



**OPTIMASI TWEEN 80 DAN PROPILEN GLIKOL DALAM  
SEDIAAN TRANSDERMAL NANOEMULSI IBUPROFEN  
DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

**SKRIPSI**

Oleh:

**Navisa Noor Haifa**

**NIM 152210101028**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2019**



**OPTIMASI TWEEN 80 DAN PROPILEN GLIKOL DALAM  
SEDIAAN TRANSDERMAL NANOEMULSI IBUPROFEN  
DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk  
menyelesaikan Studi Farmasi (S1)  
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

**Navisa Noor Haifa  
NIM 152210101028**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2019**

### **PERSEMBAHAN**

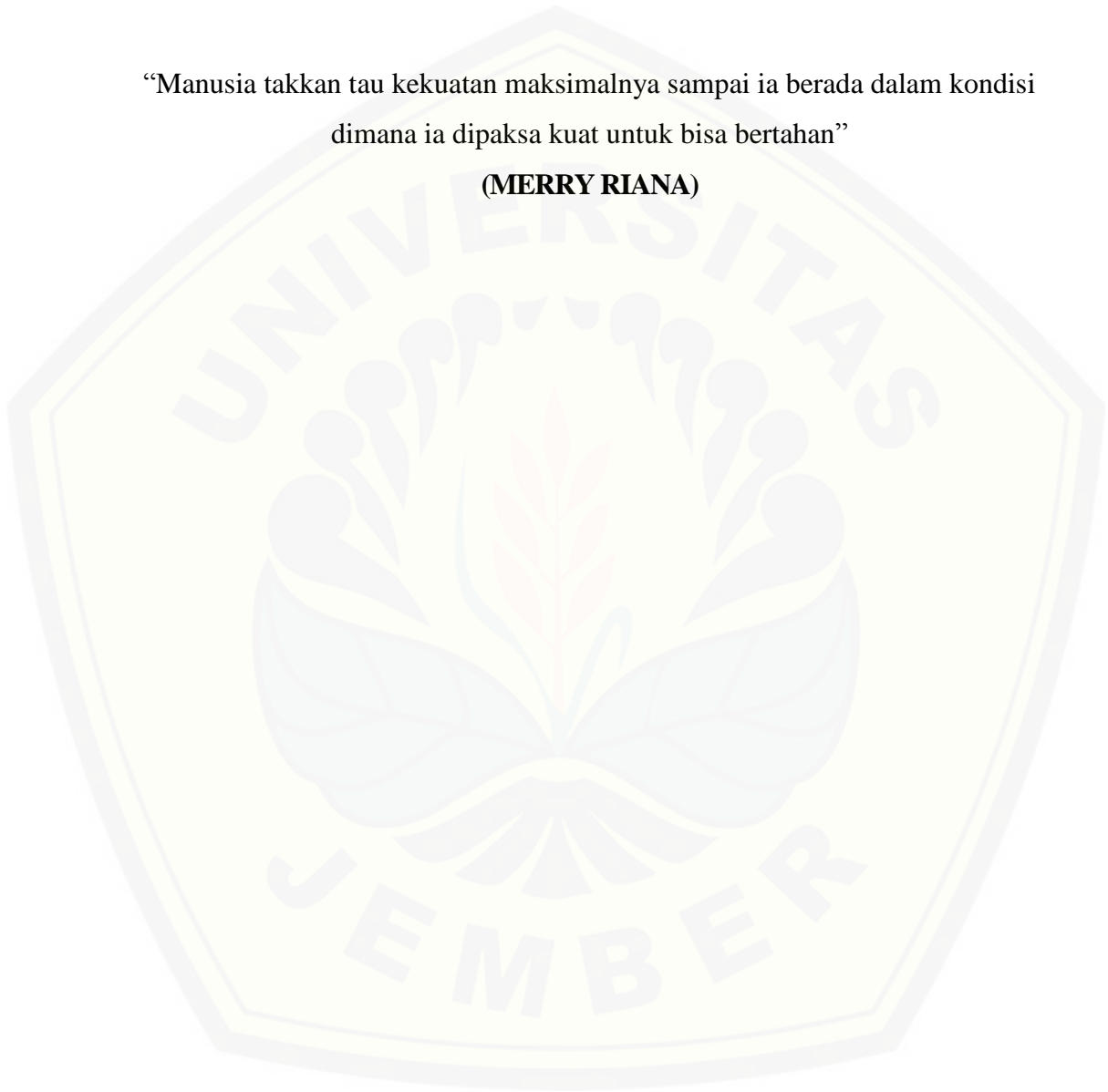
Skripsi ini penulis persembahkan dan ucapkan rasa terimakasih untuk :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan petunjuk, rahmat, hidayah, serta limpahan kasih kepada setiap hamba-Nya yang selalu berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan dan menuntut ilmu;
2. Kedua orang tua, Bapak Nursodin dan Ibu Dyah Setyorini, yang tiada hentinya berdo'a, melimpahkan kasih sayang, pengorbanan, perhatian, nasihat, dan dukungan hingga skripsi ini selesai;
3. Adik serta keluarga besar yang selalu memberikan motivasi, keceriaan, dan bantuan dalam menyelesaikan skripsi ini;
4. Bapak/Ibu guru penulis sejak TK hingga SMA, dosen, dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing penulis dengan penuh kesabaran;
5. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember yang tak hentinya memberikan dukungan dan bantuan selama penyelesaian skripsi.

**MOTTO**

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”  
(QS. Al-Baqarah: 286)

“Manusia takkan tau kekuatan maksimalnya sampai ia berada dalam kondisi  
dimana ia dipaksa kuat untuk bisa bertahan”  
(MERRY RIANA)



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Navisa Noor Haifa

NIM : 152210101028

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Tween dan Propilen Glikol dalam Sediaan Transdermal Nanoemulsi Ibuprofen dengan Metode Desain Faktorial” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar

Jember, 22 Juli 2019

Yang menyatakan,

Navisa Noor Haifa

**152210101028**

**SKRIPSI**

**OPTIMASI TWEEN 80 DAN PROPILEN GLIKOL DALAM  
SEDIAAN TRANSDERMAL NANOEMULSI IBUPROFEN  
DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

Oleh:

**Navisa Noor Haifa**

**NIM 152210101028**

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt

Dosen Pembimbing Anggota : Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Tween dan Propilen Glikol dalam Sediaan Transdermal Nanoemulsi Ibuprofen dengan Metode Desain Faktorial” karya Navisa Noor Haifa telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Senin, 22 Juli 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

**Tim Pembimbing**

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP 198401242008011001

NIP 198608302009121007

**Tim Penguji**

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP. 197607242001121006

NIP. 197910192006042002

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt.

## RINGKASAN

**Optimasi Tween dan Propilen Glikol dalam Sediaan Transdermal Nanoemulsi Ibuprofen dengan Metode Desain Faktorial:** Navisa Noor Haifa: 152210101028; 2019; 140 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Ibuprofen termasuk golongan *Non Steroid Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) tidak selektif turunan asam propionat, salah satu fungsinya yaitu sebagai pengobatan nyeri dan inflamasi yang disebabkan beberapa kondisi yaitu *Rheumatoid Arthritis* dan *Osteoarthritis* (Garzon dan Martinez, 2004). Penghambatan enzim COX-1 menyebabkan ibuprofen pada penggunaan rute oral dapat menimbulkan efek samping yaitu gangguan pada gastrointestinal, dispepsia, diare, infeksi saluran cerna atas, mual, dan kembung (Rainsford, 2009), sehingga dapat dibuat rute lain untuk mengurangi efek samping yang ditimbulkan. Ibuprofen memiliki permasalahan dalam formulasi karena berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) ibuprofen termasuk dalam BCS kelas II dengan ciri sifat permeabilitas ke dalam membran tinggi tetapi kelarutan dalam air rendah (Alvarez dkk., 2010). Oleh karena itu, obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air perlu dilakukan modifikasi untuk meningkatkan kelarutannya, sehingga penggunaan ibuprofen dapat dikembangkan dalam bentuk sediaan transdermal untuk mengatasi permasalahan formulasi yang dapat berpengaruh dalam profil pelepasan bahan aktif (Williams dan Barry, 2004). Terdapat berbagai jenis sediaan obat dengan rute pemberian transdermal, salah satunya yaitu nanoemulsi.

Nanoemulsi memiliki ukuran *droplet* yang kecil sehingga mampu membuat nanoemulsi stabil secara kinetik sehingga mencegah terjadinya sedimentasi dan kriming selama penyimpanan (Solans dkk., 2005), serta dapat meningkatkan luas permukaan sediaan dan meningkatkan penetrasi dari zat aktif atau bahan obat (Bhatt dan Madhav, 2011).

Salah satu komponen yang penting dalam nanoemulsi yaitu surfaktan dan kosurfaktan. Adanya surfaktan dapat meningkatkan kestabilan suatu nanoemulsi dengan membentuk *droplet* yang kecil. Tween 80 dipilih karena merupakan salah



satu surfaktan non-ionik yang paling sering digunakan dalam nanoemulsi dan bersifat non-toksik, dan non-iritan (Rowe dkk., 2009). Penggunaan surfaktan dikombinasikan dengan kosurfaktan untuk menghasilkan ukuran *droplet* yang lebih kecil dan lebih stabil. Kosurfaktan yang digunakan adalah propilen glikol karena dapat membantu solubilisasi surfaktan hidrofilik maupun obat dalam basis minyak (Amrutkar dkk., 2014). Kosurfaktan dengan struktur rantai pendek ini akan menembus permukaan dari monomer surfaktan secara efektif (Borhade dkk., 2012).

Tween 80 dan propilen glikol memiliki pengaruh meningkatkan nilai pH sedangkan interaksi antara Tween 80 dan propilen glikol memiliki pengaruh menurunkan nilai pH nanoemulsi ibuprofen. Tween 80 serta interaksi antara Tween 80 dan propilen glikol memiliki pengaruh meningkatkan nilai transmitan sedangkan propilen glikol memiliki pengaruh menurunkan nilai viskositas nanoemulsi ibuprofen. Tween 80 dan propilen glikol memiliki pengaruh meningkatkan nilai viskositas sedangkan interaksi antara Tween 80 dan propilen glikol memiliki pengaruh menurunkan nilai viskositas nanoemulsi ibuprofen. Tween 80 serta interaksi antara Tween 80 dan propilen glikol memiliki pengaruh menurunkan nilai pergeseran pH sedangkan propilen glikol memiliki pengaruh meningkatkan nilai pergeseran pH nanoemulsi ibuprofen. Tween 80, propilen glikol, serta interaksi antara Tween 80 dan propilen glikol memiliki pengaruh menurunkan nilai pergeseran transmitan nanoemulsi ibuprofen. Tween 80 serta interaksi antara Tween 80 dan propilen glikol memiliki pengaruh menurunkan nilai pergeseran viskositas sedangkan propilen glikol memiliki pengaruh meningkatkan nilai pergeseran viskositas nanoemulsi ibuprofen.

Hasil analisis menggunakan *Design Expert 11* menghasilkan formula optimum nanoemulsi ibuprofen dengan komposisi Tween 80 sebanyak 3 mL dan propilen glikol sebanyak 2 mL. Karakteristik fisik formula optimum nanoemulsi ibuprofen, yaitu tipe nanoemulsi minyak dalam air dengan nilai pH 5,33; transmitan 99,828%; bobot jenis 1,0948 g/mL; viskositas 3,5725 mPa.s; pergeseran pH 0,0167; pergeseran transmitan 0,5027%; pergeseran viskositas 0,5789 mPa.s; ukuran *droplet* 12,65 nm; bersifat monodispersi dengan indeks polidispersi sebesar 0,161, stabil, dan memiliki nilai potensial zeta -1,6 mV.

## PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat-Nya serta kekuatan dan kemudahan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Tween dan Propilen Glikol dalam Sediaan Transdermal Nanoemulsi Ibuprofen dengan Metode Desain Faktorial”. Skripsi ini digunakan untuk melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penyusunan skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ucapkan terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat, karunia, serta petunjuk sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini;
2. Kedua orang tua penulis Ayahanda Nursodin dan Ibunda Dyah Setyorini yang telah mencurahkan kasih sayang dan dukungannya untuk kesuksesan penulis;
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., selaku dosen pembimbing akademik yang dengan sabar membimbing dan memberi semangat selama menjadi mahasiswa;
4. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing anggota, terimakasih telah dengan sabar memberikan bimbingan, arahan, dorongan, saran, meluangkan waktu dan pikiran kepada penulis selama penyusunan skripsi sehingga dapat terlaksana dengan baik dan lancar;
5. Bapak Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si selaku dosen penguji I dan Ibu Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen penguji II, terimakasih telah memberikan kritik dan saran untuk kesempurnaan skripsi ini;
6. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember;

7. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis serta segenap karyawan yang telah memudahkan dan membantu penulis dalam banyak hal selama studi;
8. Ibu Solihatus Sallamah dan Ibu Titin Nur Farida selaku teknisi bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih atas segala bantuan yang diberikan untuk penyusunan skripsi ini;
9. Adik Abdu Fa'iq Mu'afiy terima kasih untuk doa, dukungan, serta canda tawa yang diberikan kepada penulis;
10. Sahabat dan saudara seperjuangan skripsi "Tim Nano-nano" (Zulaikha Permata Swardini dan Ni Made Ayu Kartini Dewi), terimakasih atas segala kerja sama dan bantuan kalian sejak menentukan judul hingga selesainya tugas akhir ini;
11. Diodona Maenggartama yang selalu memberikan dukungan, motivasi, doa, semangat, serta kebersamaan untuk menjalani suka duka selama penelitian ini;
12. Meila Umroh Yunitasari terima kasih untuk dorongan, doa, motivasi, serta canda tawa selama penelitian;
13. Zulaikha Permata Swardini, Fitri Nurussani Aulia, Thiara Eka Agustina, dan Zuliana Nurvidiati terima kasih untuk doa, semangat, dukungan, dan kebersamaan yang diberikan untuk penulis;
14. Teman-teman seperjuangan Farmasetika Ulfia, Septi, Eril, Bagus, Yoga, Yesika, Ulfi, Dian, Dindha, Riska, Lina, Taffana, Fara, Firda, Lala, Elif, Cholista, Ingga, dan Yesi atas kebersamaan, bantuan, canda tawa saat penelitian;
15. Keluarga besar UKSM ESSENSI terimakasih atas dukungan, ilmu dan doanya;
16. Libitum, teman-teman seperjuangan di Fakultas Farmasi Universitas Jember atas kerja sama dan kebersamaan selama ini;
17. Guru-guru sejak bersekolah di TK Dharmawanita, SDN 2 Durenan, SMPN 1 Trenggalek, dan SMAN 1 Trenggalek, terima kasih untuk ilmu bermanfaat yang telah diberikan kepada penulis;

18. Sahabat “Kos Cinta” (Mita, Fitri, Thiara, Zuliana, Anggia, dan Ayu), “BAGONGers” (Farda, Novita, Iwan, Azha, dan Ken), “Galek Squad” (Meila, Arief, Endang, Reta, Sindya, dll), “Tadarusan Kampay” (Mita, Fitri, Frandy, Ivan, Dicky, dan Zein), “Toefl Eddy’s” (Retno, Alik, Yuli, Dini, Elif, Gayuh, Lala, Lista, Mita, Adel, Diana, Husniya, Mei, Obi, Septi, dan Weka) terima kasih untuk doa, semangat, dukungan, dan kebersamaan yang diberikan untuk penulis;
19. Keluarga KKN 92 Grujugan Kidul, Grujugan, Bondowoso untuk kerja sama, pengalaman dan pelajaran berharga selama di tempat pengabdian;
20. Seluruh civitas akademika Universitas Jember serta untuk setiap nama yang tidak dapat tertulis satu persatu, terimakasih kepada semua pihak yang membantu keberhasilan penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;

Hanya terima kasih yang dapat penulis ucapkan untuk kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi ini sehingga penulis menerima saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 22 Juli 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	<b>v</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>vii</b>
<b>RINGKASAN</b> .....	<b>viii</b>
<b>PRAKATA</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xviii</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	<b>3</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	<b>4</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1 Tinjauan Kulit</b> .....	<b>5</b>
2.1.1 Anatomi Kulit .....	<b>5</b>
2.1.2 Fungsi Biologis Kulit .....	<b>6</b>
2.1.3 Pemberian Obat melalui Kulit.....	<b>7</b>
2.1.4 Permeabilitas dan Penetrasi Kulit .....	<b>7</b>
<b>2.2 Tinjauan Transdermal</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Tinjauan Nanoemulsi</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Pengertian Nanoemulsi .....	<b>9</b>
2.3.2 Komponen Nanoemulsi.....	<b>10</b>
2.3.3 Karakteristik Nanoemulsi .....	<b>12</b>
<b>2.4 Tinjauan Bahan Penelitian</b> .....	<b>15</b>

2.4.1 Ibuprofen .....	15
2.4.2 Tween 80 .....	16
2.4.3 Propilen Glikol .....	17
2.4.4 Benzil Alkohol .....	17
2.4.5 <i>Oleum Anisi</i> (Minyak Adas Manis).....	18
<b>2.5 Metode Desain Faktorial .....</b>	<b>19</b>
<b>BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1 Jenis Penelitian .....</b>	<b>22</b>
<b>3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>22</b>
<b>3.3 Rancangan Penelitian .....</b>	<b>22</b>
<b>3.4 Alat dan Bahan Penelitian.....</b>	<b>23</b>
3.4.1 Alat.....	23
3.4.2 Bahan Penelitian.....	23
<b>3.5 Variabel Penelitian.....</b>	<b>23</b>
<b>3.6 Prosedur Penelitian .....</b>	<b>23</b>
3.6.1 Rancangan Desain Faktorial .....	23
3.6.2 Formula Nanoemulsi Ibuprofen .....	24
3.6.3 Preparasi Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen .....	25
<b>3.7 Evaluasi Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen.....</b>	<b>27</b>
3.7.1 Pengamatan Organoleptis .....	27
3.7.2 Pengujian pH.....	27
3.7.3 Pengujian Transmittan.....	27
3.7.4 Pengujian Viskositas .....	27
3.7.5 Uji Stabilitas dengan Metode <i>Freeze-thaw</i> .....	28
3.7.6 Penentuan Formula Optimum .....	29
3.7.7 Verifikasi Formula Optimum.....	29
<b>3.8 Karakterisasi Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen .....</b>	<b>29</b>
3.8.1 Analisis Tipe Nanoemulsi.....	29
3.8.2 Penentuan Bobot Jenis .....	30
3.8.3 Penentuan Ukuran <i>Droplet</i> .....	30
3.8.4 Indeks Polidispersitas.....	30

3.8.5 Potensial Zeta .....	31
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>32</b>
<b>4.1 Formulasi dan Pembuatan Nanoemulsi Ibuprofen.....</b>	<b>32</b>
<b>4.2 Pengamatan Organoleptis Nanoemulsi Ibuprofen.....</b>	<b>34</b>
<b>4.3 Uji pH Nanoemulsi Ibuprofen.....</b>	<b>34</b>
<b>4.4 Uji Transmitan Nanoemulsi Ibuprofen.....</b>	<b>37</b>
<b>4.5 Uji Viskositas Nanoemulsi Ibuprofen .....</b>	<b>40</b>
<b>4.6 Uji Stabilitas Fisik .....</b>	<b>43</b>
4.6.1 Pergeseran pH .....	43
4.6.2 Pergeseran Transmitan .....	46
4.6.3 Pergeseran Viskositas.....	49
<b>4.7 Efek Faktor Masing-masing Respon .....</b>	<b>52</b>
<b>4.8 Optimasi Formula Nanoemulsi Ibuprofen .....</b>	<b>57</b>
<b>4.9 Karakteristik Formula Optimum Nanoemulsi Ibuprofen .....</b>	<b>57</b>
4.9.1 Pengujian Organoleptis .....	57
4.9.2 Pengujian pH.....	57
4.9.3 Pengujian Transmitan.....	58
4.9.4 Pengujian Bobot Jenis .....	58
4.9.5 Pengujian Viskositas .....	59
4.9.6 Pengujian Stabilitas Fisik.....	59
4.9.7 Uji Verifikasi Formula Optimum.....	61
4.9.8 Uji Tipe Nanoemulsi .....	62
4.9.9 Uji Ukuran <i>Droplet</i> dan Indeks Polidispersitas .....	63
4.9.10 Uji Potensial Zeta.....	63
<b>BAB 5. PENUTUP.....</b>	<b>65</b>
<b>5.1 Kesimpulan .....</b>	<b>65</b>
<b>5.2 Saran .....</b>	<b>66</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>67</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>74</b>

**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
2.1 Anatomi Kulit .....	5
2.2 Struktur Kimia Ibuprofen .....	15
2.3 Struktur Kimia Tween 80.....	16
2.4 Struktur Kimia Propilen Glikol.....	17
2.5 Struktur Kimia Benzil Alkohol .....	18
3.1 Alur Kerja Penelitian Nanoemulsi Ibuprofen .....	26
4.1 Hasil pembuatan empat formula nanoemulsi ibuprofen. F <sub>1</sub> : level rendahrendah; F <sub>A</sub> : level rendah-tinggi; F <sub>B</sub> : level tinggi-rendah; F <sub>AB</sub> : level tinggi-tinggi.....	32
4.2 <i>Contour Plot</i> Respon pH.....	35
4.3 <i>Contour Plot</i> Respon Transmitan.....	39
4.4 <i>Contour Plot</i> Respon Viskositas .....	42
4.5 Histogram Pergeseran pH .....	44
4.6 <i>Contour Plot</i> Respon Pergeseran pH .....	45
4.7 Histogram Pergeseran Transmitan .....	47
4.8 <i>Contour Plot</i> Respon Pergeseran Transmitan .....	48
4.9 Histogram Pergeseran Viskositas.....	50
4.10 <i>Contour plot</i> Respon Pergeseran Viskositas .....	51
4.11 <i>Overlay plot</i> Formula Optimum Nanoemulsi Ibuprofen.....	56
4.12 Formula Optimum Nanoemulsi Ibuprofen.....	57
4.13 Hasil Uji Tipe Nanoemulsi Ibuprofen Formula Optimum.....	62



**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Perbedaan Emulsi dan Nanoemulsi.....	10
2.2 Rancangan Desain Faktorial Menggunakan Dua Level dan Dua Faktor.....	20
3.1 Rancangan Formulasi Menggunakan Metode Desain Faktorial .....	24
3.2 <i>Level</i> Rendah dan Tinggi Respon pada Desain Faktorial .....	24
3.3 Formula Nanoemulsi Ibuprofen .....	25
4.1 Hasil Pengamatan Organoleptis Nanoemulsi Ibuprofen .....	34
4.2 Hasil Pengujian pH Nanoemulsi Ibuprofen .....	35
4.3 Hasil Pengujian Transmittan Nanoemulsi Ibuprofen .....	38
4.4 Hasil Pengujian Viskositas Nanoemulsi Ibuprofen .....	41
4.5 Hasil Perhitungan Efek untuk Tiap Faktor dan Interaksi.....	53
4.6 Formula Optimum Nanoemulsi Ibuprofen.....	57
4.7 Hasil Pengukuran pH Formula Optimum .....	58
4.8 Hasil Pengukuran Transmittan Formula Optimum .....	58
4.9 Hasil Pengukuran Bobot Jenis Formula Optimum .....	58
4.10 Hasil Pengukuran Viskositas Formula Optimum.....	59
4.11 Hasil Pergeseran pH Formula Optimum .....	60
4.12 Hasil Pergeseran Transmittan Formula Optimum.....	60
4.13 Hasil Pergeseran Viskositas Formula Optimum .....	61
4.14 Hasil Verifikasi Formula Optimum .....	61

