya dari λ 200-400 nm dan ditentukan λ maksimumnya.

3.5.6.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak dalam Metanol

Larutan natrium diklofenak dengan konsentrasi 50,8 ppm masing-masing dipipet 5,0 ml, 6,0 ml, 7,0 ml, 8,0 ml, 11,0 ml dan 12,0 ml, kemudian dilarutkan dengan metanol dalam labu ukur yang berbeda, sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 10,16 ppm, 12,192 ppm, 14,224 ppm, 16,256 ppm, 22,352 ppm, dan 24,384 ppm. Serapannya diukur dengan spektrofotometer UV pada λ maksimum yang telah ditentukan, kemudian dihitung persamaan regresi linearnya.

3.5.6.3 Uji Perolehan Kembali (UPK) kadar Natrium Diklofenak dalam Sediaan

Sediaan emulsi atau mikroemulsi ditimbang secara seksama sebanyak $\pm 1,0$ g, kemudian sediaan emulsi atau mikroemulsi dipecah dengan metanol sebanyak ± 10 ml dan larutan tersebut dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi dan disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 30 menit. Larutan tersebut disaring secara kuantitatif dengan menggunakan kertas saring *milipore*. Kertas saring pertama kali dijenuhkan terlebih dahulu dengan metanol, kemudian larutan yang telah disentrifugasi disaring dalam labu ukur 50,0 ml. Filtrat yang dihasilkan dilarutkan dalam metanol dan dicukupkan volumenya hingga 50,0 ml sehingga didapat larutan natrium diklofenak dengan konsentrasi 200 ppm. Dipipet 5,0 ml larutan natrium diklofenak 200 ppm ke dalam labu ukur 50,0 ml, dicukupkan volumenya dengan metanol, dan didapat larutan dengan konsentrasi 20 ppm. Serapan larutan tersebut diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum natrium diklofenak, dan dihitung kadarnya dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam pelarut metanol. Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali.

3.5.7 Uji Penetrasi In-Vitro

3.5.7.1 Pembuatan Kalium Dihidrogen Fosfat 0,2 M (Departemen Kesehatan RI, 1995)

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

3.5.7.2 Pembuatan Natrium Hidroksida 0,2 N (Departemen Kesehatan RI, 1995)

Natrium hidroksida sebanyak 8,001 gram dilarutkan dalam aqua destillata

bebas CO₂ hingga 1000 ml.

3.5.7.3 Pembuatan Dapar Fosfat 7,4 (Departemen Kesehatan RI, 1995)

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

3.5.7.4 Pembuatan Kurva Serapan Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Natrium diklofenak ditimbang sebanyak 50,7 mg dan dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur ad 100,0 ml. Didapat larutan dengan konsentrasi 507 ppm. Kemudian larutan tersebut dipipet 10,0 ml dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml lalu di cukupkan volumenya dengan dapar fosfat pH 7,4 sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 50,7 ppm. Selanjutnya dari larutan tersebut dibuat spektrum serapannya dari λ 200-400 nm dan ditentukan λ maksimumnya.

3.5.7.5 Pembuatan Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Larutan natrium diklofenak dengan konsentrasi 50,7 ppm masing-masing dipipet 3,0 ml, 4,0 ml, 6,0 ml, dan 10,0 ml, kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur yang berbeda, sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 4,056 ppm, 6,084 ppm, 10,14 ppm, dan 12,168 ppm. Kemudian dari larutan natrium diklofenak 10,14 ppm masing-masing dipipet 5,0 ml yang kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur yang berbeda, sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1,014 ppm dan 2,028 ppm. Serapannya diukur dengan spektrofotometer UV pada λ maksimum yang telah ditentukan, kemudian dihitung persamaan regresi linearnya.

3.5.8 Uji Penetrasi Natrium Diklofenak

3.5.8.1 Membran Penetrasi

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

3.5.8.2 Cara Kerja

Membran yang digunakan adalah membran abdomen kulit tikus betina usia 2-3 bulan. Tikus dikorbankan dengan menggunakan eter hingga mati kemudian bulu tikus pada bagian abdominal dicukur dengan hati-hati menggunakan pisau cukur. Kemudian kulit tikus disayat pada bagian perut dan lapisan lemak subkutan dihilangkan secara hati-hati. Kemudian kulit dihidrasi selama 30 menit dengan dapar fosfat pH 7,4 lalu disimpan pada suhu 4 °C. Kulit ditempatkan diantara kompartemen donor dan reseptor. Dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 12,5 ml dimasukkan ke dalam kompartemen reseptor. Sampel ± 1,0 gram ditempatkan pada kompartemen donor. Suhu dijaga pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ menggunakan thermostat dan dilakukan pengadukan menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan 200 rpm. Pada jam ke- 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7 dan 8 sebanyak 0,5 ml larutan pada kompartemen reseptor diambil. Setiap kali sampel diambil, larutan dalam kompartemen reseptor ditambah dapar fosfat pH 7,4 sejumlah 0,5 ml untuk mengganti volume yang terambil. Kemudian sampel diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur 5,0 ml, lalu diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV pada λ maksimum. Untuk mengetahui kadarnya dengan memperhitungkan faktor koreksi, percobaan dilakukan tiga kali.

Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang berpenetrasi pada kulit diplot sebagai fungsi dan waktu. Jumlah kumulatif obat yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dapat dihitung dengan rumus (Thakker & Chern, 2003)

$$Q = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S}{A} \quad (3.6)$$

Keterangan:

Q = Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

C_n = Konsentrasi natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{mL}$) pada sampling menit ke-n

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$ = Jumlah konsentrasi natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{mL}$) pada sampling pertama (menit ke-(n-1) hingga sebelum menit ke-n)

V = Volume sel difusi Franz (ml)

S = Volume sampling (0,5 mL)

A = Luas area membran (cm^2)

Kecepatan penetrasi natrium diklofenak (Fluks, J , $\mu\text{gcm}^2\text{h}^{-1}$) dapat dihitung dengan rumus :

$$J = \frac{M}{S \times t} \quad (3.7)$$

Dimana :

J = Fluks atau kecepatan penetrasi natrium diklofenak ($\mu\text{g.cm}^2.\text{jam}^{-1}$)

M = Jumlah natrium diklofenak yang berpenetrasi (μg)

S = Luas membran (cm^2)

t = Waktu (jam)

Setelah itu dibuat grafik jumlah kumulatif yang terpenetrasi (μg) per luas area difusi (cm^2) terhadap waktu (jam).

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Karakterisasi *Virgin Coconut Oil* (VCO)

4.1.1 Organoleptis *Virgin Coconut Oil* (VCO)

Pemeriksaan organoleptis VCO meliputi warna dan bau. Organoleptis VCO yang digunakan adalah jernih tidak berwarna dan berbau kelapa.

4.1.2 Pengukuran Bobot Jenis *Virgin Coconut Oil* (VCO)

Pengukuran bobot jenis VCO dilakukan dengan menggunakan piknometer. Selama pengukuran bobot jenis dilakukan pada ruangan dengan suhu 29°C. BJ air pada suhu 29°C adalah 0,9959486 g/ml (Lide & Haynes, 2010). Bobot piknometer (A) adalah 13,6235 gram. Bobot piknometer yang berisi air (A1) adalah 24,2163 gram. Bobot piknometer yang berisi VCO (A2) adalah 23,3671 gram. Berdasarkan perhitungan, bobot jenis *Virgin Coconut Oil* adalah 0,91610 g/ml.

4.1.3 Pengukuran Tegangan Permukaan *Virgin Coconut Oil*

Tegangan permukaan diukur dengan alat Tensiometer *Du Nuoy*. Prinsip kerja alat ini berdasarkan pada kenyataan bahwa gaya yang dibutuhkan untuk melepaskan cincin yang tercelup pada permukaan atau antarmuka zat cair sebanding dengan tegangan permukaan atau antarmuka (Martin, Swarbrick & Cammarata, 1993). Dari perhitungan, faktor koreksi untuk VCO adalah 0,96339. Angka yang dihasilkan dari pengukuran (P) tegangan permukaan VCO adalah 34,5 dyne/cm. Setelah dikalikan dengan faktor koreksi, tegangan permukaan VCO absolut (S) adalah 33,24 dyne/cm.

4.1.4 Pengukuran Tegangan Antarmuka VCO-air

Tegangan antarmuka diukur dengan alat Tensiometer *Du Nuoy*. Dari perhitungan, faktor koreksinya adalah 0,93221. Angka yang dihasilkan dari pengukuran (P) tegangan antar muka VCO-air adalah 15,5 dyne/cm. Setelah dikalikan

dengan faktor koreksi, tegangan antar muka VCO-air absolut (S) adalah 14,45 dyne/cm.

4.2 Pembuatan Emulsi Menggunakan Fase Minyak *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan Natrium Diklofenak sebagai Model Obat

4.2.1 Percobaan Pendahuluan

Percobaan pendahuluan dilakukan untuk mengetahui kondisi percobaan optimum dan komposisi bahan terbaik untuk menghasilkan sediaan emulsi yang stabil. Emulsi yang akan dibuat adalah emulsi dengan tipe minyak dalam air. Minyak sebagai fase dalam dan air sebagai fase luar. Dalam proses pembuatannya, fase minyak dan fase air masing-masing dipanaskan pada suhu 70°C. Bahan-bahan yang bersifat hidrofob dilarutkan dalam fase minyak dan bahan-bahan yang bersifat hidrofil dilarutkan dalam fase air. Kemudian fase minyak didispersikan dalam fase air untuk membentuk emulsi pada kondisi tertentu.

Pembuatan emulsi dilakukan dengan menggunakan *homogenizer* untuk meningkatkan homogenitas bahan-bahan yang digunakan. Kecepatan *homogenizer* divariasikan dari 3400 – 5000 rpm dengan formula emulsi yang sama. Pada kecepatan pengadukan 3400 rpm selama 5 menit, terbentuk emulsi yang setelah didiamkan semalam terbentuk kriming. Pada kecepatan pengadukan yang lebih tinggi yaitu 5000 rpm selama 5 menit, terbentuk emulsi yang setelah didiamkan selama 3 hari baru terbentuk kriming. Dari hasil tersebut, terlihat kecenderungan bahwa stabilitas emulsi akan meningkat seiring dengan meningkatnya kecepatan pengadukan. Hal ini dikarenakan kecepatan pengadukan yang semakin tinggi akan menghasilkan energi yang semakin besar untuk membuat emulgator lebih mampu menstabilkan droplet air dalam sediaan emulsi. Semakin tinggi kecepatan pengadukan juga dapat menurunkan ukuran globul emulsi yang menyebabkan viskositas emulsi meningkat sehingga laju kriming emulsi menurun.

Lama pengadukan juga mempengaruhi pembentukan emulsi. Pengadukan divariasikan mulai dari 3 – 5 menit. Pengadukan selama 3 menit emulsi yang terbentuk kurang homogen sehingga lama pengadukan dinaikkan menjadi 5 menit dan dapat terbentuk emulsi yang homogen. Lama pengadukan juga dapat mempengaruhi stabilitas emulsi, dimana semakin lama pengadukan dapat menghasilkan energi yang

lebih besar untuk membuat emulgator menstabilkan emulsi.

Dalam formulasi emulsi ini fase minyak yaitu *Virgin Coconut Oil* (VCO) ditetapkan pada konsentrasi 5%. Hal ini disebabkan pada konsentrasi VCO yang lebih tinggi dari 5%, sediaan mikroemulsi tidak dapat terbentuk. Semakin sedikit jumlah minyak yang digunakan, mikroemulsi akan lebih mudah terbentuk dengan konsentrasi surfaktan yang lebih rendah karena fase minyak yang akan disolubilisasi oleh misel semakin sedikit. Dalam penelitian ini, untuk membandingkan penetrasi antara sediaan emulsi dan mikroemulsi, bahan-bahan penyusun sediaan emulsi dan mikroemulsi serta konsentrasi bahan-bahan tambahan seperti pengawet, antioksidan, dan kosolvent dikondisikan sama untuk menghindari bias. Hanya terdapat perbedaan konsentrasi surfaktan, adanya kosurfaktan dalam formulasi mikroemulsi, serta penggunaan span 80 dan karbomer untuk meningkatkan stabilitas sediaan emulsi.

Pada pembuatan emulsi dilakukan variasi konsentrasi surfaktan (Tween 80 dan Span 80) yang dimulai dari 5 – 30 %. Perbandingan penggunaan tween 80 dan span 80 berdasarkan perhitungan HLB (Lampiran 29 dan Lampiran 30) adalah 92,37 : 7,63 dengan nilai HLB VCO yang digunakan sebesar 14,184. Pada penggunaan surfaktan 5%, 10%, 15%, dan 20% terbentuk emulsi dengan viskositas rendah dan terbentuk kriming setelah didiamkan semalaman. Pada penggunaan surfaktan 25% dan 30% terbentuk emulsi dengan viskositas yang lebih tinggi dan tidak terbentuk kriming setelah didiamkan semalaman. Semakin tinggi konsentrasi surfaktan maka tegangan permukaan semakin rendah sehingga dapat menghasilkan emulsi yang lebih stabil. Dalam penelitian ini, kriming yang terbentuk pada sediaan emulsi dengan konsentrasi surfaktan 5 – 20 % mungkin disebabkan oleh viskositas sediaan yang rendah. Penggunaan surfaktan sebesar 25 – 30 % menghasilkan sediaan emulsi dengan viskositas yang lebih tinggi. Semakin tinggi viskositas suatu sediaan maka sediaan tersebut semakin stabil karena pergerakan partikel cenderung sulit sehingga laju kriming emulsi menurun (Viyoch, J., Napaporn K., dan Watcharee S., 2003).

Untuk meningkatkan stabilitas emulsi ini diperlukan peningkatan viskositas emulsi sehingga digunakan karbomer sebagai *thickening agent* dengan variasi konsentrasi 0,3 – 0,5 %. Pada penggunaan karbomer 0,3 %, emulsi yang terbentuk masih memiliki viskositas yang rendah. Pada penggunaan karbomer 0,5% sudah terbentuk emulsi dengan viskositas yang lebih tinggi. Karbomer yang didispersikan dalam air akan membentuk dispersi koloid yang bersifat asam sehingga dilakukan

penambahan NaOH untuk mengurangi keasaman larutan dispersi karbomer. Dilakukan penambahan NaOH sebesar 0,125% pada larutan dispersi karbomer 0,5 % sehingga setelah pencampuran dengan sediaan emulsi akan didapat nilai pH sediaan emulsi yang masuk dalam rentang pH kulit, yaitu 4,5 – 6,5.

Dalam formulasi emulsi ini digunakan penambahan pengawet. Hal ini disebabkan emulsi terdiri dari fase air dan fase minyak yang merupakan media pertumbuhan bakteri. Metil paraben (nipagin) dan propil paraben (nipasol) digunakan untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme tersebut. Efektivitas antimikroba paraben akan berkurang dengan adanya tween 80 karena terbentuknya misel. Masalah pada efektifitas dapat diatasi dengan mengombinasikan 2 atau lebih paraben pada formulasi (Wade, A., & P.J Weller,1994). Penggunaan propilen glikol sebesar 5% dapat digunakan sebagai kosolven untuk membantu kelarutan natrium diklofenak dan juga dapat digunakan untuk meningkatkan aktivitas pengawet. Pada formulasi ini, selain pengawet juga ditambahkan BHT sebagai antioksidan untuk mencegah reaksi oksidasi.

4.2.2 Percobaan Utama

Percobaan utama dilakukan setelah mendapat formula terbaik untuk pembuatan sediaan emulsi dari hasil percobaan pendahuluan. Pada hasil percobaan pendahuluan didapatkan bahwa komposisi bahan yang dapat menghasilkan emulsi yang stabil adalah konsentrasi VCO sebesar 5%, konsentrasi surfaktan (tween 80 dan span 80) sebesar 15%, konsentrasi propilen glikol sebesar 5%, konsentrasi karbomer sebesar 0,5% dan konsentrasi natrium diklofenak sebesar 1%. Kondisi percobaan optimum untuk menghasilkan sediaan emulsi yang stabil dengan komposisi bahan tersebut adalah dengan kecepatan pengadukan sebesar 5000 rpm pada suhu 70°C dan dengan waktu pengadukan 5 menit.

4.3 Pembuatan Mikroemulsi Menggunakan Fase Minyak *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan Natrium Diklofenak sebagai Model Obat

4.3.1 Percobaan Pendahuluan

Percobaan pendahuluan dilakukan untuk mengetahui kondisi percobaan

optimum dan komposisi bahan terbaik untuk menghasilkan sediaan mikroemulsi yang stabil. Mikroemulsi yang akan dibuat adalah mikroemulsi dengan tipe minyak dalam air. Minyak sebagai fase dalam dan air sebagai fase luar. Dalam proses pembuatannya, bahan-bahan yang bersifat hidrofob dilarutkan dalam fase minyak dan bahan-bahan yang bersifat hidrofil dilarutkan dalam fase air. Kemudian fase minyak didispersikan dalam fase air untuk membentuk mikroemulsi yang stabil dan jernih pada kondisi tertentu.

Komponen dan konsentrasi bahan-bahan penyusun mikroemulsi penting dalam pembentukan mikroemulsi. Pada umumnya mikroemulsi terdiri dari fase minyak, air, surfaktan, dan kosurfaktan. Fase minyak yang digunakan yaitu *Virgin Coconut Oil (VCO)* divariasikan dengan konsentrasi 5 % dan 10%. Pada konsentrasi VCO 10% dengan variasi konsentrasi tween 80 sebesar 20 - 45% dan variasi etanol sebesar 3-10% tidak dapat menghasilkan mikroemulsi yang jernih. Pada konsentrasi VCO 5% dengan konsentrasi surfaktan 45% dapat membentuk mikroemulsi yang jernih dan stabil. Hal ini dikarenakan semakin sedikit jumlah minyak yang digunakan, mikroemulsi akan semakin mudah terbentuk karena fase minyak yang akan disolubilisasi oleh misel semakin sedikit.

Mikroemulsi membutuhkan surfaktan dengan jumlah yang lebih banyak dibandingkan dengan emulsi biasa untuk membentuk lapisan tunggal pada permukaan fase minyak dan air, serta mempengaruhi proses solubilisasi (Rieger, M.M., 1994). Pada percobaan ini, penggunaan tween divariasikan antara 25, 30, 35, 40 dan 45%. Pada penggunaan tween 80 sebesar 20 - 35% menghasilkan emulsi biasa yang setelah didiamkan semalam terdapat pemisahan fase. Pada penggunaan 40 % terbentuk emulsi biasa yang berwarna kekuningan (*translucent*). Pemisahan fase terjadi karena konsentrasi surfaktan yang digunakan tidak cukup untuk menghalangi bergabungnya tetesan-tetesan minyak. Pada penggunaan tween 80 sebesar 45% dihasilkan mikroemulsi yang jernih dan stabil karena konsentrasi surfaktan yang digunakan cukup untuk membentuk lapisan pelindung yang menghalangi penggabungan tetesan-tetesan fase dalam (Rieger, 1994).

Kosurfaktan digunakan untuk membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan antarmuka antara fase minyak dan air. Kosurfaktan yang digunakan adalah etanol 96%. Propilen glikol digunakan sebesar 5% yang berfungsi sebagai kosolvent untuk membantu kelarutan natrium diklofenak. Penggunaan etanol sebagai

kosurfaktan dilakukan variasi konsentrasi dari 3%, 5%, dan 10%. Pada penggunaan etanol 3% dan 5% menghasilkan sediaan emulsi biasa. Penggunaan etanol 10% dapat menghasilkan mikroemulsi jernih dan stabil. Semakin tinggi konsentrasi kosurfaktan yang digunakan semakin membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan antarmuka fase minyak-air sehingga membantu pembentukan mikroemulsi.

Mikroemulsi dibuat dengan bantuan alat homogenizer. Kecepatan pengadukan serta temperatur dalam pembuatan mikroemulsi perlu diperhatikan. Kecepatan pengadukan divariasikan dari 500 – 2500 rpm dengan formula mikroemulsi yang sama dan temperatur yang digunakan adalah 29°C dan 35°C . Pada kecepatan pengadukan 500 rpm pada suhu 29°C terbentuk makroemulsi. Pada kecepatan pengadukan yang lebih tinggi yaitu 1000 rpm pada suhu 29°C terbentuk mikroemulsi yang sedikit keruh. Pada kecepatan pengadukan yang lebih tinggi yaitu 2500 rpm pada suhu 29°C terbentuk mikroemulsi yang jernih dengan viskositas yang cukup kental. Pada kecepatan pengadukan 1000 rpm pada suhu yang ditingkatkan yaitu 35°C terbentuk mikroemulsi yang jernih. Kecepatan pengadukan tidak boleh terlalu cepat atau terlalu lambat. Jika pengadukan terlalu cepat, globul di dalam mikroemulsi akan semakin mudah berbenturan, sehingga ukuran globul yang dihasilkan lebih besar dan mikroemulsi menjadi keruh. Pengadukan yang terlalu cepat juga akan menghasilkan lebih banyak busa karena banyak udara yang terperangkap di dalamnya. Sedangkan pengadukan yang terlalu lambat mengakibatkan bahan-bahan yang ada sulit homogen (Rieger, 1994). Peningkatan suhu juga dapat mempengaruhi pembentukan mikroemulsi dengan menurunkan tegangan antarmuka minyak-air. Oleh sebab itu pembuatan mikroemulsi pada kecepatan pengadukan 1000 rpm pada suhu 35°C dapat menghasilkan mikroemulsi yang lebih jernih dibandingkan pembuatan pada suhu 29°C.

Lama pengadukan juga mempengaruhi hasil akhir mikroemulsi sehingga lama pengadukan divariasikan, yaitu pada 3 menit dan 5 menit. Pada pengadukan selama 3 menit, mikroemulsi yang terbentuk belum homogen sehingga lama pengadukan ditingkatkan. Pada pengadukan selama 5 menit didapatkan mikroemulsi yang homogen, berwarna putih keruh karena banyak udara yang terperangkap akan tetapi menjadi jernih setelah didiamkan semalam. Jika pengadukan terlalu singkat, mikroemulsi belum terbentuk karena bahan-bahan yang belum homogen. Jika pengadukan terlalu lama, maka terbentuk emulsi biasa. Hal ini disebabkan tetesan

bertumbukan lebih lama, sehingga partikel bergabung dan ukuran partikel bertambah besar. Selain itu, pengadukan yang terlalu lama membuat semakin banyak udara yang terperangkap di dalam campuran dan membentuk busa (Rieger, 1994).

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

Kulit mempunyai rentang pH 4,5 – 6,5. Jika pH terlalu asam atau basa, maka akan merusak mantel asam kulit sebagai pelindung pertama kulit. Oleh karena itu, pH sediaan mikroemulsi harus berada pada rentang tersebut. Pada sediaan mikroemulsi mengandung natrium diklofenak dan tween yang bersifat basa yang menyebabkan pH sediaan mikroemulsi diluar rentang pH kulit. Oleh karena itu ditambahkan asam sitrat sebesar 0,3% untuk mengurangi sifat basa sediaan.

4.3.2 Percobaan Utama

Percobaan utama dilakukan setelah mendapat formula terbaik untuk pembuatan sediaan emulsi dari hasil percobaan pendahuluan. Pada hasil percobaan pendahuluan didapatkan bahwa komposisi bahan yang dapat menghasilkan mikroemulsi yang jernih dan stabil adalah konsentrasi VCO sebesar 5%, konsentrasi surfaktan (tween 80 dan span 80) sebesar 45%, konsentrasi etanol sebesar 10%, konsentrasi propilen glikol sebesar 5% dan konsentrasi natrium diklofenak sebesar 1%. Kondisi percobaan optimum untuk menghasilkan sediaan mikroemulsi yang jernih dan stabil dengan komposisi bahan tersebut adalah dengan kecepatan pengadukan sebesar 1000 rpm pada suhu 35°C dan dengan waktu pengadukan 5 menit. Mikroemulsi terbentuk karena konsentrasi surfaktan telah mencapai atau melebihi konsentrasi misel kritis dan dengan adanya bantuan kosurfaktan dapat membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan antarmuka minyak-air.

4.4 Evaluasi Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi

Evaluasi sediaan emulsi dan mikroemulsi perlu dilakukan untuk mengetahui kondisi sediaan emulsi dan mikroemulsi sebelum dan sesudah dilakukan uji kestabilan menggunakan parameter-parameter fisik, sehingga dapat diketahui kestabilan fisik dari sediaan emulsi dan mikroemulsi.