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>A. Hasil Pengukuran pH Nanoemulsi Ibuprofen .....</b>	<b>74</b>
A1. pH Nanoemulsi Ibuprofen Sebelum Uji Stabilitas .....	74
A2. pH Nanoemulsi Ibuprofen Setelah Uji Stabilitas .....	74
<b>B. Hasil Pengukuran Transmitan Nanoemulsi Ibuprofen .....</b>	<b>75</b>
B1. Transmitan Nanoemulsi Ibuprofen Sebelum Uji Stabilitas .....	75
B2. Transmitan Nanoemulsi Ibuprofen Setelah Uji Stabilitas .....	75
<b>C. Hasil Pengukuran dan Perhitungan Bobot Jenis dan Viskositas Nanoemulsi     Ibuprofen .....</b>	<b>76</b>
C1. Pengukuran Bobot Jenis Nanoemulsi Ibuprofen Sebelum Uji Stabilitas ....	76
C2. Pengukuran Bobot Jenis Nanoemulsi Ibuprofen Setelah Uji Stabilitas.....	77
C3. Pengukuran Waktu Alir Nanoemulsi Ibuprofen Sebelum Uji Stabilitas .....	77
C4. Pengukuran Waktu Alir Nanoemulsi Ibuprofen Setelah Uji Stabilitas .....	78
C5. Perhitungan Bobot Jenis Nanoemulsi Ibuprofen Sebelum Uji Stabilitas ....	78
C6. Perhitungan Bobot Jenis Nanoemulsi Ibuprofen Setelah Uji Stabilitas .....	80
C7. Perhitungan Viskositas Nanoemulsi Ibuprofen Sebelum Uji Stabilitas .....	81
C8. Perhitungan Viskositas Nanoemulsi Ibuprofen Setelah Uji Stabilitas.....	82
<b>D. Hasil Pengukuran Stabilitas Nanoemulsi Ibuprofen .....</b>	<b>83</b>
D1. Pergeseran pH Nanoemulsi Ibuprofen antara Sebelum dan Setelah Uji Stabilitas .....	83
D2. Pergeseran Transmitan Nanoemulsi Ibuprofen antara Sebelum dan Setelah Uji Stabilitas .....	84
D3. Pergeseran Viskositas Nanoemulsi Ibuprofen antara Sebelum dan Setelah Uji Stabilitas .....	85
<b>E. Efek Faktor .....</b>	<b>86</b>
E1. Respon pH.....	86
E2. Respon Transmitan .....	86
E3. Respon Viskositas .....	87
E4. Respon Pergeseran pH .....	87
E5. Respon Pergeseran Transmitan.....	88
E6. Respon Pergeseran Viskositas .....	88

<b>F. Analisis Data Menggunakan <i>Design Expert 11</i></b> .....	<b>89</b>
F1. Hasil Analisis Respon pH .....	89
F2. Hasil Analisis Respon Transmitan .....	92
F3. Hasil Analisis Respon Viskositas.....	95
F4. Hasil Analisis Respon Pergeseran pH.....	98
F5. Hasil Analisis Respon Pergeseran Transmitan.....	101
F6. Hasil Analisis Respon Pergeseran Viskositas .....	104
<b>G. Hasil Design Expert 11</b> .....	<b>107</b>
<b>H. Hasil Uji Formula Optimum Nanoemulsi Ibuprofen</b> .....	<b>112</b>
H1. Hasil Uji Organoleptis .....	112
H2. Hasil Uji pH.....	112
H3. Hasil Uji Transmitan .....	112
H4. Hasil Uji Bobot Jenis .....	112
H5. Hasil Uji Viskositas .....	114
H6. Hasil Pengukuran Stabilitas Fisik.....	116
H7. Hasil Analisis Tipe Nanoemulsi Ibuprofen .....	123
H8. Hasil Penentuan Ukuran <i>Droplet</i> dan Indeks Polidispersitas .....	124
H9. Hasil Penentuan Potensial Zeta .....	127
<b>I. Dokumentasi Uji</b> .....	<b>129</b>
I1. Uji pH.....	129
I2. Uji Transmitan .....	129
I3. Uji Bobot Jenis.....	129
I4. Uji Viskositas .....	130
I5. Uji Tipe Nanoemulsi .....	130
<b>J. Sertifikat Bahan Aktif Ibuprofen</b> .....	<b>131</b>

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

NSAID (*Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug*) adalah golongan obat antiinflamasi yang dapat mengurangi rasa nyeri pada inflamasi (Islamiaty dkk., 2018). Ibuprofen termasuk salah satu obat golongan NSAID yang digunakan untuk mengatasi nyeri serta inflamasi pada penyakit *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis* (Garzón dan Martínez, 2004). Ibuprofen mempunyai efek samping yang relatif lebih rendah jika dibandingkan dengan obat golongan NSAID lainnya seperti aspirin dan indometasin. Namun, penggunaan ibuprofen secara per-oral dapat menyebabkan diare, tukak lambung, mual, serta pendarahan gastrointestinal (Jorge dkk., 2011).

Rute transdermal merupakan rute pemberian obat melalui kulit, rute tersebut dianggap efektif untuk menghindari *first-pass metabolism* sehingga dapat mengurangi efek samping obat dan juga bisa meningkatkan kepatuhan dari pasien (Aggarwal dkk., 2014). Beberapa penyakit inflamasi sering terjadi di bagian permukaan tubuh, maka sediaan transdermal menjadi pilihan utama untuk memberikan efek lokal yang cepat (Arellano dkk., 1999).

Obat yang akan diformulasikan menjadi suatu sediaan tentunya memiliki masalah yang beraneka ragam, salah satunya ialah perihal kelarutannya. Kelarutan obat menjadi sangat berpengaruh karena jika kelarutan suatu obat rendah maka bioavailabilitasnya dalam tubuh menjadi rendah. Melihat dari karakteristiknya, ibuprofen termasuk golongan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II yang berarti obat memiliki kelarutan yang rendah namun permeabilitasnya tinggi (Sweetman, 2009). Dari berbagai masalah dapat ditemukan dalam formulasi ibuprofen seperti kelarutannya yang rendah, efek sampingnya pada gangguan gastrointestinal, maka sediaan transdermal yang dipilih untuk ibuprofen ialah nanoemulsi.

Nanoemulsi merupakan salah satu sistem penghantaran obat yang berpotensi meningkatkan penetrasi obat dalam menembus lapisan epidermis kulit

(Fanun, 2008). Nanoemulsi dipilih untuk ibuprofen karena dapat menutupi kelemahan ibuprofen dalam hal kelarutannya.

Nanoemulsi termasuk sistem yang stabil secara termodinamika yang tersusun dari dua fase yang saling bercampur, yaitu fase minyak dan fase air (Faizi Muzaffar dkk., 2013). Fase terdispersi lipofilik atau hidrofilik (nanoemulsi M/A atau A/M) dapat ditentukan sesuai obat yang digunakan. Pembentukan sistem nanoemulsi minyak dalam air atau air dalam minyak memerlukan beberapa komponen penting yaitu fase air, fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan (Schwarz dkk., 2012). Surfaktan adalah komponen penting yang membuat fase internal bisa terdispersi secara merata kemudian menahannya agar dispersi tidak bersatu dengan cara menurunkan tegangan antarmuka dua zat yang tidak saling campur (Cho dkk., 2008), dan kosurfaktan mampu menentukan waktu emulsifikasi di dalam media serta ukuran nanoemulsi karena molekul kosurfaktan akan menempatkan posisinya di antara surfaktan.

Penelitian ini menggunakan kombinasi dari surfaktan dan kosurfaktan, yaitu Tween 80 dan propilen glikol. Tween 80 dipilih karena termasuk surfaktan non-ionik yang tidak mengiritasi serta tidak beracun (Raymond C R, Paul J S, 2009). Karakterisasinya yang sesuai yaitu memiliki HLB 15,0 menyebabkan Tween 80 sering digunakan sebagai surfaktan dalam sediaan nanoemulsi.. Propilen glikol dipilih sebagai bahan kosurfaktan karena dapat membantu solubilisasi surfaktan hidrofilik maupun obat dalam basis minyak (Amrutkar dkk., 2014). Kosurfaktan dengan struktur rantai pendek ini akan menembus permukaan dari monomer surfaktan secara efektif (Borhade dkk., 2012). Kombinasi surfaktan dan kosurfaktan ini diharapkan mampu menghasilkan nanoemulsi yang baik dengan ukuran partikel yang lebih kecil serta lebih stabil.

Metode yang digunakan untuk menentukan formula optimum dalam penelitian ini adalah desain faktorial. Desain faktorial merupakan aplikasi dari persamaan regresi yang dapat menunjukkan model hubungan antara dua atau lebih variabel bebas dengan variabel respon, desain ini juga digunakan sebagai determinasi interaksi antar faktor yang digunakan. Dengan begitu efek konsentrasi dari tiap faktor dapat terlihat (Yuliani, 2005).

Penelitian ini digunakan untuk mengembangkan formula sediaan nanoemulsi ibuprofen. Setiap formula akan dibandingkan untuk menentukan sediaan nanoemulsi yang memiliki karakteristik yang baik. Evaluasi dalam penelitian ini berupa uji secara fisik meliputi organoleptis, pH, transmittan, viskositas, dan uji stabilitas pada sediaan nanoemulsi.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah di atas maka rumusan masalah yang diperoleh adalah sebagai berikut :

- a. Bagaimana pengaruh Tween 80 dan propilen glikol serta interaksinya terhadap pH, transmittan, viskositas, dan stabilitas sediaan nanoemulsi ibuprofen?
- b. Bagaimana formula optimum Tween 80 dan propilen glikol dalam sediaan nanoemulsi ibuprofen?
- c. Bagaimana karakteristik nanoemulsi yang dihasilkan dari formula optimum nanoemulsi ibuprofen?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

- a. Mengetahui pengaruh Tween 80 dan propilen glikol serta interaksinya terhadap pH, transmittan, viskositas, dan stabilitas sediaan nanoemulsi ibuprofen.
- b. Mengetahui formula optimum Tween 80 dan propilen glikol dalam sediaan nanoemulsi ibuprofen.
- c. Mengetahui karakteristik nanoemulsi yang dihasilkan dari formula optimum nanoemulsi ibuprofen.

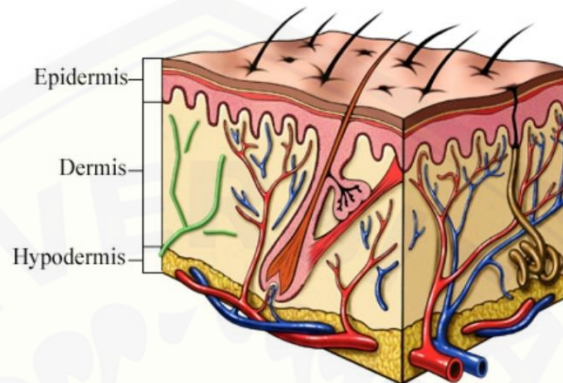
#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Setelah melakukan penelitian ini, hasil penelitian yang diperoleh diharapkan memperoleh suatu data ilmiah mengenai pengaruh jumlah surfaktan dan kosurfaktan dalam sediaan nanoemulsi ibuprofen. Hasil data dapat menjadi informasi ilmiah formulasi nanoemulsi ibuprofen dengan surfaktan Tween 80 dan propilen glikol serta digunakan sebagai dasar untuk pengembangan formulasi nanoemulsi ibuprofen selanjutnya.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan Kulit



Gambar 2.1 Anatomi Kulit (Pekka dan Bernard, 2004)

Struktur anatomi kulit dapat dilihat pada Gambar 2.1. Kulit merupakan suatu organ besar yang berlapis-lapis, menutupi permukaan lebih dari 20.000 cm<sup>2</sup> yang mempunyai bermacam-macam fungsi dan kegunaan. Merupakan jaringan pelindung yang lentur dan elastis, melindungi seluruh permukaan tubuh dan mempunyai berat 5% dari total berat badan. Secara anatomi, kulit terdiri dari banyak lapisan jaringan, tetapi pada umumnya kulit dibagi dalam tiga lapisan jaringan yaitu: epidermis, dermis, dan hipodermis (Lachman., dkk, 1994).

#### 2.1.1 Anatomi Kulit

Secara histologis kulit tersusun atas 3 lapisan utama yaitu: lapisan epidermis, lapisan dermis, dan lapisan subkutis (hipodermis).

##### a. Lapisan Epidermis

Epidermis merupakan bagian terluar yang dibentuk oleh epitelium dan terdiri dari sejumlah lapisan sel yang disusun atas dua lapisan yang jelas tampak, yaitu selapis lapisan tanduk dan selapis zona germinalis. Pada epidermis tidak ditemukan pembuluh darah, sehingga nutrisi diperoleh dari transudasi cairan pada dermis karena banyaknya jaringan kapiler pada papila (Lachman dkk., 1994; Junqueira dkk., 1997).



Epidermis merupakan jaringan epitel yang memiliki 5 lapisan (Tranggono dkk., 2007), yaitu:

- *Stratum corneum*, yang terdiri atas beberapa lapis sel yang pipih, mati, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak berwarna, dan sangat sedikit mengandung air.
- *Stratum lucidum* merupakan lapisan yang tipis, jernih, sangat tampak jelas pada telapak tangan dan telapak kaki.
- *Stratum granulosum* tersusun oleh sel-sel keratinosit yang berbentuk polygonal, berbutir kasar, dan berinti mengkerut.
- *Stratum spinosum* memiliki sel yang berbentuk kubus, intinya besar dan oval, setiap sel berisi filamen-filamen kecil yang terdiri atas serabut protein.
- *Stratum germinativum* merupakan lapisan terbawah epidermis. Di dalamnya terdapat sel-sel melanosit, yaitu sel-sel yang tidak mengalami keratinisasi dan fungsinya hanya membentuk pigmen melanin dan memberikannya kepada sel-sel keratinosit melalui dendrit-dendritnya.

b. Dermis

Dermis tersusun atas jaringan fibrus dan jaringan ikat yang elastik. Pada permukaan dermis tersusun papila-papila kecil yang berisi pembuluh darah kapiler. Tebal lapisan dermis kira-kira 0,3-1,0 mm. Dermis merupakan jaringan penyangga berserat yang berperan sebagai pemberi nutrisi pada epidermis (Lachman dkk., 1994; Junqueira dkk., 1997).

c. Hipodermis

Hipodermis yaitu bukan merupakan bagian dari kulit, tetapi batasnya tidak jelas. Kedalaman dari hipodermis akan mengatur kerutan-kerutan dari kulit (Lachman dkk., 1994; Junqueira dkk., 1997).

### 2.1.2 Fungsi Biologis Kulit

Kulit pada tubuh memiliki fungsi di antaranya yaitu untuk proteksi. Serabut elastis yang terdapat pada dermis serta jaringan lemak subkutan berfungsi

mencegah trauma mekanik langsung terhadap interior tubuh. *Stratum corneum* dan mantel lemak kulit menjaga kadar air tubuh dengan cara mencegah masuknya air dari luar tubuh dan mencegah penguapan air. Fungsi lainnya yaitu termoregulasi, kulit mengatur temperatur tubuh melalui mekanisme dilatasi dan konstiksi pembuluh kapiler dan melalui perspirasi, yang keduanya dipengaruhi saraf otonom. Pada saat temperatur badan menurun terjadi vasokonstriksi, sedangkan pada saat temperatur badan meningkat terjadi vasodilatasi untuk meningkatkan pembuangan panas. Selain itu, terdapat fungsi lain seperti persepsi sensoris, absorpsi, dan fungsi lainnya (Tranggono dkk., 2007).

#### 2.1.3 Pemberian Obat melalui Kulit

Prinsip absorpsi obat melalui kulit adalah difusi pasif yaitu proses dimana suatu substansi bergerak dari daerah suatu sistem ke daerah lain dan terjadi penurunan kadar gradien yang diikuti Bergeraknya molekul. Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses trans-membran bagi umumnya obat. Daya dorong untuk difusi pasif ini adalah perbedaan konsentrasi obat pada kedua sisi membran sel. Difusi obat berbanding lurus dengan konsentrasi obat, koefisien difusi, viskositas, dan ketebalan membran. Disamping itu difusi pasif dipengaruhi oleh koefisien partisi, yaitu semakin besar koefisien partisi maka semakin cepat difusi obat (Martin dkk., 1993).

#### 2.1.4 Permeabilitas dan Penetrasi Kulit

Faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi kulit adalah kelembapan kulit, keadaan kulit: apakah normal atau mengalami modifikasi, apakah kulit gundul atau banyak rambutnya, usia, dan jenis kelamin (Tranggono dkk., 2007).

Beberapa faktor yang mempengaruhi bahan yang dikenakan kulit, antara lain:

1. Besar kecilnya molekul bahan
2. Daya larut bahan dalam lemak ataupun air
3. Apakah berbasis lemak atau berbasis garam
4. Tingkat keasaman (pH) dari bahan

Bahan yang berbasis lemak lebih mudah mempenetrasi kulit daripada yang berbasis garam atau yang lainnya. Emulsi minyak dalam air lebih tinggi daya penetrasinya dibandingkan emulsi air dalam minyak (Tranggono dkk., 2007).

Berbagai cara penetrasi yang mungkin ke dalam kulit, yaitu:

1. Lewat antara sel-sel *stratum corneum*
2. Melalui dinding saluran folikel
3. Melalui kelenjar keringat
4. Melalui kelenjar sebacea
5. Menembus sel-sel *stratum corneum*

## 2.2 Tinjauan Transdermal

Rute transdermal dapat dijelaskan pada sistem difusi pasif, dimana terdisolusi dalam pembawa selanjutnya akan terjadi difusi obat terlarut (solut) dari pembawa ke permukaan kulit dan terpenetrasi melalui lapisan-lapisan kulit (Walters dkk., 2002). Selain itu pemberian transdermal memiliki syarat untuk obat agar mampu menembus membran kulit yakni obat harus memiliki massa molekul kecil <500 dalton karena semakin kecil berat molekul obat maka akan semakin mudah untuk menembus membran kulit. Selain itu nilai dari koefisien partisi (log P) 1-4, dengan semakin rendah nilai log P suatu obat membuat permeabilitas kulit akan meningkat sehingga obat akan lebih mudah dalam menembus *stratum corneum* (Benson dan Watkinson, 2012; Rastologi dan Pragya, 2012) .

Pemberian obat secara transdermal saat ini lebih dikembangkan karena banyak memberikan keuntungan seperti dapat menghindari adanya *first pass hepatic metabolism*, degradasi enzimatik, mencegah pengaruh obat akibat proses pengosongan lambung, pH dan enzim pada saluran pencernaan, dapat memperpanjang waktu paruh obat, mampu memberikan obat - obatan secara selektif ke lokasi tertentu, mudah diaplikasikan serta meningkatkan kepatuhan pada pasien. Sediaan transdermal memiliki keterbatasan yaitu jumlah obat yang dapat diabsorpsi tergantung pada usia, jenis kelamin, luas permukaan kulit, tempat absorpsi, penyakit serta sifat fisika-kimia dari bahan aktif maupun pembawanya,

beberapa obat dapat menyebabkan adanya *first skin metabolism* dan iritasi ataupun toksisitas pada kulit (Walters dkk., 2002; Kute dan Saudagar, 2013).

Terdapat 2 jalur yang digunakan untuk menembus *barrier* kulit;

a) Jalur Transpidermal

Jalur transpidermal dapat dibagi mejadi 2 jalur yaitu jalur transeuler dan jalur intraseluler. Jalur transeuler merupakan jalur dimana obat melewati kulit dengan secara langsung menembus struktur lipid pada *stratum corneum* dan sitoplasma keratinosit yang mati. Rute ini termasuk rute pendek, namun obat harus menembus pertahanan *stratum corneum* secara signifikan karena melalui struktur lipofilik dan hidrofilik. Jalur intraseluler obat dapat berpenetrasi melalui ruang antar korneosit (Walters dkk., 2002).

b) Jalur Transappendageal

Jalur transappendageal merupakan jalur yang melalui folikel rambut dan kelenjar pada kulit yang langsung melewati *stratum corneum* (Rastologi dan Pragma, 2012). Jalur ini memiliki luas permukaan lebih kecil dibandingkan dengan transpidermal sehingga penetrasi obat lebih kecil (Kesarwani dkk., 2013).

## 2.3 Tinjauan Nanoemulsi

### 2.3.1 Pengertian Nanoemulsi

Nanoemulsi dapat didefinisikan sebagai emulsi minyak dalam air atau air dalam minyak yang berupa produk transparan, terdiri dari fase minyak, fase air, surfaktan dan kosurfaktan dengan ukuran globul 10 – 1.000 nm (Jaiswal dkk., 2015). Berdasarkan karakteristiknya, terdapat perbedaan dari nanoemulsi dengan emulsi konvensional. Perbedaan karakteristik tersebut dapat dilihat dalam Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Perbedaan Emulsi dan Nanoemulsi

Karakteristik	Emulsi	Nanoemulsi
Stabilitas	Tidak stabil secara termodinamika	Stabil secara kinetik
Kekeruhan	Keruh	Jernih
Ukuran partikel	>1 $\mu$	10-1.000 nm
Pembentukan	Membutuhkan energi	Spontan

(Reza, 2011; McClements, 2012)

Nanoemulsi memiliki beberapa keuntungan di antaranya yaitu:

1. Tidak terjadi *creaming* atau sedimentasi selama penyimpanan dikarenakan ukuran tetesannya yang sangat kecil menyebabkan penurunan pada gaya gravitasi,
2. Dapat meningkatkan kecepatan penetrasi dari obat karena luas permukaan dari sistem nanoemulsi yang besar, sehingga sistem ini menjadi pilihan yang tepat untuk penghantaran obat melalui kulit,
3. Dapat meningkatkan penetrasi dan menembus kulit karena ukuran *droplet* nanoemulsi yang kecil,
4. Memungkinkan sistem untuk tersebar tanpa adanya pemisahan dan menghindari terjadinya flokulasi, hal ini dikarenakan ukuran *droplet* yang kecil,
5. Tegangan permukaan dan tegangan antarmuka yang rendah menjadikan nanoemulsi sebagai sistem transport yang efektif,
6. Tidak menyebabkan iritasi dan tidak bersifat toksik, sehingga dapat diaplikasikan pada selaput lendir dan kulit (Bhatt dan Madhav, 2011).

### 2.3.2 Komponen Nanoemulsi

Terdapat 3 komponen utama nanoemulsi (Umesh dkk., 2012), yaitu :

#### a. Fase minyak

Fase minyak sangat penting karena dapat mempengaruhi pemilihan bahan nanoemulsi terutama dalam fase minyak dalam air. Biasanya, minyak memiliki potensi *solubilizing*, sehingga hal ini membantu dalam pembuatan nanoemulsi yang maksimum. Minyak merupakan salah satu komponen yang paling penting dalam nanoemulsi, tidak hanya mampu melarutkan bahan obat

bersifat lipofilik melainkan juga dapat meningkatkan fraksi dari obat lipofilik yang diabsorpsi dan ditransportasi melalui saluran limfatik, penyerapan pada saluran gastrointestinal serta penetrasi transdermal (F. Muzaffar dkk., 2013). Nanoemulsi harus mengandung *droplet* minyak sekitar 5-20% meskipun secara signifikan bisa lebih besar sampai 70% untuk membentuk sistem emulsi minyak dalam air (Singh dkk., 2017). Fase minyak yang digunakan dalam formulasi mampu mempengaruhi ukuran dari *droplet* dan stabilitas sediaan nanoemulsi.

#### b. Surfaktan

Surfaktan adalah zat aktif permukaan yang berfungsi menurunkan tegangan permukaan dengan cara mengurangi gaya tolak-menolak antara cairan yang tidak saling bercampur serta mengurangi gaya tarik-menarik antar molekul yang saling bercampur (Ansel, 1989). Surfaktan dapat digunakan tunggal ataupun dikombinasi dengan surfaktan lain. Aktivitas surfaktan diperoleh karena sifat ganda dari molekul. Molekul surfaktan memiliki bagian polar yang suka akan air (hidrofilik) dan bagian non polar yang suka akan minyak/lemak (lipofilik). Bagian polar molekul surfaktan dapat bermuatan positif, negatif, atau netral. Sifat rangkap ini menyebabkan surfaktan dapat diabsorpsi pada antarmuka membentuk lapisan tunggal dari gugus hidrofilik berada fase air dan fase minyak. Pada medium minyak dalam air atau medium air, konsentrasi surfaktan disebut *critical micellar concentration* (CMC), untuk menggabungkan molekul dengan sendirinya yaitu antara daerah hidrofobik dan air, sehingga dapat melarutkan komponen molekul yang hidrofobik. Selain itu, surfaktan dalam larutan dengan CMC yang rendah penting dalam meningkatkan kelarutan obat dengan terjadinya interaksi obat yang hidrofobik dalam larutan (Relinasari, 2015).

#### c. Fase air

Fase air terdiri dari bahan-bahan yang bersifat hidrofilik. Air menjadi bahan yang paling sering digunakan sebagai fase air. Fase air dapat memberikan pengaruh pada pH, kadar ion, karakteristik serta stabilitas nanoemulsi. Selain itu konsentrasi fase air harus diperhatikan karena akan menentukan tipe nanoemulsi yang dibuat.

#### d. Kosurfaktan

Penggunaan surfaktan tunggal tidak cukup untuk menurunkan tegangan antarmuka minyak dan air sehingga penambahan kosurfaktan sangatlah penting dalam membentuk sediaan nanoemulsi. Kosurfaktan memiliki kemampuan untuk mengurangi tegangan antarmuka dan meningkatkan fluiditas antarmuka. Selain itu kosurfaktan mampu membantu kelarutan zat terlarut pada medium dispers dengan meningkatkan fleksibilitas di area *droplet* dan menurunkan energi bebas permukaan, maka stabilitas sediaan dapat dipertahankan. Selain itu mampu meningkatkan mobilitas ekor hidrokarbon dan memungkinkan terjadi penetrasi minyak yang lebih besar ke wilayah ini (Azeem dkk., 2009).

### 2.3.3 Karakteristik Nanoemulsi

#### a. Uji organoleptis

Uji organoleptis dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui karakteristik sediaan tanpa alat bantu. Uji ini dilakukan untuk mengamati bau, warna dan kejernihan sediaan. Sediaan nanoemulsi yang memenuhi syarat yaitu sediaan yang jernih tanpa ada fase pemisahan dan tidak berbau tengik (Jufri dkk., 2006).

#### b. Uji pH

pH dari formulasi nanoemulsi diukur menggunakan pH meter. Sediaan nanoemulsi yang ditujukan untuk pemakaian secara transdermal harus didesain agar tidak menimbulkan iritasi. pH sediaan yang tepat untuk sediaan transdermal yaitu harus berkisar pada pH 4,5-6,5 yang merupakan pH kulit (Depkes RI, 1995). Jika pH kulit terlalu basa dapat menyebabkan kulit bersisik sedangkan jika pH terlalu asam dapat mengiritasi kulit.

#### c. Uji transmittan

Uji transmittan bertujuan untuk melihat kejernihan dari sediaan nanoemulsi yang dibuat. Uji ini dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Panjang gelombang yang digunakan yaitu 650 nm dan menggunakan akuades sebagai blangko. Jika hasil persen transmittan mendekati 100% maka sediaan nanoemulsi bisa dikatakan jernih dan transparan (Gupta dkk., 2010).

d. Uji viskositas

Viskositas menunjukkan sifat dari cairan untuk mengalir. Semakin kental suatu cairan, maka semakin besar kekuatan yang diperlukan agar cairan dapat mengalir. Besarnya viskositas dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti suhu, serta ukuran molekul (Tamala, 2016). Uji viskositas bertujuan untuk mengetahui viskositas dari nanoemulsi sendiri, dapat dilakukan dengan menggunakan alat yaitu *viscometer Oswald* (Bhatt dan Madhav, 2011). Viskositas pada nanoemulsi umumnya rendah, yaitu sekitar 1-200 mPa.s (Gupta dkk., 2010).

e. Stabilitas fisik

Sediaan nanoemulsi dikatakan stabil apabila dapat mempertahankan sifat fisiknya selama penyimpanan. Uji stabilitas fisik dilakukan dengan menggunakan metode *freeze-thaw* sebanyak 3 siklus. Masing-masing formula nanoemulsi disimpan pada suhu  $-10^{\circ}\text{C}$  dan  $30^{\circ}\text{C}$  selama 24 jam sebanyak 3 siklus. Nanoemulsi yang telah melewati *freeze-thaw cycle* diamati organoleptis, terjadinya pemisahan fase, pH, transmitan, dan viskositasnya. Perubahan suhu yang ekstrim terjadi selama siklus *freeze-thaw*. Pada suhu *freeze* gugus hidrofil pada bagian kepala surfaktan akan membeku dan pada saat *thaw* gugus tersebut akan kembali seperti semula untuk menangkap dan melingkupi fase minyak kembali (Huynh-Ba, 2009).

f. Uji verifikasi

Verifikasi formula optimum dilakukan dengan cara mempreparasi formula optimum dengan replikasi 3 kali. Nilai pH, transmitan, viskositas, pergeseran pH, pergeseran transmitan, dan pergeseran viskositas dievaluasi untuk mendapatkan nilai respon observatif. Respon prediktif dari desain faktorial kemudian dibandingkan secara statistik dengan respon observatif menggunakan uji-t (*one sample t-test*) dengan taraf kepercayaan 95%. Data dikatakan tidak berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya  $>0,05\%$  dan sebaliknya, data dikatakan berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya  $<0,05\%$  (Aufiya dkk., 2012; Rinaldy, 2018).

g. Uji ukuran *droplet*

Pengujian ukuran *droplet* dilakukan untuk mengetahui apakah *droplet* yang terbentuk memenuhi kriteria *droplet* nanoemulsi yaitu 10-1.000 nm. Pengujian



ukuran *droplet* menggunakan *PSA (Particle Size Analyzer)*. Prinsip dasar alat ini adalah sampel akan ditembak dengan sinar laser dan akan terjadi penghamburan cahaya. Penghamburan cahaya tersebut akan dideteksi pada sudut tertentu secara cepat. Hasil pengukuran *droplet* dinyatakan sebagai diameter dari *droplet* yang terdapat pada medium dispers (Tamala, 2016).

h. Indeks polidispersitas

Indeks polidispersitas merupakan karakteristik penting dalam mempengaruhi *drug loading*, pelepasan obat, dan stabilitas (Mohanraj dan Chen, 2006). Distribusi ukuran *droplet* dikategorikan menjadi dua yaitu, monodispersitas (unimodal) dan polidispersi (bimodal). Nilai distribusi ukuran *droplet* memiliki rentang masing – masing. Jika monodispersitas dalam rentang 0,01-0,7, sedangkan untuk polidispersitas masuk dalam rentang  $> 0,7$  (Nidhin dkk., 2008).

i. Potensial zeta

Pengujian potensial zeta adalah pengukuran besarnya gaya tolak menolak antar partikel, gaya tolak-menolak inilah yang akan mencegah terjadinya agregasi partikel. Seharusnya partikel memiliki muatan atau potensial zeta yang tinggi dibandingkan dengan medium pendispersi untuk mencegah agregasi. Potensial zeta merupakan parameter yang dapat digunakan untuk menentukan stabilitas nanoemulsi (Horiba Instrument Catalog, 2012). Potensial zeta nanoemulsi didapat menggunakan *PSA (Particle Size Analyzer)*. Semakin tinggi nilai potensial zeta maka semakin stabil suatu sediaan nanoemulsi. Sistem ini dikatakan stabil jika memiliki nilai potensial zeta lebih tinggi dari +30 mV atau lebih kecil dari -30 mV (Mardiyati dkk., 2012).

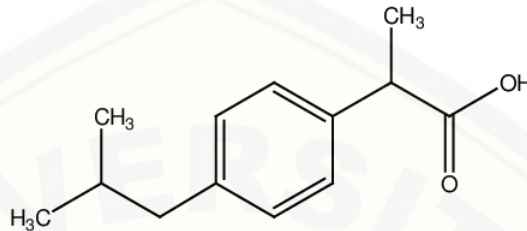
j. Uji tipe nanoemulsi

Uji tipe nanoemulsi dilakukan dengan menambahkan zat pewarna yaitu metilen blue ke dalam sediaan nanoemulsi. Jika metilen blue yang larut air ditambahkan ke dalam sediaan nanoemulsi minyak dalam air maka sediaan akan memberikan warna yang seragam. Sebaliknya, jika metilen blue yang larut air ditambahkan pada sediaan nanoemulsi air dalam minyak, maka warna hanya pada fase air dan warna sediaan nanoemulsi tidak berwarna seragam. Pengujian ini dapat dilihat menggunakan mikroskop (Jaiswal dkk., 2015).

## 2.4 Tinjauan Bahan Penelitian

### 2.4.1 Ibuprofen

Ibuprofen atau asam 2-(4-isobutilfenil) propionat memiliki rumus molekul  $C_{13}H_{18}O_2$  dan bobot molekul 206,3. Struktur kimia ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur Kimia Ibuprofen (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014)

Ibuprofen berupa serbuk hablur, putih hingga hampir putih, berbau khas lemah. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam aseton, metanol, kloroform, dan etanol, sukar larut dalam etil asetat (Depkes RI, 1995). Larut dalam larutan alkali hidroksida dan karbonat. Sebuah studi memeriksa kelarutan ibuprofen pada kisaran pH 1 sampai 5 dan pada 37 °C dan diperoleh kelarutan ibuprofen yaitu 2,2 mg/ml; pada pH 7,2 kelarutan meningkat menjadi 27,1 mg/ml (Adeyeye dan Price, 1997). Ibuprofen memiliki titik lebur 75-77° C dengan pKa 4,4; 5,2 dan log P (oktanol/air) 4,0 (Moffat dkk., 2004).

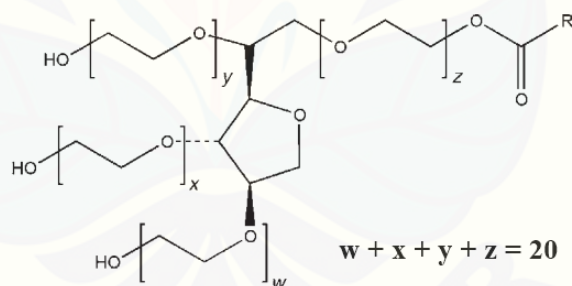
Mekanisme kerja ibuprofen melalui inhibisi sintesa prostaglandin dan menghambat siklooksigenase-I (*COX I*) dan siklooksigenase-II (*COX II*). Namun tidak seperti aspirin hambatan yang diakibatkan olehnya bersifat reversibel. Dalam pengobatan dengan ibuprofen, terjadi penurunan pelepasan mediator dari granulosit, basofil, dan sel mast, terjadi penurunan kepekaan terhadap bradikinin dan histamin, mempengaruhi produksi limfokin dan limfosit T, melawan vasodilatasi dan menghambat agregasi platelet (Stoelting dan Hillier, 2006).

Ibuprofen dapat digunakan untuk mengurangi nyeri yang ringan hingga sedang, khususnya nyeri oleh karena inflamasi seperti yang terdapat pada *arthritis* dan *gout* (Anderson dkk., 2002; Trevor dan Katzung, 2005).

Untuk mengurangi nyeri ringan hingga sedang dosis dewasa penggunaan ibuprofen per oral adalah 200-400 mg, untuk nyeri haid 400 mg per oral kalau perlu. Untuk arthritis rheumatoid 400-800 mg. Untuk demam pada anak-anak 5 mg/kg berat badan, untuk nyeri pada anak-anak 10 mg/kg berat badan, untuk arthritis juvenil 30-40 mg/kg berat badan/hari (Anderson dkk., 2002). Untuk dosis transdermal yaitu sebesar 0,05 g atau 50 mg (Rasool dkk., 2010). Dosis rute oral ibuprofen yang jauh lebih besar dibandingkan dengan rute transdermal ini disebabkan karena ibuprofen menunjukkan pengikatan (99%) yang menyeluruh dengan protein plasma.

#### 2.4.2 Tween 80

Tween 80 yang dikenal dengan nama kimia polioksietilen 80 sorbitan monooleat merupakan surfaktan non ionik yang banyak digunakan sebagai *emulgator* dan *stabilizer* untuk sediaan emulsi. Tween 80 merupakan surfaktan yang hidrofilik dengan nilai HLB 15. Surfaktan ini larut dalam etanol dan air. Tween 80 memiliki rumus molekul  $C_{64}H_{124}O_{26}$  dengan bobot molekul 1.310 (Rowe dkk., 2009). Struktur kimia Tween 80 dapat dilihat dalam Gambar 2.3.

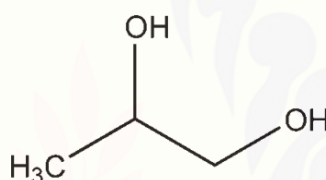


Gambar 2.3 Struktur Kimia Tween 80 (Rowe dkk., 2009)

Tween 80 memiliki karakteristik cairan kental berwarna kuning, berbau khas lemah, memiliki rasa pahit, dan berbentuk cairan berminyak pada suhu  $25^{\circ}\text{C}$ . Fungsi Tween 80 adalah sebagai *emulgator* dan *wetting agent*. Tween 80 merupakan surfaktan yang memiliki toksisitas cukup rendah, yaitu dengan  $\text{LD}_{50}$  pada tikus (oral) yaitu 25 gram/kg BB. Tween 80 stabil terhadap larutan elektrolit, asam lemah, dan basa. Reaksi inkompatibilitas seperti perubahan warna dan presipitasi, terjadi ketika Tween 80 bereaksi dengan fenol, tanin, dan tar (Rowe dkk., 2009).

### 2.4.3 Propilen Glikol

Propilen glikol memiliki nama kimia 1,2-propanadiol dengan rumus molekul ( $C_3H_8O_2$ ). Pemerian propilen glikol berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna, praktis tidak berbau, memiliki rasa manis, larut dalam eter, dapat bercampur dengan air, aseton dan kloroform. Propilen glikol memiliki kemampuan untuk melarutkan bahan obat lebih baik dibandingkan dengan gliserin. Pada formulasi sediaan farmasi propilen glikol dapat digunakan sebagai pelarut, surfaktan, pengawet, dan plasticizer (Rowe dkk., 2009). Propilen glikol sebagai kosurfaktan dalam sediaan transdermal digunakan pada konsentrasi 5-80% (Rowe dkk., 2009). Struktur kimia propilen glikol dapat dilihat dalam Gambar 2.4.

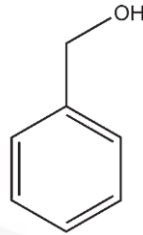


Gambar 2.4 Struktur Kimia Propilen Glikol (Rowe dkk., 2009)

Propilen glikol secara umum digunakan sebagai *penetration enhancer* memiliki dua mekanisme. Mekanisme yang pertama yaitu meningkatkan kelarutan obat sehingga dapat berdifusi menembus membran sel dan mekanisme kedua memberikan efek hidrasi pada kulit sehingga lapisan keratin pada *stratum corneum* dapat *swelling* sehingga obat yang terpenetrasi melewati kulit semakin meningkat (Williams dan Barry, 2004).

### 2.4.4 Benzil Alkohol

Benzil alkohol dapat berguna untuk pelarut, pengawet, antimikroba, dan desinfektan umumnya digunakan untuk formulasi pangan atau kosmetika. Struktur kimia benzil alkohol ditunjukkan oleh Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur Kimia Benzil Alkohol (Rowe dkk., 2009)

Benzil alkohol memiliki nama lain benzenametanol, a hidroksitoluena, fenilcarbinol, fenilmetanol, a-toluenol. Benzil alkohol memiliki rumus molekul  $C_7H_8O$  dengan berat molekul 108.14 dalton. Benzil alkohol memiliki karakteristik larutan jernih dengan titik didih  $204.78^{\circ}C$ . Benzil alkohol larut sempurna dalam klorofom, eter, dan etanol, dalam 1.5 bagian etanol 50%, dalam 24 bagian air pada suhu  $25^{\circ}C$  dan dalam 14 bagian air pada suhu  $90^{\circ}C$ . Benzil alkohol teroksidasi secara perlahan di udara menjadi benzaldehid dan asam benzoat, tidak bereaksi dengan air. Larutannya dapat disterilkan dengan filtrasi atau autoklaf. Benzil alkohol disimpan pada wadah logam atau gelas.

#### 2.4.5 *Oleum Anisi* (Minyak Adas Manis)

Anisi aetheroleum adalah minyak yang diperoleh dari *Pimpinella anisum L.* hasil dari destilasi uap buah yang matang kemudian dikeringkan, sehingga menghasilkan cairan berwarna kuning bening atau jernih, bau aromatik dan rasa manis (Calapai dkk., 2013). *Pimpinella anisum* merupakan tanaman obat tertua yang berasal dari keluarga Apiaceae. Nama lokal dari *Pimpinella anisum* adalah adas manis, anisoon, jintan manis dan yansoon. Minyak ini memiliki efek farmakologis berupa antimikroba, antikonvulsan, hepatoprotektif, antiinflamasi, bronkodilator, ekspektoran dan insektisida estrogenik serta efek klinis pada mual, konstipasi, diabetes serta obesitas. Senyawa utama pada anisi adalah *trans-anethole* dan *estragole* serta senyawa lain yang memiliki konsentrasi tinggi yaitu *(E)-methyleugenol*,  *$\alpha$ -cuparene*,  *$\alpha$ -himachalene*,  *$\beta$ -bisabolene*, *p-anisaldehyde* dan *cis-anethole* (Mohamed dan Koriem, 2015).

## 2.5 Metode Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan metode rasional yang digunakan untuk menyimpulkan dan mengevaluasi secara obyektif efek dari besaran yang kemudian akan berpengaruh terhadap kualitas produk. Desain faktorial dapat digunakan dalam penelitian di mana efek dari faktor atau kondisi yang berbeda dalam penelitian akan diketahui. Desain faktorial merupakan desain yang dipilih untuk mendeterminasi efek-efek secara simultan dan interaksi antar efek tersebut. Metode desain faktorial digunakan untuk mengetahui efek dari beberapa faktor atau suatu kondisi dalam hasil suatu penelitian. Desain faktorial menggunakan persamaan regresi berupa teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas (Bolton dan Bon, 2004).

Ada dua jenis dari desain faktorial, yaitu *simple factorial design* dan *complex factorial design*. *Simple factorial design* atau desain faktorial menggunakan dua faktor sedangkan *complex factorial design* sering disebut sebagai desain faktorial menggunakan multifaktor (Bolton dan Bon, 2004). Persamaan umum dari desain faktorial yang menggunakan dua faktor adalah sebagai berikut:

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$$

Y	= efek respon yang diamati
$b_0$	= hasil rata – rata dari seluruh percobaan
$b_1, b_2, b_{12}$	= koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan
$X_A$	= <i>level</i> bagian A
$X_B$	= <i>level</i> bagian B

Terdapat beberapa istilah dalam desain faktorial di antaranya adalah faktor, *level*, efek, interaksi. Faktor merupakan variabel yang ditentukan yang mampu memberikan pengaruh pada efek. *Level* adalah besaran dari faktor, yaitu terdapat *level* tinggi dan *level* rendah. Efek adalah respon yang berubah dikarenakan adanya perbedaan *level* dari faktor. Interaksi adalah suatu respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bolton dan Bon,

2004). Desain faktorial dengan dua *level* dan dua faktor maka diperlukan empat percobaan ( $2^n = 4$ , yaitu 2 menunjukkan *level* dan n menunjukkan banyak faktor). Penamaan formula untuk jumlah percobaan = 4 adalah formula (1) penamaan untuk percobaan I, formula A penamaan untuk percobaan II, formula B penamaan untuk percobaan III, dan formula AB penamaan untuk formula IV. Rancangan percobaan desain faktorial dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Rancangan desain factorial menggunakan dua *level* dan dua faktor

Formula	A (faktor I)	B (faktor II)
1	-	-
A	+	-
B	-	+
AB	+	+

(-) = *level* rendah  
 (+) = *level* tinggi  
 Formula (1) = faktor I *level* rendah dan faktor II *level* rendah  
 Formula A = faktor I *level* tinggi dan faktor II *level* rendah  
 Formula B = faktor I *level* rendah dan faktor II *level* tinggi  
 Formula AB = faktor I *level* tinggi dan faktor II *level* tinggi

Jumlah percobaan dalam desain faktorial adalah  $2^n$ , di mana 2 menunjukkan *level* dan n menunjukkan jumlah faktor. Langkah untuk percobaan faktorial terdiri dari kombinasi semua *level* dari faktor. Langkah untuk percobaan faktorial terdiri dari kombinasi semua *level* dari faktor. Metode desain faktorial memiliki keuntungan sebagai berikut:

- a. Dapat menghemat biaya dibandingkan melakukan penelitian tunggal untuk mendapat tingkat ketelitian yang sama.
- b. Dapat menentukan efek utama dari dua faktor dengan hanya satu penelitian tunggal.
- c. Desain faktorial memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama jika tidak ada interaksi, jika terdapat interaksi desain faktorial dapat menentukan interaksi dari beberapa faktor yang digunakan yang umumnya tidak bisa didapatkan pada satu penelitian tunggal.

- d. Hasil kesimpulan dari penelitian dapat digunakan dalam berbagai kondisi.
- e. Metode ini memiliki efisiensi yang maksimum untuk memperkirakan efek yang dominan dalam menentukan respon. Metode desain faktorial memungkinkan untuk mengidentifikasi efek masing-masing faktor, maupun efek interaksi antar faktor (Bolton dan Bon, 2004; Kothari, 2004).





## BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian yang dilakukan secara eksperimental laboratorik. Penelitian ini menggunakan metode desain faktorial untuk memperoleh suatu data ilmiah mengenai pengaruh jumlah surfaktan dan kosurfaktan dalam sediaan nanoemulsi ibuprofen beserta interaksinya sehingga diperoleh formula optimum nanoemulsi ibuprofen yang memiliki karakteristik yang terbaik.

### 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Sediaan Likuida dan Semisolida bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember. Waktu pelaksanaan penelitian dilakukan pada bulan Mei 2019 sampai dengan Juni 2019.

### 3.3 Rancangan Penelitian

Formula nanoemulsi terdiri dari bahan aktif ibuprofen, fase minyak berupa minyak adas manis, surfaktan berupa Tween 80 dan kosurfaktan yaitu propilen glikol, serta akuades. Penelitian ini menggunakan metode desain faktorial dengan dua faktor dan dua *level*. Faktor pada penelitian ini yaitu jumlah surfaktan dan kosurfaktan (Tween 80 dan propilen glikol). Respon pada penelitian ini adalah pH, transmitan, viskositas, pergeseran pH, pergeseran transmitan, dan pergeseran viskositas nanoemulsi ibuprofen. Penelitian ini akan dilakukan dengan tahapan sebagai berikut: (1) penentuan formula nanoemulsi ibuprofen dengan perbedaan jumlah surfaktan dan kosurfaktan, (2) pembuatan sediaan nanoemulsi ibuprofen, (3) evaluasi sediaan nanoemulsi ibuprofen, (4) penentuan formula optimum sediaan nanoemulsi ibuprofen dengan metode desain faktorial menggunakan aplikasi *Design Expert 11*, (5) pembuatan formula optimum nanoemulsi ibuprofen

dan dilakukan verifikasi, (6) pengujian karakteristik formula optimum nanoemulsi ibuprofen, (7) pengolahan data dan penulisan laporan.

### 3.4 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.4.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *magnetic heater stirrer*, Spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), *PSA (Particle Size Analyzer) SZ-100*, viskotester (*Oswald*), pH meter, neraca analitik (*Adventure Ohaus*), piknometer, alat-alat gelas, dan *hotplate*.

#### 3.4.2 Bahan Penelitian

Penelitian ini menggunakan bahan obat ibuprofen (PT. Megasetia), Tween 80 (PT. Bratachem), propilen glikol (PT. Bratachem), oleum anisi (PT. Bratachem), benzil alkohol (CV Makmur Sejati), dan akuades (CV Makmur Sejati).