4.4.1 Pengamatan Organoleptis

Sediaan emulsi berwarna putih, tidak berbau, dan tidak tampak adanya pemisahan fase. Sediaan mikroemulsi berwarna kuning jernih sesuai dengan standar Pantone 101 C, berbau khas, dan tidak tampak adanya pemisahan fase. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulsi dan mikroemulsi pada minggu ke-0 dapat dilihat pada Lampiran 1.

4.4.2 Pengukuran pH

Nilai pH sediaan topikal harus berada dalam rentang pH kulit, yaitu 4,5 – 6,5. Bila pH sediaan terlalu asam dapat menyebabkan iritasi kulit dan bila pH sediaan terlalu basa dapat menyebabkan kulit bersisik, hal ini dapat terjadi karena adanya kerusakan mantel asam pada stratum korneum. Nilai pH dapat diukur dengan menggunakan pH meter. Nilai pH sediaan emulsi dan mikroemulsi pada minggu ke-0 berturut-turut adalah 6,27 dan 5,40.

4.4.3 Pengukuran Bobot Jenis

Bobot jenis adalah perbandingan bobot zat terhadap air volume sama yang ditimbang di udara pada suhu yang sama. Pada saat pengukuran bobot jenis, dilakukan pada ruangan dengan suhu 29°C, sehingga bobot jenis air 0,9959 g/ml (Lide & Haynes, 2010). Bobot jenis diukur dengan menggunakan piknometer. Pada sediaan emulsi, bobot piknometer kosong adalah 13,6277 gram. Bobot piknometer yang berisi air adalah 24,2143 gram. Bobot piknometer yang berisi sediaan emulsi adalah 24,2299 gram. Berdasarkan perhitungan, bobot jenis sediaan emulsi adalah 1,3918 g/ml.

Pada sediaan mikroemulsi, bobot piknometer kosong adalah 13,6235 gram. Bobot piknometer yang berisi air adalah 24,2163 gram. Bobot piknometer yang berisi sediaan mikroemulsi adalah 23,3671 gram. Berdasarkan perhitungan, bobot jenis sediaan mikroemulsi adalah 1,0379 g/ml.

4.4.4 Pengukuran Tegangan Antarmuka

Tegangan antarmuka diukur dengan alat Tensiometer Du Nuoy. Tegangan antarmuka sediaan emulsi pada minggu ke-0 dan 8 berturut-turut adalah 46,034 dyne/cm dan 49,534 dyne/cm. Tegangan antarmuka sediaan mikroemulsi pada minggu ke-0 dan 8 berturut-turut adalah 37,704 dyne/cm dan 39,456 dyne/cm. Hasil pengukuran tegangan antarmuka sediaan emulsi dan mikroemulsi dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Hasil pengukuran tegangan antarmuka sediaan emulsi dan mikroemulsi selama 8 minggu pada suhu kamar.

Minggu	Emulsi	Mikroemulsi
0	46,034 dyne/cm	37,704 dyne/cm
8	49,534 dyne/cm	39,456 dyne/cm

Tegangan antarmuka emulsi lebih tinggi daripada tegangan antarmuka mikroemulsi, hal ini dikarenakan adanya kosurfaktan dan penggunaan surfaktan yang lebih tinggi pada sediaan mikroemulsi sehingga tegangan antarmuka yang dihasilkan menjadi lebih rendah daripada emulsi. Hasil perubahan dan perhitungan tegangan antarmuka sediaan emulsi dan mikroemulsi selama masa penyimpanan 8 minggu pada suhu kamar dapat dilihat pada Lampiran 2 dan Lampiran 14. Pada pengukuran tegangan antarmuka sediaan emulsi dan mikroemulsi minggu ke-0 dan minggu ke-8 tampak adanya peningkatan tegangan antarmuka. Hal ini mungkin disebabkan terbentuknya agrerat surfaktan sehingga dapat menurunkan adsorpsi surfaktan pada antarmuka minyak-air.

4.4.5 Pemeriksaan Tipe Emulsi dan Mikroemulsi

Pada pemeriksaan tipe emulsi dan mikroemulsi dengan menaburkan serbuk biru metilen pada permukaan sediaan emulsi dan mikroemulsi yang kemudian dilihat di bawah mikroskop optik menunjukkan bahwa sediaan emulsi dan mikroemulsi memiliki tipe minyak dalam air (m/a). Hal ini dikarenakan serbuk biru metilen yang ditaburkan pada permukaan sediaan emulsi dan mikroemulsi terdispersi merata di seluruh permukaan sediaan emulsi dan mikroemulsi.

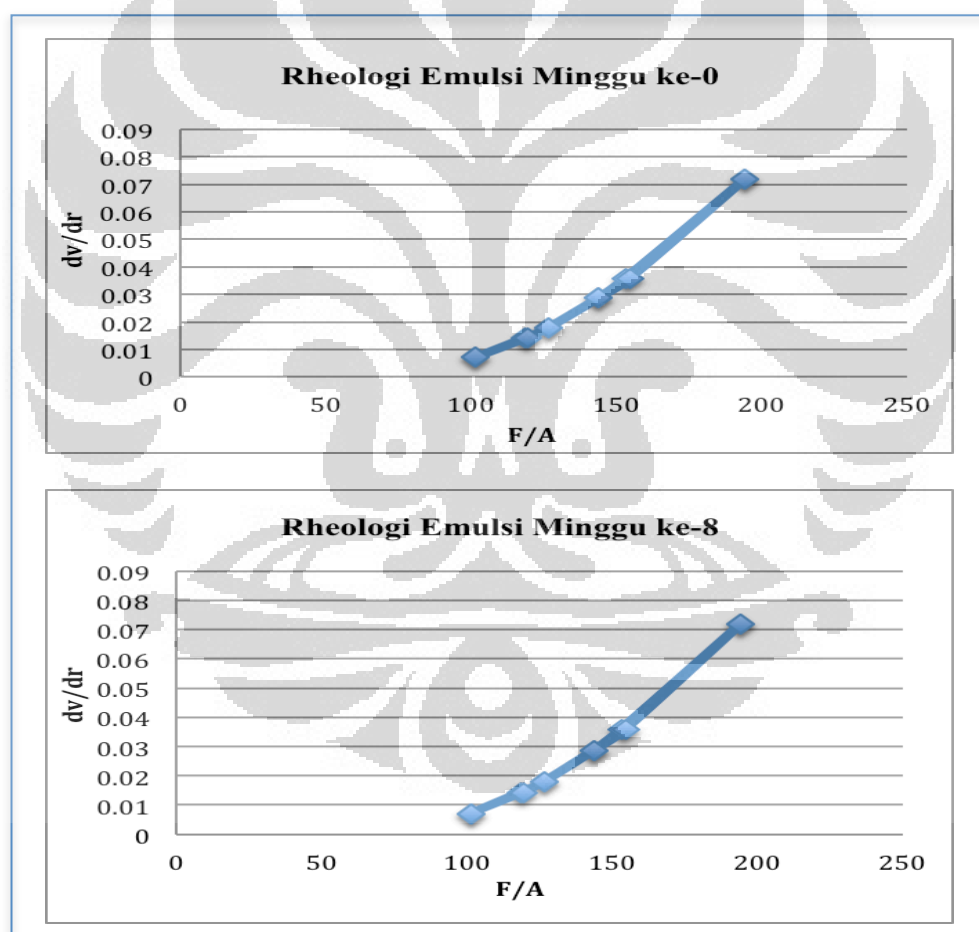
Tipe emulsi dan mikroemulsi bergantung pada konsentrasi dan sifat kimia surfaktan, minyak, dan bahan yang terlarut di dalamnya dan surfaktan yang memiliki gugus polar cenderung lebih kuat untuk membentuk tipe minyak dalam air (Martin, Swarbrick & Commarata, A., 1993). Pada formula sediaan emulsi digunakan surfaktan tween 80 dan span 80, dimana konsentrasi penggunaan tween 80 lebih tinggi daripada span 80. Tween 80 bersifat hidrofilik dan konsentrasi minyak dalam formula sediaan emulsi lebih rendah dibandingkan dengan air sehingga tipe emulsi yang dihasilkan bersifat minyak dalam air. Pada formula sediaan mikroemulsi digunakan surfaktan tween 80 dan kosurfaktan etanol. Tween 80 bersifat hidrofil dan etanol bersifat polar. Perbandingan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan dalam formula sediaan mikroemulsi cukup besar sehingga tipe sediaan mikroemulsi yang dihasilkan bersifat minyak dalam air (m/a).

4.4.6 Rheologi dan Pengukuran Viskositas

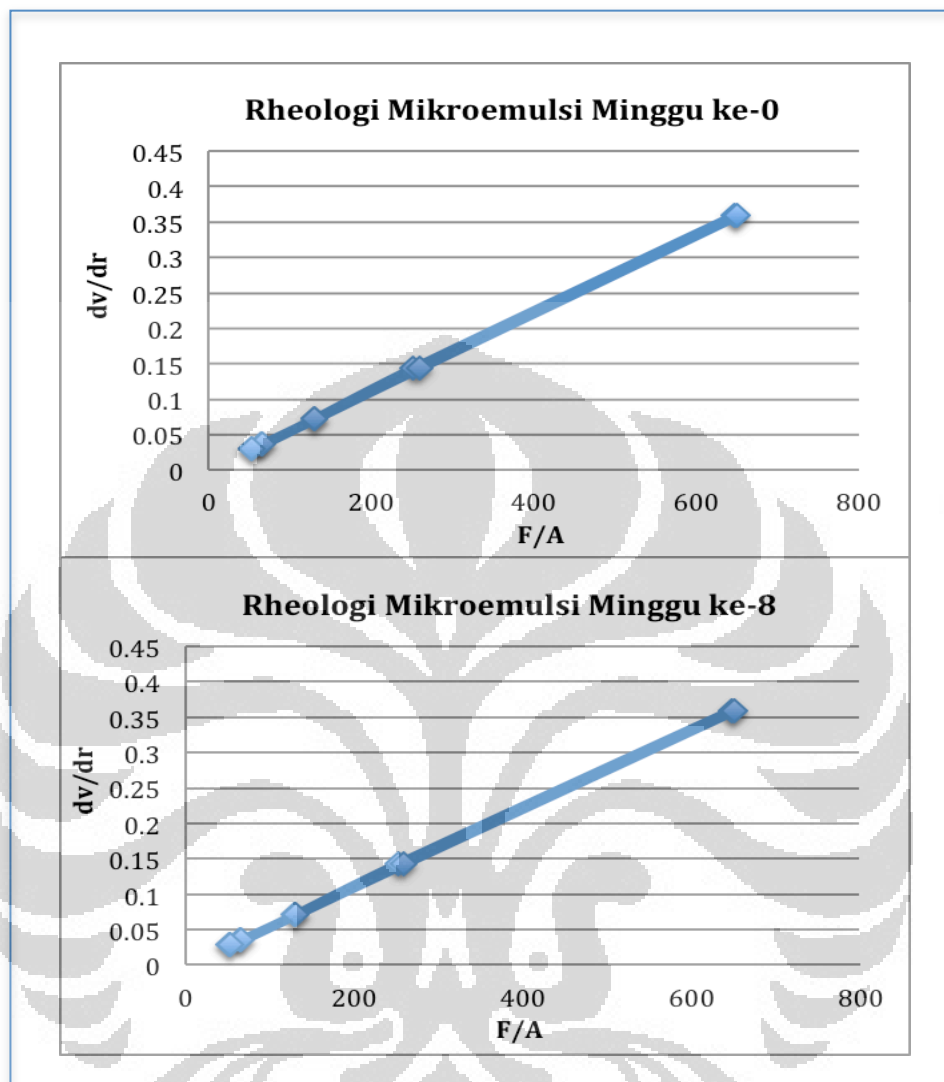
Rheologi dan viskositas suatu sediaan dapat ditentukan dengan menggunakan viskometer Brookfield. Sediaan emulsi dan mikroemulsi yang ditentukan rheologi dan viskositasnya adalah sediaan pada minggu ke-0 dan ke-8 yang disimpan pada suhu kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Bila dilihat dari data rheologi sediaan pada minggu ke-0 dan ke-8, sediaan emulsi menunjukkan sifat alir plastis, sedangkan sediaan mikroemulsi menunjukkan sifat alir pseudoplastis dan mendekati aliran newton. Hal ini dikarenakan pada sediaan mikroemulsi memiliki ukuran partikel yang sangat kecil yang menyerupai suatu larutan tunggal, sehingga viskositas sediaan mikroemulsi cukup rendah (Jufri, Asnimar & Julia R., 2004). Aliran plastis berhubungan dengan adanya partikel-

partikel yang terflokulasi. Pada sifat aliran plastis terdapat *yield value* yang disebabkan adanya kontak antara globul-globul yang berdekatan (disebabkan oleh gaya Van der Waals) yang harus dipecah sebelum aliran dapat terjadi. Makin tinggi *yield value*, maka semakin banyak partikel yang terflokulasi. (Martin, Swarbrick & Cammarata, 1993). Rheologi sediaan emulsi dan mikroemulsi pada minggu ke-8 menunjukkan tidak adanya perubahan sifat alir dimana emulsi memiliki sifat alir plastis dan mikroemulsi memiliki sifat alir pseudoplastis. Dapat disimpulkan bahwa kedua sediaan stabil setelah penyimpanan pada suhu kamar selama 8 minggu. Rheologi sediaan emulsi dan mikroemulsi dapat dilihat pada Gambar 4.1 dan Gambar 4.2.



Gambar 4.1 Rheogram sediaan emulsi selama masa penyimpanan 8 minggu pada suhu kamar



Gambar 4.2 Rheogram sediaan mikroemulsi selama masa penyimpanan 8 minggu pada suhu kamar

Berdasarkan data pengukuran viskositas sediaan emulsi dan mikroemulsi pada minggu ke-0 dan ke-8, sediaan emulsi mengalami penurunan viskositas dari minggu ke-0 ke minggu ke-8, yaitu dari 2700 cps menjadi 2550 cps sedangkan sediaan mikroemulsi mengalami peningkatan viskositas dari minggu ke-0 ke minggu ke-8, yaitu dari 1800 cps menjadi 2150 cps. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 15 dan Lampiran 16. Penurunan viskositas yang terjadi pada sediaan emulsi

dari minggu ke-0 dan ke-8 mungkin dapat disebabkan oleh adanya peningkatan ukuran partikel selama masa penyimpanan yang dapat menyebabkan turunnya viskositas sediaan emulsi. Peningkatan viskositas yang terjadi pada sediaan mikroemulsi dari minggu ke-0 dan minggu ke-8 mungkin dapat disebabkan oleh berkurangnya konsentrasi etanol dalam sediaan akibat adanya penguapan selama masa penyimpanan. Hasil pengukuran viskositas sediaan emulsi dan mikroemulsi dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2. Hasil pengukuran viskositas sediaan emulsi dan mikroemulsi selama 8 minggu pada suhu kamar.

Minggu	Emulsi	Mikroemulsi
0	2700 dyne/cm	1800 dyne/cm
8	2550 dyne/cm	2150 dyne/cm

4.4.7 Penentuan Diameter Globul Rata-rata Emulsi

Penentuan diameter globul rata-rata sediaan emulsi dilakukan dengan alat *Particle Size Analyzer Beckmann Coulter*. Sediaan emulsi yang diukur adalah sediaan minggu ke-0 dan minggu ke-8 yang disimpan pada suhu kamar ($28^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$). Pada minggu ke-0, diameter globul rata-rata sediaan emulsi adalah 446 nm. Pada minggu ke-8, diameter globul rata-rata sediaan emulsi adalah 537 nm. Berdasarkan hasil pengukuran globul sediaan emulsi minggu ke-0 dan minggu ke-8, tampak adanya pembesaran ukuran globul sediaan emulsi. Hal ini mungkin disebabkan oleh adanya perubahan suhu selama masa penyimpanan yang dapat menyebabkan penurunan efektifitas surfaktan selama masa penyimpanan sehingga globul-globul minyak cenderung berdekatan dan akhirnya globul-globul tersebut bersatu menghasilkan globul yang lebih besar. Hasil pengukuran diameter globul rata-rata emulsi dapat dilihat pada Lampiran 39 dan Lampiran 40.

4.4.8 Penentuan Diameter Globul Rata-rata Mikroemulsi

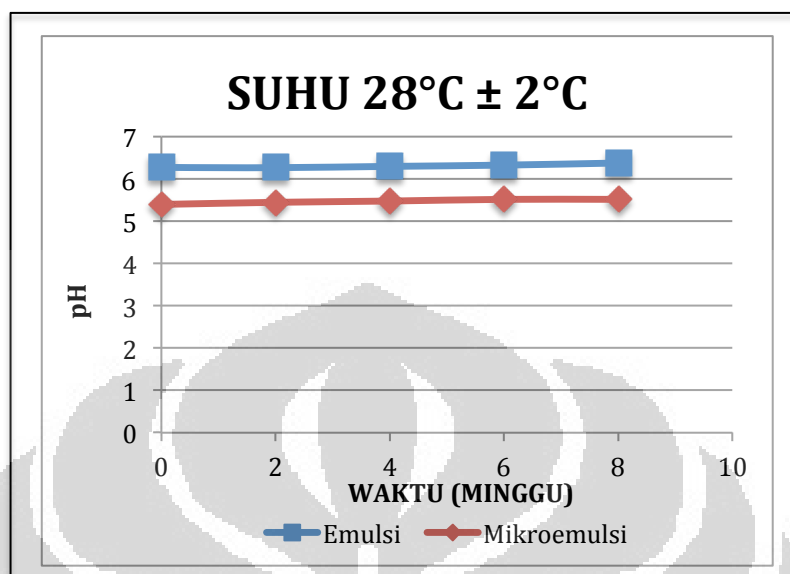
Penentuan diameter globul rata-rata sediaan mikroemulsi dilakukan dengan

alat *Zetasizer nano S*. Sediaan mikroemulsi yang diukur adalah sediaan minggu ke-0 dan minggu ke-8 yang disimpan pada suhu kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$). Pada minggu ke-0, diameter globul rata-rata sediaan mikroemulsi adalah 3,281 nm. Pada minggu ke-8, diameter globul rata-rata sediaan mikroemulsi adalah 11 nm. Berdasarkan hasil pengukuran globul sediaan emulsi minggu ke-0 dan minggu ke-8, tampak adanya pembesaran ukuran globul sediaan emulsi. Hal ini mungkin disebabkan oleh adanya perubahan suhu selama masa penyimpanan yang dapat menyebabkan penurunan efektifitas surfaktan selama masa penyimpanan sehingga globul-globul minyak cenderung berdekatan dan akhirnya globul-globul tersebut bersatu menghasilkan globul yang lebih besar. Hasil pengukuran diameter globul rata-rata mikroemulsi dapat dilihat pada Lampiran 41 dan Lampiran 42.

4.4.9 Uji Stabilitas Fisik Sediaan

4.4.6.1 Uji Stabilitas pada Suhu Kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$)

Sediaan emulsi pada minggu ke-0 tampak berwarna putih dan tidak berbau. Setelah minggu ke-8, sediaan emulsi tetap berwarna putih, tidak berbau dan tidak terdapat pemisahan fase. Sediaan mikroemulsi pada minggu ke-0 tampak jernih, berwarna kuning muda (Pantone 101 C) dan berbau khas. Setelah minggu ke-8, sediaan mikroemulsi tetap jernih, berwarna kuning muda (Pantone 101 C), berbau khas dan tidak terdapat pemisahan fase. Foto hasil pengamatan selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 4 dan Lampiran 17. Selama 8 minggu, pemeriksaan pH sediaan emulsi dan mikroemulsi menunjukkan adanya peningkatan pH. Peningkatan pH yang terjadi pada sediaan diduga akibat terjadinya pelepasan ion natrium (Na^+) yang dimiliki oleh natrium diklofenak akibat adanya proses hidrolisis. Namun, perubahan pH yang terjadi masih dapat diterima karena masih dalam rentang pH kulit, yaitu 4,5 – 6,5. Hal ini menunjukkan bahwa kedua sediaan memiliki nilai pH yang relatif stabil. Grafik perubahan pH sediaan emulsi dan mikroemulsi selama 8 minggu dapat dilihat pada Gambar 4.3.

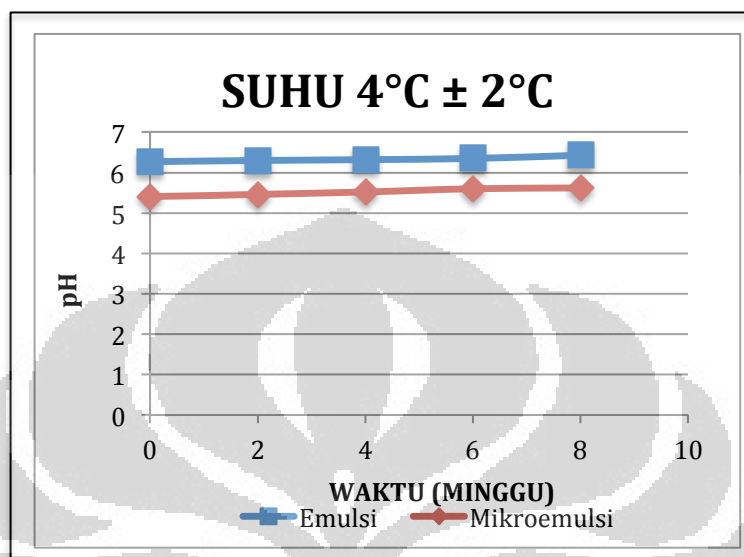


Gambar 4.3 Grafik perubahan pH sediaan emulsi dan mikroemulsi selama 8 minggu pada suhu kamar

4.4.6.2 Uji Stabilitas pada Suhu Rendah ($4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$)

Sediaan emulsi pada minggu ke-0 hingga minggu ke-8 tetap tampak berwarna putih dan berbau khas. Sediaan mikroemulsi pada minggu ke-0 hingga minggu ke-8 tampak membeku dan berwarna keruh. *Cloud point* sangat dipengaruhi oleh jenis asam lemak yang terdapat di dalamnya. Semakin banyak kandungan asam lemak jenuhnya, maka *cloud point* minyak akan semakin tinggi, sehingga akan menunjukkan bentuk yang lebih kental atau padat. VCO yang digunakan sebagai fase minyak mengandung asam lemak jenuh (asam laurat) yang mempunyai sifat akan membeku pada suhu rendah. Jika ditempatkan kembali pada suhu kamar sediaan mikroemulsi kembali tampak jernih, berwarna kuning muda (Pantone 101 C), berbau khas dan tidak terjadi pemisahan fase. Hasil pengamatan selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 5 dan Lampiran 18. Selama 8 minggu, pemeriksaan pH sediaan emulsi dan mikroemulsi menunjukkan adanya peningkatan pH. Peningkatan pH yang terjadi pada sediaan diduga akibat terjadinya pelepasan ion natrium (Na^+) yang dimiliki oleh natrium diklofenak akibat adanya proses hidrolisis. Namun, perubahan pH yang

terjadi masih dapat diterima karena masih dalam rentang pH kulit, yaitu 4,5 – 6,5. Hal ini menunjukkan bahwa kedua sediaan memiliki nilai pH yang relatif stabil. Grafik perubahan pH sediaan emulsi dan mikroemulsi selama 8 minggu dapat dilihat pada Gambar 4.4.