### 3.5 Variabel Penelitian

- a. Variabel bebas : Jumlah surfaktan tween 80 dan kosurfaktan propilen glikol.
- b. Variabel terkontrol : Jumlah ibuprofen, benzil alkohol, minyak adas manis, akuades, kecepatan pengadukan, dan lama waktu pengadukan.
- c. Variabel terikat : Respon dari sediaan nanoemulsi ibuprofen yaitu nilai pH, transmitan, viskositas, pergeseran pH, pergeseran transmitan, dan pergeseran viskositas.

### 3.6 Prosedur Penelitian

#### 3.6.1 Rancangan Desain Faktorial

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial dimana memiliki dua faktor dengan dua *level*. Berikut ini merupakan rancangan desain faktorial yang dilakukan pada penelitian ini ditunjukkan pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Rancangan Formulasi Menggunakan Metode Desain Faktorial

<b>Formula</b>	<b>Faktor A</b>	<b>Faktor B</b>
<b>(1)</b>	-1	-1
<b>A</b>	+1	-1
<b>B</b>	-1	+1
<b>AB</b>	+1	+1

Keterangan : Faktor A (Jumlah Surfaktan); Faktor B (Jumlah kosurfaktan); +1 (*Level* tinggi); -1 (*Level* rendah)

*Level* rendah dan tinggi dari faktor jumlah surfaktan dan kosurfaktan ditentukan melalui percobaan pendahuluan dan hasil orientasi sehingga didapatkan formula optimum dengan nilai terendah dan tertinggi yang mampu membentuk sediaan nanoemulsi. *Level* rendah dan *level* tinggi dari faktor konsentrasi mengacu pada penelitian sebelumnya yang melakukan optimasi formula sediaan topikal hidrogel berbasis mikroemulsi ibuprofen (Chen dkk., 2006).

Rancangan desain faktorial dengan *level* rendah dan tinggi dari faktor jumlah surfaktan dan jumlah kosurfaktan ditunjukkan pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 *Level* Rendah dan Tinggi Respon pada Desain Faktorial

<b>Faktor</b>	<b><i>Level</i> rendah (-1)</b>	<b><i>Level</i> tinggi (+1)</b>
<b>Jumlah komposisi surfaktan</b>	2,25 ml	3 ml
<b>Jumlah komposisi kosurfaktan</b>	1,0 ml	2,0 ml

### 3.6.2 Formula Nanoemulsi Ibuprofen

Penelitian ini diawali dengan penyusunan rancangan formula nanoemulsi ibuprofen untuk mendapatkan sediaan nanoemulsi optimum yang stabil. Disusun sebanyak empat formula sehingga menghasilkan jumlah sediaan yang berbeda-beda. Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah Tween 80 dan propilen glikol. Jenis dan jumlah bahan yang digunakan ditunjukkan pada Tabel 3.3.

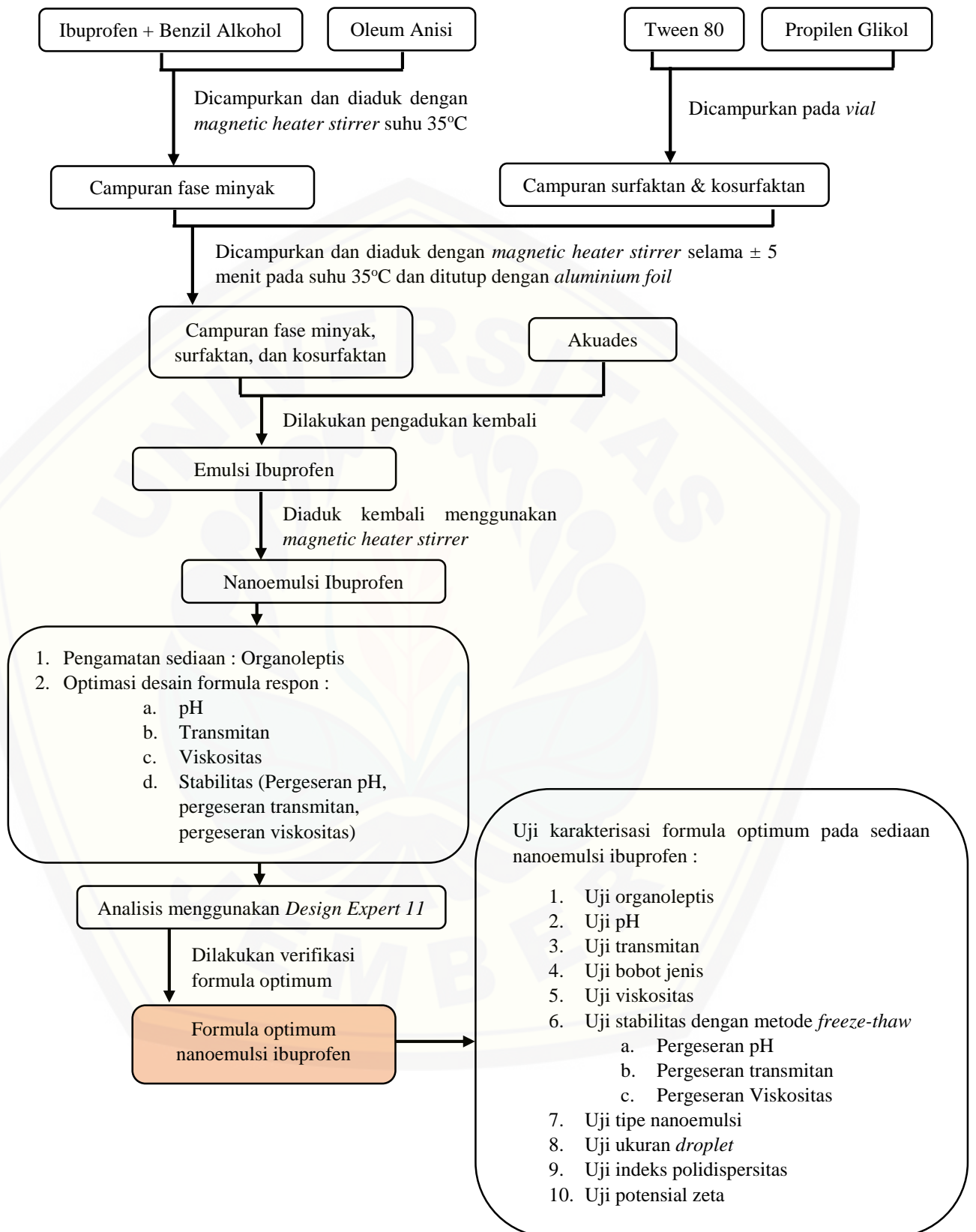
Tabel 3.3 Formula Nanoemulsi Ibuprofen

Nama Bahan	Fungsi Bahan	Formula Nanoemulsi Ibuprofen (Volume)			
		1	A	B	AB
<b>Ibuprofen</b>	Bahan aktif	0,05 g	0,05 g	0,05 g	0,05 g
<b>Benzil Alkohol</b>	Kosolven	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
<b>Oleum Anisi</b>	Fase minyak	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
<b>Tween 80</b>	Surfaktan	2,25 mL	3 mL	2,25 mL	3 mL
<b>Propilen Glikol</b>	Kosurfaktan	1 mL	1 mL	2 mL	2 mL
<b>Akuades</b>	Fase air	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL

Percobaan pendahuluan telah dilakukan untuk mendapatkan formula yang dapat membentuk sediaan nanoemulsi ibuprofen. Menurut Salim dkk., (2011) penggunaan Tween 80 sebagai surfaktan adalah dalam rentang 20-35% mampu menghasilkan sediaan nanoemulsi dengan ukuran *droplet* <1000 nm. Konsentrasi propilen glikol sebagai kosurfaktan pada penggunaan topikal ialah 5-80% (Rowe dkk., 2009). Formulasi propilen glikol sebagai kosurfaktan didapatkan dari hasil orientasi dengan rentang konsentrasi 12-25% (1-2 mL) (Rowe dkk., 2009).

### 3.6.3 Preparasi Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen

Sejumlah tertentu ibuprofen ditimbang kemudian dilarutkan ke dalam beberapa jenis minyak, dan didapatkan kondisi yang hampir jernih pada *oleum anisi*. Benzil alkohol kemudian ditambahkan untuk meningkatkan kelarutan, lalu diaduk menggunakan *magnetic heater stirrer* pada suhu 35<sup>0</sup>C hingga ibuprofen terlarut sempurna dan menjadi fase minyak yang jernih. Sejumlah Tween 80 dan propilen glikol dicampurkan sesuai di atas untuk membentuk suatu fase air dengan bantuan batang pengaduk. Campuran fase minyak tersebut dimasukkan secara sedikit demi sedikit ke dalam campuran surfaktan dan kosurfaktan kemudian diaduk menggunakan *magnetic heater stirrer* dengan suhu 35<sup>0</sup>C dan ditambahkan akuades sedikit demi sedikit ke dalam campuran sampai didapatkan larutan yang jernih berwarna putih jernih. Setelah itu diaduk kembali emulsi menggunakan *magnetic heater stirrer* dengan suhu 35<sup>0</sup>C hingga didapatkan nanoemulsi ibuprofen yang jernih. Terdapat empat rancangan formula nanoemulsi ibuprofen yang akan diformulasi pada penelitian ini. Tahapan pembuatan sediaan nanoemulsi ibuprofen dijelaskan dalam Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Alur kerja penelitian nanoemulsi ibuprofen

### 3.7 Evaluasi Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen

#### 3.7.1 Pengamatan Organoleptis

Pengamatan dilakukan dengan cara mengamati bau, warna, dan kejernihan sediaan (Jufri dkk., 2006). Pengujian kejernihan dapat dilakukan dibawah cahaya terdifusi, tegak lurus kearah bawah tabung reaksi alas datar. Keempat formula dibandingkan dengan menggunakan latar belakang hitam (Depkes RI, 1995).

#### 3.7.2 Pengujian pH

Nanoemulsi ibuprofen yang telah dibuat diuji dengan menggunakan pH meter. Pengujian pH dilakukan dengan cara meletakkan sampel dalam *vial*. Selanjutnya elektroda pH meter dicelupkan ke dalam *vial* dengan replikasi sebanyak 3 kali. Nilai pH sediaan ditunjukkan dari pH meter digital (Saleem dan Bala, 2010).

#### 3.7.3 Pengujian Transmittan

Pengujian transmittan sediaan nanoemulsi dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 650 nm. Ketika nilai transmittannya mendekati 100% maka dapat dikatakan bahwa nanoemulsi mempunyai kejernihan yang baik (Yuliani dkk., 2016).

#### 3.7.4 Pengujian Viskositas

Pengukuran viskositas nanoemulsi ibuprofen dilakukan dengan menggunakan viskometer kapiler/ *Oswald* pada suhu ruang (25°C). pengujian ini dilakukan pada masing – masing formula sediaan sebanyak 3 kali replikasi, kemudian hasil viskositas dihitung menggunakan persamaan 3.1 (Apriani dkk., 2013).

$$\frac{\eta_1}{\eta_2} = \frac{t_1 \cdot \rho_1}{t_2 \cdot \rho_2} \dots \dots (3.1)$$

Keterangan :

$t_1$  : waktu alir sediaan

$\rho_2$  : massa jenis akuades

$t_2$  : waktu alir akuades

$\eta_1$  : viskositas sediaan

$\rho_1$  : massa jenis sediaan

$\eta_2$  : viskositas akuades (pembanding)

### 3.7.5 Uji Stabilitas dengan Metode *Freeze-thaw*

Uji stabilitas ini dilakukan dengan menempatkan sediaan di kondisi yang berbeda suhunya (Utami, 2012). Sediaan nanoemulsi dikatakan stabil apabila dapat mempertahankan sifat fisiknya selama penyimpanan. Uji stabilitas fisik dilakukan dengan menggunakan metode *freeze thaw* sebanyak 3 siklus. Masing-masing formula nanoemulsi disimpan pada suhu  $-10^{\circ}\text{C}$  dan  $30^{\circ}\text{C}$  selama 24 jam sebanyak 3 siklus. Nanoemulsi yang telah melewati *freeze-thaw cycle* diamati organoleptis, terjadinya pemisahan fase, dan dibandingkan nilai pH, transmitan, dan viskositas antara sebelum dan setelah uji stabilitas (Huynh-Ba, 2009).

#### a. Pergeseran pH

Nilai pergeseran pH diperoleh dengan cara membandingkan pH nanoemulsi ibuprofen antara sebelum dan setelah uji stabilitas. Hasil pengujian dikatakan baik dan stabil jika nilai pergeseran pH nanoemulsi ibuprofen kecil. Sebaliknya jika nilai pergeseran pH nanoemulsi ibuprofen besar maka sediaan dinyatakan kurang stabil terhadap penyimpanan terutama dengan pengaruh suhu.

#### b. Pergeseran transmitan

Nilai pergeseran transmitan diperoleh dengan cara membandingkan transmitan nanoemulsi ibuprofen antara sebelum dan setelah uji stabilitas. Hasil pengujian dikatakan baik dan stabil jika nilai pergeseran transmitan nanoemulsi ibuprofen kecil, sedangkan nanoemulsi ibuprofen dikatakan kurang stabil terhadap penyimpanan jika nilai pergeseran transmitannya besar.

#### c. Pergeseran viskositas

Nilai pergeseran viskositas diperoleh dengan cara membandingkan viskositas nanoemulsi ibuprofen antara sebelum dan setelah uji stabilitas. Hasil pengujian dikatakan baik dan stabil jika nilai pergeseran viskositas nanoemulsi ibuprofen kecil. Sebaliknya jika nilai pergeseran viskositas nanoemulsi ibuprofen besar maka sediaan dinyatakan kurang stabil terhadap penyimpanan terutama dengan pengaruh suhu.

### 3.7.6 Penentuan Formula Optimum

Analisis data menggunakan metode desain faktorial untuk memperoleh formula optimum sediaan nanoemulsi ibuprofen. Nilai respon dari pengujian pH, % transmittan, dan efisiensi pengebakan pada sediaan nanoemulsi ibuprofen dianalisis menggunakan aplikasi *Design Expert* 11. Analisis dengan aplikasi tersebut akan menghasilkan persamaan desain faktorial 3.3 seperti beriku:

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_A X_B \dots \dots (3.3)$$

Berdasarkan persamaan umum tersebut maka dapat diketahui  $b_1$ ,  $b_2$ , dan  $b_{12}$  sehingga dapat diperoleh efek faktor terhadap respon serta efek kombinasi faktor terhadap respon. Hasil perhitungan digunakan untuk memperoleh *contour plot* untuk keempat respon dengan menggunakan software *Design Expert* 11.

### 3.7.7 Verifikasi Formula Optimum

Verifikasi formula optimum dilakukan dengan cara mempreparasi formula optimum dengan replikasi 3 kali. Nilai pH, transmittan, viskositas, pergeseran pH, pergeseran transmittan, dan pergeseran viskositas dievaluasi untuk mendapatkan nilai respon observatif. Respon prediktif dari desain faktorial kemudian dibandingkan secara statistik dengan respon observatif menggunakan uji-t (*one sample t-test*) dengan taraf kepercayaan 95%. Data dikatakan tidak berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya  $>0,05\%$  dan sebaliknya, data dikatakan berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya  $<0,05\%$  (Aufiya dkk., 2012; Rinaldy, 2018).

## 3.8 Karakterisasi Sediaan Nanoemulsi Ibuprofen

### 3.8.1 Analisis Tipe Nanoemulsi

Pemeriksaan tipe nanoemulsi dapat dilakukan dengan menambahkan zat warna metilen blue pada permukaan sediaan di atas kaca objek dan diamati dibawah mikroskop optik. Jika sediaan nanoemulsi merupakan tipe minyak dalam air maka metilen blue akan melarut di dalamnya serta berdifusi merata ke seluruh bagian air, sedangkan jika sediaan merupakan tipe air dalam minyak maka partikel – partikel metilen blue akan bergerombol di permukaan. Tahap terakhir dilakukan



pengamatan menggunakan mikroskop untuk mengetahui kelarutan metilen blue pada sediaan nanoemulsi.

### 3.8.2 Penentuan Bobot Jenis

Bobot jenis diukur dengan menggunakan piknometer pada suhu 25°C. Piknometer yang bersih dan kering ditimbang (A g). Selanjutnya diisi dengan air sampai penuh dan timbang (A1 g). Air dikelurakan dari piknometer kemudian dibersihkan. Sediaan nanoemulsi diisikan dengan piknometer sampai penuh dan timbang (A2 g). Bobot jenis sediaan dapat diukur dengan perhitungan berikut (Depkes RI, 1995) :

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{A2-A}{A1-A} = \dots \text{g/ml} \quad (3.2)$$

### 3.8.3 Penentuan Ukuran *Droplet*

Ukuran *droplet* sediaan nanoemulsi ditentukan dengan menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) dengan tipe *dynamic light scattering*. Sediaan nanoemulsi diambil sebanyak 10 mL kemudian dimasukkan ke dalam kuvet yang bersih. Kuvet dimasukkan ke dalam *sample holder* dan dilakukan analisis oleh instrumen. Kemudian sampel yang berada dalam kuvet diterangi menggunakan laser dan hamburan cahaya dinamisnya diukur dalam 25°C pada sudut 90°. Pengukuran berlangsung hingga layar monitor memperlihatkan adanya grafik hubungan antara diameter globul (nm) dengan frekuensi % (Yuliani dkk., 2016).

### 3.8.4 Indeks Polidispersitas

Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) SZ-100. Pengukuran distribusi ukuran globul dengan memilih *alignment* dan *measuring offsets* untuk menyiapkan dan mengatur detektor, *measuring background* untuk menyiapkan dan mengatur *background*, serta *measuring loading* digunakan untuk mengukur sampel. Distribusi ukuran *droplet* dinyatakan dalam indeks polidispersitas yang dikategorikan menjadi dua, yaitu monodispersi (unimodal) dan polidispersi (biomodal). Nilai indeks polidispersitas yang memenuhi rentang monodispersi adalah rentang 0,01-0,7, sedangkan pada nilai indeks polidispersitas yang masuk dalam kategori polidispersitas adalah >0,7 (Nidhin dkk., 2008).

### 3.8.5 Potensial Zeta

Pengujian potensial zeta adalah pengukuran besarnya gaya tolak menolak antar partikel, gaya tolak-menolak inilah yang akan mencegah terjadinya agregasi partikel. Potensial zeta adalah karakteristik yang menunjukkan sifat dispersi nanoemulsi. Potensial zeta merupakan parameter yang digunakan untuk menentukan stabilitas nanoemulsi (Horiba Instrument Catalog, 2012). Potensial zeta nanoemulsi didapat menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*). Sistem *disperse* dikatakan stabil jika memiliki nilai potensial zeta lebih besar dari +30 mV atau lebih kecil dari -30 mV (Mardiyati dkk., 2012).



**DAFTAR PUSTAKA**

- Adeyeye, C. M. dan J. C. Price. 1997. Chemical, dissolution stability and microscopic evaluation of suspensions of ibuprofen and sustained release ibuprofen-wax microspheres. *Journal of Microencapsulation*. 14(3):357–377.
- Aggarwal, G., B. Dhawan, dan S. Harikumar. 2014. Enhanced transdermal permeability of piroxicam through novel nanoemulgel formulation. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 4(2):65.
- Allen, L. V. 2002. *The Art Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*. Washington D.C.: American Pharmaceutical Association.
- Alvarez, C., I. Nunez, J. J. Torrado, J. Gordon, H. Potthast, dan A. G. Arieta. 2010. Investigation on the possibility of biowaivers for ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Science*. 6(100):2343–2349.
- Amrutkar, C., K. Salunkhe, dan S. Chaudhari. 2014. Study on self nano emulsifying drug delivery system of poorly water soluble drug rosuvastatin calcium. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 3(4):2137–2151.
- Anderson, P. O., J. E. Knoben, dan W. G. Troutman. 2002. *Handbook of Clinical Drug Data*. Edisi 10. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Anggraeni, Y. 2012. Pengaruh etanol dan asam oleat terhadap penetrasi transdermal nanoemulsi glukosamin secara in vitro menggunakan sel difusi franz. *Skripsi : Universitas Indonesia*
- Ansel, H. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi 6. Jakarta: UI Press.
- Apriani, D., Y. Darvina, dan Gusnadi. 2013. Studi tentang nilai viskositas madu hutan dari beberapa daerah di sumatera barat untuk mengetahui kualitas madu. *Pillar of Physics*. 2:91–98.
- Arellano, A., S. Santoyo, C. Martín, dan P. Ygartua. 1999. Influence of propylene glycol and isopropyl myristate on the in vitro percutaneous penetration of diclofenac sodium from carbopol gels. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 7(2):129–135.
- Aufiya, D., S. Pramono, dan Mufrod. 2012. Optimasi formula tablet hisap ekstrak rimpang lengkuas (*alpinia galanga* (L.) stuntz) dengan kombinasi bahan pemanis manitol dan sukrosa menggunakan metode simplex lattice design.

*Traditional Medicine Journal*. 17(3)

- Azeem, A., M. Rizwan, F. J. Ahmad, Z. Iqbal, R. K. Khar, M. Aqil, dan S. Talegaonkar. 2009. Brief / technical note nanoemulsion components screening and selection : a technical note. *American Association of Pharmaceutical Scientist PharmSciTech*. 10(1):69–76.
- Benson, H. dan A. Watkinson. 2012. *Transdermal and Topical Drug Delivery Principles and Practice*. New Jersey: A John Wiley & Sons, Inc.
- Bhatt, P. dan S. Madhav. 2011. A detailed review on nanoemulsion drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Science Research*. (10):2482–2489.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2004. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications*. Edisi 4. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Borhade, V., S. Pathak, S. Sharma, dan V. Patravale. 2012. Evaluation, clotrimazole nanoemulsion for malaria chemotherapy part i: preformulation studies, formulation design and physicochemical evaluation. *International Journal of Pharmaceutical*. 431(1–2):138–148.
- Calapai, G., M. Delbò, dan V. Silano. 2013. Assessment report on pimpinella anisum l. fructus and pimpinella anisum l. aetheroleum liquid dosage forms or as a herbal tea for oral use. *European Medicines Agency*. 44:1–25.
- Chen, H., X. Chang, D. Du, J. Li, H. Xu, dan X. Yang. 2006. Microemulsion-based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 315(1–2):52–58.
- Cho, Y. H., S. Kim, E. K. Bae, C. K. Mok, dan J. Park. 2008. Formulation of a cosurfactant-free o/w microemulsion using nonionic surfactant mixtures. *Journal of Food Science*. 73(3):115–121.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Devarajan, V. dan Ravichandran V. 2011. Nanoemulsions: as modified drug delivery tool. *International Journal of Comprehensive Pharmacy*. 4(1):1–6.
- Garzon, C. L. dan F. Martinez. 2004. Temperature dependence of solubility for ibuprofen in some organic and aqueous solvents. *Journal of Solution*

- Chemistry*. 33(11):1379–1395.
- Garzón, L. C. dan F. Martínez. 2004. Temperature dependence of solubility for ibuprofen in some organic and aqueous solvents. *Journal of Solution Chemistry*. 33(11):1379–1395.
- Gupta, P. K., J. K. Pandit, A. Kumar, P. Swaroop, dan S. Gupta. 2010. Pharmaceutical nanotechnology novel nanoemulsion - high energy emulsification preparation, evaluation and application. *Pharma Research*. 3(1):117–123.
- Horiba Instrument Catalog. 2012. *A Guidebook To Particle Size Analysis*. USA: Horiba Instrument Inc. *Horiba Instrument Catalogue*.
- Huynh-Ba, K. 2009. *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development*. New York: Springer.
- Islamiaty, R. R., E. Halimah, F. Farmasi, U. Padjadjaran, S. Gamma, dan S. Beta. 2018. *Farmaka farmaka*. 16:222–230.
- Istiyam, P. 2017. Optimasi tween 80 dan lesitin dalam nanoemulsi minyak adas (*oleum foeniculi*) sebagai antioksidan. *Skripsi : Universitas Jember*
- Jaiswal, M., R. Dudhe, dan P. K. Sharma. 2015. Nanoemulsion : an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech*. 5(2):123–127.
- Jorge, L. L., C. C. Feres, dan V. E. P. Teles. 2011. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *Journal of Pain Research*. 4:11–24.
- Jufri, M., E. Anwar, dan P. M. Utami. 2006. Uji stabilitas sediaan mikroemulsi menggunakan hidrolisat pati (de 35-40) sebagai stabilizer. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. 3(1):8–21.
- Junqueira, L. C., J. Carneiro, dan R. O. Kelley. 1997. *Histologi Dasar*. Edisi 8. Jakarta: EGC.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi 5. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kesarwani, A., A. K. Yadav, S. Singh, H. Gautam, H. N. Singh, A. Sharma, dan C. Yadav. 2013. Theoretical aspects of transdermal drug delivery system. *Bulletin Pharmaceutical Research*. 3(2):78–89.
- Kothari, C. R. 2004. *Research Methodology: Methods & Techniques*. Edisi 2. New

Delhi: New Age International.

- Kute, S. B. dan R. B. Saudagar. 2013. Emulsified gel a novel approach for delivery of hydrophobic drugs: an overview. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. 3(4):368–376.
- Lachman, L., H. A. Lieberman, dan J. L. Kaing. 1994. *Teori Dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi 1. Jakarta: UI Press.
- Mardliyati, E., S. E. Muttaqien, D. R. Setyawati, dan I. Rosidah. 2012. Preparasi dan aplikasi nanopartikel kitosan sebagai sistem penghantaran insulin secara oral. *Pusat Teknologi Farmasi Dan Medika BPPT*. 25–30.
- Martin, A., J. Swarbrick, dan A. Commarata. 1993. *Farmasi Fisik*. Edisi 3. Jakarta: UI Press.
- McClements, D. J. 2012. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. *Soft Matter*. 8(6):1719–1729.
- Moffat, A. C., M. D. Osselton, dan B. Widdop. 2004. *Clarke's Analysis of Drug and Poisons*. Edisi 3. London: Pharmaceutical Press.
- Mohamed, K. dan M. Koriem. 2015. Approach to pharmacological and clinical from applications of anisi aetheroleum. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 5(1):60–67.
- Mohanraj, V. J. dan Y. Chen. 2006. Nanoparticles - a review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 5(1):561–573.
- Muzaffar, Faizi, U. K. Singh, dan L. Chauhan. 2013. Review on microemulsion as futuristic drug delivery. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5(3):39–53.
- Muzaffar, F., U. K. Singh, dan L. Chauhan. 2013. Review on microemulsions as futuristic drug delivery. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5(3):39–59.
- Nidhin, M., R. Indumathy, K. J. Sreeram, dan B. U. Nair. 2008. Synthesis of iron oxide nanoparticles of narrow size distribution on polysaccharide templates. *Bulletin of Materials Science*. 31(1):93–96.
- Panjaitan, R., S. Ni'mah, R. Romdhonah, dan L. Annisa. 2015. Pemanfaatan minyak biji labu kuning (*cucurbita moschata* durch) menjadi sediaan

- nanoemulsi topikal sebagai agen pengembangan cosmetical anti aging. *Khazanah: Jurnal Mahasiswa*. 7(2)
- Pekka, S. dan K. Bernard. 2004. *Knight's Forensic Pathology*. Great Britain.
- Putri, D. R. P. 2009. Pengaruh propilen glikol terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan peningkatan penetrasi piroksikam dalam sediaan emulgel hpmc 4000. *Skripsi : Universitas Airlangga*
- Rahmawanty, D., E. Anwar, dan A. Bahtiar. 2014. Formulasi gel menggunakan serbuk daging ikan haruan (*channa striatus*) sebagai penyembuh. *Media Farmasi*. 11(1):29–40.
- Rainsford, K. D. 2009. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 17(6):275–342.
- Rasool, B. K. A., E. F. Abu-Gharbieh, S. A. Fahmy, H. S. Saad, dan S. A. Khan. 2010. Development and evaluation of ibuprofen transdermal gel formulations. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 9(4):355–363.
- Rastologi, V. dan Y. Pragma. 2012. Transdermal drug delivery system: an overview. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 3(3):451–457.
- Raymond C R, Paul J S, M. E. Q. 2009. Cellulose, microcrystalline. in: handbook of pharmaceutical excipients. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition*. 129–553.
- Relinasari, N. P. 2015. Formulasi sediaan nanoemulsi minyak biji wijen (*sesamum indicum* L.) dengan kombinasi surfaktan tween 80 dan lesitin serta uji aktivitas antioksidan dengan metode dpph. *Skripsi : Universitas Islam Indonesia*
- Reza, H. 2011. Nanoemulsion as a novel transdermal drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2(8):1938–1946.
- Rinaldy, R. 2018. Optimasi formula emulsi kombinasi minyak zaitun dan ekstrak buah alpukat menggunakan metode factorial design. *Skripsi : Universitas Muhammadiyah Surakarta*
- Rosada, D. S. 2016. Pengaruh tween 20, span 80, vco dan propilen glikol dalam formulasi hair tonic nanoemulsi ekstrak daun mangkokan (*polyscias scutellaria*) dan daun teh (*camellia sinensis*). *Doctoral Dissertation :*

*Universitas Muhammadiyah Purwokerto*

- Rosen, M. J. dan J. T. Kunjappu. 2012. *Surfactants and Interfacial Phenomena*. Edisi 4. New Jersey: John Wiley & Song, Inc.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi 6. Washington, USA: Pharmaceutical Press.
- Saleem, M. A. dan S. Bala. 2010. Formulation and evaluation of meloxicam solid dispersion incorporated topical gels. *International Journal Pharma and Bio Science*. 1(3)
- Salim, N., M. Basri, M. Basyaruddin, A. Rahman, D. K. Abdullah, H. Basri, dan A. Bakar. 2011. Phase behaviour, formation and characterization of palm-based esters nanoemulsion formulation containing ibuprofen. *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*. 2(4):2–5.
- Saputra, D. 2012. Perbedaan penggunaan gliserin, propilen glikol, dan madu sebagai bahan humektan terhadap sifat fisis sediaan bath gel ekstrak buah alpukat (*persea americana mill.*). *Skripsi : Universitas Sebelas Maret*
- Schwarz, J. C., V. Klang, M. Hoppel, D. Mahrhauser, dan C. Valenta. 2012. Natural microemulsions: formulation design and skin interaction. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 81(3):557–562.
- Shah, P., D. Bhalodia, dan P. Shelat. 2010. Nanoemulsion : a pharmaceutical review. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 1(1):24–32.
- Singh, Y., J. G. Meher, dan K. Raval. 2017. Nanoemulsion : concepts, development, and application delivery. *Journal of Controlled Release*. (252):28–49.
- Solans, C., P. Izquierdo, J. Nolla, N. Azemar, dan M. J. Garcia-Celma. 2005. Nanoemulsion. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*. 10(3–4):102–110.
- Stephanie. 2015. Pengaruh variasi fase minyak virgin coconut oil dan medium chain triglyserides terhadap stabilitas fisik nanoemulsi minyak biji delima dengan kombinasi surfaktan tween 80 dan kosurfaktan peg 400. *Skripsi : Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta*
- Stoelting, R. K. dan S. C. Hillier. 2006. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*. Edisi 4. Philadelphia: Lipincott William & Wilkins.



- Sugiyono. 2016. *Metode Penelitian Pendidikan: Pendekatan Kuantitatif, Kualitatif, Dan R&D*. Bandung: Alfabeta.
- Tamala, Y. K. 2016. Pengaruh tween 80, propilenglikol dan vco dalam formulasi hair tonic nanoemulsi ekstrak daun mangkokan (*polyscias scutellaria*) dan daun teh (*camellia sinensis*). *Skripsi : Universitas Brawijaya*
- Tranggono, R. Iswari, dan F. Latifah. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta: PT Gramedia.
- Trevor, A. J. dan B. G. Katzung. 2005. *Katzung & Trevors Pharmacology Examination & Board Review*. Boston: McGraw Hill.
- Umesh, M., S. Naveen, C. Amit, dan D. C. Bhatt. 2012. Physical properties and dissolution behaviour of meloxicam / poloxamer solid dispersions prepared by hot melt. *International Journal of Research in Pharmacy and Science*. 2(2):64–74.
- Utami, S. S. 2012. Formulasi dan uji penetrasi in vitro nanoemulsi, nanoemulsi gel, dan gel kurkumin. *Skripsi : Universitas Indonesia*
- Walters, K. A., Roberts, dan Michael. 2002. *Dermatological and Transdermal Formulations*. USA: Marcel Dekker, Inc. *Basic Mathematical Principles in Skin Permeation*.
- Williams, A. C. dan B. W. Barry. 2004. Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Review*. 56(5):603–618.
- Yuliani, S. H. 2005. Formulasi gel repelan minyak atsiri tanaman akar wangi (*vetivera zizanioidesi* ( l ) nogh ): optimasi komposisi carbopol 3 %. b / v .– propilenglikol. *Majalah Farmasi Indonesia*. 16(4):197–203.
- Yuliani, S. H., M. Hartini, Stephanie, B. Pudyastuti, dan E. P. Istyastono. 2016. Perbandingan stabilitas fisis sediaan nanoemulsi minyak biji delima dengan fase minyak long-chain triglyceride dan medium-chain triglyceride. *Traditional Medicine Journal*. 21(2):93–98.

## LAMPIRAN

## Lampiran A. Hasil Pengukuran pH Nanoemulsi Ibuprofen

## A1. pH Nanoemulsi Ibuprofen Sebelum Uji Stabilitas

Formula	Replikasi Sediaan	pH
1	R1	5,18
	R2	5,19
	R3	5,21
A	R1	5,31
	R2	5,31
	R3	5,34
B	R1	5,25
	R2	5,28
	R3	5,30
AB	R1	5,31
	R2	5,33
	R3	5,35

## A2. pH Nanoemulsi Ibuprofen Setelah Uji Stabilitas

Formula	Replikasi Sediaan	pH
1	R1	5,11
	R2	5,13
	R3	5,11
A	R1	5,23
	R2	5,25
	R3	5,26
B	R1	5,12

	<b>R2</b>	5,15
	<b>R3</b>	5,16
	<b>R1</b>	5,27
<b>AB</b>	<b>R2</b>	5,30
	<b>R3</b>	5,31

### Lampiran B. Hasil Pengukuran Transmitan Nanoemulsi Ibuprofen

#### B1. Transmitan Nanoemulsi Ibuprofen Sebelum Uji Stabilitas

<b>Formula</b>	<b>Replikasi Sediaan</b>	<b>Transmitan (%)</b>
<b>1</b>	<b>R1</b>	99,641
	<b>R2</b>	99,663
	<b>R3</b>	99,675
<b>A</b>	<b>R1</b>	99,784
	<b>R2</b>	99,790
	<b>R3</b>	99,802
<b>B</b>	<b>R1</b>	99,379
	<b>R2</b>	99,381
	<b>R3</b>	99,385
<b>AB</b>	<b>R1</b>	99,815
	<b>R2</b>	99,824
	<b>R3</b>	99,829

#### B2. Transmitan Nanoemulsi Ibuprofen Setelah Uji Stabilitas

<b>Formula</b>	<b>Replikasi Sediaan</b>	<b>Transmitan (%)</b>
<b>1</b>	<b>R1</b>	98,376
	<b>R2</b>	98,412
	<b>R3</b>	98,476

<b>A</b>	<b>R1</b>	98,494
	<b>R2</b>	98,497
	<b>R3</b>	98,502
<b>B</b>	<b>R1</b>	98,083
	<b>R2</b>	98,083
	<b>R3</b>	98,197
<b>AB</b>	<b>R1</b>	99,303
	<b>R2</b>	98,320
	<b>R3</b>	99,348

### Lampiran C. Hasil Pengukuran dan Perhitungan Bobot Jenis dan Viskositas Nanoemulsi Ibuprofen

#### C1. Pengukuran Bobot Jenis Nanoemulsi Ibuprofen Sebelum Uji Stabilitas

<b>Formula</b>	<b>Replikasi Sediaan</b>	<b>Pengukuran (gram)</b>
<b>1</b>	<b>R1</b>	38,8254
	<b>R2</b>	38,8317
	<b>R3</b>	38,8321
<b>A</b>	<b>R1</b>	38,8615
	<b>R2</b>	38,8689
	<b>R3</b>	38,8742
<b>B</b>	<b>R1</b>	38,8814
	<b>R2</b>	38,8903
	<b>R3</b>	38,9032
<b>AB</b>	<b>R1</b>	38,9262
	<b>R2</b>	38,9515
	<b>R3</b>	38,9503
<b>Akuades</b>		38,3715

**C2. Pengukuran Bobot Jenis Nanoemulsi Ibuprofen Setelah Uji Stabilitas**

<b>Formula</b>	<b>Replikasi Sediaan</b>	<b>Bobot Jenis (gram)</b>
<b>1</b>	<b>R1</b>	38,7185
	<b>R2</b>	38,7005
	<b>R3</b>	38,7385
<b>A</b>	<b>R1</b>	38,6549
	<b>R2</b>	38,6589
	<b>R3</b>	38,6642
<b>B</b>	<b>R1</b>	38,6593
	<b>R2</b>	38,6657
	<b>R3</b>	38,6702
<b>AB</b>	<b>R1</b>	38,6754
	<b>R2</b>	38,6869
	<b>R3</b>	38,6883
<b>Akuades</b>		38,3715

**C3. Pengukuran Waktu Alir Nanoemulsi Ibuprofen Sebelum Uji Stabilitas**

<b>Formula</b>	<b>Replikasi Sediaan</b>	<b>Waktu Alir (Detik)</b>
<b>1</b>	<b>R1</b>	2,88
	<b>R2</b>	2,91
	<b>R3</b>	2,94
<b>A</b>	<b>R1</b>	3,12
	<b>R2</b>	3,16
	<b>R3</b>	3,21
<b>B</b>	<b>R1</b>	3,15
	<b>R2</b>	3,19
	<b>R3</b>	3,24

<b>AB</b>	<b>R1</b>	3,26
	<b>R2</b>	3,23
	<b>R3</b>	3,31
<b>Akuades</b>		0,89

#### C4. Pengukuran Waktu Alir Nanoemulsi Ibuprofen Setelah Uji Stabilitas

<b>Formula</b>	<b>Replikasi Sediaan</b>	<b>Waktu Alir (Detik)</b>
<b>1</b>	<b>R1</b>	2,32
	<b>R2</b>	2,39
	<b>R3</b>	2,42
<b>A</b>	<b>R1</b>	2,68
	<b>R2</b>	2,71
	<b>R3</b>	2,79
<b>B</b>	<b>R1</b>	1,81
	<b>R2</b>	1,81
	<b>R3</b>	1,90
<b>AB</b>	<b>R1</b>	2,59
	<b>R2</b>	2,64
	<b>R3</b>	2,66
<b>Akuades</b>		0,89

#### C5. Perhitungan Bobot Jenis Nanoemulsi Ibuprofen Sebelum Uji Stabilitas

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{A_2 - A}{A_1 - A} = \dots \text{ g/ml (Departemen Kesehatan RI, 1995)}$$

Keterangan :

A : Bobot piknometer kosong

A1 : Bobot piknometer + akuades

A2 : Bobot piknometer + sediaan

Diketahui :

A : 28,3704 g

A1 : 38,3715 g

A2 : Bobot piknometer + sediaan (gram)

Formula	Replikasi	Perhitungan Bobot	Bobot Jenis
	Sediaan	Jenis	(g/ml)
1	R1	$\frac{39,0976 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0726
	R2	$\frac{39,2116 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0840
	R3	$\frac{39,2566 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0885
A	R1	$\frac{39,4676 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,1096
	R2	$\frac{39,3846 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,1013
	R3	$\frac{39,4336 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,1062
B	R1	$\frac{39,1596 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0788
	R2	$\frac{39,2456 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0874
	R3	$\frac{39,2696 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0898
AB	R1	$\frac{39,2826 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0911
	R2	$\frac{39,2566 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0885

<b>R3</b>	$\frac{39,3116 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0940
<b>Akuades</b>	$\frac{39,3715 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1

#### C6. Perhitungan Bobot Jenis Nanoemulsi Ibuprofen Setelah Uji Stabilitas

<b>Formula</b>	<b>Replikasi Sediaan</b>	<b>Perhitungan Bobot Jenis</b>	<b>Bobot Jenis (g/ml)</b>
<b>1</b>	<b>R1</b>	$\frac{38,7185 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0347
	<b>R2</b>	$\frac{38,7005 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0329
	<b>R3</b>	$\frac{38,7385 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0367
<b>A</b>	<b>R1</b>	$\frac{38,8615 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0490
	<b>R2</b>	$\frac{38,8689 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0497
	<b>R3</b>	$\frac{38,8742 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0503
<b>B</b>	<b>R1</b>	$\frac{38,9262 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0555
	<b>R2</b>	$\frac{38,9515 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0580
	<b>R3</b>	$\frac{38,9503 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0579
<b>AB</b>	<b>R1</b>	$\frac{38,8814 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0510
	<b>R2</b>	$\frac{38,8903 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0519
	<b>R3</b>	$\frac{38,9032 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0532
<b>Akuades</b>	$\frac{39,3715 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1	



**C7. Perhitungan Viskositas Nanoemulsi Ibuprofen Sebelum Uji Stabilitas**

$$\frac{\eta_1}{\eta_2} = \frac{t_1 \cdot \rho_1}{t_2 \cdot \rho_2} \text{ (Apriani dkk., 2013)}$$

Keterangan :

 $\eta_1$  : viskositas sediaan $\eta_2$  : viskositas akuades (pembanding) $t_1$  : waktu alir sediaan $t_2$  : waktu alir akuades $\rho_1$  : massa jenis sediaan $\rho_2$  : massa jenis akuades

Diketahui :

Viskositas akuades = 0,89 mPa.s

(Rowe dkk., 2009)

Formula	Replikasi Sediaan	Perhitungan Viskositas	Viskositas (mPa.s)
<b>1</b>	<b>R1</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,88 \times 1,0726}{0,89 \times 0,9971}$	3,0981
	<b>R2</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,91 \times 1,0840}{0,89 \times 0,9971}$	3,1642
	<b>R3</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,94 \times 1,0885}{0,89 \times 0,9971}$	3,2095
<b>A</b>	<b>R1</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{3,12 \times 1,1096}{0,89 \times 0,9971}$	3,4720
	<b>R2</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{3,16 \times 1,1013}{0,89 \times 0,9971}$	3,4901
	<b>R3</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{3,21 \times 1,1062}{0,89 \times 0,9971}$	3,5612
<b>B</b>	<b>R1</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{3,15 \times 1,0788}{0,89 \times 0,9971}$	3,4080
	<b>R2</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{3,19 \times 1,0874}{0,89 \times 0,9971}$	3,4790
	<b>R3</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{3,24 \times 1,0898}{0,89 \times 0,9971}$	3,5414
<b>AB</b>	<b>R1</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{3,26 \times 1,0911}{0,89 \times 0,9971}$	3,5675

<b>R2</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{3,23 \times 1,0885}{0,89 \times 0,9971}$	3,5261
<b>R3</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{3,31 \times 1,0940}{0,89 \times 0,9971}$	3,6316
<b>Akuades</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{0,89 \times 0,9971}{0,89 \times 0,9971}$	0,89

#### C8. Perhitungan Viskositas Nanoemulsi Ibuprofen Setelah Uji Stabilitas

<b>Formula</b>	<b>Replikasi Sediaan</b>	<b>Perhitungan Viskositas</b>	<b>Viskositas (mPa.s)</b>
<b>1</b>	<b>R1</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,32 \times 1,0347}{0,89 \times 0,9971}$	2,4074
	<b>R2</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,39 \times 1,0329}{0,89 \times 0,9971}$	2,4758
	<b>R3</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,42 \times 1,0367}{0,89 \times 0,9971}$	2,5160
<b>A</b>	<b>R1</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,68 \times 1,0490}{0,89 \times 0,9971}$	2,8195
	<b>R2</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,71 \times 1,0497}{0,89 \times 0,9971}$	2,8530
	<b>R3</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,79 \times 1,0503}{0,89 \times 0,9971}$	2,9387
<b>B</b>	<b>R1</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,59 \times 1,0555}{0,89 \times 0,9971}$	2,7416
	<b>R2</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,64 \times 1,0580}{0,89 \times 0,9971}$	2,8012
	<b>R3</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,66 \times 1,0579}{0,89 \times 0,9971}$	2,8221
<b>AB</b>	<b>R1</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,81 \times 1,0510}{0,89 \times 0,9971}$	2,9618
	<b>R2</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,81 \times 1,0519}{0,89 \times 0,9971}$	2,89643
	<b>R3</b>	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,90 \times 1,0532}{0,89 \times 0,9971}$	3,0630

Akuades	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{0,89 \times 0,9971}{0,89 \times 0,9971}$	0,89
---------	---	------

#### Lampiran D. Hasil Pengukuran Stabilitas Nanoemulsi Ibuprofen

##### D1. Pergeseran pH Nanoemulsi Ibuprofen antara Sebelum dan Setelah Uji Stabilitas

Formula	Replikasi	pH		
		Sebelum	Sesudah	Selisih Perubahan
1	R1	5,18	5,11	0,07
	R2	5,19	5,13	0,06
	R3	5,21	5,11	0,1
A	R1	5,31	5,23	0,08
	R2	5,31	5,25	0,06
	R3	5,34	5,26	0,08
B	R1	5,25	5,12	0,13
	R2	5,28	5,15	0,13
	R3	5,30	5,16	0,14
AB	R1	5,31	5,27	0,04
	R2	5,33	5,30	0,03
	R3	5,35	5,31	0,01

Replikasi	Pergeseran pH			
	F <sub>1</sub>	F <sub>A</sub>	F <sub>B</sub>	F <sub>AB</sub>
R1	0,07	0,08	0,13	0,04
R2	0,06	0,06	0,13	0,03
R3	0,1	0,08	0,14	0,01

<b>Rata-rata±SD</b>	0,072 ± 0,0131	0,073 ± 0,0115	0,133 ± 0,0058	0,027 ± 0,0153
<b>CV (%)</b>	18,2151	15,7459	4,3301	57,2822

## D2. Pergeseran Transmittan Nanoemulsi Ibuprofen antara Sebelum dan Setelah Uji Stabilitas

Formula	Replikasi	Transmittan (%)		
		Sebelum	Sesudah	Selisih Perubahan
1	R1	99,641	98,376	1,265
	R2	99,663	98,412	1,251
	R3	99,675	98,476	1,199
A	R1	99,784	98,494	1,29
	R2	99,790	98,497	1,293
	R3	99,802	98,502	1,3
B	R1	99,379	98,083	1,296
	R2	99,381	98,083	1,298
	R3	99,385	98,197	1,188
AB	R1	99,815	99,303	0,512
	R2	99,824	98,320	0,504
	R3	99,829	99,348	0,481

Replikasi	Pergeseran Transmittan (%)			
	F <sub>1</sub>	F <sub>A</sub>	F <sub>B</sub>	F <sub>AB</sub>
R1	1,265	1,29	1,296	0,512
R2	1,251	1,293	1,298	0,504
R3	1,199	1,3	1,188	0,481

<b>Rata-rata±SD</b>	1,238± 0,0348	1,294 ± 0,0051	1,261 ± 0,0629	0,499 ± 0,0161
<b>CV (%)</b>	2,8082	0,3965	4,9925	3,2251

### D3. Pergeseran Viskositas Nanoemulsi Ibuprofen antara Sebelum dan Setelah Uji Stabilitas

Formula	Replikasi	Viskositas (mPa.s)		
		Sebelum	Sesudah	Selisih Perubahan
1	R1	3,0981	2,4074	0,6906
	R2	3,1642	2,4758	0,6884
	R3	3,2095	2,5160	0,6935
A	R1	3,4720	2,8195	0,6525
	R2	3,4901	2,8530	0,6371
	R3	3,5612	2,9387	0,6225
B	R1	3,4080	2,7416	0,6664
	R2	3,4790	2,8012	0,6778
	R3	3,5414	2,8221	0,7193
AB	R1	3,5675	2,9618	0,6057
	R2	3,5261	2,9643	0,5618
	R3	3,6316	3,0630	0,5686