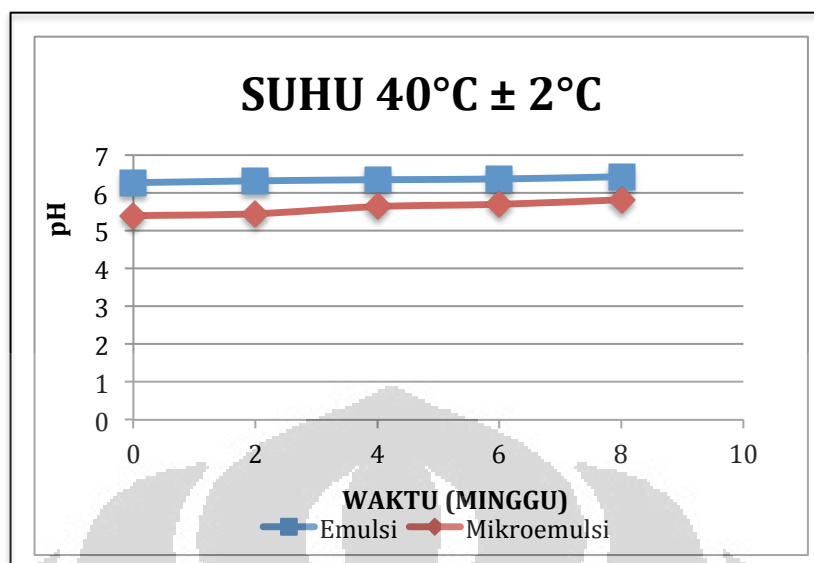


Gambar 4.4 Grafik perubahan pH sediaan emulsi dan mikroemulsi selama 8 minggu pada suhu rendah

4.4.6.3 Uji Stabilitas pada Suhu Tinggi ($40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$)

Sediaan emulsi pada minggu ke-0 tampak berwarna putih dan berbau khas. Setelah minggu ke-8, sediaan emulsi tetap berwarna putih, tidak berbau dan tidak terjadi pemisahan fase. Sediaan mikroemulsi pada minggu ke-0 tampak jernih, berwarna kuning muda (Pantone 101 C) dan berbau khas. Setelah minggu ke-8, sediaan mikroemulsi tetap jernih, berwarna kuning muda (Pantone 101 C), berbau khas dan tidak terjadi pemisahan fase. Hasil pengamatan selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 6 dan Lampiran 19. Selama 8 minggu, pemeriksaan pH sediaan emulsi dan mikroemulsi menunjukkan adanya peningkatan pH. Peningkatan pH yang terjadi pada sediaan diduga akibat terjadinya pelepasan ion natrium (Na^+) yang dimiliki oleh natrium diklofenak akibat adanya proses hidrolisis. Namun, perubahan pH yang terjadi masih dapat diterima karena masih dalam rentang pH kulit, yaitu 4,5 – 6,5. Hal ini menunjukkan bahwa kedua sediaan memiliki nilai pH yang relatif stabil. Grafik perubahan pH sediaan emulsi dan mikroemulsi selama 8 minggu dapat dilihat pada

Gambar 4.5.



Gambar 4.5 Grafik perubahan pH sediaan emulsi dan mikroemulsi selama 8 minggu pada suhu tinggi

4.4.6.4 Metode *Cycling Test*

Uji ini dilakukan dengan penyimpanan sediaan pada suhu yang berbeda dengan interval waktu tertentu sehingga sediaan dalam wadah akan mengalami stres bervariasi. Uji ini dilakukan dengan menyimpan sediaan emulsi dan mikroemulsi pada suhu 4°C selama 24 jam lalu dipindahkan pada suhu 40°C selama 24 jam. Perlakuan tersebut merupakan 1 siklus dan untuk memperjelas perubahan yang terjadi dilakukan sebanyak 6 siklus atau 12 hari. Setelah melewati 6 siklus, sediaan emulsi tetap berwarna putih dan berbau khas dan sediaan mikroemulsi tetap jernih, berwarna kuning muda (Pantone 101 C) dan berbau khas. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan emulsi dan mikroemulsi stabil tanpa adanya perubahan fisik maupun pemisahan fase. Gambar sediaan emulsi dan mikroemulsi sebelum dan sesudah dilakukan *cycling test* dapat dilihat pada Lampiran 7.

4.4.6.5 Uji Mekanik (Uji Sentrifugasi)

Uji sentrifugasi bertujuan untuk mengetahui kestabilan sediaan emulsi dan mikroemulsi. Becher menyatakan bahwa sentrifugasi pada 3750 rpm dalam suatu

radius 10 cm selama 5 jam setara dengan efek gravitasi kira-kira selama 1 tahun (Rieger, 1994). Sediaan emulsi dan mikroemulsi disentrifugasi pada kecepatan 3800 rpm selama 5 jam. Setelah uji sentrifugasi, sediaan emulsi tampak adanya pemisahan fase dan sediaan mikroemulsi tetap stabil, jernih dan tidak terjadi pemisahan fase. Pemisahan fase pada emulsi setelah dilakukan uji sentrifugasi menunjukkan ketidakstabilan emulsi yang mungkin dipengaruhi oleh viskositas sediaan emulsi yang rendah. Semakin tinggi viskositas sediaan, maka sediaan tersebut semakin stabil karena pergerakan partikel cenderung sulit sehingga laju flokulasi emulsi menurun (Viyoch, Napaporn & Watcharee, 2003). Pada sediaan mikroemulsi setelah dilakukan uji sentrifugasi tidak menunjukkan adanya pemisahan fase, hal ini menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi stabil dalam waktu 1 tahun. Gambar sediaan emulsi dan mikroemulsi sebelum dan sesudah dilakukan uji sentrifugasi dapat dilihat pada Lampiran 8.

4.5 Uji Penetapan Kadar Natrium Diklofenak dalam Sediaan

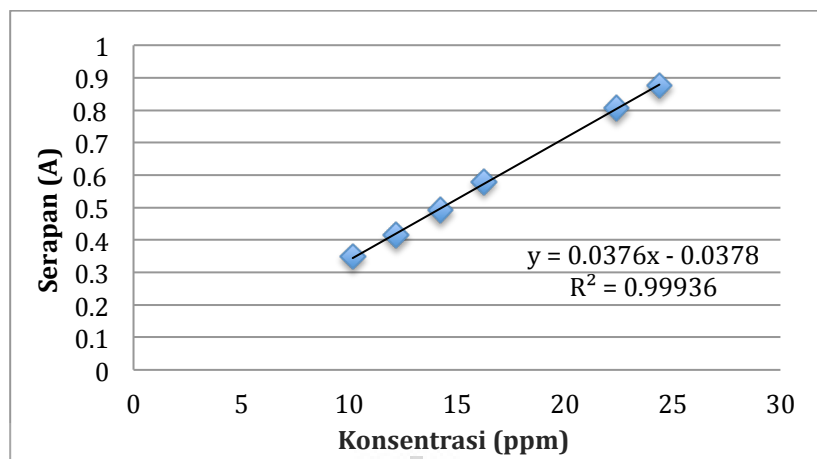
4.5.1 Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam metanol

Spektrum serapan natrium diklofenak dalam metanol menunjukkan panjang gelombang (λ) maksimum pada 282 nm. Pada pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak digunakan pelarut metanol. Larutan induk dibuat dengan konsentrasi 100 ppm dan diencerkan menjadi beberapa konsentrasi lalu diukur serapannya pada panjang gelombang 282 nm. Serapan natrium diklofenak dalam metanol dapat dilihat pada Lampiran 21.

Persamaan garis yang dihasilkan :

$$y = 0,0376x - 0,0378 \quad (4.1)$$

$$R^2 = 0,99936$$



Gambar 4.6 Kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam metanol

4.5.2 Uji penetapan kadar natrium diklofenak dalam sediaan

Penetapan kadar natrium diklofenak dalam sediaan emulsi dan mikroemulsi ditetapkan secara spektrofotometri dengan menggunakan pelarut metanol. Pelarut metanol dipilih karena dapat memecah emulsi dan mikroemulsi serta natrium diklofenak dapat larut sempurna dalam metanol. Untuk memisahkan fase minyak dan fase air dalam sediaan, setelah sediaan dipecah dengan metanol larutan dimasukkan dalam tabung sentrifugasi lalu disentrifugasi pada 3000 rpm selama 30 menit. Setelah disentrifugasi, sediaan emulsi dan mikroemulsi disaring menggunakan kertas saring milipore. Hal ini dilakukan untuk memisahkan fase minyak dan fase air, serta memisahkan karbomer pada sediaan emulsi.

Rata-rata kadar natrium diklofenak yang didapat dari perhitungan adalah 1,074 % untuk sediaan emulsi dan 1,018 % untuk sediaan mikroemulsi. Hasil uji penetapan kadar natrium diklofenak dalam sediaan emulsi dan mikroemulsi dapat dilihat pada Lampiran 22.

4.6 Uji Penetrasi *In-Vitro*

4.6.1 Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4

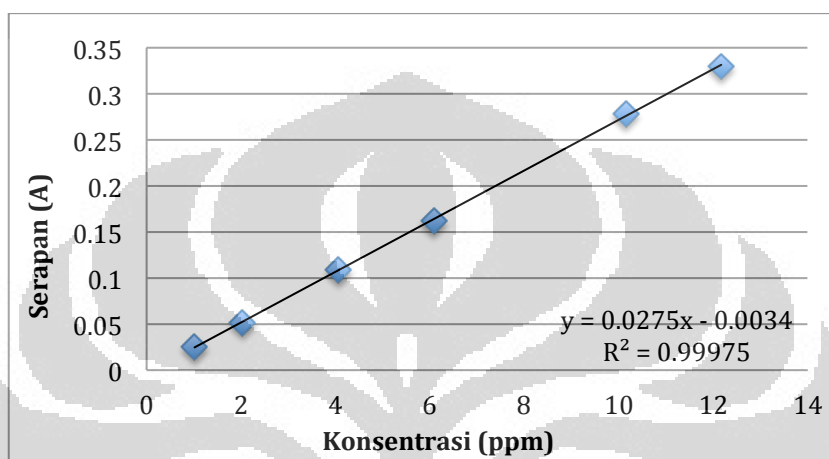
Spektrum serapan natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 menunjukkan panjang gelombang (λ) maksimum pada 276 nm. Pada pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak digunakan pelarut dapar fosfat pH 7,4. Larutan induk dibuat dengan konsentrasi 100 ppm dan diencerkan menjadi beberapa konsentrasi lalu diukur

serapannya pada panjang gelombang 276 nm. Serapan natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 dapat dilihat pada Lampiran 23.

Persamaan garis yang dihasilkan :

$$y = 0,0275 x - 0,0034 \quad (4.2)$$

$$R^2 = 0,99975$$



Gambar 4.7 Kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4

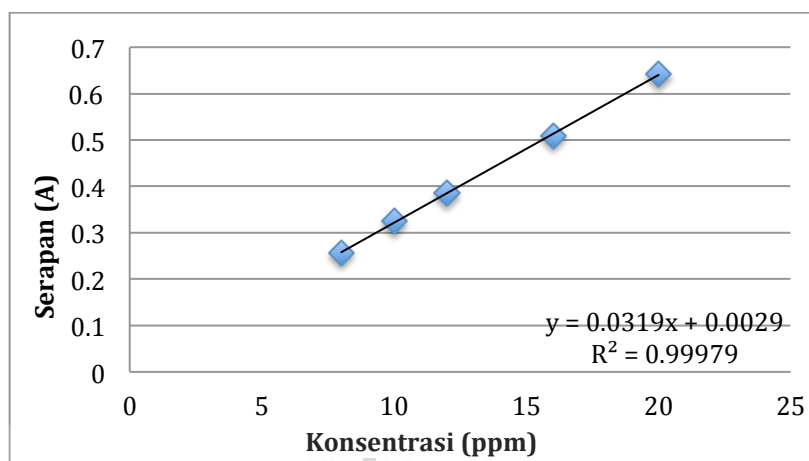
4.6.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi Baku Pembanding Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Spektrum serapan natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 menunjukkan panjang gelombang (λ) maksimum pada 276 nm. Pada pembuatan kurva kalibrasi baku pembanding natrium diklofenak digunakan pelarut dapar fosfat pH 7,4. Larutan induk dibuat dengan konsentrasi 100 ppm dan diencerkan menjadi beberapa konsentrasi lalu diukur serapannya pada panjang gelombang 276 nm. Serapan baku pembanding natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 dapat dilihat pada Lampiran 24.

Persamaan garis yang dihasilkan :

$$y = 0,0319 x + 0,0029 \quad (4.3)$$

$$R^2 = 0,99979$$



Gambar 4.8 Kurva kalibrasi baku pembanding natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4

4.6.3 Uji Penetrasi Natrium Diklofenak

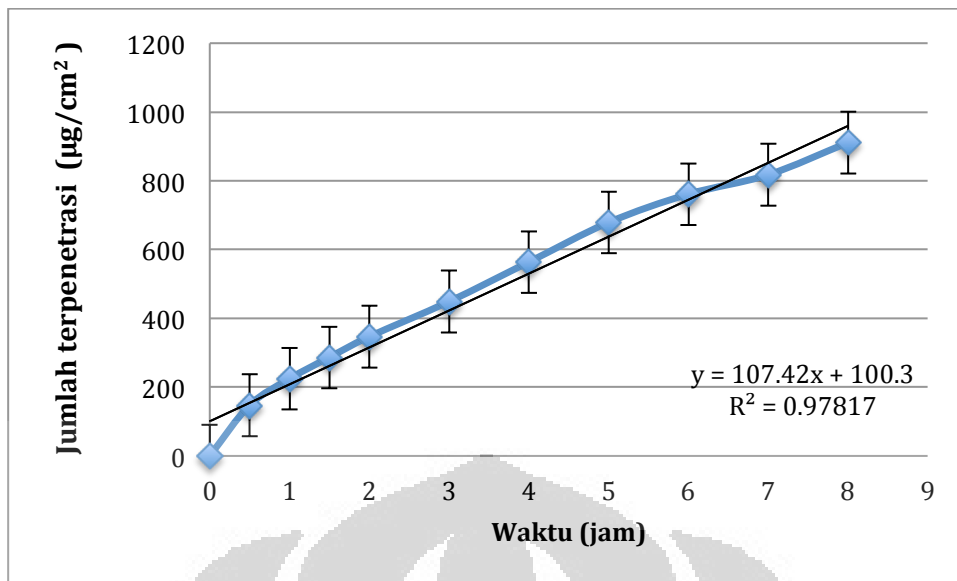
Uji penetrasi *in vitro* dilakukan dengan menggunakan sel difusi franz. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui seberapa banyak natrium diklofenak mampu berpenetrasi melalui barrier kulit. Membran yang digunakan adalah kulit bagian abdomen tikus betina galur *Sprague-Dawley*. Alasan penggunaan kulit tikus sebagai membran karena cukup mudah diperoleh dan telah dilaporkan bahwa permeabilitas kulit tikus yang telah dicukur bulunya mirip dengan permeabilitas kulit manusia. Kulit tikus dicukur terlebih dahulu secara hati-hati, kemudian dihilangkan lemak subkutan yang terdapat pada kulit agar tidak mengganggu penetrasi natrium diklofenak melalui kulit. Setelah itu, kulit dimasukkan ke dalam medium larutan reseptor yaitu dapar fosfat pH 7,4 untuk proses hidrasi yang bertujuan untuk mengembalikan kulit ke kondisi semula sebelum disimpan dalam lemari pendingin sampai sebelum digunakan.

Dapar fosfat pH 7,4 dipilih sebagai cairan reseptor karena simulasi kondisi pH cairan biologis manusia yaitu pH 7,4, selain itu natrium diklofenak dapat larut dalam dapar fosfat pH 7,4. Membran diletakkan diantara kompartemen reseptor dan donor, dimana membran harus kontak dengan cairan reseptor agar sediaan yang diaplikasikan pada membran dapat berpenetrasi menembus kulit menuju cairan reseptor. Pengadukan pada kompartemen reseptor berfungsi untuk homogenisasi yang dapat mempercepat proses pelarutan zat yang terpenetrasi. Pengadukan tersebut

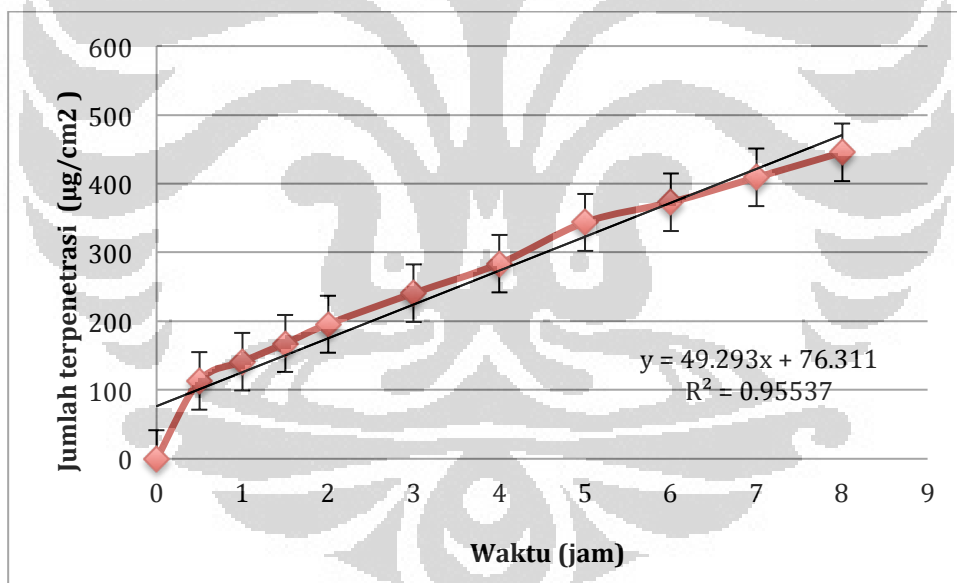
dilakukan dengan menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan 200 rpm. Selama proses berlangsung, suhu dijaga dengan menggunakan water jacket pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ yang menggambarkan suhu tubuh manusia dengan menggunakan air yang mengalir keluar dari termostat.

Pengujian dilakukan selama delapan jam dan pengambilan sampel dilakukan sebanyak 10 kali yaitu pada menit ke-30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480. Sampel setiap kali waktu sampling diambil sebanyak 0,5 mL dan diencerkan dalam labu ukur 5,0 mL. Larutan kompartemen reseptor diganti kembali dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sejumlah volume yang sama setiap kali dilakukan pengambilan sampel yang bertujuan untuk menjaga volume cairan reseptor tetap konstan selama percobaan. Kemudian dilakukan pengukuran serapan sampel dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 yaitu pada 276 nm.

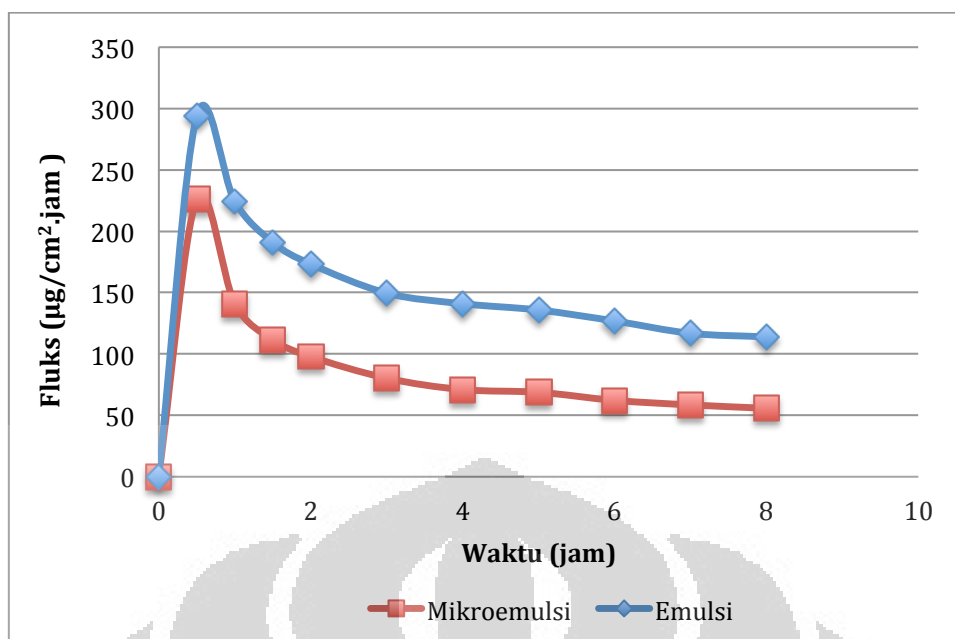
Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi melalui kulit tikus selama uji penetrasi delapan jam dikalikan dengan faktor koreksi 1,21567. Hal ini disebabkan kadar natrium diklofenak yang digunakan dalam sediaan emulsi dan mikroemulsi hanya sebesar 82,47 % terhadap baku pembanding natrium diklofenak dengan kemurnian $99,74 \pm 1,37$ %. Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi melalui kulit tikus selama uji penetrasi delapan jam dari sediaan emulsi adalah $911,00 \pm 3,67 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan dari sediaan mikroemulsi adalah $445,41 \pm 6,14 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Persentase jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi dari sediaan emulsi adalah $15,68 \pm 1,17$ % dan dari sediaan mikroemulsi adalah $8,80 \pm 0,12$ %. Fluks natrium diklofenak terhadap luas area membran kulit dari sediaan emulsi adalah $107,42 \pm 1,25 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}$ dan dari sediaan mikroemulsi adalah $49,29 \pm 0,63 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}$. Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi dan fluks natrium diklofenak dari sediaan emulsi dapat dilihat pada Gambar 4.9, Gambar 4.10, dan Gambar 4.11.



Gambar 4.9 Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi dari sediaan emulsi



Gambar 4.10 Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi dari sediaan mikroemulsi



Gambar 4.11 Fluks natrium diklofenak tiap waktu pengambilan dari sediaan emulsi dan mikroemulsi

Secara teoritis, sediaan mikroemulsi yang memiliki tegangan antarmuka dan ukuran globul yang lebih kecil daripada sediaan emulsi seharusnya memberikan absorpsi dan permeasi yang tinggi (Talegaonkar, S., *et al.*, 2008). Mikroemulsi dapat meningkatkan absorpsi molekul obat secara transdermal dengan meningkatkan kelarutan obat dan memodifikasi koefisien partisinya. Struktur mikroemulsi memungkinkan mobilitas obat yang tinggi dalam pembawa sehingga dapat meningkatkan difusi obat melalui permukaan kulit sehingga fluks obat meningkat (Isik S.O., *et al.*, 2006). Berdasarkan hasil uji penetrasi, jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi dan fluks dari sediaan emulsi lebih tinggi daripada mikroemulsi. Hal ini dapat disebabkan oleh tween 80 yang digunakan dalam konsentrasi tinggi pada sediaan mikroemulsi dapat menurunkan laju penetrasi natrium diklofenak akibat adanya solubilisasi misellar. Pada sediaan emulsi menggunakan surfaktan tween 80 dan span 80. Konsentrasi tween 80 yang digunakan pada sediaan emulsi tidak setinggi dalam sediaan mikroemulsi sehingga penghambatan laju penetrasi natrium diklofenak tidak sebesar pada sediaan mikroemulsi. Adanya surfaktan span 80 dalam sediaan emulsi dapat meningkatkan laju penetrasi natrium diklofenak dengan mempengaruhi sifat barrier kulit (Arellano, Santoyo, Martin &

Ygartua, 1998).

Beberapa surfaktan yang umum digunakan dalam formulasi sediaan transdermal dapat memberi pengaruh cukup besar pada aktivitas termodinamika obat dalam formulasi dan dalam permeabilitasnya terhadap kulit. Tween 80 dapat menurunkan laju penetrasi natrium diklofenak akibat adanya solubilisasi miselar dari obat, sehingga menurunkan aktivitasnya yang dapat menyebabkan penurunan laju penetrasi *in-vitro*. Surfaktan sorbitan yang tidak larut air (lipofilik) dapat mempengaruhi sifat barrier kulit dan koefisien partisi pembawa-stratum korneum, sehingga dapat meningkatkan laju penetrasi natrium diklofenak (Arellano, Santoyo, Martin & Ygartua, 1998).



BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Sediaan emulsi dapat dibuat dengan menggunakan konsentrasi surfaktan (tween 80 dan span 80) 15% dengan penggunaan 0,5% karbomer sebagai *thickening agent* dan dengan kecepatan pengadukan 5000 rpm. Sediaan mikroemulsi dapat dibuat dengan menggunakan konsentrasi tween 80 sebesar 45% dan etanol sebesar 10% dengan kecepatan pengadukan 1000 rpm pada suhu 35°C. Berdasarkan hasil uji stabilitas fisik, sediaan mikroemulsi memiliki stabilitas fisik yang lebih baik dibandingkan sediaan emulsi.

Berdasarkan hasil uji penetrasi secara *in-vitro* dapat disimpulkan bahwa sediaan emulsi memberikan hasil penetrasi natrium diklofenak yang lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan mikroemulsi dalam uji penetrasi yang dilakukan selama 8 jam dengan alat sel difusi Franz menggunakan membran abdomen tikus galur *Sprague-Dawley*.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk meningkatkan kestabilan fisik sediaan emulsi.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam formulasi mikroemulsi natrium diklofenak.
3. Uji stabilitas fisik sebaiknya dilakukan lebih dari 2 bulan.