Replikasi	Pergeseran Viskositas (mPa.s)			
	F <sub>1</sub>	F <sub>A</sub>	F <sub>B</sub>	F <sub>AB</sub>
R1	0,6906	0,6525	0,6664	0,6057
R2	0,6884	0,6371	0,6778	0,5618
R3	0,6935	0,6225	0,7193	0,5686

<b>Rata-rata±SD</b>	0,6908 ± 0,0026	0,6374 ± 0,0150	0,6878 ± 0,0278	0,5787 ± 0,0236
<b>CV (%)</b>	0,3703	2,3537	4,0476	4,0830

## Lampiran E. Efek Faktor

### E1. Respon pH

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon pH
F1	-1	-1	-1	5,193
FA	+1	-1	-1	5,320
FB	-1	+1	+1	5,277
FAB	+1	+1	+1	5,330

$$\text{Efek faktor A} = \frac{5,320 + 5,330}{2} - \frac{5,193 + 5,277}{2} = +0,09$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{5,277 + 5,330}{2} - \frac{5,193 + 5,320}{2} = +0,047$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{5,193 + 5,330}{2} - \frac{5,320 + 5,277}{2} = -0,037$$

### E2. Respon Transmittan

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Transmittan
F1	-1	-1	-1	99,660
FA	+1	-1	-1	99,792
FB	-1	+1	+1	99,382
FAB	+1	+1	+1	99,823

$$\text{Efek faktor A} = \frac{99,792 + 99,823}{2} - \frac{99,660 + 99,382}{2} = +0,2865$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{99,382 + 99,823}{2} - \frac{99,660 + 99,792}{2} = -0,1235$$

$$\begin{aligned} \text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} &= \frac{99,660 + 99,823}{2} - \frac{99,792 + 99,382}{2} \\ &= 0,1545 \end{aligned}$$

### E3. Respon Viskositas

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Viskositas
F1	-1	-1	-1	3,157
FA	+1	-1	-1	3,508
FB	-1	+1	+1	3,476
FAB	+1	+1	+1	3,575

$$\text{Efek faktor A} = \frac{3,508 + 3,575}{2} - \frac{3,157 + 3,476}{2} = +0,225$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{3,476 + 3,575}{2} - \frac{3,157 + 3,508}{2} = +0,193$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{3,157 + 3,575}{2} - \frac{3,508 + 3,476}{2} = -0,126$$

### E4. Respon Pergeseran pH

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Pergeseran pH
F1	-1	-1	-1	0,072
FA	+1	-1	-1	0,073
FB	-1	+1	+1	0,133
FAB	+1	+1	+1	0,027

$$\text{Efek faktor A} = \frac{0,073 + 0,027}{2} - \frac{0,072 + 0,133}{2} = -0,0525$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{0,133 + 0,027}{2} - \frac{0,072 + 0,073}{2} = +0,0075$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{0,072 + 0,027}{2} - \frac{0,073 + 0,133}{2} = -0,0535$$

**E5. Respon Pergeseran Transmitan**

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Pergeseran Transmitan
F1	-1	-1	-1	1,238
FA	+1	-1	-1	1,294
FB	-1	+1	+1	1,261
FAB	+1	+1	+1	0,499

$$\text{Efek faktor A} = \frac{1,294 + 0,499}{2} - \frac{1,238 + 1,261}{2} = -0,353$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{1,261 + 0,499}{2} - \frac{1,238 + 1,294}{2} = -0,386$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{1,238 + 0,499}{2} - \frac{1,294 + 1,261}{2} = -0,409$$

**E6. Respon Pergeseran Viskositas**

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Pergeseran Viskositas
F1	-1	-1	-1	0,6908
FA	+1	-1	-1	0,6374
FB	-1	+1	+1	0,6878
FAB	+1	+1	+1	0,5787

$$\text{Efek faktor A} = \frac{0,6374 + 0,5787}{2} - \frac{0,6908 + 0,6878}{2} = -0,08125$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{0,6878 + 0,5787}{2} - \frac{0,6908 + 0,6374}{2} = -0,03085$$

$$\begin{aligned} \text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} &= \frac{0,6908 + 0,5787}{2} - \frac{0,6374 + 0,6878}{2} \\ &= -0,02785 \end{aligned}$$



**Lampiran F. Analisis Data Menggunakan *Design Expert 11*****F1. Hasil Analisis Respon pH****ANOVA for selected factorial model****Response 1: pH**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
<b>Model</b>	0,0349	3	0,0116	29,67	0,0001	significant
A-Tween 80	0,0243	1	0,0243	62,04	< 0.0001	
B-Propilen glikol	0,0065	1	0,0065	16,68	0,0035	
AB	0,0040	1	0,0040	10,30	0,0124	
<b>Pure Error</b>	0,0031	8	0,0004			
<b>Cor Total</b>	0,0380	11				

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 29,67 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

**P-values** less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

**Fit Statistics**

<b>Std. Dev.</b>	0,0198	<b>R<sup>2</sup></b>	0,9175
<b>Mean</b>	5,28	<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>	0,8866
<b>C.V. %</b>	0,3748	<b>Predicted R<sup>2</sup></b>	0,8145
		<b>Adeq Precision</b>	11,9609

The **Predicted R<sup>2</sup>** of 0,8145 is in reasonable agreement with the **Adjusted R<sup>2</sup>** of 0,8866; i.e. the difference is less than 0.2.

**Adeq Precision** measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 11,961 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

### Model Comparison Statistics

<b>PRESS</b>	0,0071
<b>-2 Log Likelihood</b>	-64,95
<b>BIC</b>	-55,01
<b>AICc</b>	-51,24

### Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient	df	Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate			Low	High	
Intercept	5,28	1	0,0057	5,27	5,29	
A-Tween 80	0,0450	1	0,0057	0,0318	0,0582	1,0000
B-Propilen glikol	0,0233	1	0,0057	0,0102	0,0365	1,0000
AB	-0,0183	1	0,0057	-0,0315	-0,0052	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

**Final Equation in Terms of Coded Factors**

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \\ &+5,28 \\ &+0,0450 A \\ &+0,0233 B \\ &-0,0183 AB \end{aligned}$$

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

**Final Equation in Terms of Actual Factors**

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \\ &+4,51000 \\ &+0,266667 \text{ Tween 80} \\ &+0,303333 \text{ Propilen glikol} \\ &-0,097778 \text{ Tween 80} * \text{ Propilen glikol} \end{aligned}$$

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

## F2. Hasil Analisis Respon Transmitan

### ANOVA for selected factorial model

#### Response 2: Transmitan

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
<b>Model</b>	0,3639	3	0,1213	1100,14	< 0.0001 significant
A-Tween 80	0,2465	1	0,2465	2236,13	< 0.0001
B-Propilen glikol	0,0459	1	0,0459	416,15	< 0.0001
AB	0,0715	1	0,0715	648,13	< 0.0001
<b>Pure Error</b>	0,0009	8	0,0001		
<b>Cor Total</b>	0,3648	11			

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 1100,14 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

**P-values** less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

#### Fit Statistics

<b>Std. Dev.</b>	0,0105	<b>R<sup>2</sup></b>	0,9976
<b>Mean</b>	99,66	<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>	0,9967
<b>C.V. %</b>	0,0105	<b>Predicted R<sup>2</sup></b>	0,9946
		<b>Adeq Precision</b>	72,7461

The **Predicted R<sup>2</sup>** of 0,9946 is in reasonable agreement with the **Adjusted R<sup>2</sup>** of 0,9967; i.e. the difference is less than 0.2.

**Adeq Precision** measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 72,746 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

### Model Comparison Statistics

<b>PRESS</b>	0,0020
<b>-2 Log Likelihood</b>	-80,16
<b>BIC</b>	-70,22
<b>AICc</b>	-66,45

### Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient	df	Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate			Low	High	
Intercept	99,66	1	0,0030	99,66	99,67	
A-Tween 80	0,1433	1	0,0030	0,1363	0,1503	1,0000
B-Propilen glikol	-0,0618	1	0,0030	-0,0688	-0,0548	1,0000
AB	0,0772	1	0,0030	0,0702	0,0842	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

**Final Equation in Terms of Coded Factors**

$$\begin{aligned} \text{Transmitan} = & \\ & +99,66 \\ & +0,1433 A \\ & -0,0618 B \\ & +0,0772 AB \end{aligned}$$

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

**Final Equation in Terms of Actual Factors**

$$\begin{aligned} \text{Transmitan} = & \\ & +100,46667 \\ & -0,235111 \text{ Tween 80} \\ & -1,20400 \text{ Propilen glikol} \\ & +0,411556 \text{ Tween 80} * \text{ Propilen glikol} \end{aligned}$$

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

**F3. Hasil Analisis Respon Viskositas****ANOVA for selected factorial model****Response 3: Viskositas**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
<b>Model</b>	0,3108	3	0,1036	32,78	< 0.0001 significant
A-Tween 80	0,1515	1	0,1515	47,93	0,0001
B-Propilen glikol	0,1118	1	0,1118	35,39	0,0003
AB	0,0475	1	0,0475	15,02	0,0047
<b>Pure Error</b>	0,0253	8	0,0032		
<b>Cor Total</b>	0,3361	11			

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 32,78 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

**P-values** less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

**Fit Statistics**

<b>Std. Dev.</b>	0,0562	<b>R<sup>2</sup></b>	0,9248
<b>Mean</b>	3,43	<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>	0,8966
<b>C.V. %</b>	1,64	<b>Predicted R<sup>2</sup></b>	0,8307
		<b>Adeq Precision</b>	12,8720

The **Predicted R<sup>2</sup>** of 0,8307 is in reasonable agreement with the **Adjusted R<sup>2</sup>** of 0,8966; i.e. the difference is less than 0.2.

**Adeq Precision** measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 12,872 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

### Model Comparison Statistics

<b>PRESS</b>	0,0569
<b>-2 Log Likelihood</b>	-39,90
<b>BIC</b>	-29,96
<b>AICc</b>	-26,18

### Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient	df	Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate			Low	High	
Intercept	3,43	1	0,0162	3,39	3,47	
A-Tween 80	0,1124	1	0,0162	0,0749	0,1498	1,0000
B-Propilen glikol	0,0965	1	0,0162	0,0591	0,1340	1,0000
AB	-0,0629	1	0,0162	-0,1003	-0,0255	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings.

When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.



**Final Equation in Terms of Coded Factors**

$$\begin{aligned} \text{Viskositas} = & \\ & +3,43 \\ & +0,1124 A \\ & +0,0965 B \\ & -0,0629 AB \end{aligned}$$

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

**Final Equation in Terms of Actual Factors**

$$\begin{aligned} \text{Viskositas} = & \\ & +1,03220 \\ & +0,802756 \text{ Tween 80} \\ & +1,07357 \text{ Propilen glikol} \\ & -0,335422 \text{ Tween 80} * \text{ Propilen glikol} \end{aligned}$$

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

#### F4. Hasil Analisis Respon Pergeseran pH

##### ANOVA for selected factorial model

##### Response 4: Pergeseran pH

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
<b>Model</b>	0,0172	3	0,0057	27,45	0,0001 significant
A-Tween 80	0,0091	1	0,0091	43,56	0,0002
B-Propilen glikol	0,0001	1	0,0001	0,3600	0,5651
AB	0,0080	1	0,0080	38,44	0,0003
<b>Pure Error</b>	0,0017	8	0,0002		
<b>Cor Total</b>	0,0188	11			

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 27,45 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

**P-values** less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

##### Fit Statistics

<b>Std. Dev.</b>	0,0144	<b>R<sup>2</sup></b>	0,9115
<b>Mean</b>	0,0775	<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>	0,8783
<b>C.V. %</b>	18,62	<b>Predicted R<sup>2</sup></b>	0,8008
		<b>Adeq Precision</b>	12,8000

The **Predicted R<sup>2</sup>** of 0,8008 is in reasonable agreement with the **Adjusted R<sup>2</sup>** of 0,8783; i.e. the difference is less than 0.2.

**Adeq Precision** measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 12,800 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

#### Model Comparison Statistics

**PRESS** 0,0038

**-2 Log Likelihood** -72,53

**BIC** -62,59

**AICc** -58,81

#### Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	0,0775	1	0,0042	0,0679	0,0871	
A-Tween 80	-0,0275	1	0,0042	-0,0371	-0,0179	1,0000
B-Propilen glikol	0,0025	1	0,0042	-0,0071	0,0121	1,0000
AB	-0,0258	1	0,0042	-0,0354	-0,0162	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

**Final Equation in Terms of Coded Factors**

$$\begin{aligned} \text{Pergeseran pH} = & \\ & +0,0775 \\ & -0,0275 A \\ & +0,0025 B \\ & -0,0258 AB \end{aligned}$$

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

**Final Equation in Terms of Actual Factors**

$$\begin{aligned} \text{Pergeseran pH} = & \\ & -0,280000 \\ & +0,133333 \text{ Tween 80} \\ & +0,366667 \text{ Propilen glikol} \\ & -0,137778 \text{ Tween 80} * \text{ Propilen glikol} \end{aligned}$$

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

**F5. Hasil Analisis Respon Pergeseran Transmitan****ANOVA for selected factorial model****Response 5: Pergeseran Transmitan**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
<b>Model</b>	1,32	3	0,4410	323,33	< 0.0001 significant
A-Tween 80	0,3735	1	0,3735	273,81	< 0.0001
B-Propilen glikol	0,4481	1	0,4481	328,55	< 0.0001
AB	0,5014	1	0,5014	367,62	< 0.0001
<b>Pure Error</b>	0,0109	8	0,0014		
<b>Cor Total</b>	1,33	11			

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 323,33 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

**P-values** less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

**Fit Statistics**

<b>Std. Dev.</b>	0,0369	<b>R<sup>2</sup></b>	0,9918
<b>Mean</b>	1,07	<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>	0,9888
<b>C.V. %</b>	3,44	<b>Predicted R<sup>2</sup></b>	0,9816
		<b>Adeq Precision</b>	37,2995

The **Predicted R<sup>2</sup>** of 0,9816 is in reasonable agreement with the **Adjusted R<sup>2</sup>** of 0,9888; i.e. the difference is less than 0.2.

**Adeq Precision** measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 37,299 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

### Model Comparison Statistics

<b>PRESS</b>	0,0246
<b>-2 Log Likelihood</b>	-49,98
<b>BIC</b>	-40,04
<b>AICc</b>	-36,26

### Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient	df	Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate			Low	High	
Intercept	1,07	1	0,0107	1,05	1,10	
A-Tween 80	-0,1764	1	0,0107	-0,2010	-0,1518	1,0000
B-Propilen glikol	-0,1933	1	0,0107	-0,2178	-0,1687	1,0000
AB	-0,2044	1	0,0107	-0,2290	-0,1798	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

**Final Equation in Terms of Coded Factors**

$$\begin{aligned} \text{Pergeseran Transmittan} = & \\ & +1,07 \\ & -0,1764 A \\ & -0,1933 B \\ & -0,2044 AB \end{aligned}$$

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

**Final Equation in Terms of Actual Factors**

$$\begin{aligned} \text{Pergeseran Transmittan} = & \\ & -1,40500 \\ & +1,16489 \text{ Tween 80} \\ & +2,47533 \text{ Propilen glikol} \\ & -1,09022 \text{ Tween 80} * \text{ Propilen glikol} \end{aligned}$$

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

**F6. Hasil Analisis Respon Pergeseran Viskositas****ANOVA for selected factorial model****Response 6: Pergeseran Viskositas**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
<b>Model</b>	0,0250	3	0,0083	21,30	0,0004 significant
A-Tween 80	0,0198	1	0,0198	50,68	0,0001
B-Propilen Glikol	0,0029	1	0,0029	7,29	0,0271
AB	0,0023	1	0,0023	5,94	0,0407
<b>Pure Error</b>	0,0031	8	0,0004		
<b>Cor Total</b>	0,0281	11			

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 21,30 implies the model is significant. There is only a 0,04% chance that an F-value this large could occur due to noise.

**P-values** less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

**Fit Statistics**

<b>Std. Dev.</b>	0,0198	<b>R<sup>2</sup></b>	0,8888
<b>Mean</b>	0,6487	<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>	0,8470
<b>C.V. %</b>	3,05	<b>Predicted R<sup>2</sup></b>	0,7497
<b>Adeq Precision</b> 9,8190			



The **Predicted R<sup>2</sup>** of 0,7497 is in reasonable agreement with the **Adjusted R<sup>2</sup>** of 0,8470; i.e. the difference is less than 0.2.

**Adeq Precision** measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 9,819 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

### Model Comparison Statistics

<b>PRESS</b>	0,0070
<b>-2 Log Likelihood</b>	-64,96
<b>BIC</b>	-55,03
<b>AICc</b>	-51,25

### Coefficients in Terms of Coded Factors

<b>Factor</b>	<b>Coefficient Estimate</b>	<b>df</b>	<b>Standard Error</b>	<b>95% CI Low</b>	<b>95% CI High</b>	<b>VIF</b>
Intercept	0,6487	1	0,0057	0,6355	0,6619	
A-Tween 80	-0,0407	1	0,0057	-0,0538	-0,0275	1,0000
B-Propilen Glikol	-0,0154	1	0,0057	-0,0286	-0,0022	1,0000
AB	-0,0139	1	0,0057	-0,0271	-0,0007	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

**Final Equation in Terms of Coded Factors**

Pergeseran Viskositas =

+0,6487

-0,0407 A

-0,0154 B

-0,0139 AB

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

**Final Equation in Terms of Actual Factors**

Pergeseran Viskositas =

+0,687233

+0,002933 Tween 80

+0,164000 Propilen Glikol

-0,074222 Tween 80 \* Propilen Glikol

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

**Lampiran G. Hasil Design Expert 11****Constraints**

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:Tween 80	is in range	2,25	3	1	1	3
B:Propilen glikol	is in range	1	2	1	1	3
pH	is in range	4,5	6,5	1	1	3
Transmitan	maximize	90	100	1	1	3
Viskositas	is in range	1	200	1	1	3
Pergeseran pH	minimize	0	2	1	1	3
Pergeseran Transmitan	minimize	0	4	1	1	3
Pergeseran Viskositas	minimize	0	2	1	1	3

**Solutions**

3 Solutions found

Number	Tween 80	Propilen glikol	pH	Transmitan	Viskositas	Pergeseran pH	Pergeseran Transmitan	Pergeseran Viskositas	Desirability
1	3,000	2,000	5,330	99,823	3,575	0,027	0,499	0,579	0,881 Selected
2	3,000	1,985	5,330	99,822	3,574	0,027	0,511	0,580	0,880
3	2,250	1,000	5,193	99,660	3,157	0,077	1,238	0,542	0,827

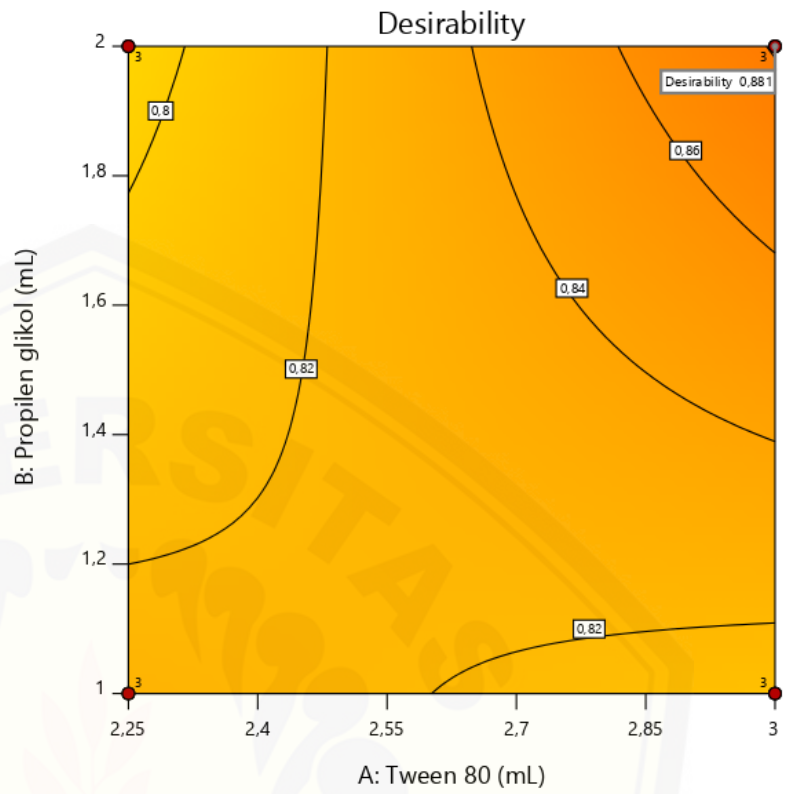
**Design-Expert® Software**

Factor Coding: Actual

**Desirability**

● Design Points  
0,000 1,000

X1 = A: Tween 80  
X2 = B: Propilen glikol



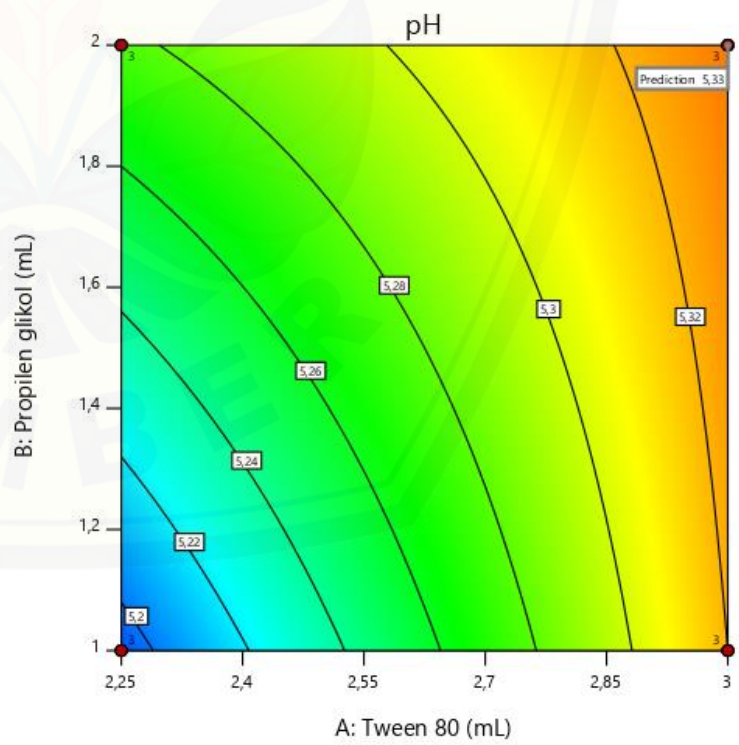
**Design-Expert® Software**

Factor Coding: Actual

**pH**

● Design Points  
5,18 5,35

X1 = A: Tween 80  
X2 = B: Propilen glikol



**Design-Expert® Software**

Factor Coding: Actual

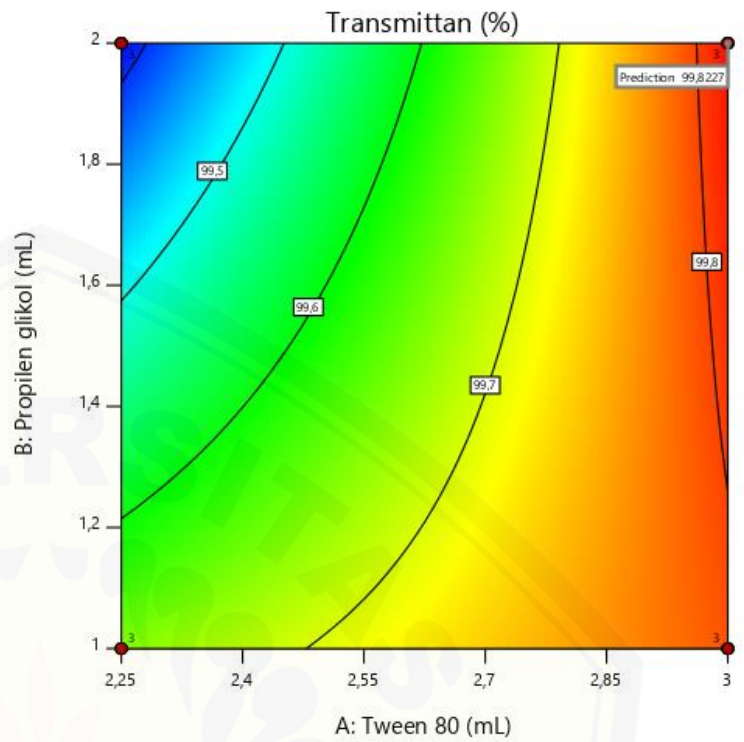
**Transmittan (%)**

● Design Points

99,379 99,829

X1 = A: Tween 80

X2 = B: Propilen glikol



**Design-Expert® Software**

Factor Coding: Actual

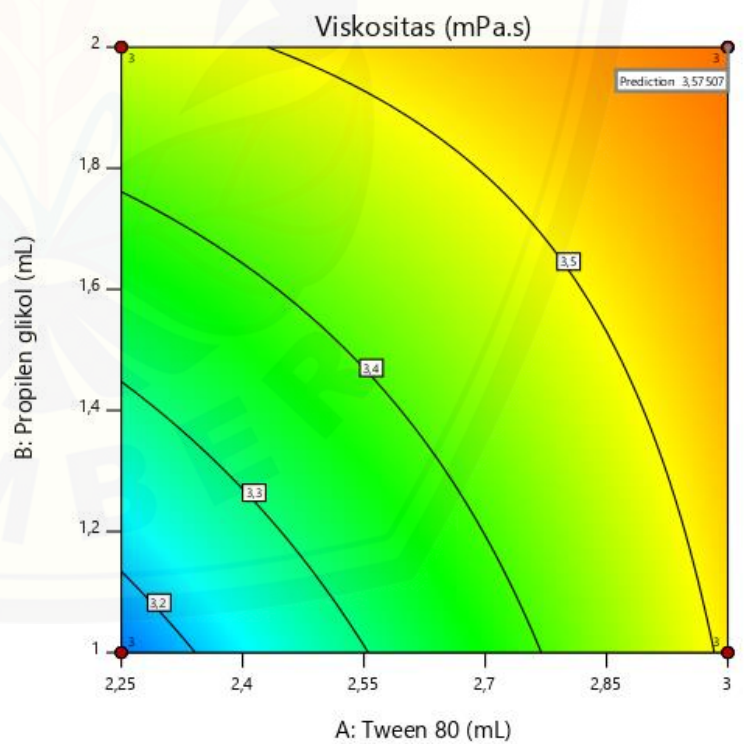
**Viskositas (mPa.s)**

● Design Points

3,0981 3,6316

X1 = A: Tween 80

X2 = B: Propilen glikol



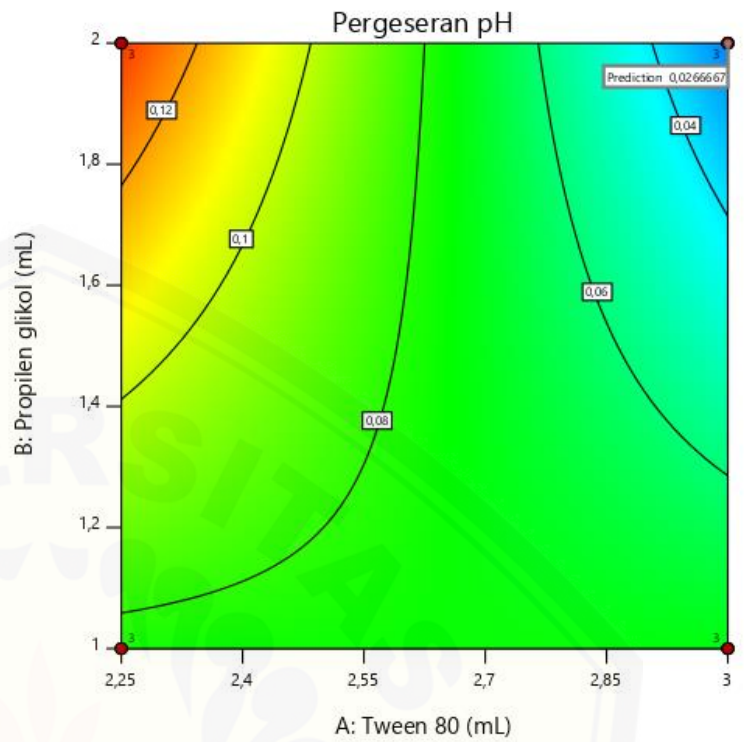
**Design-Expert® Software**

Factor Coding: Actual

**Pergeseran pH**

● Design Points  
0,01 0,14

X1 = A: Tween 80  
X2 = B: Propilen glikol



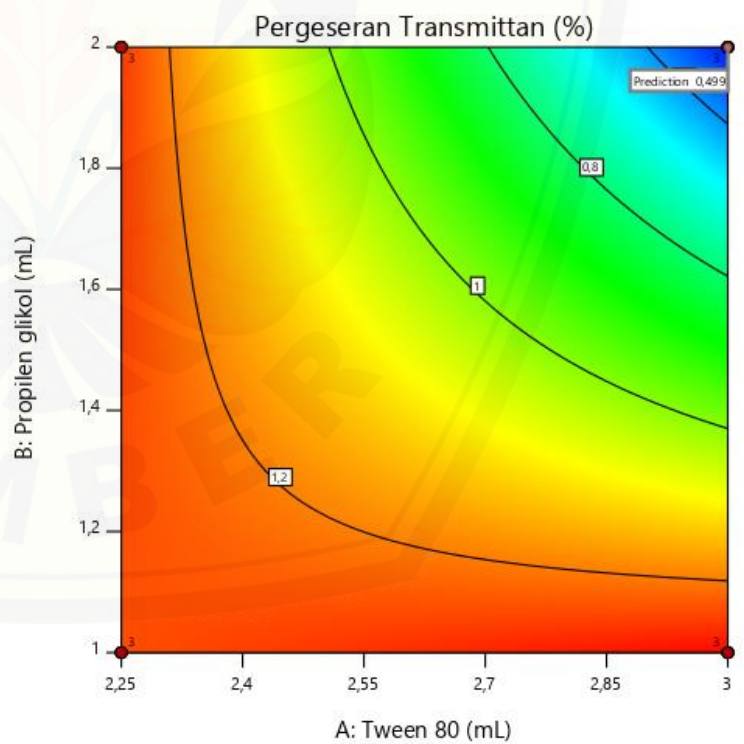
**Design-Expert® Software**

Factor Coding: Actual

**Pergeseran Transmittan (%)**

● Design Points  
0,481 1,3

X1 = A: Tween 80  
X2 = B: Propilen glikol



**Design-Expert® Software**

Factor Coding: Actual

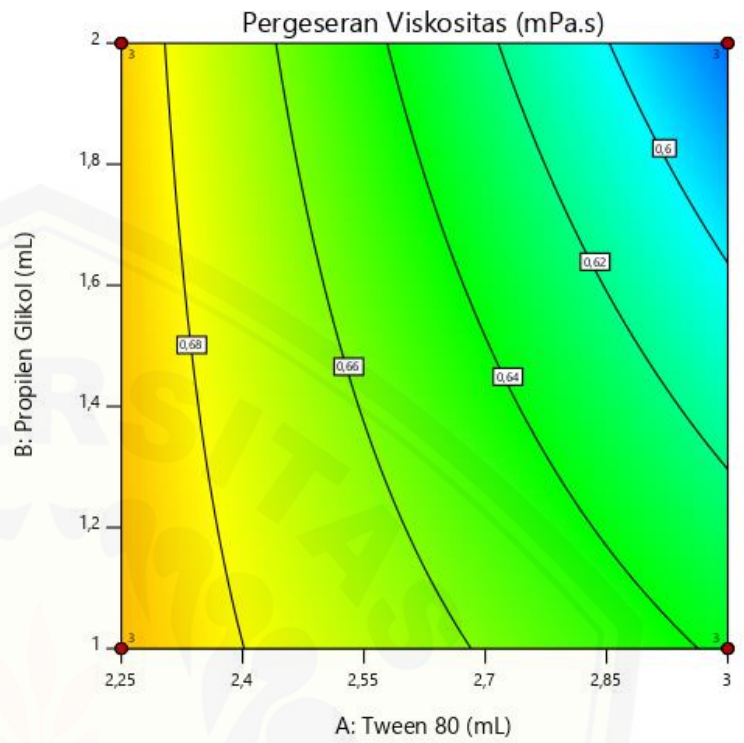
**Pergeseran Viskositas (mPa.s)**

● Design Points

0,5618  0,7193

X1 = A: Tween 80

X2 = B: Propilen Glikol



**Design-Expert® Software**

Factor Coding: Actual

**Overlay Plot**

pH

Transmittan

Viskositas

Pergeseran pH

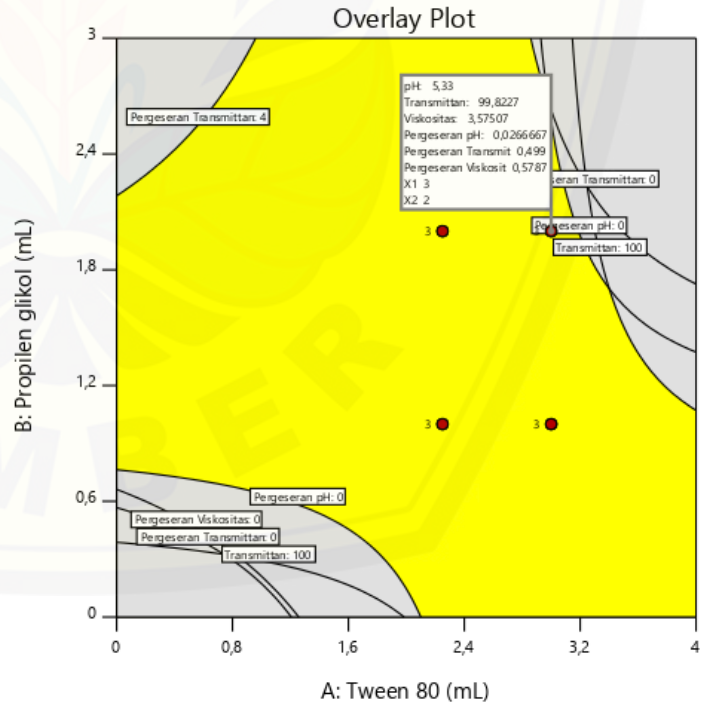
Pergeseran Transmittan

Pergeseran Viskositas

● Design Points

X1 = A: Tween 80

X2 = B: Propilen glikol



## Lampiran H. Hasil Uji Formula Optimum Nanoemulsi Ibuprofen

### H1. Hasil Uji Organoleptis

Profil Organoleptis	Formula AB
Warna	Kuning transparan
Bau	Khas tween
Kejernihan	Jernih
Kekentalan	Cair

### H2. Hasil Uji pH

Formula	Replikasi Sediaan	pH	Rata-rata ± SD
AB	R1	5,29	5,327 ± 0,0321
	R2	5,34	
	R3	5,35	

### H3. Hasil Uji Transmittan

Formula	Replikasi Sediaan	Transmittan (%)	Rata-rata ± SD
AB	R1	99,826	99,828 ± 0,0025
	R2	99,828	
	R3	99,831	

### H4. Hasil Uji Bobot Jenis

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{A_2 - A}{A_1 - A} = \dots \text{ g/ml (Departemen Kesehatan RI, 1995)}$$

Keterangan :

A : Bobot piknometer kosong

A1 : Bobot piknometer + akuades

A2 : Bobot piknometer + sediaan

Diketahui :

A : 28,3704 g

A1 : 38,3715 g

A2 : Bobot piknometer + sediaan



a. Perhitungan Bobot Jenis Sebelum *Freeze-thaw*

Formula	Replikasi Sediaan	Pengukuran Bobot (gram)
AB	R1	39,3196
	R2	38,93656
	R3	39,21659
Akuades		38,3715

Formula	Replikasi Sediaan	Perhitungan Bobot Jenis	Bobot Jenis (g/mL)
AB	R1	$\frac{39,3196 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0948
	R2	$\frac{38,9366 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0565
	R3	$\frac{39,2166 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0845
Akuades		$\frac{39,3715 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1

Formula	Replikasi Sediaan	Bobot Jenis (g/mL)	Rata-rata ± SD
AB	R1	1,0948	1,0948 ± 0,0198
	R2	1,0565	
	R3	1,0845	

b. Perhitungan Bobot Jenis Setelah *Freeze-thaw*

Formula	Replikasi Sediaan	Pengukuran Bobot (gram)
AB	R1	38,7605
	R2	38,6935

<b>R3</b>	38,6465
<b>Akuades</b>	38,3715

Formula	Replikasi Sediaan	Perhitungan Bobot Jenis	Bobot Jenis (g/ml)
<b>AB</b>	<b>R1</b>	$\frac{38,7605 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0389
	<b>R2</b>	$\frac{38,6935 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0322
	<b>R3</b>	$\frac{38,6465 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1,0275
<b>Akuades</b>		$\frac{38,3715 - 28,3704}{38,3715 - 28,3704}$	1

Formula	Replikasi Sediaan	Bobot Jenis (g/mL)	Rata-rata ± SD
<b>AB</b>	<b>R1</b>	1,0389	1,0329 ± 0,0057
	<b>R2</b>	1,0322	
	<b>R3</b>	1,0275	

##### H5. Hasil Uji Viskositas

$$\frac{\eta_1}{\eta_2} = \frac{t_1 \cdot \rho_1}{t_2 \cdot \rho_2} \text{ (Apriani dkk., 2013)}$$

Keterangan :

$\eta_1$  : viskositas sediaan

$\eta_2$  : viskositas akuades (pembanding)

$t_1$  : waktu alir sediaan

$t_2$  : waktu alir akuades

$\rho_1$  : massa jenis sediaan

Diketahui :

Viskositas akuades = 0,89 mPa.s

(Rowe dkk., 2009)

a. Perhitungan Viskositas Sebelum *Freeze-thaw*

Formula	Replikasi Sediaan	Waktu Alir (Detik)	Bobot Jenis (g/mL)	Perhitungan Viskositas	Viskositas (mPa.s)
AB	R1	3,25	1,0948	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{3,25 \times 1,0948}{0,89 \times 0,9971}$	3,5685
	R2	3,37	1,0565	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{3,37 \times 1,0565}{0,89 \times 0,9971}$	3,5708
	R3	3,29	1,0845	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{3,29 \times 1,0845}{0,89 \times 0,9971}$	3,5783

Formula	Replikasi Sediaan	Viskositas Sebelum <i>Freeze-thaw</i>	Rata-rata $\pm$ SD
AB	R1	3,5685	3,5725 $\pm$ 0,0051
	R2	3,5708	
	R3	3,5783	

b. Perhitungan Viskositas Setelah *Freeze-thaw*

Formula	Replikasi Sediaan	Waktu Alir (Detik)	Bobot Jenis (g/mL)	Perhitungan Viskositas	Viskositas (mPa.s)
AB	R1	2,87	1,0389	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,87 \times 1,0389}{0,89 \times 0,9971}$	2,9903
	R2	2,89	1,0322	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,89 \times 1,0322}{0,89 \times 0,9971}$	2,9919
	R3	2,91	1,0275	$\frac{\eta}{0,89} = \frac{2,91 \times 1,0275}{0,89 \times 0,9971}$	2,9988

Formula	Replikasi Sediaan	Viskositas Setelah <i>Freeze-thaw</i>	Rata-rata $\pm$ SD
AB	R1	2,9903	2,9937 $\pm$ 0,0045
	R2	2,9919	
	R3	2,9988	

## H6. Hasil Pengukuran Stabilitas Fisik

### a. Organoleptis

Formula	Replikasi Sediaan	Organoleptis	
		Sebelum <i>Freeze-thaw</i>	Setelah <i>Freeze-thaw</i>
AB	R1	Jernih	Jernih
	R2	Jernih	Jernih
	R3	Jernih	Jernih

### b. Pergeseran pH

Formula	Replikasi	pH		
		Sebelum <i>Freeze-thaw</i>	Setelah <i>Freeze-thaw</i>	Selisih Perubahan
AB	R1	5,29	5,27	0,02
	R2	5,34	5,32	0,02
	R3	5,35	5,34	0,01

Formula	Replikasi Sediaan	Pergeseran pH	Rata-rata $\pm$ SD
AB	R1	0,02	0,0167 $\pm$ 0,0058
	R2	0,02	
	R3	0,01	

### c. Pergeseran Transmittan

Formula	Replikasi	Transmittan (%)		
		Sebelum <i>Freeze-thaw</i>	Setelah <i>Freeze-thaw</i>	Selisih Perubahan
AB	R1	99,826	99,322	0,504
	R2	99,828	98,331	0,497
	R3	99,831	99,324	0,507

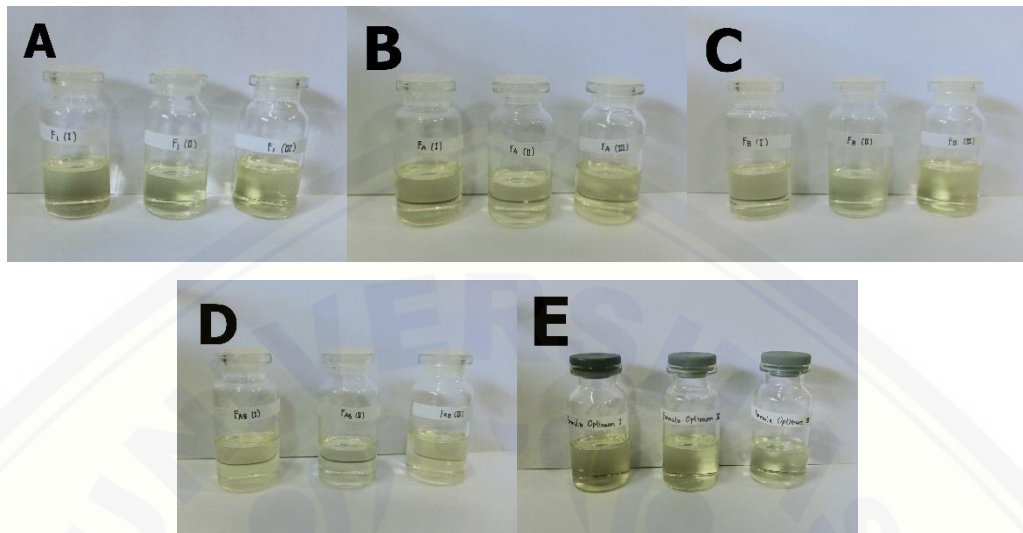
Formula	Replikasi Sediaan	Pergeseran Transmittan	Rata-rata $\pm$ SD
AB	R1	0,504	0,5027 $\pm$ 0,0051
	R2	0,497	
	R3	0,507	

#### d. Pergeseran Viskositas

Formula	Replikasi	Viskositas (mPa.s)		
		Sebelum	Setelah	Selisih
		<i>Freeze-thaw</i>	<i>Freeze-thaw</i>	Perubahan
AB	R1	3,5685	2,9903	0,5782
	R2	3,5708	2,9919	0,5789
	R3	3,5783	2,9988	0,5795

Formula	Replikasi Sediaan	Pergeseran Transmittan	Rata-rata $\pm$ SD
AB	R1	0,5782	0,5789 $\pm$ 0,0006
	R2	0,5789	
	R3	0,5795	

e. Hasil Pengamatan Organoleptis Sebelum dan Setelah *Freeze-thaw*  
- Sebelum *Freeze-thaw*



Keterangan :

A = Nanoemulsi ibuprofen formula 1

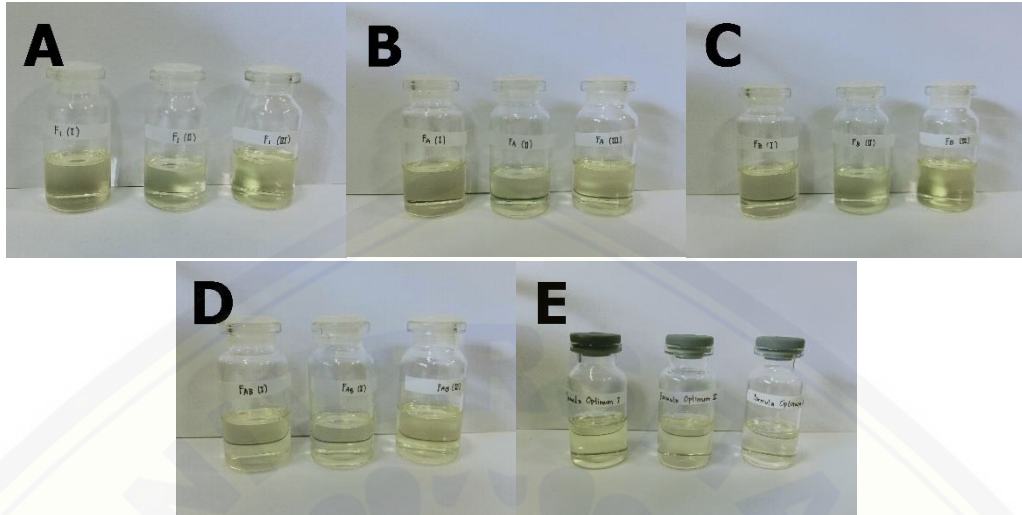
B = Nanoemulsi ibuprofen formula A

C = Nanoemulsi ibuprofen formula B

D = Nanoemulsi ibuprofen formula AB

E = Nanoemulsi ibuprofen formula optimum

- Setelah *Freeze-thaw*



Keterangan :

A = Nanoemulsi ibuprofen formula 1

B = Nanoemulsi ibuprofen formula A

C = Nanoemulsi ibuprofen formula B

D = Nanoemulsi ibuprofen formula AB

E = Nanoemulsi ibuprofen formula optimum

#### f. Hasil Uji T-test menggunakan SPSS

- pH

- One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
pH	3	5,3267	,03215	,01856

**One-Sample Test**

	Test Value = 5.33					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
pH	-,180	2	,874	-,00333	-,0832	,0765

- **Transmitan**

- **One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Transmitan	3	99,82833	,002517	,001453

**One-Sample Test**

	Test Value = 99.823					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Transmitan	3,671	2	,067	,005333	-,00092	,01158

- **Viskositas**

- **One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Viskositas	3	3,57253	,005125	,002959



## One-Sample Test

	Test Value = 3.575					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Viskositas	-,834	2	,492	-,002467	-,01520	,01026

## - Pergeseran pH

## - One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pergeseran_pH	3	,0167	,00577	,00333

## One-Sample Test

	Test Value = 0.027					
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Pergeseran_pH	-3,100	2	,090	-,01033	-,0247	

## - Pergeseran Transmittan

## - One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pergeseran_Transmittan	3	,50267	,005132	,002963

## One-Sample Test

	Test Value = 0.499				
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference
					Lower
Pergeseran_Transmitan	1,238	2	,341	,003667	-,00908

## - Pergeseran Viskositas

## - One-Sample Statistics

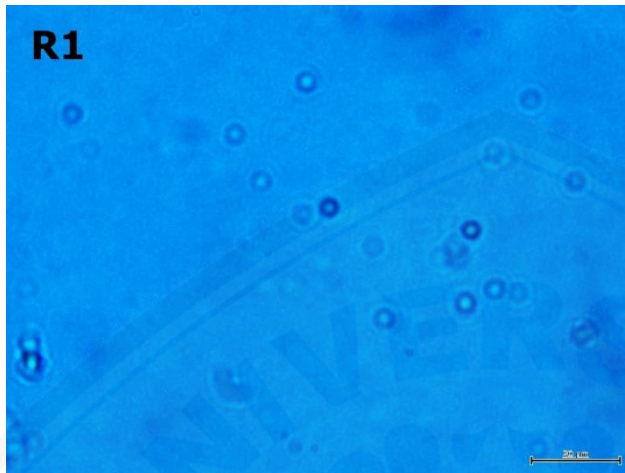
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pergeseran_Viskositas	3	,578867	,0006506	,0003756