DAFTAR ACUAN

- Aggarwal G., dan Dhawan S. (Oktober 13, 2009). *Development, Fabrication and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System – A Review*. Januari 5, 2012. <http://www.pharmainfo.net/reviews/development-fabrication-and-evaluation-transdermal-drug-delivery-system-review>.
- Anief, M. (2000). *Ilmu Meracik Obat Teori dan Praktek*. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press.
- Ansel, H. C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. (Ed. ke-4). Jakarta : Universitas Indonesia Press.
- Ansel, H.C., Allen, L.V., dan Popovich, N.G. (1999). *Pharmaceutical Dosage Form And Drug Delivery System*. (Ed. ke-7). London : Lippincott Williams and Wilkins.
- Arellano, A., Santoyo, S., Martin, C., dan Ygartua, P. (1998). Surfactant Effects on the in vitro Perutaneous Absorption of Diclofenac Sodium. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 23, 301 – 312.
- Bakan, J.A. (1995). *Microemulsion*. Dalam : Swarbrick, J. and J.C. Bolan (ed) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol. 9. Marcell Dekker Inc : New York.
- Brown, R.G. dan Burns, T. (2005). *Dermatologi* (Ed. ke-8). (Anies Zakaria, Penerjemah). Jakarta : Penerbit Erlangga.
- Chandra, A., & Sharma, P.K. (2008, November 3). *Microemulsions : A Overview*. Januari 5, 2012 . <http://www.pharmainfo.net/reviews/microemulsions-overview>.
- Coulter LS Series Product Manual. (2011). Beckman Coulter Inc, California.
- Draelos, Z.D. (2010) *Cosmetic Dermatology Product and Procedures*. Singapore : Willey-Blackwell.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia*. (Edisi IV). Jakarta: Badan Nasional Pengawasan Obat dan Makanan.

- Gilberg, G. (1984). *Practical Uses of Microemulsions*. Dalam : Lissant, K.J (ed) *Emulsion and Emulsion Technology Part III*. New York : Marcell Dekker Inc.
- Guang W.L., dan Ping G. (2010). *Emulsions and Microemulsions for Topical and Transdermal Drug Delivery*. Dalam : Kulkarni, V.S. *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery System*. United States of America : Elsevier.
- Instruction Manual Part # 10654 Surface Tensiometer Model 21*. (2000). Vernon Hill, IL-USA: Cole Parmer, 8-10.
- Isik, S.O., *et al.* (2006). Transdermal Delivery of Diclofenac Sodium Through Rat Skin From Various Formulations. *AAPS PharmSciTech*, Oktober 2006; 7 (4) :88.
- Kincl, M., Meleh, M., Veber, M., dan Vrecer, F. (2004). Study of Physicochemical Parameters Affecting the Release of Diclofenac Sodium from Lipophilic Matrix Tablets. *Acta Shim. Slov.* 2004, 51, 409-425.
- Kusantati, H., Prihatin, P.T., dan Wiana, Winwin. (2008). *Tata Kecantikan Kulit*. Jakarta: Direktorat Pembinaan Sekolah Menengah Kejuruan.
- Lawrence, M.J., dan Rees, G.D. (2000). Microemulsion-based Media as Novel Drug Delivery System. *Advanced Drug Delivery Reviews* 45 (2000) 89–121.
- Lide, D.R., & Haynes, W.M.M. (2010). *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. (Ed. Ke-90). Florida : CRC Press.
- Lucida, H., Salman, dan Hervian, M.S. (2008). Uji Daya Penetrasi Virgin Coconut Oil (VCO) dalam Basis Krim. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. Vol.13. 23-30.
- Lund, W. (1994). *The Pharmaceutical Codex Principles & Practice of Pharmaceutics*. (Ed. ke-12). London : The Pharmaceutical Press.
- Martin, A., Swarbrick, J., Commarata, A. (1993). *Farmasi Fisik* (Ed. ke-3). (Yoshita & Iis Aisyah B., Penerjemah). Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Mittal A., Sara U.V., Ali A., dan Aqil M. (2009). Status of Fatty Acid as Skin Penetration Enhancer – A Review. *Current Drug Delivery*. 2009 Jul; 6(3): 274-9.
- Oswald, R. (2005). How Your Skin Works. Juni 7, 2012. <http://health.howstuffworks.com/skin-care/information/anatomy/skin1.htm>

- Pathan, I.B. dan Setty, C.M. (2009). Chemical Penetration Enhancer for Transdermal Drug Delivery System. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, April 2009; 8 (2): 173-179.
- Pineau, A., Guillard, O., Fauconneau, B., Favreau, F., Marty, M.H., Gaudin, A., Vincent, C.M., Marraud, A., dan Marty, J.P. (2012). In Vitro Study of Percutaneous Absorption of Aluminium from Antiperspirant through Human Skin in The Franz Diffusion Cell. *Journal of Inorganic Biochemistry* 110, 21-26.
- Prabawati, S. (2005). *Minyak Kelapa Murni: Harapan Nilai Tambah yang Menjanjikan*. Balai Besar Penelitian Pascapanen Pertanian Bogor. Januari 10, 2012. <http://www.pustaka-deptan.go.id/publikasi/wr272051.pdf>.
- Rieger, M.M. (1994). *Emulsi*. Dalam: Lachman, L., H.A. Lieberman, & J.L.Kanig. Teori dan Praktek Farmasi Industri I. Terjemahan: Siti Suyatmi. Jakarta: UI-Press, 1994: 1029-108
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Quinn, M.E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. (Ed. ke-6). Italy : L.E.G.O.S.p.A.
- Smith, E.W., dan Maibach, H.I. (2006). *Percutaneous Penetration Enhancer*. (Ed. ke-2). Boca Raton : CRC Press.
- Sweetman, S.C. (2009). *Martindale The Complete Drug Reference*. (Ed. ke-36). China : Everbest Printing Co.Ltd.
- Syah, A.N.A. (2005). *Virgin Coconut Oil : Minyak Penakluk Aneka Penyakit*. Depok: AgroMedia Pustaka.
- Talegaonkar, S., Azeem, A., Ahmad, F.J., Khar, R.K., Pathan, S.A., dan Khan, Z.I. (2008). Microemulsions: A Novel Approach to Enhanced Drug Delivery. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 2008, 2, 238-257.
- Tranggono, R.I. dan Latifah, F. (2007). *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta : PT Gramedia Pustaka Utama.
- Thakker, K.D., dan Chern, W.H. (2003). Development and Validation of In Vitro Release Tests for Semisolid Dosage Forms-Case Study. *Dissolution Technologies* 2003, 10-15.

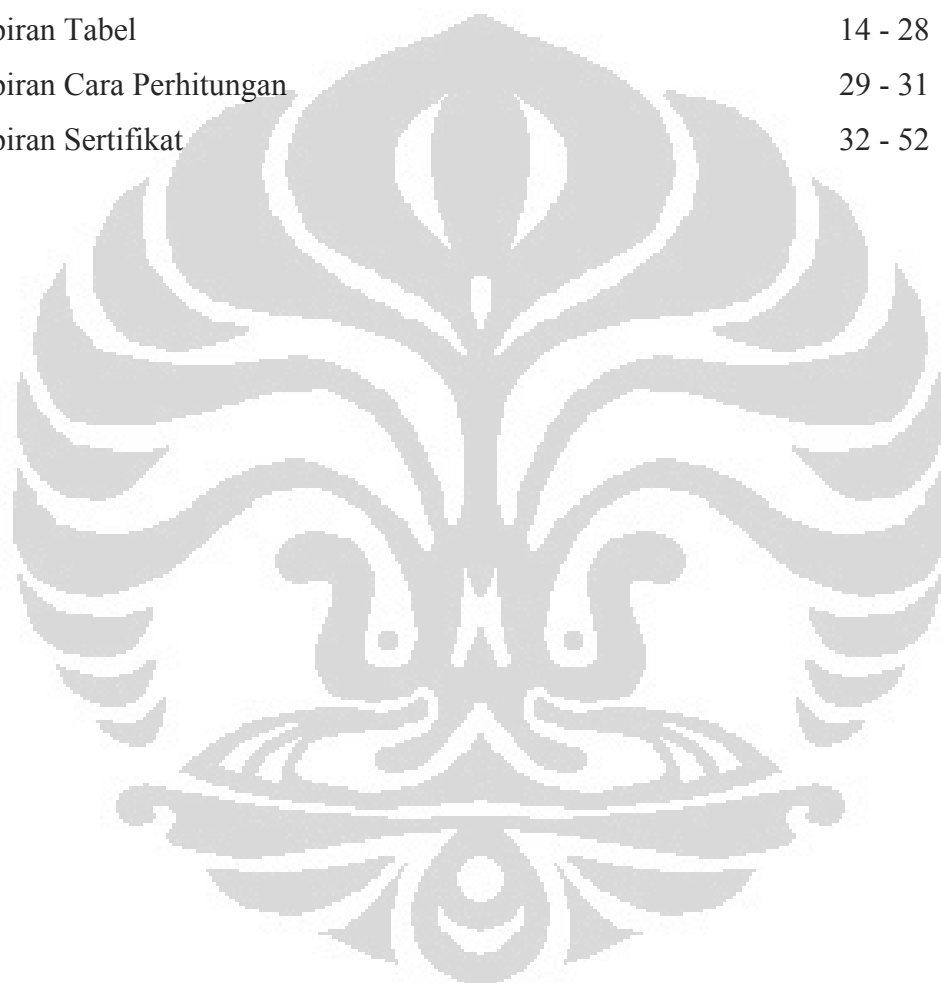
- Viyoch, J., Napaporn K., dan Watcharee S., (2003). Development of Oil-in-Water Emulsion Containing Tamarind Fruit Pulp Extract, I. Physical Characteristics and Stability of Emulsion. *Naresuan University Journal* 2003, 11(3) : 29-49.
- Voigt, R. (1995). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi* (Soendani Noerono S. & Mathilda B.W., Penerjemah). Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Walters, K.A. & Jonathan H. (1993). *Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Wasitaatmadja, S.M. (1997). *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*. Jakarta : UI Press.
- Wilkosh, M.S. & Bogner, R.H. Robin H.B. (2003, November 15). *Transdermal Drug Delivery Part 1:Current Status*. Januari 5, 2012. http://legacy.uspharmacist.com/index.asp?show=article&page=8_1061.htm
- Williams A.C., & Barry B.W. (2004). Penetration Enhancer. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004 Mar 27;56(5):6,03-18.
- Wilmana, P.F. (1995). *Analgesik - Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Steroid dan Obat Pirai*. Dalam: Ganiswarna, S.G. (ed). *Farmakologi dan Terapi*. (Ed. ke-4). Jakarta : 207-218
- Witt, K. dan Bucks, D. (2003). Studying In Vitro Skin Preparation and Drug Release to Optimize Dermatological Formulations. In *Pharmaceutical Technologies*. USA : Advanstar ommunication Inc.
- Zetasizer Nano Series User Manual*. (2004). Malvern Instruments Ltd: England.



LAMPIRAN

Daftar Lampiran

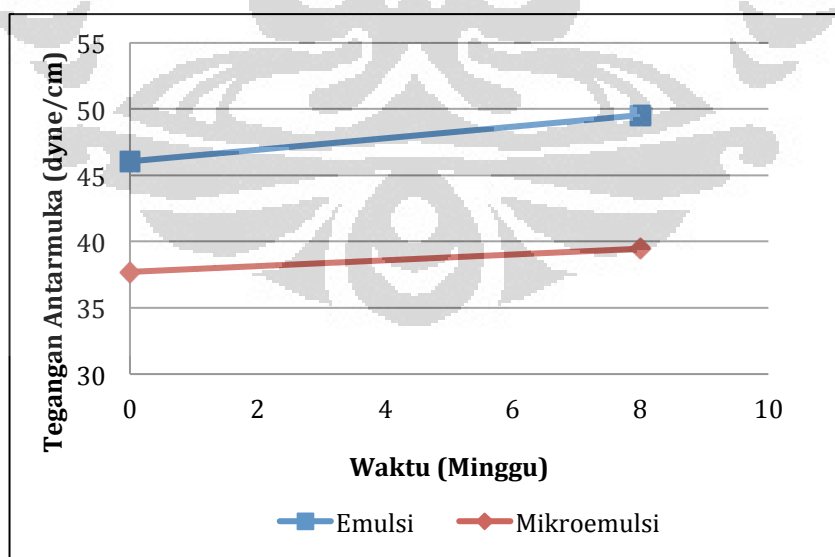
Lampiran Gambar	1 - 13
Lampiran Tabel	14 - 28
Lampiran Cara Perhitungan	29 - 31
Lampiran Sertifikat	32 - 52



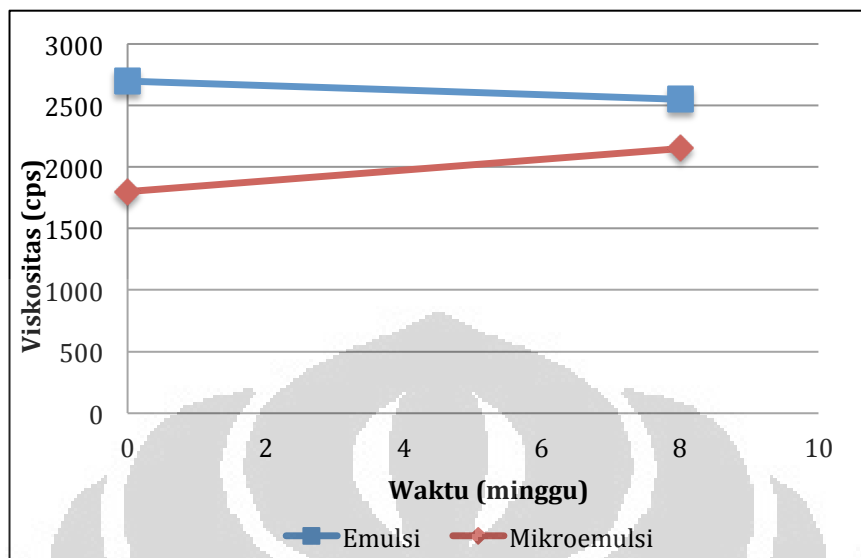
Lampiran 1. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulsi dan mikroemulsi pada minggu ke-0



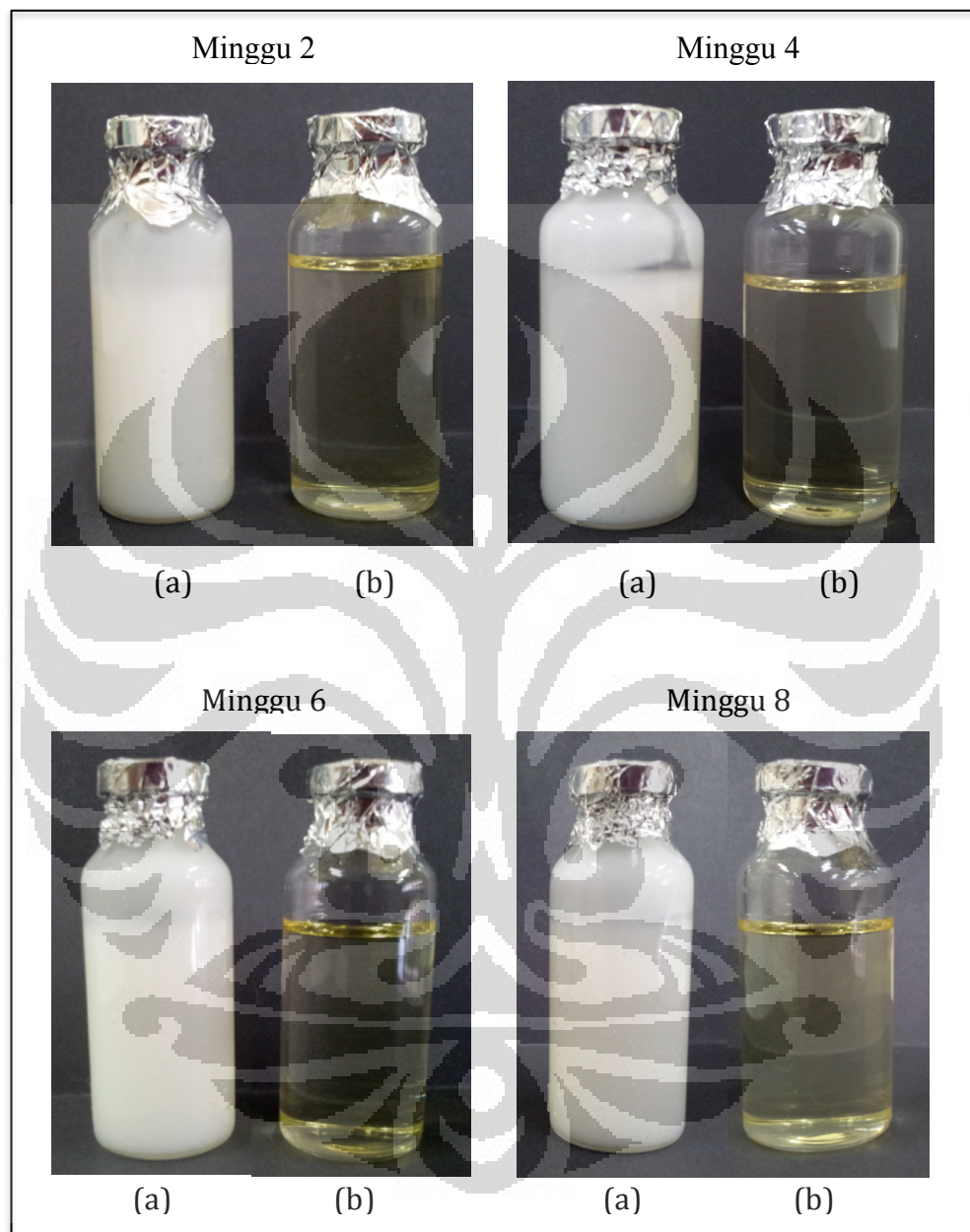
Lampiran 2. Grafik perubahan tegangan antarmuka sediaan emulsi dan mikroemulsi selama 8 minggu pada suhu kamar



Lampiran 3. Grafik perubahan viskositas sediaan emulsi dan mikroemulsi selama 8 minggu pada suhu kamar

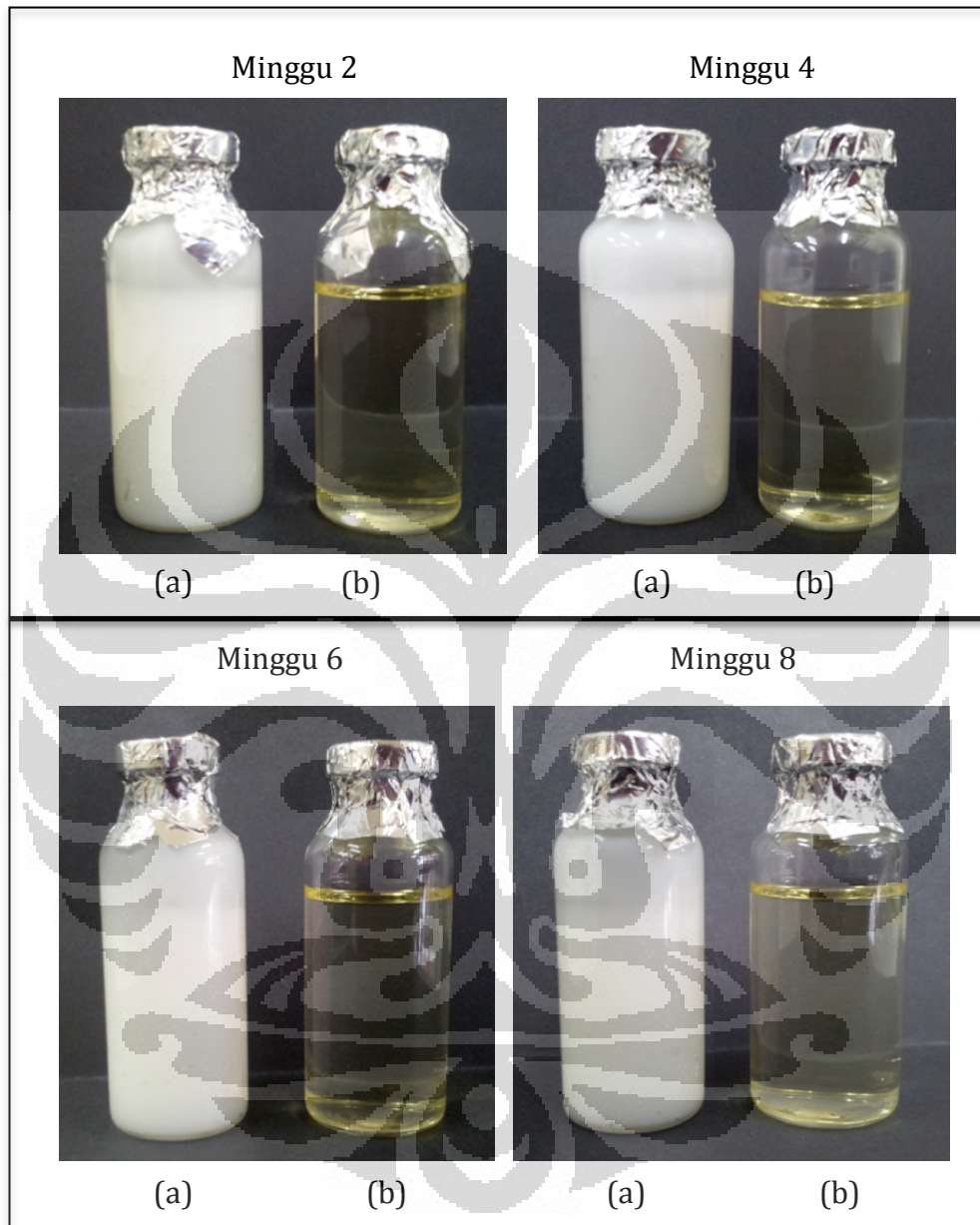


Lampiran 4. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulsi dan mikroemulsi pada penyimpanan suhu ruang (28°C) selama 8 minggu



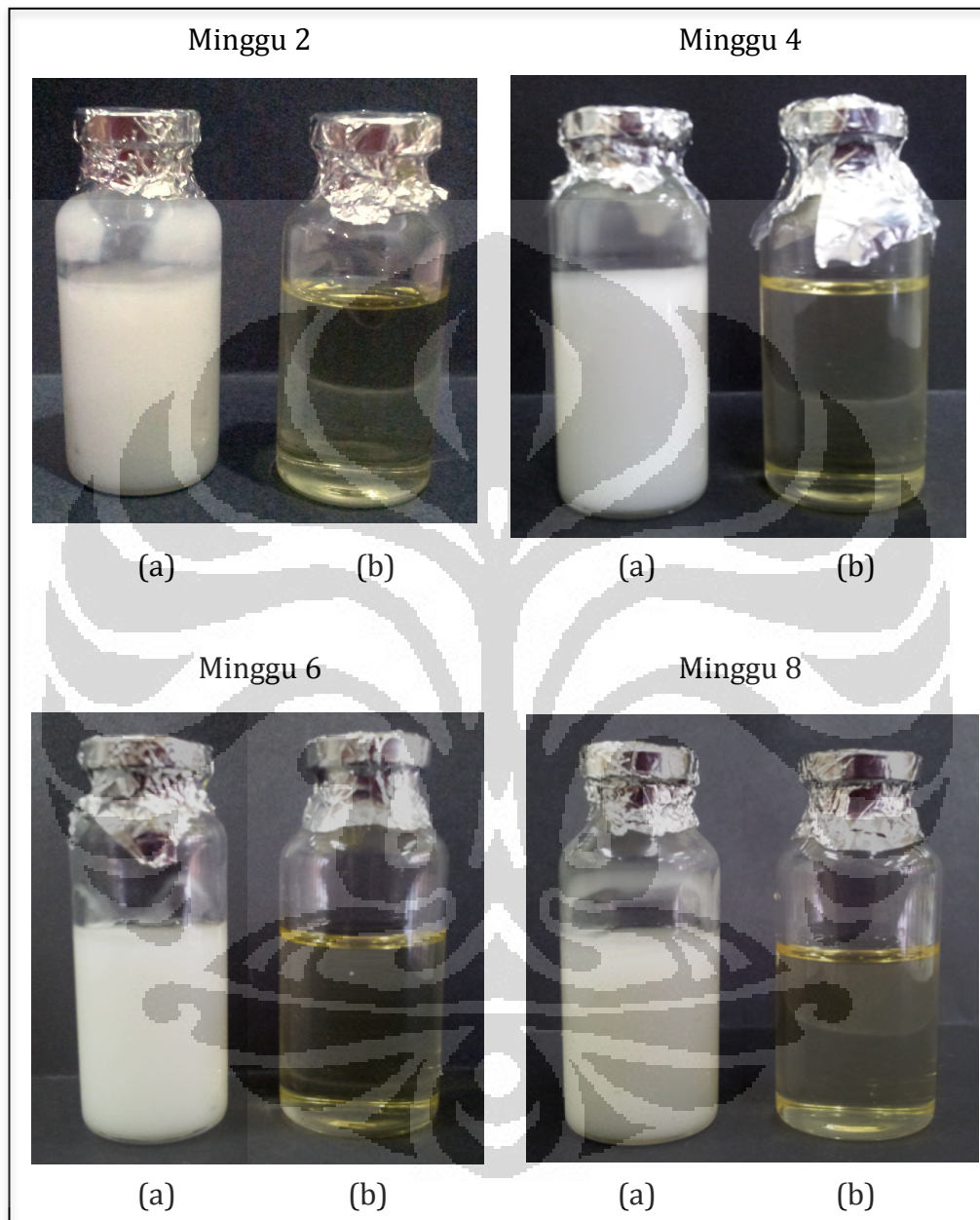
Keterangan : (a) Emulsi
(b) Mikroemulsi

Lampiran 5. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulsi dan mikroemulsi pada penyimpanan suhu rendah (4°C) selama 8 minggu