## One-Sample Test

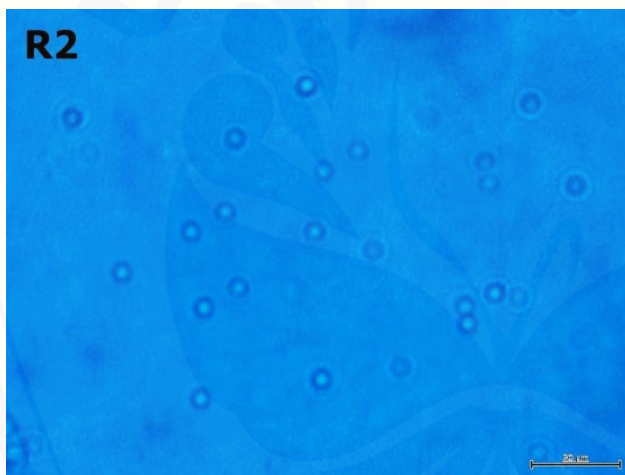
	Test Value = 0.579				
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference
					Lower
Pergeseran_Viskositas	-,355	2	,757	-,0001333	-,001750

### H7. Hasil Analisis Tipe Nanoemulsi Ibuprofen

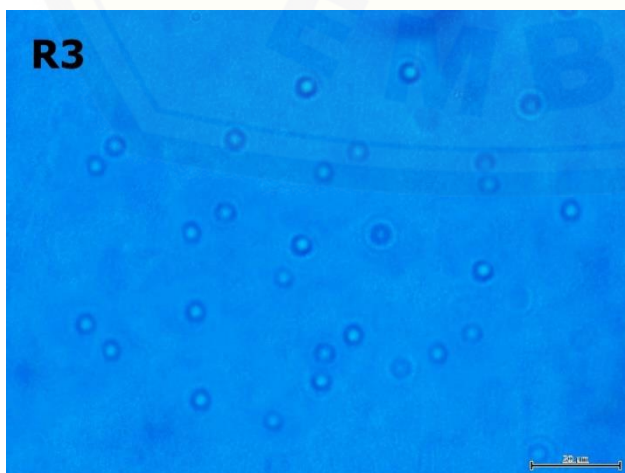
#### Replikasi 1





#### Replikasi 2



#### Replikasi 3



**H8. Hasil Penentuan Ukuran *Droplet* dan Indeks Polidispersitas**

 **LABORATORIUM PENGUJIAN OBAT, MAKANAN DAN KOSMETIK**  
**UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA**  
Jl. Kaliurang KM. 14,5 Sleman Yogyakarta - Telp. (0274) 894999 ext. 3037 - Fax. (0274) 896489

**SERTIFIKAT PENGUJIAN**  
**TEST CERTIFIED**

Nomor: 143/LPOMK/VI/2019  
Number  
Halaman: 1 dari 2  
Page

Dibuat untuk : Navisa Noor Hafid  
Certified to

Alamat : Jember  
Address

Jenis>Nama Sampel : Terlampir  
Type/Name of sample

Asal Sampel : Pelanggan  
Origin of sample

Jumlah Sampel : 3 (Tiga) buah  
Amount of sample

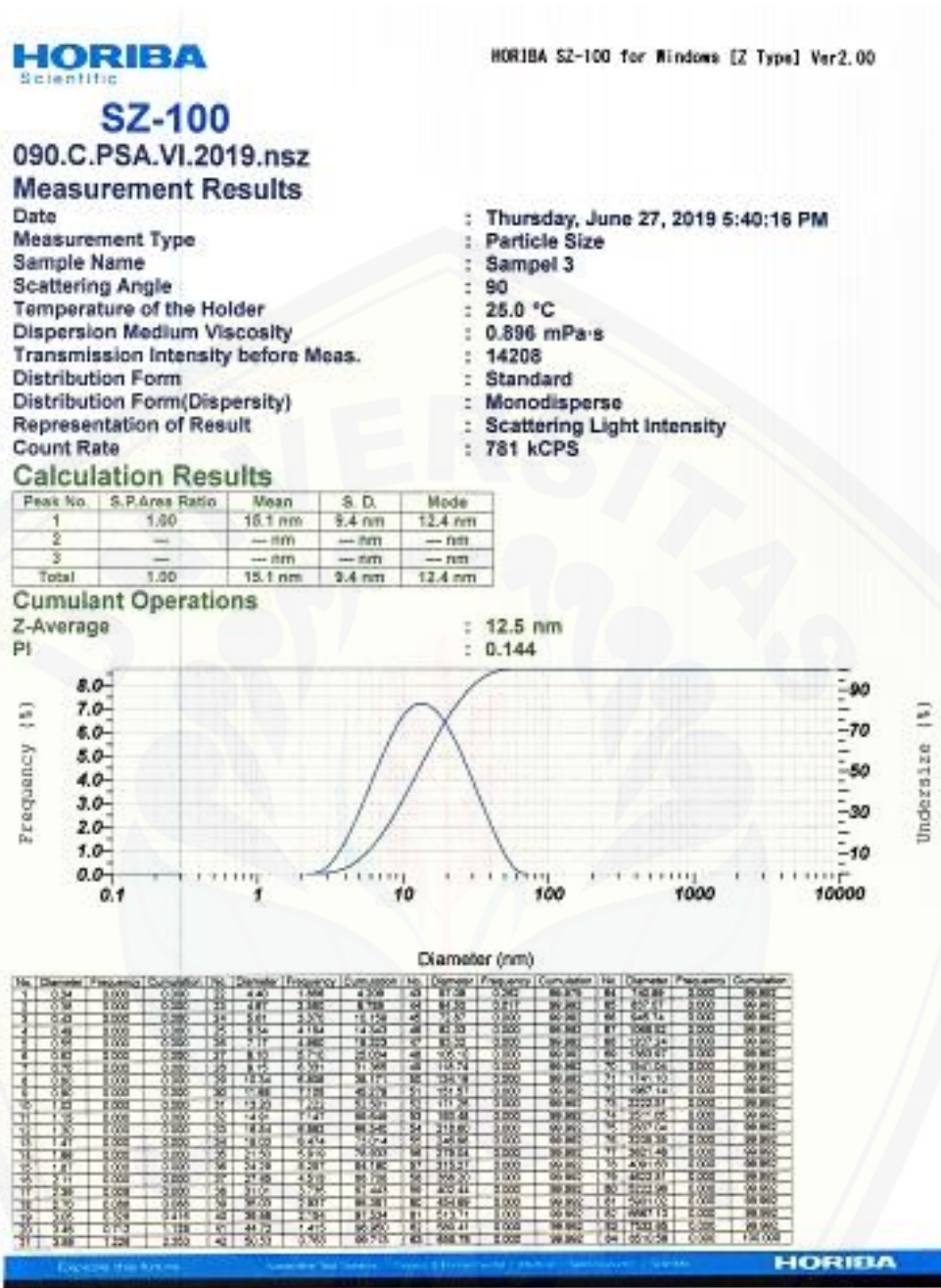
Kode Sampel : Terlampir  
Sample code

Parameter : Nano Partikel dan Zeta Potensial  
Parameters

Tanggal Pengambilan Sampel : --  
Sample taken on

Tanggal Penerimaan Sampel : 24 Juni 2019  
Sample received on

Tanggal Pengujian Sampel :  
Sample tested on



**HORIBA**  
Scientific

HORIBA SZ-100 for Windows [Z Type] Ver2.00

## SZ-100

**090.C.PSA.VI.2019 R2.nsz**  
**Measurement Results**

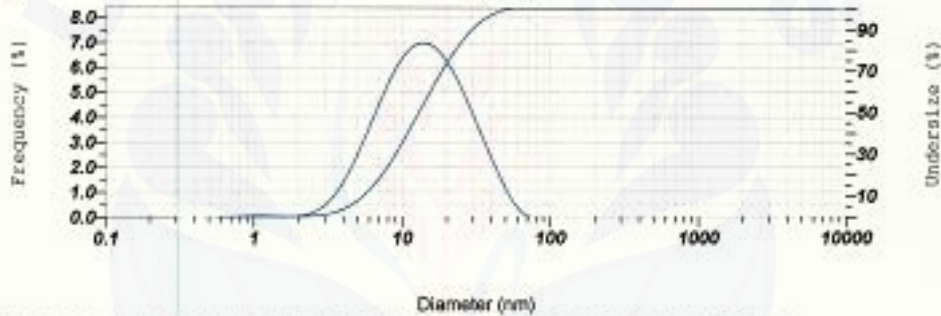
Date	: Thursday, June 27, 2019 5:44:12 PM
Measurement Type	: Particle Size
Sample Name	: Sampel 3
Scattering Angle	: 90
Temperature of the Holder	: 24.9 °C
Dispersion Medium Viscosity	: 0.897 mPa·s
Transmission Intensity before Meas.	: 15072
Distribution Form	: Standard
Distribution Form(Dispersity)	: Monodisperse
Representation of Result	: Scattering Light Intensity
Count Rate	: 771 kCPS

### Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	0.00	1.0 nm	0.2 nm	1.0 nm
2	1.00	15.7 nm	10.1 nm	12.4 nm
3	---	--- nm	--- nm	--- nm
<b>Total</b>	<b>1.00</b>	<b>15.7 nm</b>	<b>10.1 nm</b>	<b>12.4 nm</b>

### Cumulant Operations

Z-Average : 12.8 nm  
PI : 0.178



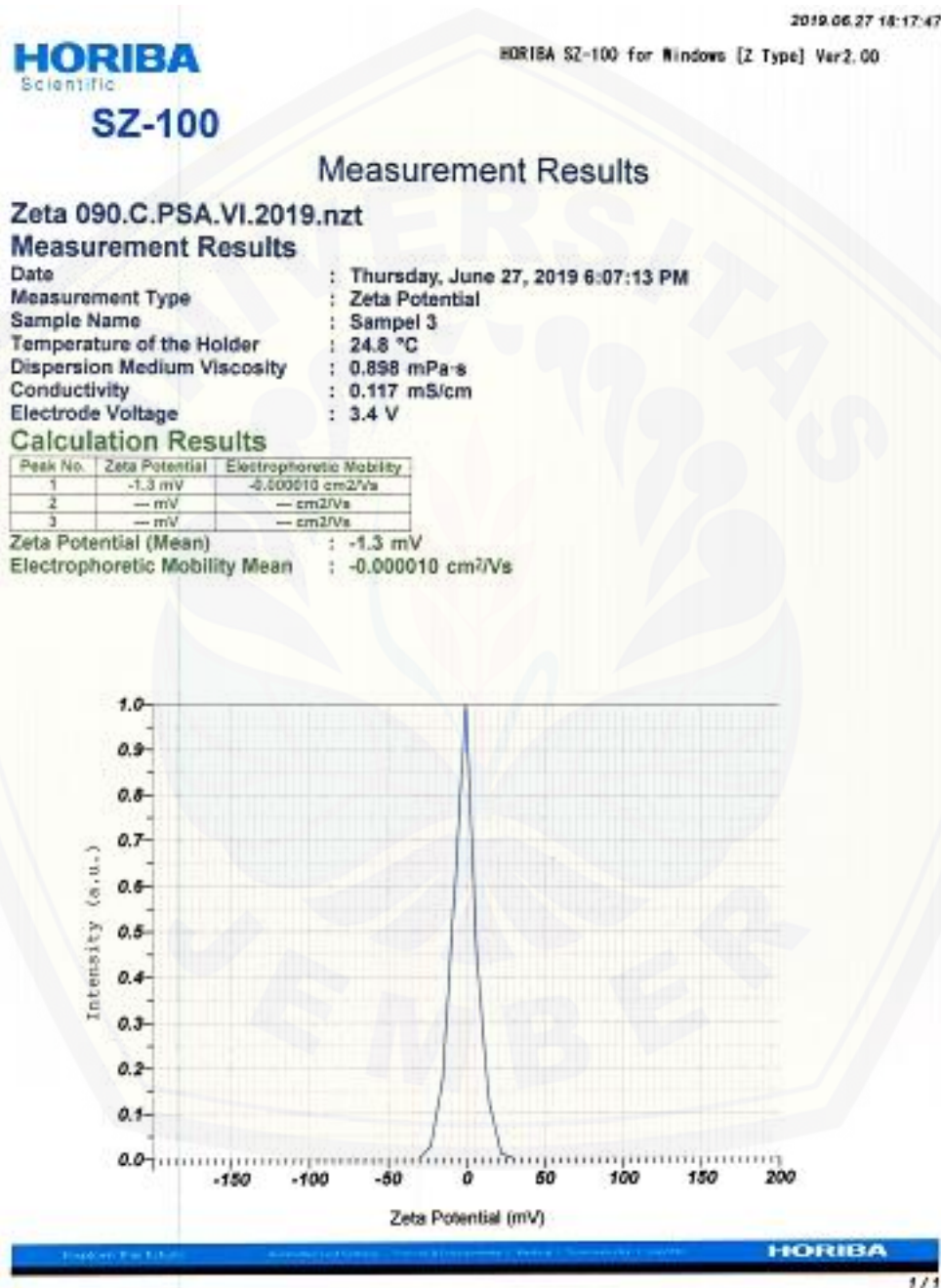
No.	Diameter	Frequency	Cumulative	No.	Diameter	Frequency	Cumulative
1	0.34	0.000	0.000	51	81.30	0.000	99.997
2	0.34	0.000	0.000	52	81.30	0.000	99.997
3	0.40	0.000	0.000	53	81.30	0.000	99.997
4	0.48	0.000	0.000	54	81.30	0.000	99.997
5	0.58	0.000	0.000	55	81.30	0.000	99.997
6	0.70	0.000	0.000	56	81.30	0.000	99.997
7	0.85	0.000	0.000	57	81.30	0.000	99.997
8	1.02	0.000	0.000	58	81.30	0.000	99.997
9	1.23	0.000	0.000	59	81.30	0.000	99.997
10	1.48	0.000	0.000	60	81.30	0.000	99.997
11	1.78	0.000	0.000	61	81.30	0.000	99.997
12	2.14	0.000	0.000	62	81.30	0.000	99.997
13	2.57	0.000	0.000	63	81.30	0.000	99.997
14	3.09	0.000	0.000	64	81.30	0.000	99.997
15	3.73	0.000	0.000	65	81.30	0.000	99.997
16	4.51	0.000	0.000	66	81.30	0.000	99.997
17	5.45	0.000	0.000	67	81.30	0.000	99.997
18	6.58	0.000	0.000	68	81.30	0.000	99.997
19	7.94	0.000	0.000	69	81.30	0.000	99.997
20	9.57	0.000	0.000	70	81.30	0.000	99.997
21	11.53	0.000	0.000	71	81.30	0.000	99.997
22	13.87	0.000	0.000	72	81.30	0.000	99.997
23	16.65	0.000	0.000	73	81.30	0.000	99.997
24	19.94	0.000	0.000	74	81.30	0.000	99.997
25	23.81	0.000	0.000	75	81.30	0.000	99.997
26	28.33	0.000	0.000	76	81.30	0.000	99.997
27	33.60	0.000	0.000	77	81.30	0.000	99.997
28	39.71	0.000	0.000	78	81.30	0.000	99.997
29	46.76	0.000	0.000	79	81.30	0.000	99.997
30	54.95	0.000	0.000	80	81.30	0.000	99.997
31	64.38	0.000	0.000	81	81.30	0.000	99.997
32	75.15	0.000	0.000	82	81.30	0.000	99.997
33	87.36	0.000	0.000	83	81.30	0.000	99.997
34	101.11	0.000	0.000	84	81.30	0.000	99.997
35	116.50	0.000	0.000	85	81.30	0.000	99.997
36	133.73	0.000	0.000	86	81.30	0.000	99.997
37	152.99	0.000	0.000	87	81.30	0.000	99.997
38	174.47	0.000	0.000	88	81.30	0.000	99.997
39	198.36	0.000	0.000	89	81.30	0.000	99.997
40	224.85	0.000	0.000	90	81.30	0.000	99.997

Expanding the frontiers

**HORIBA**

1/1

## H9. Hasil Penentuan Potensial Zeta



2019.06.27 18:17:58  
HORIBA SZ-100 for Windows [Z Type] Ver2.00

**HORIBA**  
Scientific

**SZ-100**

## Measurement Results

Zeta 090.C.PSA.VI.2019 R2.nzt

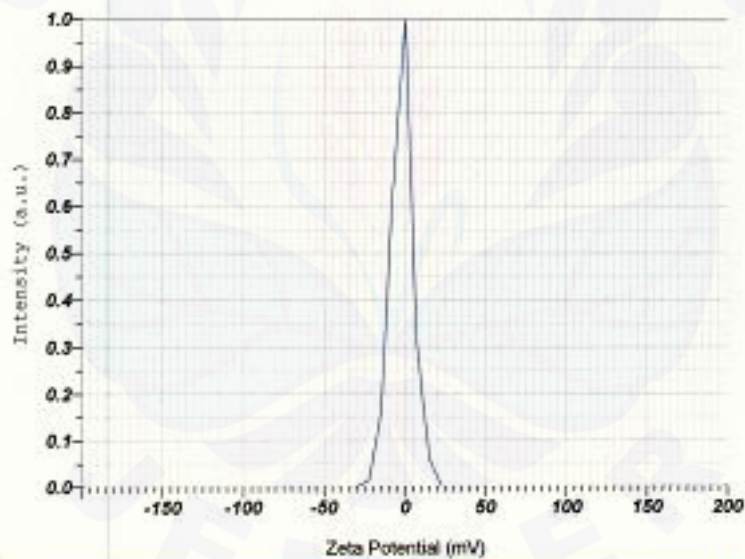
### Measurement Results

Date : Thursday, June 27, 2019 6:05:27 PM  
Measurement Type : Zeta Potential  
Sample Name : Sampel 3  
Temperature of the Holder : 24.9 °C  
Dispersion Medium Viscosity : 0.897 mPa-s  
Conductivity : 0.117 mS/cm  
Electrode Voltage : 3.4 V

### Calculation Results

Peak No.	Zeta Potential	Electrophoretic Mobility
1	-1.9 mV	-0.000014 cm <sup>2</sup> /Vs
2	— mV	— cm <sup>2</sup> /Vs
3	— mV	— cm <sup>2</sup> /Vs

Zeta Potential (Mean) : -1.9 mV  
Electrophoretic Mobility Mean : -0.000014 cm<sup>2</sup>/Vs



Report File Name

Measurement File Name

HORIBA

1 / 1



**Lampiran I. Dokumentasi Uji**

**I1. Uji pH**



**I2. Uji Transmittan**



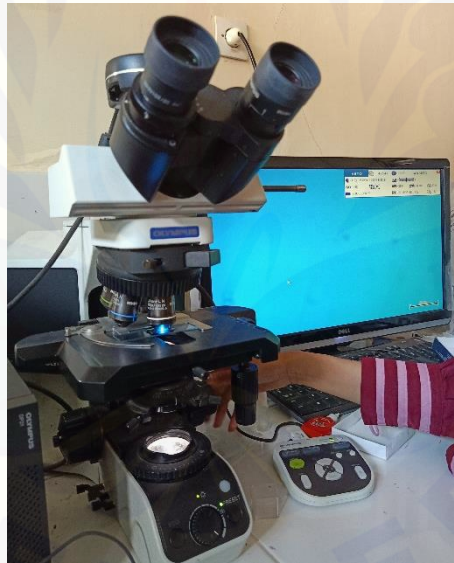
**I3. Uji Bobot Jenis**



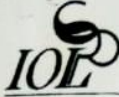
**I4. Uji Viskositas**



**I5. Uji Tipe Nanoemulsi**



## Lampiran J. Sertifikat Bahan Aktif Ibuprofen



**IOL CHEMICALS AND PHARMACEUTICALS LIMITED**

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Product Name : **IBUPROFEN Ph.Eur**      Batch No. : 4001/1201/18/A-0121M  
 Date of Mfg : Mar. - 2018      Date of Analysis : 19/03/2018  
 Date of Expiry : Feb. - 2023      A.R No. : 4001/1151/0318/A-0121M/2006  
 Drug Lic No. : 1689-OSP      Batch Qty : 1000 Kg  
 Dispatch Qty : 1000 Kg      Packing : 40 X 25 Kg

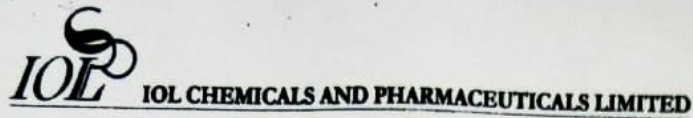
Sr. No	TEST	SPECIFICATIONS	RESULTS
1.	Appearance	White or almost White Crystalline Powder or Colourless Crystals	White crystalline powder.
2.	Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in Acetone, Methanol, and Methylene chloride. It dissolves in dilute solution of alkali hydroxide and carbonate	Complies
3.	Identification	A) Melting Point 75-78°C B) By UV Exhibits 2 absorption maxima, at 264 nm and 272 nm. The ratio of the absorbance measured at the maximum at 264 nm to that measured at the shoulder at 258 nm is 1.20 to 1.30.  The ratio of the absorbance measured at the maximum at 272 nm to that measured at the shoulder at 258 nm is 1.00 to 1.10. C) By IR The infra-red absorbance spectrum obtained from the sample should be concordant with spectrum obtained from the standard. D) By TLC The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, color and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.	76°C  Omitted as per pharmacopoeia  Complies.  Omitted as per pharmacopoeia

Page 1/2

  
 PT. MEGASETIA AGUNG KIMIA

17/18  
7

Head Office : 85, Industrial Area 'A', Ludhiana, 141 003 (Ph.) India CIN - L24116PB1986PLC007030  
 Regd. Office: Trident Complex Raikot Road Bawal - 148 101 (Ph.) India



### CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name : **IBUPROFEN Ph.Eur**      Batch No. : 4001/1201/18/A-0121M  
 Date of Mfg. : Mar. - 2018      Date of Analysis : 19/03/2018  
 Date of Expiry : Feb. - 2023      A.R. No. : 4001/1151/0318/A-0121M/2006  
 Drug Lic No. : 1689-OSP      Batch Qty : 1000 Kg  
 Dispatch Qty : 1000 Kg      Packing : 40 X 25 Kg

Sr. No	TEST	SPECIFICATIONS	RESULTS
4.	Appearance of solution.	Solution S is clear (2.2.1) and colourless(2.2.2).	Complies.
5.	Optical rotation	- 0.05° to + 0.05°	0.00°
6.	Related Substances(By HPLC)		
	i) Impurity -A	≤ 0.15 %	0.04%
	ii) Impurity -J	≤ 0.15 %	0.06%
	iii) Impurity -N	≤ 0.15 %	Not detected
	iv) Unspecified Impurity	≤ 0.05 %	0.03%
	v) Total Impurity	≤ 0.2 %	0.14%
7.	Impurity F (By GC)	≤ 0.1 %	Not detected
8.	Loss on drying (w/w)	≤ 0.5 %	0.19%
9.	Sulphated ash (w/w)	≤ 0.1 %	0.01%
10.	Assay (w/w) (Dried substance)	98.5 to 101.0 %	99.5%

#### ADDITIONAL TESTS

1.	Bulk Density		
	i) Untapped	0.15 - 0.40 g/ml	0.28 g/ml
	ii) Tapped (1250 tappings)	0.20 - 0.50 g/ml	0.38 g/ml
2.	Residual Solvents :		
	i) Acetone	≤ 100 ppm	Below quantification limit
	ii) Hexane	< 100 ppm	35 ppm
3.	Particle Size	20 - 33 microns	22 microns

The above material complies as Per European Pharmacopocia -9.0

PO no. 907/11/2017 Dated: 17-11-2017

Invoice no : IOLCP/17-18/735, DT. 19/03/2018

Prepared By  
K. Kumar  
Executive QC

Checked By  
D. Singh  
Asst. Manager QC

Approved By  
R. P. Verma  
Sr. Manager QC

Released By  
Navnath Nimbalkar  
Sr. Manager QA

Page 2/2