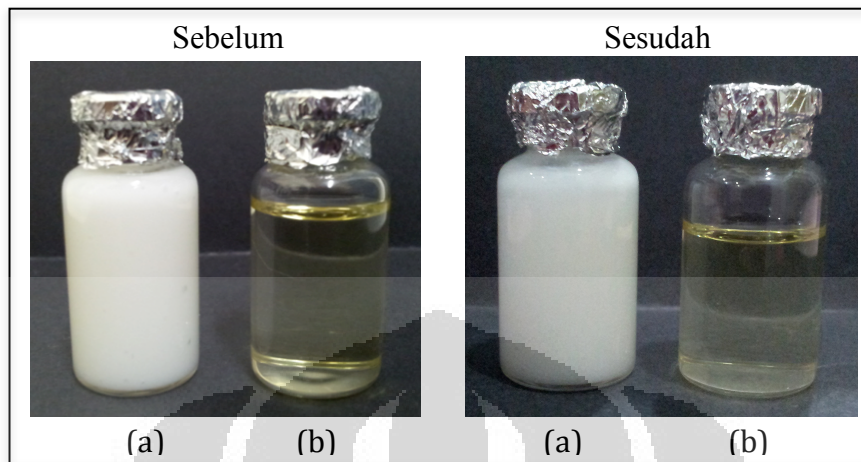
Keterangan : (a) = Emulsi
(b) = Mikroemulsi

Lampiran 6. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulsi dan mikroemulsi pada penyimpanan suhu tinggi (40°C) selama 8 minggu



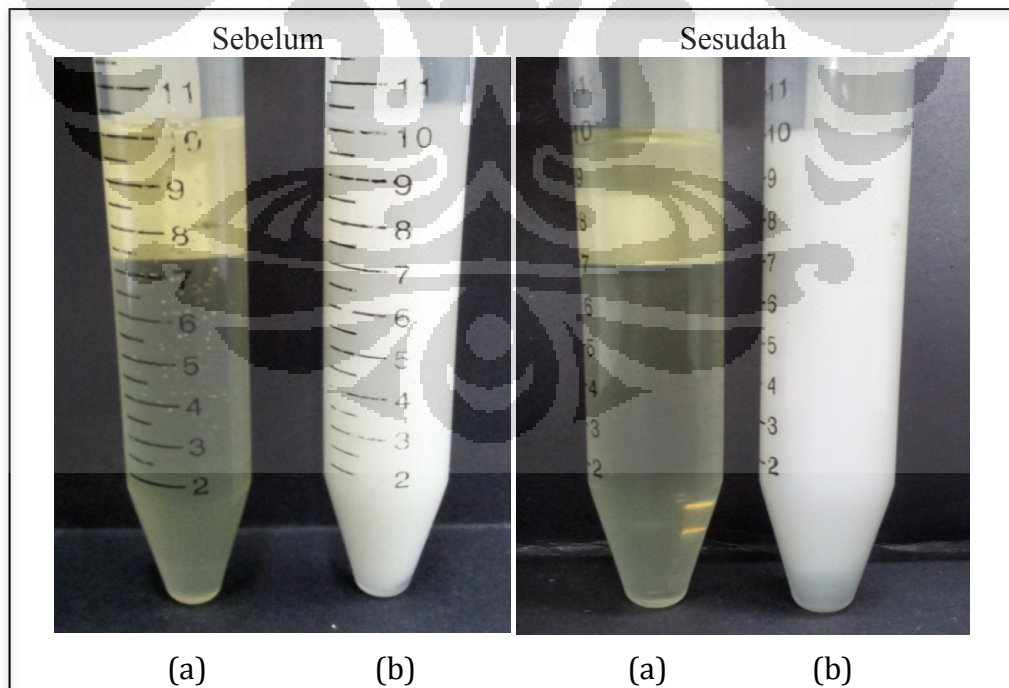
Keterangan : (a) Emulsi
(b) Mikroemulsi

Lampiran 7. Foto sediaan emulsi dan mikroemulsi sebelum dan sesudah *cycling test*



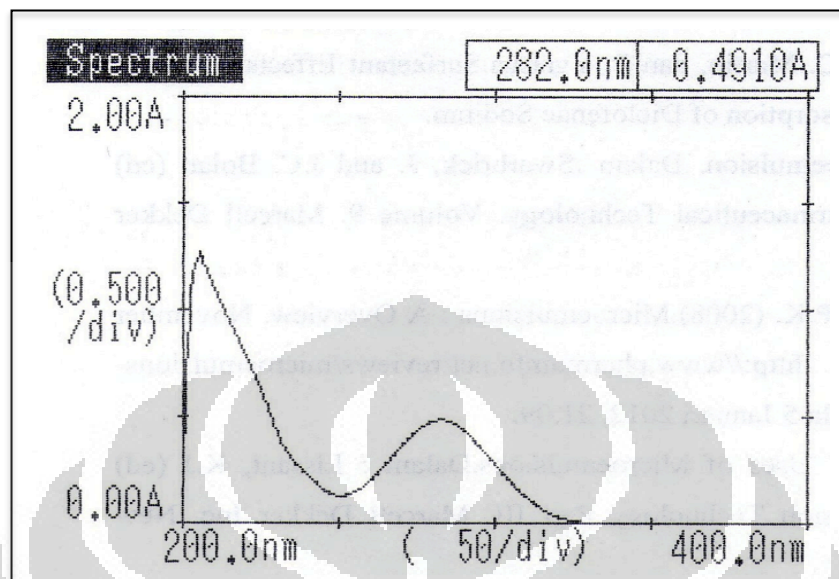
Keterangan : (a) Emulsi
(b) Mikroemulsi

Lampiran 8. Foto sediaan emulsi dan mikroemulsi sebelum dan sesudah uji sentrifugasi

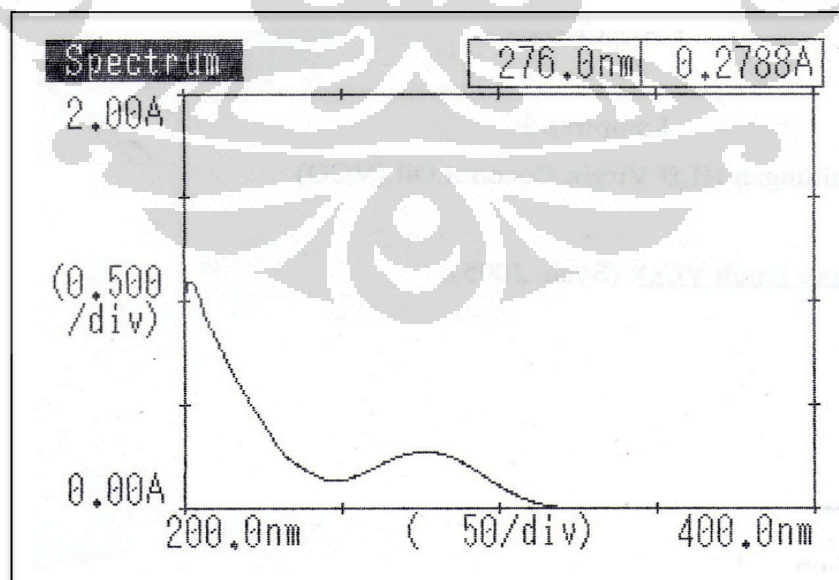


Keterangan : (a) Mikroemulsi
(b) Emulsi

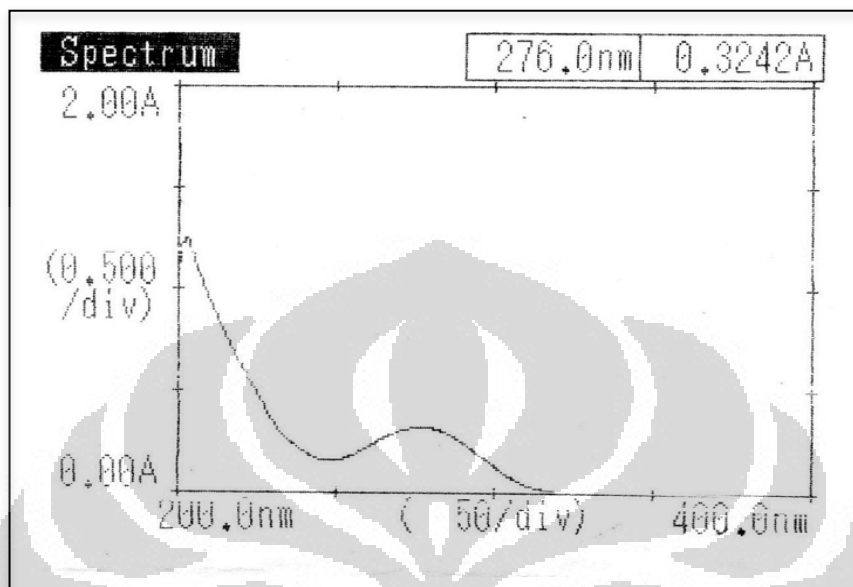
Lampiran 9. Spektrum serapan larutan natrium diklofenak dalam metanol dengan konsentrasi 14,224 ppm pada panjang gelombang maksimum 282 nm



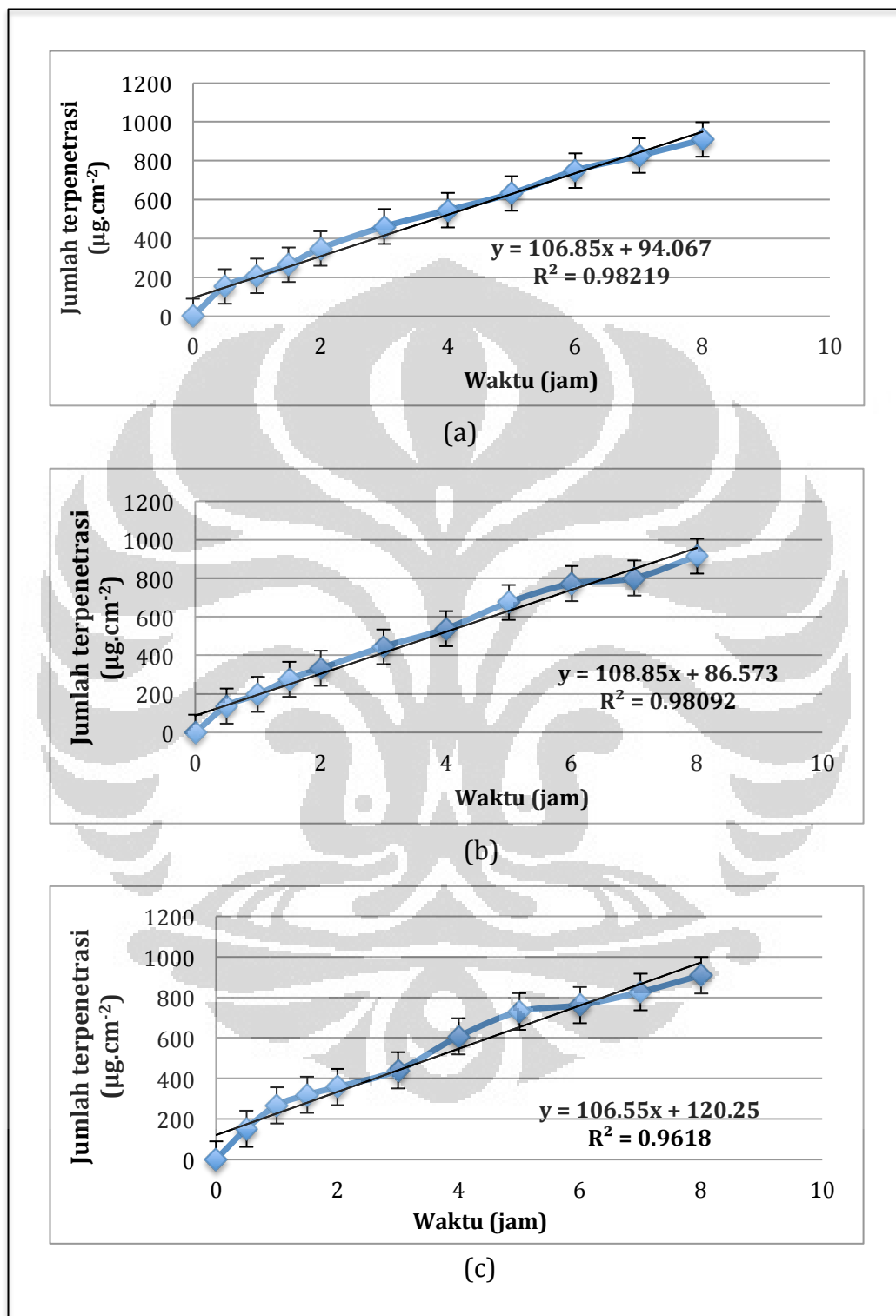
Lampiran 10. Spektrum serapan larutan natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 dengan konsentrasi 10,14 ppm pada panjang gelombang maksimum 276 nm



Lampiran 11. Spektrum serapan larutan baku pembanding natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 dengan konsentrasi 12 ppm pada panjang gelombang maksimum 276 nm

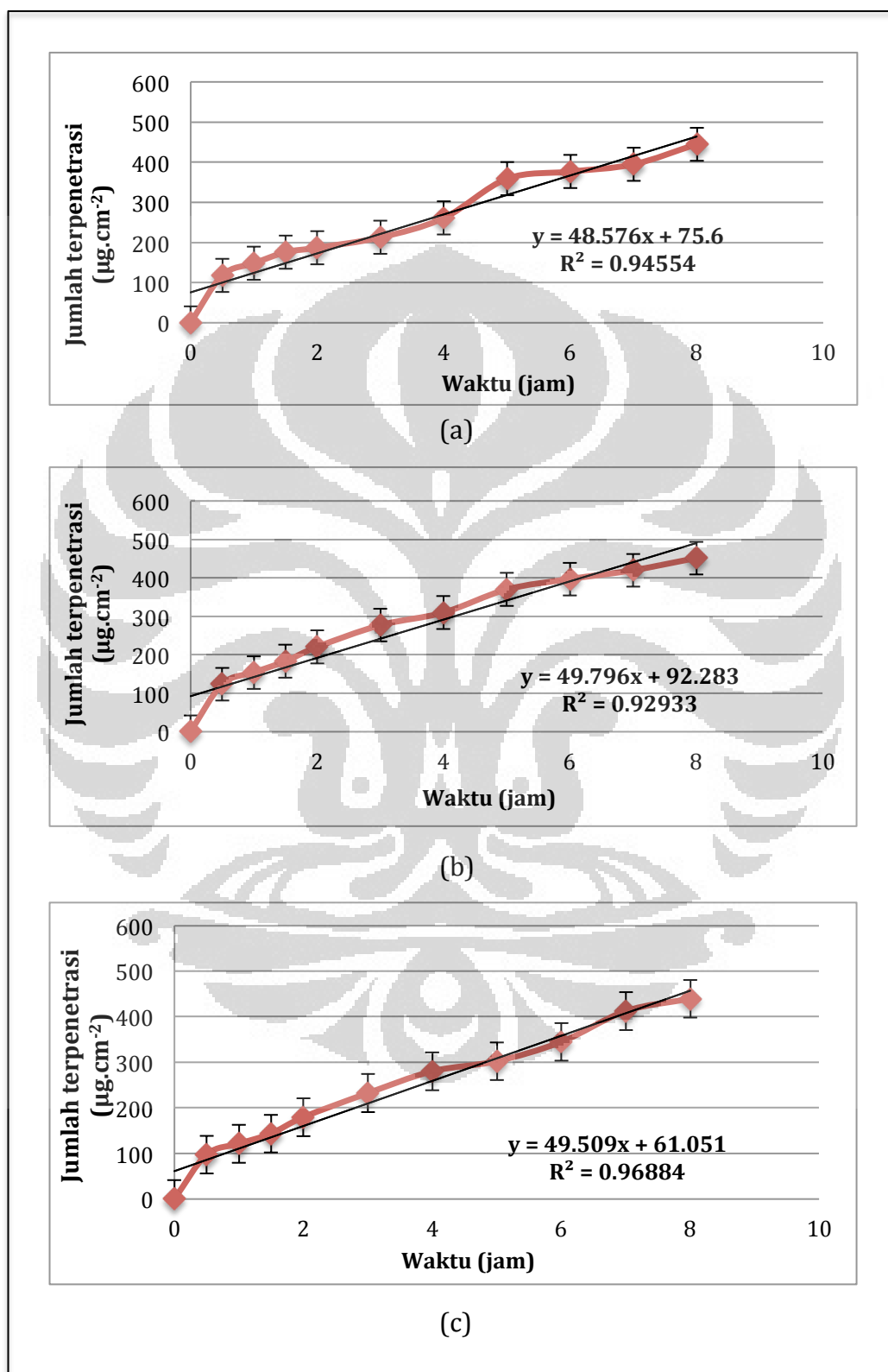


Lampiran 12. Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi per satuan luas membran dari sediaan emulsi



Keterangan : (a) = Percobaan 1, (b) = Percobaan 2, (c) = Percobaan 3

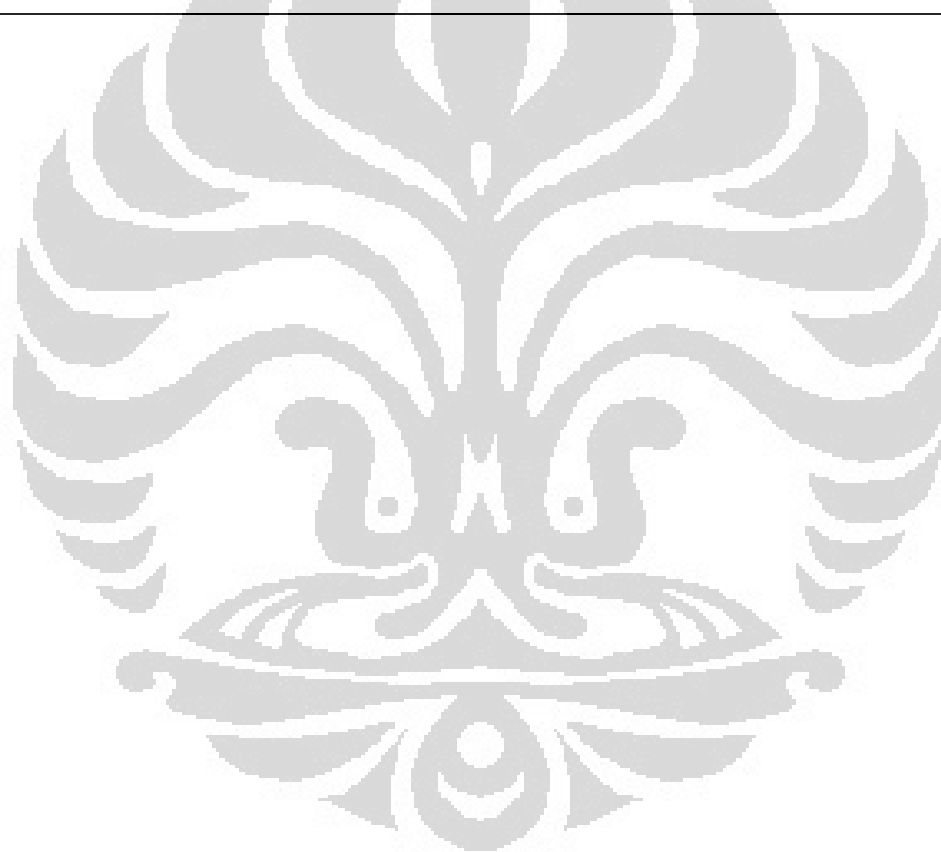
Lampiran 13. Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi per satuan luas membran dari sediaan mikroemulsi



Keterangan : (a) = Percobaan 1, (b) = Percobaan 2, (c) = Percobaan 3

Lampiran 14. Hasil perhitungan tegangan antarmuka sediaan emulsi dan mikroemulsi selama masa penyimpanan 8 minggu pada suhu kamar

Sediaan	Minggu	Tegangan Antarmuka (dyne/cm)			Faktor Koreksi	S absolut
		1	2	Rata-rata		
		0	50,4	50		
8	54	54	54	0,917292112	49,53377	
Mikroemulsi	0	41,2	41	41,1	0,917377291	37,70421
	8	43	43	43	0,917571825	39,45559



Lampiran 15. Hasil perhitungan viskositas emulsi selama masa penyimpanan 8 minggu pada suhu kamar

Minggu ke-	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	Viskositas $\eta = dr \times f$ (cps)	Shearing Stress $F/A = dr \times 7.187$ (dyne/cm ²)	Rate of Shear $Dv/dr = F/A \times 1/\eta$
0	3	1	14,1	1000	14100	101,3367	0,007187
		2	16,5	500	8250	118,5855	0,014374
		2.5	17,6	400	7040	126,4912	0,0179675
		4	20	250	5000	143,74	0,028748
		5	21,3	200	4260	153,0831	0,035935
		10	27	100	2700	194,049	0,07187
		10	27	100	2700	194,049	0,07187
		5	21,5	200	4300	154,5205	0,035935
		4	20	250	5000	143,74	0,028748
		2.5	17,6	400	7040	126,4912	0,0179675
		2	16,6	500	8300	119,3042	0,014374
		1	14,1	1000	14100	101,3367	0,007187
8	3	1	14	1000	14000	100,618	0,007187
		2	16	500	8000	114,992	0,014374
		2.5	17	400	6800	122,179	0,0179675
		4	19,5	250	4875	140,1465	0,028748
		5	20,5	200	4100	147,3335	0,035935
		10	25,5	100	2550	183,2685	0,07187
		10	26	100	2600	186,862	0,07187
		5	20,5	200	4100	147,3335	0,035935
		4	19,5	250	4875	140,1465	0,028748
		2.5	17	400	6800	122,179	0,0179675
		2	16	500	8000	114,992	0,014374
		1	13,5	1000	13500	97,0245	0,007187

Lampiran 16. Hasil perhitungan viskositas mikroemulsi selama masa penyimpanan 8 minggu pada suhu kamar

Minggu ke-	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	Viskositas $\eta = dr \times f$ (cps)	Shearing Stress	Rate of Shear
						$F/A = dr \times 7.187$ (dyne/cm ²)	$Dv/dr = F/A \times 1/\eta$
0	3	4	7,25	250	1812,5	52,10575	0,028748
		5	9	200	1800	64,683	0,035935
		10	18	100	1800	129,366	0,07187
		20	35	50	1750	251,545	0,14374
		50	90	20	1800	646,83	0,35935
		50	90,5	20	1810	650,4235	0,35935
		20	36	50	1800	258,732	0,14374
		10	18,1	100	1810	130,0847	0,07187
		5	9,2	200	1840	66,1204	0,035935
		4	7,3	250	1825	52,4651	0,028748
8	3	2.5	5,5	400	2200	39,5285	0,0179675
		4	8,5	250	2125	61,0895	0,028748
		5	11	200	2200	79,057	0,035935
		10	21,5	100	2150	154,5205	0,07187
		20	43,5	50	2175	312,6345	0,14374
		20	43	50	2150	309,041	0,14374
		10	21,5	100	2150	154,5205	0,07187
		5	10,5	200	2100	75,4635	0,035935
		4	8,5	250	2125	61,0895	0,028748
		2.5	5,5	400	2200	39,5285	0,0179675

Lampiran 17. Hasil uji kestabilan fisik sediaan emulsi dan mikroemulsi pada suhu kamar

Minggu	Sediaan	Organoleptis			
		Warna	Bau	Kejernihan	Pemisahan
0	Emulsi	Putih	-	-	-
2		Putih	-	-	-
4		Putih	-	-	-
6		Putih	-	-	-
8		Putih	-	-	-
0	Mikroemulsi	Kuning	Khas	Jernih	-
2		Kuning	Khas	Jernih	-
4		Kuning	Khas	Jernih	-
6		Kuning	Khas	Jernih	-
8		Kuning	Khas	Jernih	-

Lampiran 18. Hasil uji kestabilan fisik sediaan emulsi dan mikroemulsi pada suhu rendah

Minggu	Sediaan	Organoleptis			
		Warna	Bau	Kejernihan	Pemisahan
0	Emulsi	Putih	-	-	-
2		Putih	-	-	-
4		Putih	-	-	-
6		Putih	-	-	-
8		Putih	-	-	-
0	Mikroemulsi	Kuning	Khas	Jernih	-
2		Kuning	Khas	Jernih	-
4		Kuning	Khas	Jernih	-
6		Kuning	Khas	Jernih	-
8		Kuning	Khas	Jernih	-

Lampiran 19. Hasil uji kestabilan fisik sediaan emulsi dan mikroemulsi pada suhu tinggi

Minggu	Sediaan	Organoleptis			
		Warna	Bau	Kejernihan	Pemisahan
0	Emulsi	Putih	-	-	-
2		Putih	-	-	-
4		Putih	-	-	-
6		Putih	-	-	-
8		Putih	-	-	-
0	Mikroemulsi	Kuning	Khas	Jernih	-
2		Kuning	Khas	Jernih	-
4		Kuning	Khas	Jernih	-
6		Kuning	Khas	Jernih	-
8		Kuning	Khas	Jernih	-

Lampiran 20. Hasil pengukuran pH sediaan emulsi dan mikroemulsi selama 8 minggu pada suhu kamar, suhu rendah dan suhu tinggi.

Sediaan	Suhu (°C)	Pengamatan pH Minggu ke-				
		0	2	4	6	8
Emulsi	4	6,27	6,30	6,32	6,35	6,40
	29	6,27	6,27	6,30	6,33	6,38
	40	6,27	6,32	6,35	6,37	6,43
Mikroemulsi	4	5,40	5,46	5,52	5,60	5,62
	29	5,40	5,44	5,48	5,52	5,52
	40	5,40	5,48	5,64	5,70	5,82

Lampiran 21. Serapan natrium diklofenak dalam metanol pada panjang gelombang 282 nm

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi	Persamaan Garis
10,16	0,3490	
12,192	0,4153	
14,224	0,4910	$y = 0,0376 x - 0,0378$
16,256	0,5796	$R = 0,99936$
22,384	0,8070	
24,384	0,8760	

Lampiran 22. Hasil uji penetapan kadar natrium diklofenak dalam sediaan emulsi dan mikroemulsi

Sediaan	Serapan (A)	Kadar Natrium Diklofenak (%)	Kadar Natrium Diklofenak Rata- Rata (%)
Emulsi	0,7839	1,073	1,074
	0,7830	1,073	
	0,7817	1,077	
Mikroemulsi	0,7261	1,003	1,018
	0,7335	1,013	
	0,7524	1,037	

Lampiran 23. Serapan natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 276 nm

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi	Persamaan Garis
1,014	0,0251	
2,028	0,0520	
4,056	0,1091	$y = 0,0275 x - 0,0034$
6,084	0,1616	$R^2 = 0,99975$
10,14	0,2788	
12,168	0,3300	

Lampiran 24. Serapan baku pembanding natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 276 nm

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi	Persamaan Garis
8	0,2567	
10	0,3242	
12	0,3857	$y = 0,0319 x + 0,0029$
16	0,5098	$R^2 = 0,99979$
20	0,6420	

Lampiran 25. Data absorbansi uji penetrasi natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 7,4

Waktu	Absorbansi					
	Emulsi			Mikroemulsi		
	1	2	3	1	2	3
0	0	0	0	0	0	0
30	0,0457	0,037	0,0518	0,0396	0,0417	0,0321
60	0,0612	0,0537	0,0917	0,0488	0,0509	0,0393
90	0,0767	0,0748	0,1069	0,0568	0,0594	0,0458
120	0,1006	0,0887	0,1166	0,0585	0,0704	0,0569
180	0,1323	0,1185	0,1418	0,0654	0,0881	0,0737
240	0,1538	0,1418	0,1968	0,0802	0,0964	0,0881
300	0,1752	0,1769	0,2335	0,1125	0,1143	0,0925
360	0,2057	0,199	0,2357	0,1144	0,1195	0,1041
420	0,2217	0,2	0,2496	0,1163	0,1229	0,1244
480	0,2393	0,2264	0,2697	0,1298	0,1294	0,1292

Lampiran 26. Hasil Uji Penetrasi Natrium Diklofenak dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7.4 dari Sediaan Emulsi dan Mikroemulsi

Waktu (menit)	Jumlah natrium diklofenak terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
	Emulsi	Mikroemulsi
0	000.000 \pm 00.00	000.000 \pm 00.00
30	147,028 \pm 9,38	113,074 \pm 13,85
60	224,200 \pm 37,50	141,023 \pm 17,52
90	286,521 \pm 28,94	167,529 \pm 21,05
120	346,538 \pm 12,89	195,609 \pm 21,77
180	448,668 \pm 10,90	240,666 \pm 33,00
240	563,621 \pm 37,96	283,669 \pm 24,69
300	678,872 \pm 49,32	343,693 \pm 36,24
360	761,107 \pm 11,47	372,864 \pm 26,44
420	817,496 \pm 14,54	409,034 \pm 12,91
480	911,002 \pm 3,67	445,408 \pm 6,14

Lampiran 27. Hasil perhitungan fluks natrium diklofenak tiap waktu pengambilan dari sediaan emulsi dan mikroemulsi berdasarkan uji penetrasi selama 8 jam

Waktu (menit)	Fluks natrium diklofenak terpenetrasi ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)	
	Emulsi	Mikroemulsi
0	000,000 \pm 00.00	000,000 \pm 00.00
30	294,055 \pm 37,50	226,149 \pm 27,71
60	224,200 \pm 37,50	141,023 \pm 17,52
90	191,014 \pm 19,30	111,686 \pm 14,03
120	173,269 \pm 6,44	97,805 \pm 10,88
180	149,556 \pm 3.63	80,222 \pm 11,00
240	140,905 \pm 9,49	70,917 \pm 6,17
300	135,774 \pm 9,86	68,739 \pm 7,25
360	126,851 \pm 1,91	62,144 \pm 4,41
420	116,785 \pm 2,08	58,433 \pm 1,84
480	113,875 \pm 0.46	55,676 \pm 0,77

Lampiran 28. Hasil perhitungan fluks natrium diklofenak dari sediaan emulsi dan mikroemulsi

Sediaan	Fluks 1	Fluks 2	Fluks 3	Rata-rata	\pm	SD
	($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)	($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)	($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)			
Emulsi	106,85	108,85	106,55	107,42	\pm	1,25
Mikroemulsi	48,58	49,79	49,51	49,29	\pm	0,63

Lampiran 29. Perhitungan HLB *Virgin Coconut Oil* (VCO)

Kandungan Asam Lemak Jenuh VCO, *Virgint Oil* ®:

51,7 % asam laurat

9,03 % asam kaprat

60,73 % asam lemak jenuh

Rumus Perhitungan HLB = Σ gugus hidrofil- n (harga gugus -CH₂) + 7

Keterangan : n = jumlah gugus - CH₂

Asam Laurat \rightarrow CH₃(CH₂)₁₀COOH

$$\text{HLB} = 2,1 - 11 (-0,475) + 7 = 14,325$$

Asam Kaprat \rightarrow CH₃(CH₂)₈COOH

$$\text{HLB} = 2,1 - 9 (-0,475) + 7 = 13,375$$

HLB VCO :

$$\text{Asam Laurat} = \frac{51,7\%}{60,73\%} \times 14,325 = 12,195$$

$$\text{Asam Kaprat} = \frac{9,03\%}{60,73\%} \times 11,475 = 1,989$$

$$\begin{aligned} \text{HLB Total VCO} &= 12,195 + 1,989 \\ &= 14,184 \end{aligned}$$

Lampiran 30. Perhitungan HLB emulsi

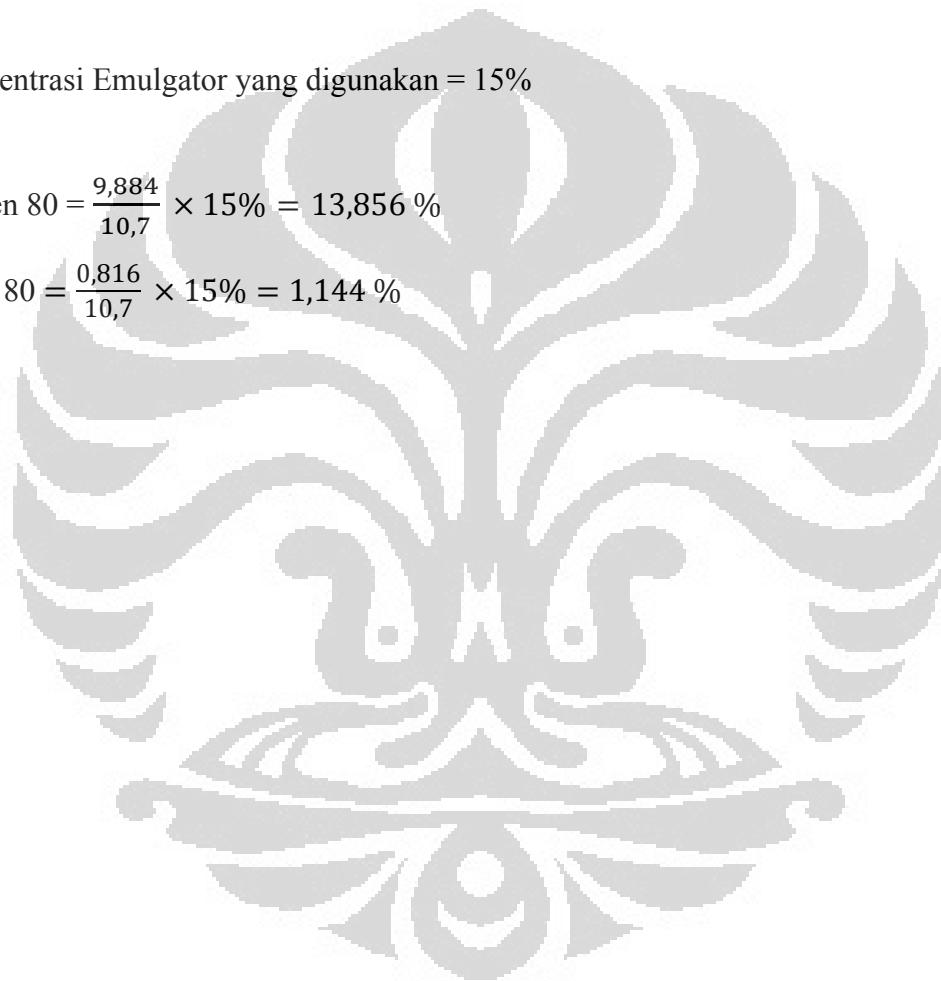
HLB Butuh VCO = 14,184

$$\begin{array}{r}
 \text{Tween 80} = 15 \\
 \text{Span 80} = 4,3
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \diagdown \\
 \diagup
 \end{array}
 14,184
 \begin{array}{c}
 \diagup \\
 \diagdown
 \end{array}
 \begin{array}{r}
 9,884 \\
 \hline
 0,816 + \\
 10,7
 \end{array}$$

Konsentrasi Emulgator yang digunakan = 15%

$$\text{Tween 80} = \frac{9,884}{10,7} \times 15\% = 13,856 \%$$

$$\text{Span 80} = \frac{0,816}{10,7} \times 15\% = 1,144 \%$$



Lampiran 31. Contoh perhitungan bobot jenis

Bobot jenis minyak VCO diukur dengan menggunakan persamaan:

$$\text{Bobot Jenis} = \left[\frac{A2 - A}{A1 - A} \right] \times BJ \text{ air pada suhu ruangan}$$

Dimana :

A = bobot piknometer kering (g)

A1 = bobot piknometer yang diisi dengan aquabidest (g)

A2 = bobot piknometer yang diisi dengan minyak kencur (g)

Diketahui:

A = 10,5421 g

A1 = 20,6200 g

A2 = 20,8922 g

Bobot jenis *Virgin Coconut Oil* = $\frac{A2-A}{A1-A} \times BJ \text{ air pada suhu ruangan}$

$$= \frac{23,3671 - 13,6235}{24,2163 - 13,6235} \times 0,9959486 \text{ g/ml}$$

$$= 0,91610 \text{ g/ml}$$

Jadi, bobot jenis *Virgin Coconut Oil* = 0,91610 g/ml

Lampiran 32. Contoh perhitungan tegangan permukaan

Tegangan permukaan minyak VCO diukur dengan menggunakan persamaan:

$$S = P \times F$$

Dimana, S = tegangan permukaan yang absolut (dyne/cm)

P = tegangan permukaan yang ditunjukkan pada alat (dyne/cm)

F = faktor koreksi yang diukur dengan persamaan :

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

Dimana, F = faktor koreksi

P = tegangan permukaan yang ditunjukkan pada alat

D = bobot jenis fase yang berada di bawah

d = bobot jenis fase yang berada di atas

R = jari-jari cincin = 3 cm

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

c = keliling cincin

$$= 2 \times \pi \times R$$

$$= 2 \times 3,14 \times 3 \text{ cm}$$

$$= 18,84 \text{ cm}$$

(lanjutan)

1. Perhitungan faktor koreksi untuk minyak VCO

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

$$F = 0,7250 + \sqrt{\frac{0,01452 \times 34,5}{18,84 \times 18,84 (0,91610 - 0)} + 0,04534 - \frac{1,679 \times 0,01778}{3}}$$

$$F = 0,96339346$$

2. Perhitungan tegangan permukaan absolut untuk minyak VCO

Diketahui :

$$P = 34,5 \text{ dyne/cm}$$

$$F = 0,96339346$$

$$S = P \times F$$

$$= 34,5 \times 0,96339346$$

$$= 33,23707 \text{ dyne/cm}$$

Jadi, tegangan permukaan absolut minyak VCO = 33,23707 dyne/cm

Lampiran 33. Contoh perhitungan uji penetapan kadar natrium diklofenak dalam sediaan

$$\text{Persamaan regresi : } y = 0,0376 - 0,0378 x$$

Emulsi/Mikroemulsi ditimbang seksama ± 1 gram

↓
Emulsi/Mikroemulsi ditambahkan metanol 10 ml sehingga sediaan pecah

↓
Larutan dimasukkan dalam tabung sentrifugasi, kemudian disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 30 menit

↓
Larutan disaring dalam labu ukur 50,0 ml menggunakan kertas saring milipore secara kuantitatif

↓
Larutan dicukupkan hingga 50,0 ml

↓
Larutan tersebut dipipet sebanyak 5,0 ml dan diencerkan lagi dengan metanol hingga 50,0 ml

↓
Larutan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis

% Penetapan kadar natrium diklofenak =

$$\frac{\text{konsentrasi yang diperoleh}}{\text{konsentrasi sediaan seharusnya}} \times 100 \%$$

Berat sediaan emulsi sebesar 1,0181 gram = 1018100 μg , setelah pengenceran didapat konsentrasi sediaan sebesar 2036,2 ppm

Serapan yang diperoleh = 0,7839 A

Konsentrasi diperoleh = 21,854 ppm

$$\text{Persentase Kadar Natrium Diklofenak} = \frac{21,854}{2036,2} \times 100\% = 1,073 \%$$

Universitas Indonesia

Lampiran 34. Perhitungan faktor koreksi

Persamaan kurva kalibrasi baku pembanding natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 :

$$y = 0,0319 x + 0,0029$$

Dari hasil serapan natrium diklofenak pada konsentrasi yang sama dengan baku pembanding, dilakukan perhitungan kadar natrium diklofenak menggunakan persamaan kurva kalibrasi baku pembanding natrium diklofenak.

Contoh :

Serapan pada 8,016 ppm = 0,2078

$$y = 0,0319 x + 0,0029$$

$$0,2078 = 0,0319 x + 0,0029$$

$$x = 6,4294$$

Kemudian ditentukan % kadar natrium diklofenak yang sebenarnya terhadap baku pembanding natrium diklofenak dengan rumus :

$$\% \text{ Kadar} = \frac{\text{Konsentrasi dari perhitungan}}{\text{Konsentrasi sebenarnya}} \times 100 \%$$

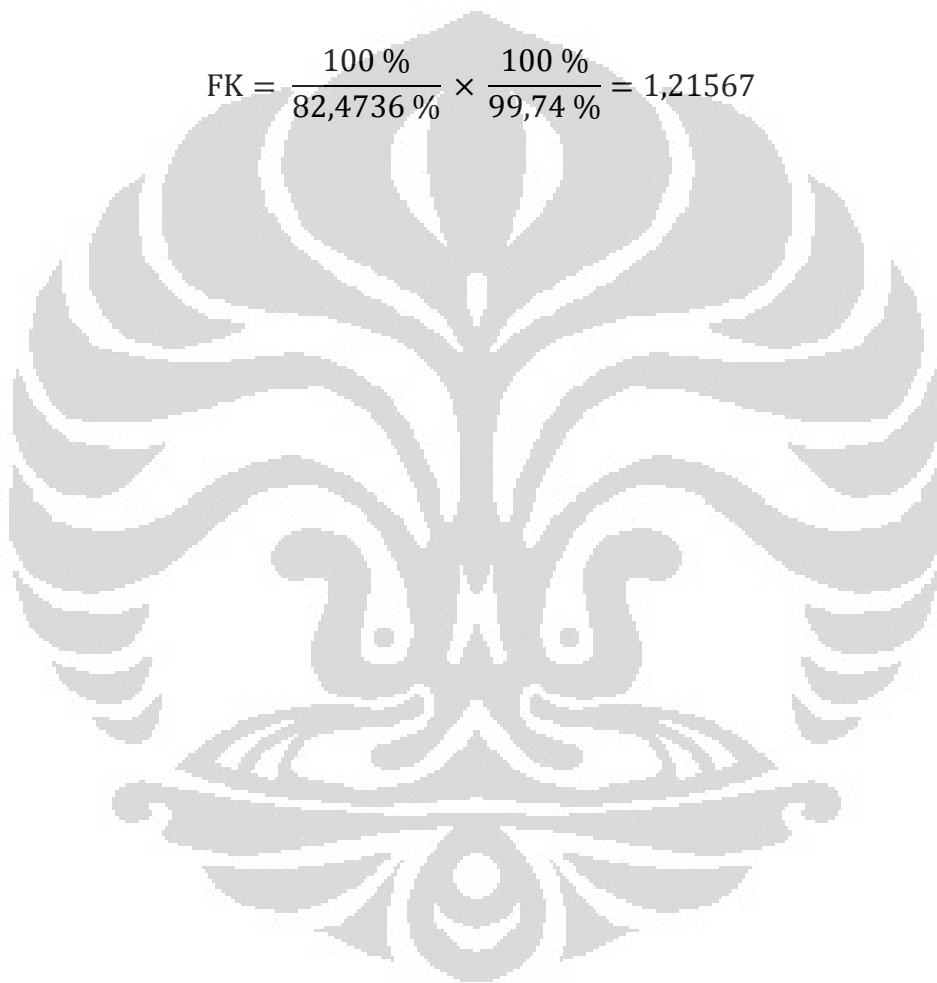
Konsentrasi Natrium Diklofenak dari Perhitungan (ppm)	Serapan (A)	Konsentrasi Natrium Diklofenak sebenarnya (ppm)	% Kadar Natrium Diklofenak Sebenarnya
8,016	0,2078	6,4294	80,2071
10,02	0,2673	8,2955	82,7893
12,024	0,3188	9,9107	82,4241
16,032	0,4274	13,3167	83,0631
20,04	0,5388	16,8105	83,8847
% Kadar Natrium Diklofenak Rata-rata			82,4736

(lanjutan)

Selanjutnya dilakukan perhitungan faktor koreksi (FK). % kadar baku pembanding natrium diklofenak yang digunakan adalah $99,74 \pm 1,37$ %. Sehingga faktor koreksi dapat ditentukan dengan perhitungan :

$$FK = \frac{100\%}{\% \text{ Kadar Rata - rata}} \times \frac{100\%}{\% \text{ Kadar Baku Pembanding}}$$

$$FK = \frac{100\%}{82,4736\%} \times \frac{100\%}{99,74\%} = 1,21567$$



Lampiran 35. Contoh perhitungan jumlah natrium diklofenak yang terpenetrasi dari sediaan emulsi pada menit ke-30

Serapan (y) = 0,0457

$y = 0,02752 x - 0,00339$

$x = 1,7838$

Faktor pengenceran (FP) = volume labu tentukur : volume sampling
 $= 5 \text{ ml} : 0,5 \text{ ml} = 10x$

Faktor Koreksi (FK) = 1,25307

Konsentrasi terpenetrasi = $x \cdot FP \cdot FK$
 $= 1,7838 \cdot 10 \cdot 1,25307$
 $= 22,3522 \text{ } \mu\text{g/ml}$

Rumus jumlah kumulatif yang terpenetrasi :

$$Q = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S}{A}$$

Q = Jumlah kumulatif natrium diklofenak per luas area difusi ($\mu\text{g/cm}^2$)

C_n = Konsentrasi natrium diklofenak ($\mu\text{g/ml}$) pada sampling menit ke-n

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$ = Jumlah konsentrasi natrium diklofenak ($\mu\text{g/ml}$) pada sampling menit ke-(n-1) hingga sebelum menit ke-n

V = Volume sel difusi Franz

S = Volume sampling (0,5 ml)

A = Luas area membrane

$$Q = \frac{(21,685 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 12,5 \text{ ml}) + (0 \times 0,5 \text{ ml})}{1,76785714} = 153,33 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$$

Jadi, jumlah natrium diklofenak yang terpenetrasi dari sediaan emulsi pada menit ke-30 adalah $153,33 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$

Lampiran 36. Contoh perhitungan jumlah natrium diklofenak yang terpenetrasi dari sediaan emulsi pada menit ke-60

Serapan (y) = 0,0612

$y = 0,02752 x - 0,00339$

$x = 2,34702$

Faktor pengenceran (FP) = volume labu tentukur : volume sampling
 $= 5 \text{ ml} : 0,5 \text{ ml} = 10x$

Faktor Koreksi (FK) = 1,25307

Konsentrasi terpenetrasi = $x \cdot FP \cdot FK$
 $= 2,34702 \cdot 10 \cdot 1,25307$
 $= 29,4098 \mu\text{g/ml}$

Rumus jumlah kumulatif yang terpenetrasi :

$$Q = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S}{A}$$

Q = Jumlah kumulatif natrium diklofenak per luas area difusi ($\mu\text{g/cm}^2$)

C_n = Konsentrasi natrium diklofenak ($\mu\text{g/ml}$) pada sampling menit ke-n

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$ = Jumlah konsentrasi natrium diklofenak ($\mu\text{g/ml}$) pada sampling menit ke-(n-1) hingga sebelum menit ke-n

V = Volume sel difusi Franz

S = Volume sampling (0,5 ml)

A = Luas area membrane

$$Q = \frac{(28,532 \mu\text{g/ml} \times 12,5 \text{ ml}) + (21,685 \mu\text{g/ml} \times 0,5 \text{ ml})}{1,76785714} = 207,87 \mu\text{g/cm}^2$$

Jadi, jumlah natrium diklofenak yang terpenetrasi dari sediaan emulsi pada menit ke-60 adalah $207,87 \mu\text{g/cm}^2$

Lampiran 37. Contoh perhitungan fluks natrium diklofenak sediaan emulsi pada menit ke-30 dan menit ke-60

Kecepatan penetrasi natrium diklofenak (fluks; J , $\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$) tiap waktu pengambilan dapat dihitung dengan rumus :

$$J_n = \frac{M}{S \cdot t}$$

Keterangan :

J_n = kecepatan penetrasi natrium diklofenak pada menit ke-n ($\mu\text{g.cm}^2.\text{jam}^{-1}$)

M = jumlah natrium diklofenak yang terpenetrasi (μg)

S = luas membran (cm^2)

t = waktu (jam)

(M/S) = jumlah natrium diklofenak terpenetrasi per satuan luas membran ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Diketahui :

(M/S) pada menit ke-30 = $153,33 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

Fluks natrium diklofenak pada menit ke-30 :

$$J = \frac{153,33 \mu\text{g}/\text{cm}^2}{0,5} = 306,66 \mu\text{g.cm}^{-2}.\text{jam}^{-1}$$

(M/S) pada menit ke-60 = $207,87 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

Fluks natrium diklofenak pada menit ke-60 :

$$J_2 = \frac{207,87 \mu\text{g}/\text{cm}^2}{1} = 207,87 \mu\text{g.cm}^{-2}.\text{jam}^{-1}$$

Jadi, fluks natrium diklofenak sediaan emulsi pada menit ke-30 adalah $306,66 \mu\text{g.cm}^{-2}.\text{jam}^{-1}$ dan fluks pada menit ke-60 adalah $207,87 \mu\text{g.cm}^{-2}.\text{jam}^{-1}$

Lampiran 38. Contoh perhitungan persentase jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi dari sediaan emulsi

% jumlah kumulatif terpenetrasi

$$= \frac{\text{jumlah kumulatif terpenetrasi} \times \text{luas membran}}{\text{berat natrium diklofenak}} \times 100\%$$

Sampel yang diaplikasikan pada kulit sebanyak 1 g

Berdasarkan hasil uji penetapan kadar, dalam 1 g sediaan emulsi mengandung natrium diklofenak sebanyak 10,74 mg = 10.740 µg

Data 1

$$\% \text{ jumlah kumulatif terpenetrasi} = \frac{908,37 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 1,77}{10740 \mu\text{g}} \times 100\% = 14,95 \%$$

Data 2

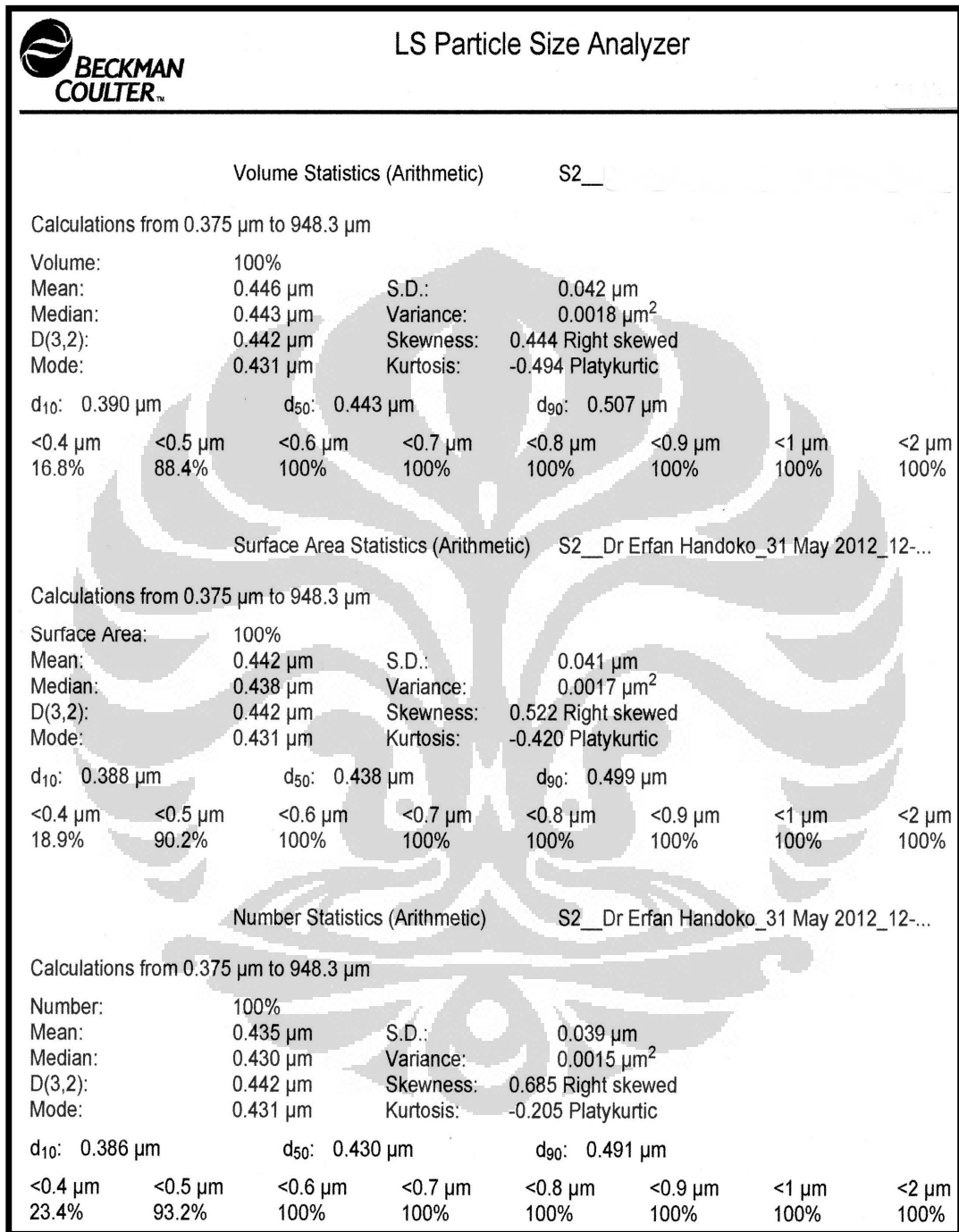
$$\% \text{ jumlah kumulatif terpenetrasi} = \frac{915,19 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 1,77}{10740 \mu\text{g}} \times 100\% = 15,06 \%$$

Data 3

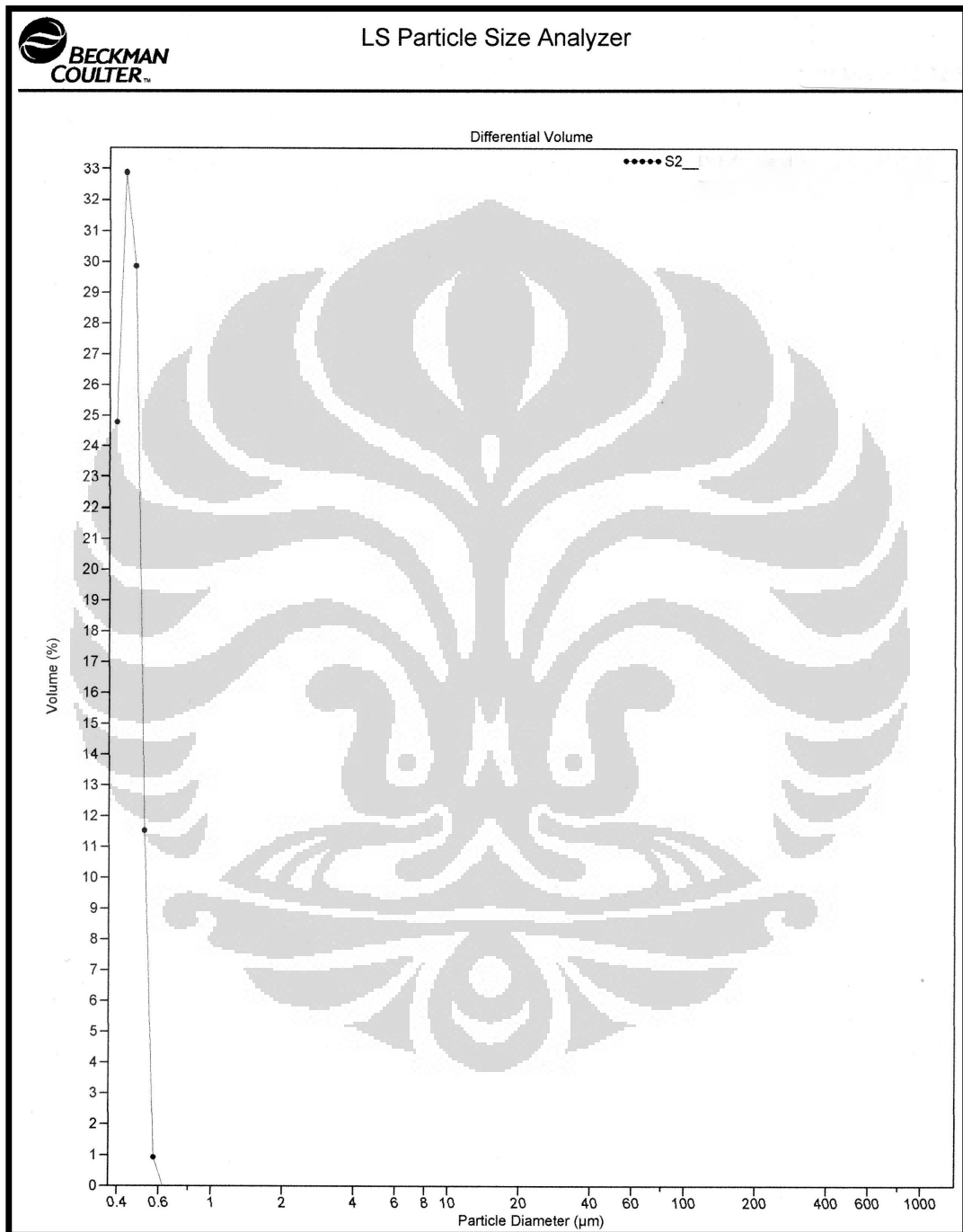
$$\% \text{ jumlah kumulatif terpenetrasi} = \frac{909,44 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 2,01}{10740 \mu\text{g}} \times 100\% = 17,03 \%$$

Jadi % jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi dari sediaan emulsi adalah $15,68 \pm 1,17 \%$

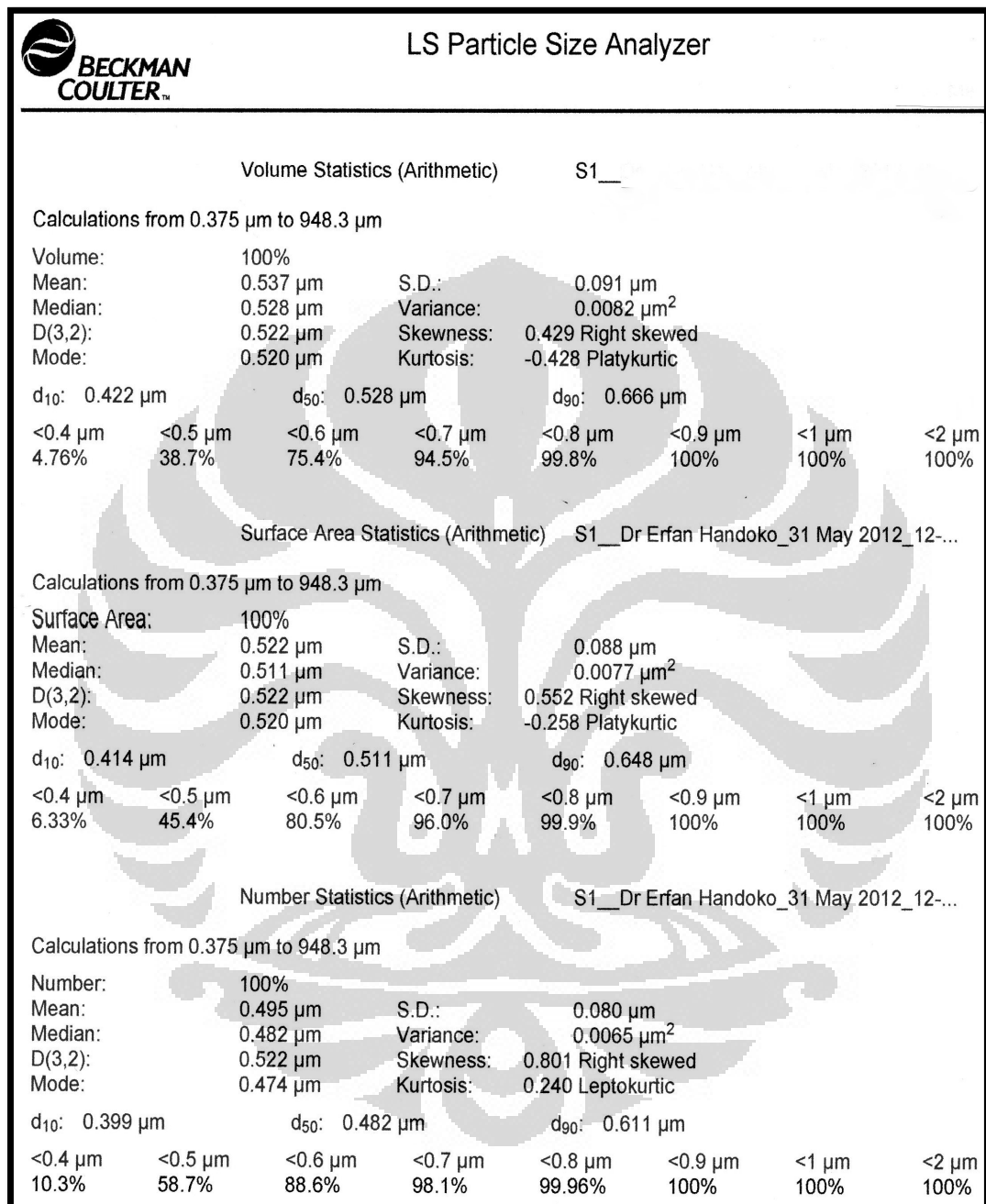
Lampiran 39. Grafik hasil pengukuran diameter globul rata-rata sediaan emulsi pada minggu ke-0



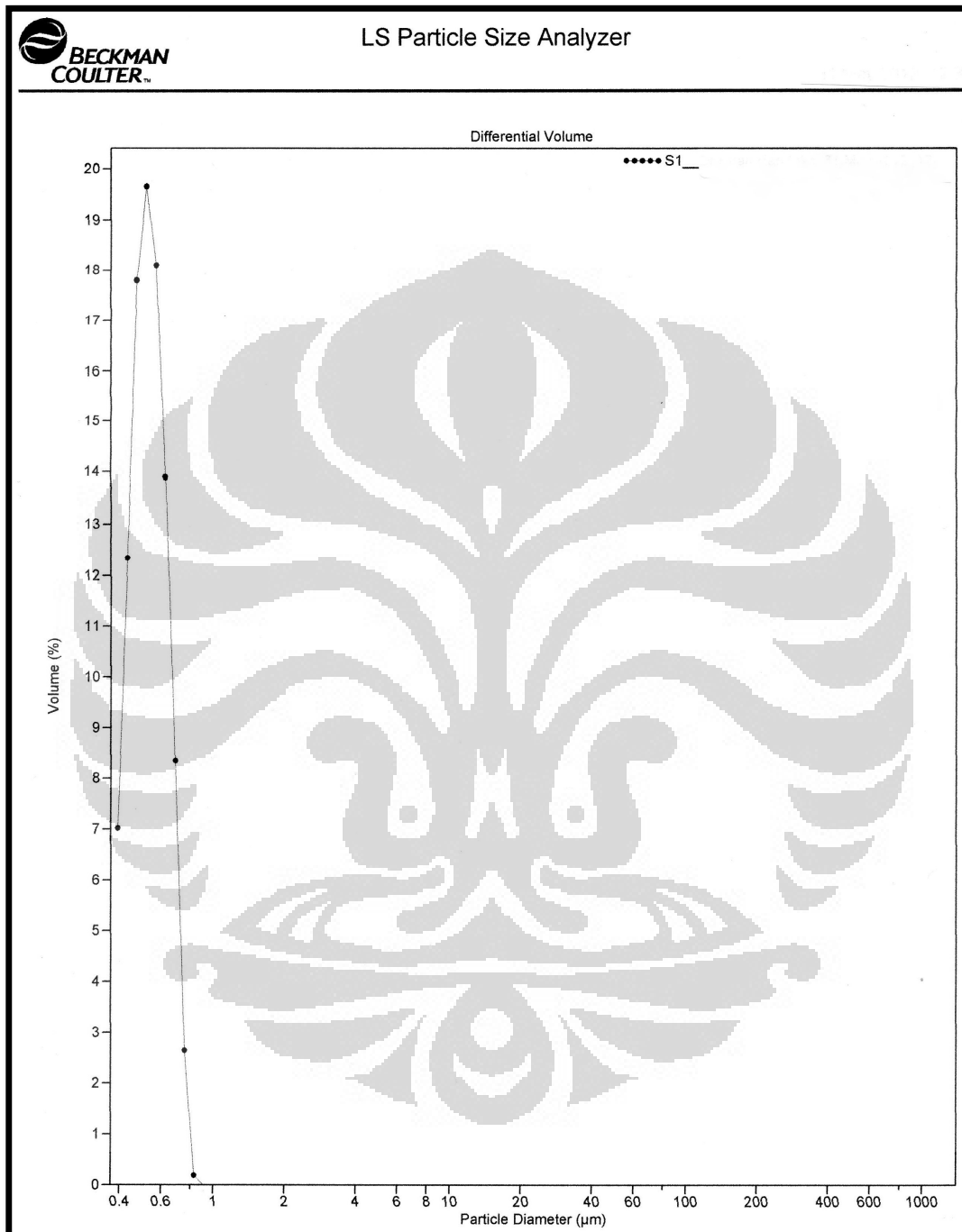
(lanjutan)



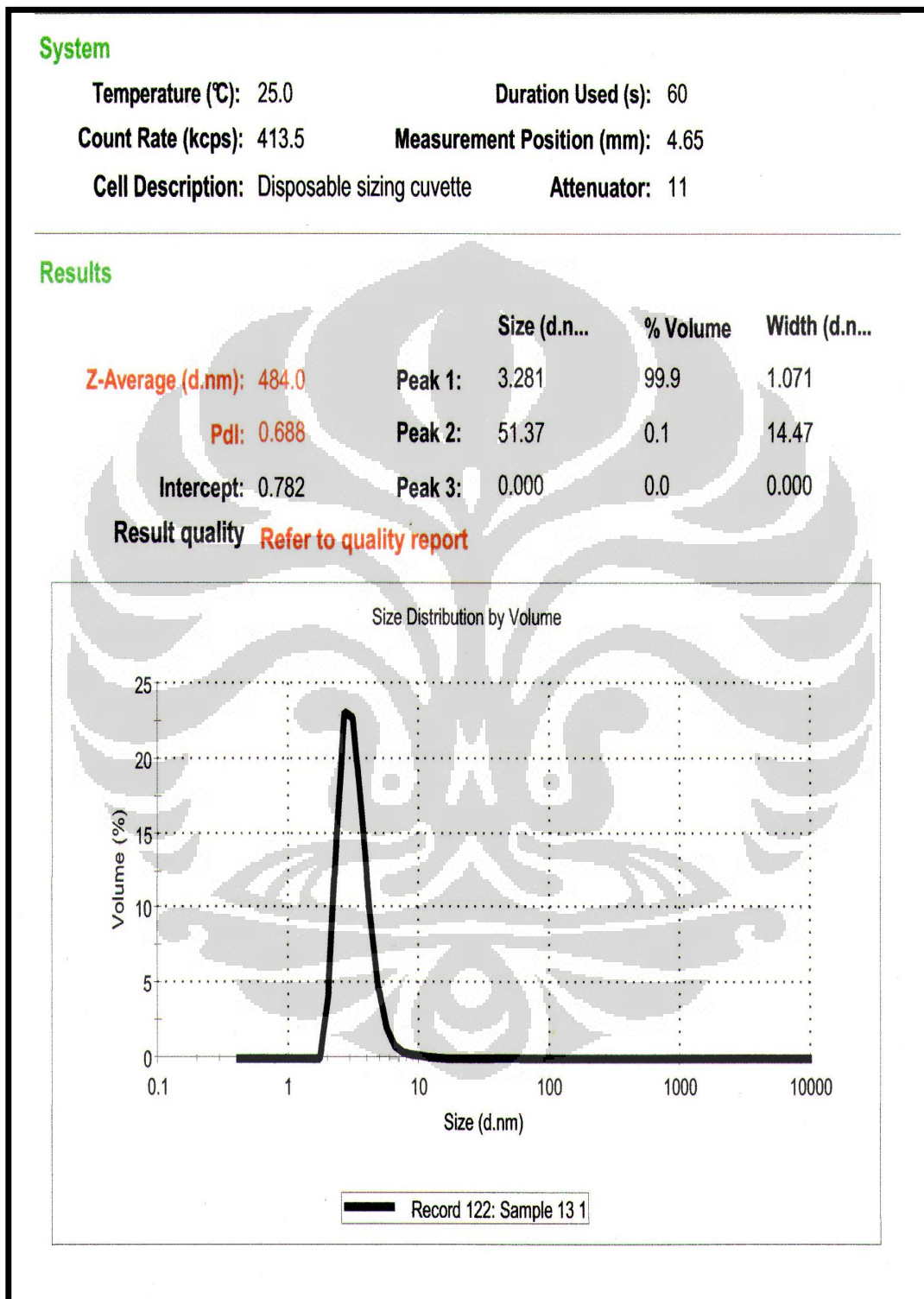
Lampiran 40. Grafik hasil pengukuran diameter globul rata-rata sediaan emulsi pada minggu ke-8



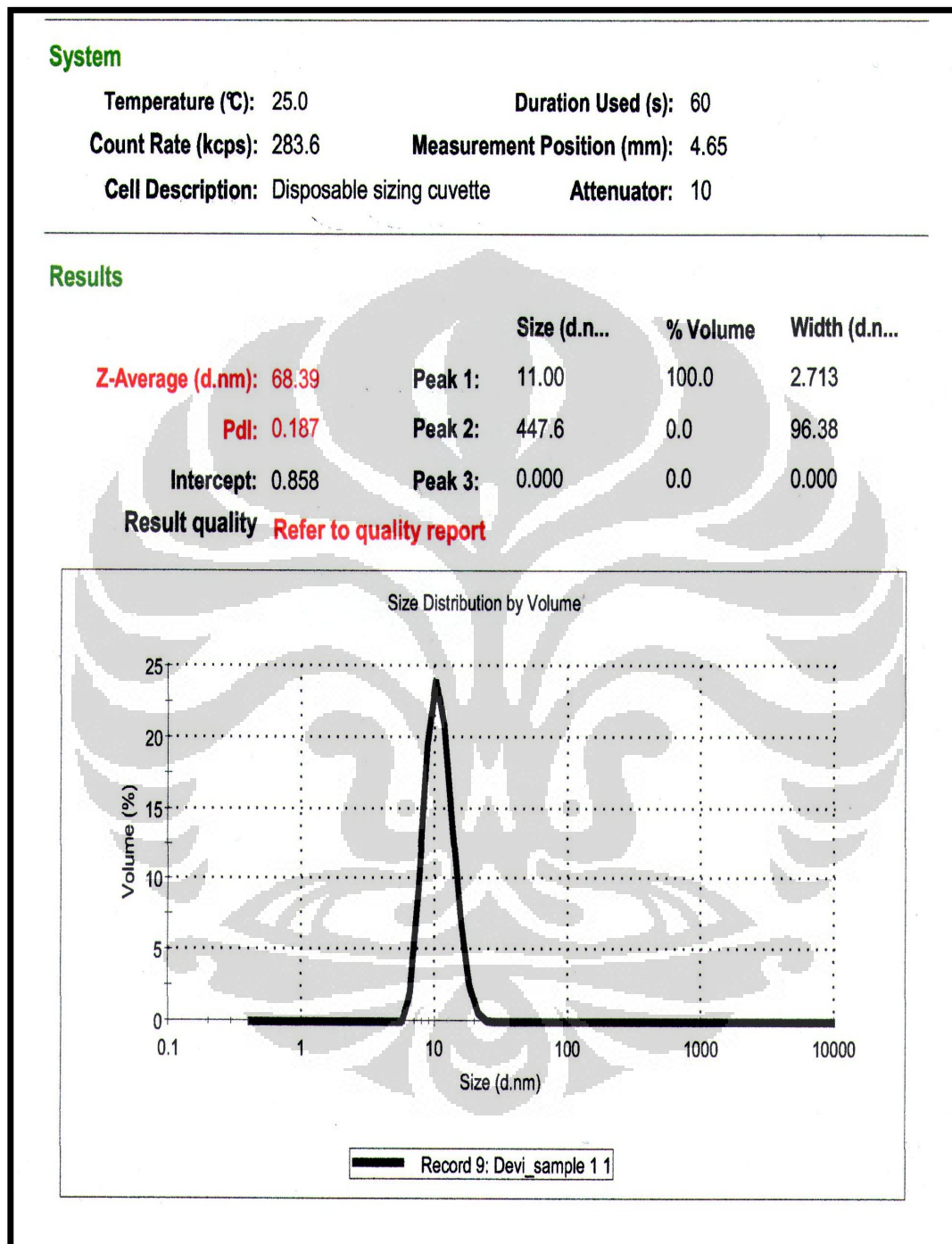
(lanjutan)



Lampiran 41. Grafik hasil pengukuran diameter globul rata-rata sediaan mikroemulsi pada minggu ke-0



Lampiran 42. Grafik hasil pengukuran diameter globul rata-rata sediaan mikroemulsi pada minggu ke-8



Lampiran 43. Sertifikat analisis natrium diklofenak

PT. GINDI LINDO

Plat Industri
 PT. GINDI LINDO & PERSAHLAN, Jl. Raya Industri No. 1, Kawasan Industri Puncak Jaya, Bekasi Timur
 Phone: 021-8000000 Fax: 021-8000000

Hasil Pemeriksaan Laboratorium

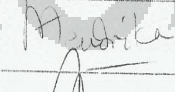
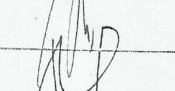
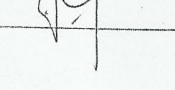
BAHAN BAKU

No. B.TBS : QAL-110006/1
 Tgl. B.TBS : 16 Mei 2011
 Gudang / Lokasi : Plat Industri Bahan
 Nama Barang : 1000203 NATRIUM DIKLOFENAK

No. LA / LPL : QAL-110006/1
 Tgl. Sampling : 18 Mei 2011
 Tgl. Mulai Periksa : 22 Mei 2011
 Tgl. Selesai Periksa : 22 Mei 2011
 Diperiksa Oleh : M. Rusdi
 Tgl. Periksa Ulang : 22 Mei 2011
 MFD : 15 Des 2010
 ED : 15 Des 2015
 Pemerek : PT. GLOBAL CHEMINDO
 No. Batch/lot : DC50010038

Merek/Produsen : Yung Zip Chemical Ind-Taiwan
 Jumlah Barang : 13-dokus 10 kg = 130 kg
 Jumlah Sample : 50 gram
 5x10 g (1-5)
 Diambil Oleh : Andi BP

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Unit	Metode
Pemerian	1-5 = Serbuk kristal berwarna putih	Serbuk kristal berwarna putih atau hampir putih, higroskopik		USP 32
Identifikasi	1-5 = Memenuhi pengujian	Memenuhi Pengujian		USP 32
pH (1% b/v dalam air)	7,73	7 - 8,5		USP 32 (MPF0003)
Suut Pengerangan (105°C, 3 Jam)	0,01	Maksimum 0,5	%	USP 32
Kadar	99,7		%	USP 32
Kadar Terhadap Zat Kering	99,71	98 - 101	%	USP 32
Kesimpulan	: Diluluskan			
Note	: Analisa (R)			

Authorization	In Charge / Position	Signature	Date Time	Notes
Prepare by	Lucia Hendrika Supervisor Pemeriksaan Bahan Baku		22/5/11	
Verified by	Dra. Hadi Kardoko Asisten Pengawasan Mutu		23/5/11	
Approved by	Dra. Tia Mutieningsih Manajer Pemasokan Mutu		24/5	

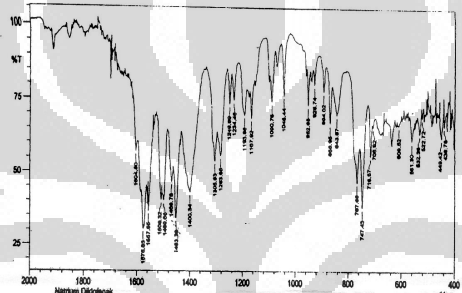
Lampiran 44. Sertifikat analisis baku pembanding natrium diklofenak

BADAN POM RI
SERTIFIKAT PENGUJIAN
NATRIUM DIKLOFENAK
No. Kontrol 312024

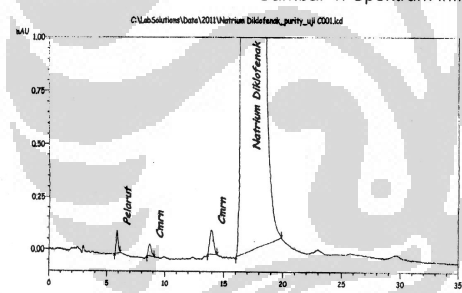
Tujuan penggunaan :
Natrium Diklofenak Baku Pembanding Farmakope Indonesia no. kontrol 312024 dapat digunakan sebagai pembanding dalam identifikasi secara spektrofotometri inframerah, kromatografi lapis tipis dan penetapan kadar secara kromatografi cair kinerja tinggi.

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

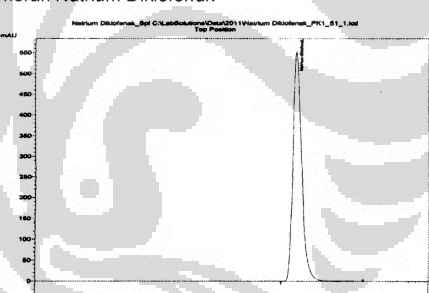
Identifikasi :
Spektrofotometri inframerah : Dispersi lebih kurang 2 mg zat dalam lebih kurang 200 mg kalium bromida menunjukkan spektrum inframerah seperti yang tercantum dalam gambar 1.
Kromatografi lapis tipis : Bercak pada kromatogram sesuai posisi dan ukuran dengan bercak larutan baku *Diclofenac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



Gambar 1. Spektrum inframerah *Natrium Diklofenak*



Gambar 2. Kromatogram KCKT senyawa sejenis *Natrium Diklofenak*



Gambar 3. Kromatogram KCKT penetapan kadar *Natrium Diklofenak*

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

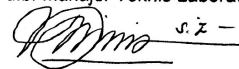
Uji senyawa sejenis secara kromatografi cair kinerja tinggi : Memenuhi kriteria. Tidak terdeteksi adanya puncak yang sesuai dengan diklofenak cemaran A. Jumlah semua cemaran adalah 0,05%, dengan kromatogram seperti yang tercantum dalam gambar 2.

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

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

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


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



s. z -

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

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

Lampiran 45. Sertifikat analisis tween 80






HASIL PEMERIKSAAN

Nama Bahan : Tween 80
 Batch : J 0817/11 (2193)
 Ex : Kao
 Grade : farma

Jenis pemeriksaan	Persyaratan FI IV	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	1,076
Bilangan asam	Tidak lebih dari 2,2	0.84
Bilangan sabun	45-55	49.50

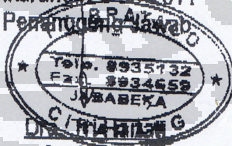
Kesimpulan : *Memenuhi syarat*

Pemeriksa



Tatang Suhartono
Analisis

Cikarang, 24.08.2011



Drs. C. W. H. H. H. G.
Apoteker
SIK 3836/B

HEAD OFFICE : Jl. Cidang Barat No.78, Jakarta Pusat 10150, Telp. (021) 3522733 (hunting) Fax. : (021) 3922734, E-mail : biospek@brataco.com

BRANCH OFFICE :

- JAKARTA : Jl. Mangrove Besar V No.6, Jakarta 11180 Telp. (021) 6290113 (hunting 3 lines) Fax. (021) 6292430
- BANDUNG : Jl. Boulevard Raya Blok TB2 No. 8, Jakarta 14340 Telp. (021) 45646992-04 Fax. (021) 4532815
- SEMARANG : Jl. Kalerang No. 8, Bandung Telp. (022) 8077129, 8030808 Fax. (022) 8031979
- YOGYA : Jl. Tuguasri Jakarta No. 770, Bandung Telp. (022) 7101277, 7810308-309 Fax. (022) 7210310
- SURABAYA : Jl. Brigjen. Katman No. 19 Telp. (034) 8418272, 8418999 Fax. (034) 8414980
- MEDAN : Jl. Bhayangkara No. 45, Yogyakarta Telp. (0274) 543349, 513390 Fax. (0274) 543349
- TANGERANG : Jl. Tidar No. 89, Surabaya Telp. (031) 5322887, 5322057 Fax. (031) 5310485
- BOGOR : Jl. Iskandar Muda No. 40 B, Medan Telp. (061) 4148272, 4523159 Fax. (061) 4523988

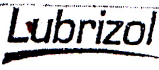
The Nationwide Chemicals and Ingredients Distributor

11 Jan. 2012 9:32PM PT

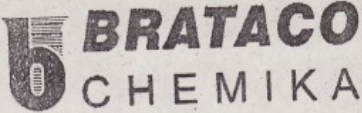
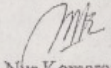
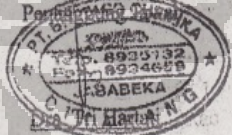
FAX NO. : 0218939346559

FROM : PT. BRATACO

Lampiran 46. Sertifikat analisis karbomer 940

 <p>LUBRIZOL ADVANCED MATERIALS ASIA PACIFIC LTD 1107-1110 SHUI ON CENTRE, A S HARBOR ROAD WANCHAI, HONGKONG TEL: +852 2508 1021</p>		CERTIFICATE OF ANALYSIS			
<p><i>LZ Sales Order No.:</i> 1365869 <i>Customer PO No.:</i> 275843 <i>Delivery No.:</i> 81732891 <i>Ex-Plant Date:</i> April 25, 2011 <i>Delivery Point:</i> JAKARTA <i>Transportation ID:</i> FB88996 <i>Compartment/Seals:</i></p>		<p><i>Date:</i> April 29, 2011 <i>Page:</i> 3 of 3 <i>Certificate Recipient:</i></p>			
<p><i>Sold-to:</i> CV. TRISTAR CHEMICALS www.tristarchemical.com Jl. Rungkut Mapan Utara CA - 24 Surabaya Telp. 031 - 8708071, Fax 031 - 8708072</p>		<p><i>Material:</i> CARBOPOL® 940 POLYMER, BOX <i>Qty:</i> 18.0 CT <i>Batch No.:</i> KK138KC342 <i>Mfg. Date:</i> March 13, 2011 <i>Recommended Retest:</i> March 12, 2013</p> <p><i>Ship-to:</i></p>			
Characteristics		Product Specifications			
		Minimum	Typical	Maximum	Result
BROOKFIELD VIS, 0.2% MUCILAGE @ 25 °C	cP	19000		35000	
BROOKFIELD VIS, 0.5% MUCILAGE @ 25 °C	cP	40000		60000	48800
BROOKFIELD VIS, 1.0% MUCILAGE @ 25 °C	cP	45000		80000	
PPM BENZENE	ppm			5000	200
CLARITY, % TRANSMITTANCE	%	85			97
LOSS ON DRYING	%			2.0	
HM AS (Pb,As,Hg,Sb) 10 PPM MAX					Pass
<p>Where actual values for Loss on Drying (Once/10 lots), 0.2% Brookfield Viscosity (Once/20 lots), 1.0% Brookfield Viscosity (Once/20 lots) and Heavy Metals (Once/20 lots) are not given, Lubrizol Advanced Materials, Inc. certifies that each batch/lot meets requirements for the characteristics based on historical process and product data. Because these characteristics are tested on a skip-lot test frequency as indicated on the product specification, results are not reported on the Certificate of Analysis.</p>					
<p><i>We guarantee that the above analytical results are in conformity with the agreed upon specifications.</i></p> <p><i>Approved by: Lubrizol Quality Assurance</i></p>					

Lampiran 47. Sertifikat analisis etanol

HASIL PEMERIKSAAN			
Nama Bahan	: Alcohol 96%		
No Batch	: J 1995/08		
Ex	: lokal		
<i>Jenis Pemeriksaan</i>		<i>Hasil Pemeriksaan</i>	
Pemerian		Cairan jernih mudah menguap, tidak berwarna, bau khas, mudah terbakar	
Kelarutan		Bercampur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik	
Identifikasi		5 ml etanol tambah beberapa tts iod 0.1 N tambah 5 ml NaOH 1N; Endapan kuning iodoform (bau)	
Methanol test		1tts etanol + 1tts $KmNO_4$ 1:20 + 1 tts Asam fosfat 1:20 + beberapa tts Na. Di sulfite 1:20 kocok ad jernih lalu tambahkan 5 ml campuran asam kromatropat 50 mg dan asam sulfat P 75 ml dam air 33.3 ml : tidak ungu	
Keasaman		Sesuai (dibutuhkan 0,2 ml NaOH 0,02 N untuk menetralkan)	
Zat Tak Larut Dalam Air		Sesuai (tetap jernih setelah ditambahkan air dengan volume sama)	
Pemanganat Test Time		18.10 menit	
Berat Jenis		0.8100 g/ml	
Kadar		95.7 %	
Indeks Bias		1.360	
<i>Kesimpulan : Memenuhi Syarat F.I.I</i>			
Pemeriksa		Cikarang 25 November 2008	
 Nur Komarawati Analisis		 Apoteker SIK 3836/B	
<p>KANTOR PUSAT : Jl. Cideng Besar No. 78 Jakarta Pusat 10150, Telp. : (021) 3522733 (Hunting 5 Lines) Fax. : (021) 3462825, E-mail : brataco@bidola.net.id</p> <p>KANTOR CABANG</p> <ul style="list-style-type: none"> • JAKARTA : Jl. Mangga Besar V No. 5, Jakarta 11180 Telp. : (021) 8120312 (Hunting 3 Lines), (021) 6200113 (Hunting 3 Lines) Fax. : (021) 6202430 • SURABAYA : Jl. Tidar No. 69 Telp. : (031) 6322887, 6407667, 5325057 Fax. : (031) 5310485 • SEMARANG : Jl. Pterongan Timur No. 4 Telp. : (024) 414980, 412300 Fax. : (024) 412300 • BANDUNG : Jl. Kienteng No. 8 Telp. : (022) 677129, 630807, 630808 Fax. : (022) 631978 Jl. Terusan Jakarta No. 77 G Telp. : (022) 7101277, 7210308-310 Fax. : (022) 7101277 			

Lampiran 48. Sertifikat analisis propilen glikol

14 0210

HASIL PEMERIKSAAN

PT. BRATACO

Nama Bahan : Propylene Glycol
 No Batch : J 0672/09 (XE 0602N628)
 Ex : Dow Chemical Co.
 E.D : 05-2011
 Grade : Farma

Jenis Pemeriksaan	Peryaratan USP-NF 19	Hasil
Pemerian	Cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa agak manis, hygrokopik	sesuai
Kelarutan	Dapat bercampur dgn air, dengan etanol dan dengan kloroform	sesuai
Index Bias	1,431 - 1,433	1,432
Bobot per-ml	1,035 g - 1,037 g/ml	1,0358 g/ml
pH		6,32
Keasambasaan	10 ml + 50 ml aquadest+ indikator brom (ymol blue 3tit, titrasi dengan NaOH 0.1 atau H2SO4 0.1 N, kurang dari 0.3 ml	0.1 ml NaOH

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Pemeriksa : *[Signature]* Cikarang, 26-10-2009
 Penanggung Jawab : *[Signature]*
 Dia. Tri Hartati
 Apoteker
 SIK 3836/B

Rian Pratama Arba
 Analis

HEAD OFFICE : Cikarang, Jl. Raya, No. 1150, Telp. (021) 8527101 (Merang) Fax. (021) 8527100 E-mail: info@brataco.com

BRANCH OFFICE :

- JAKARTA : Jl. Mangrove Raya 1 No. 5, Jakarta 11140 Telp. (021) 6261113 (Pusat) 3 line Fax. (021) 6261330
- BOJONEgara : Jl. Raya B. 100 No. 5, Jember 61200 Telp. (021) 4544012-544 Fax. (021) 4142811
- SURABAYA : Jl. Salsabila No. 8, Surabaya Telp. (021) 4771772, 4771998 Fax. (021) 8019197
- BANJAR : Jl. Sekeloa No. 703, Bandung Telp. (021) 7413772, 7413771 Fax. (021) 72101310
- PADANG : Karamba No. 17, Padang (021) 8415772, 8415771 Fax. (021) 8415790
- MANGROVE : Jl. Mangrove Raya 45, Mangrove Telp. (021) 4141341, 4141340 Fax. (021) 4141349
- SURABAYA : Jl. Tugu No. 80, Surabaya Telp. (031) 5322887, 4140414 Fax. (031) 5310405
- MEDAN : Jl. Gajah Mada No. 377 / 278B, Medan Telp. (061) 4148272, 4821150 Fax. (061) 4822594

SUB BRANCH OFFICE :

TAMBOREJO, BOGOR, CILIKUR, CIREBON, TASIKMALAYA, BOLO, PURWOREJO, TESSAL, MALANG, SOGAJO, GARIPASAR, PELLIWANG, MAJASAR

The Nationwide Chemicals and Ingredients Distributor

Lampiran 49. Sertifikat analisis BHT

HASIL PEMERIKSAAN		PT. BRATACO	
Nama Bahan	: BHT/Ionol		
Batch	: J 0177/10 (110)		
Ex	: SPP Chemical		
Grade	: Fama		
E. D	: 08-2011		
=====			
Jenis pemeriksaan	Persyaratan FI IV	Hasil	
Pemerian	hablur atau kristal, putih atau putih kekuningan, bau khas lemah	sesuai	
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air, glycerin, propylenglycol, mudah larut dalam etanol 95%, eter dan kloroform	sesuai	
Suhu lebur	260,2° C	70.1° C	
Susut Pengeringan	≤0.2%	0.2%	
=====			
Kesimpulan	Memenuhi syarat		
Pemeriksa		Cikarang, 03 - 03 - 2010	
Rien Pratiama Akba Analis		Penangjung Jawab Dra. Tri Hartati Apoteker S.T.K. 3836/8	
<p>HEAD OFFICE : J. Cikarang Barat, Tl. 71, Jember, Prov. Jember, Indonesia. Telp. (031) 822733 (Pusat) Fax. (031) 822734 E-Mail: brataco@brataco.com</p> <p>BRANCH OFFICE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • JAKARTA : J. Ansonia Blok 41 No. 10, Jakarta 11180 Telp. (021) 6230111 (Pusat) Fax. (021) 6232430 • BANGKALAY : J. Diponegoro Raya No. 182 No. 182, Bangkaya 14120 Telp. (0291) 6556663-64 Fax. (0291) 6572511 • BANDUNG : J. Kalerang No. 8, Bandung Telp. (022) 607126, 6238028 Fax. (022) 6011579 • BEKASI : J. Tugu Jendral H. S. Surodarmo Telp. (022) 711271, 7210908-309 Fax. (022) 7210910 • BOGOR : J. Ronggo, Korpri Blok 19 Blok. (021) 8413772, 8413959 Fax. (021) 8414360 • BOYALI : J. Klaten No. 95, Boyali Telp. (0274) 663360, 416360 Fax. (0274) 643346 • SURABAYA : J. Tidar No. 95, Surabaya Telp. (031) 6322991, 6323099 Fax. (031) 6315465 • MEDAN : J. Gajah Muktadin, 118 72500 Medan Telp. (061) 6764271, 4531199 Fax. (061) 4525396 <p>BUS BRANCH OFFICE : TAMBORA, BODON, OKUSANG, CRESYD, TAMBORA, S.O.D., PURWOKERTO, TRICAL, MALANG, BUKHARJO, GUNUNGAR, PELISIRAPID, SALLASBAR</p> <p>The Nipponkasei Chemicals and Pharmaceutical Distributor</p>			

Lampiran 50. Sertifikat analisis propyl paraben

PT. BRATACO

HASIL PEMERIKSAAN

Nama Bahan : Nipazol/ Propyl Paraben
 Batch : J 0126/10 (PP-26/08-09)
 Ex : GUJARAT
 E.D : 09-2013
 Grade : Farma

Jenis pemeriksaan	Persyaratan	Hasil
Pemderian	Serbuk putih, atau hablur kecil, tidak berwarna	sesuai
Kelarutan	Sangat sukar larut dalam air dan air mendidih, mudah larut dalam etanol dan dalam eter	sesuai gumpal
Identifikasi	Didihkan 10 mg zat dengan 10 ml air, dinginkan, tambahkan 3 tetes larutan $FeCl_3$ LP; terjadi warna ungu kemerahan	sesuai
Keasaman	Panaskan 750 mg dalam 15 ml air pada suhu $80^\circ C$ selama 1 menit, dinginkan dan saring; pada 10 ml filtrat, tambahkan 0,2 ml $NaOH$ 0,1 N dan 2 tetes merah metil LP; Larutan berwarna kuning	sesuai
pH 10% b/v	4,5-7,5	6,0
Suhu lebur	Antara $95^\circ - 98^\circ C$	$98,0^\circ$
Susut pengeringan	Tidak lebih dari 0,5%	0,5%
Kadar	99,0% - 101,0%	99,685%

Kesimpulan : Memenuhi syarat FI IV

Cikarang, 26 - 11-2009


Pemeriksa : Rian Pratama Akba
Analis

Penanggung Jawab : Dra. Tri Hartati
Apoteker
S.I.K. 3836/B

HEAD OFFICE : J. Ciling Sari No. 11, Jember Plaza 12151, Telp. (031) 8622750 (Daring), Fax. (031) 8627736, E-mail: hrasa@brataco.com
 BRANCH OFFICE :
 - JAKARTA : J. Mampang Deras V No 1, Jababiz 10140 TWG, (021) 829113 (Daring & Luar) Fax. (021) 8282193
 - BANTULING : J. Boulevard Raya Blok 122 No. 4, Jakarta 14245 Tlp: (021) 4561080-81 Fax: (021) 4538174
 - SEMARANG : J. Kuningan No. 3, Dendang Telp: (022) 8077149, 8080400 Fax: (022) 8018179
 - YOGYA : J. Terusan Jember No. 710, Srengeng Telp: (0271) 4561080-81 Fax: (0271) 4538174
 - MEDAN : J. Beringin Kencana No. 18, Sate: (061) 8419372, 8419998 Fax: (061) 8414880
 - SURABAYA : J. Bhatikopong Jati No. 10, Tegal Telp: (0374) 842348, 845296 Fax: (0374) 842942
 - SOERABAYA : J. Tugu No. 89, Bumiayu Telp: (031) 8722897, 8122007 Fax: (031) 8121048
 - PADANG : J. Lapangan Balaok No. 61, 3. Medan Telp: (061) 4148272, 4821559 Fax: (061) 4322894
 SUB BRANCH OFFICE : TANGERANG, BOGOR, CIKARANG, TAMPON, TARAMALAYA, SOLO, PURWOKERTO, BOJAL, MALANG, SOERABAYA, DEPAKAR, PALEMBANG, MAKASSAR

The Resawanta Chemicals and Interdents Distributor

Lampiran 52. Sertifikat analisis tikus putih



**BAGIAN PRODUKSI TERNAK DAGING KERJA DAN ANEKA TERNAK
DEPARTEMEN ILMU PRODUKSI DAN TEKNOLOGI PETERNAKAN
FAKULTAS PETERNAKAN
INSTITUT PERTANIAN BOGOR**

Sekretariat : Jl. Agatis, Kampus IPB, Dramaga, Bogor 16680
Telepon : (0251) 8624774, Fax. (0251) 8624774

SURAT KETERANGAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dr. Ir. Asnath M. Fuah, MS

Jabatan : Kepala Bagian Produksi Ternak Daging Kerja dan Aneka Ternak

Alamat : Jl. Agatis Kampus IPB Darmaga-Bogor

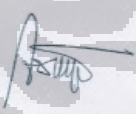

Telp. 0251-8624774, Fax. 0251-8624774

Menyatakan bahwa tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain *sprague dawley* (SD) yang dikembangkan di Laboratorium Aneka Ternak, Fakultas Peternakan IPB, Telah memenuhi syarat sebagai hewan uji untuk penelitian atau kegiatan praktikum.

Demikian surat keterangan ini dibuat dengan sebenar-benarnya.

Bogor, 8 maret 2012

Kepala Bagian
Produksi Ternak Daging, Kerja dan Aneka Ternak

Dr. Ir. Asnath M. Fuah, MS
NIP. 195410151979032001