



**PENGARUH PENAMBAHAN LESITIN TERHADAP MUTU FISIK DAN
STABILITAS FISIK SEDIAAN MIKROEMULSI KETOPROFEN**

SKRIPSI

Oleh

**Binta Rusydaya Dikara
NIM 112210101023**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2015**



**PENGARUH PENAMBAHAN LESITIN TERHADAP MUTU FISIK DAN
STABILITAS FISIK SEDIAAN MIKROEMULSI KETOPROFEN**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

**Binta Rusydaya Dikara
NIM 112210101023**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2015**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT Tuhan semesta alam yang menciptakanku dengan bekal yang begitu teramat sempurna. Rahmat dan hidyat-Mu telah memberikanku kekuatan, kesehatan, semangat pantang menyerah dan memberkatiku dengan ilmu pengetahuan. Atas karunia serta kemudahan yang Engkau berikan akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan. Sholawat dan salam selalu ku limpahkan keharibaan Rasulullah Muhammad SAW.
2. Ibunda Helmi Jauhar dan ayah Teguh Budianto, terimakasih atas ketulusan hatimu ibu dan kearifan arahanmu ayah serta pengorbanan, usaha, kasih sayang, dorongan, dan nasihat untuk kesuksesan penulis.
3. Terimakasih kepada guru-guru sejak bersekolah di TK Al-Irsyad, SDN Jember Lor III, SMP Negeri 2 Jember, dan SMA Negeri 2 Jember atas segala ilmu yang kalian ajarkan kepada penulis.
4. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Angkatan 2011 Universitas Jember yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga.

MOTTO

Jarrib wa laahidz takun ‘arifan.

Coba dan perhatikan niscaya engkau akan tahu.*)

atau

Man jadda wajada.

Siapa yang giat berusaha dia pasti akan mendapatkan tujuan dan impiannya.**)

*) Zainudin, A. 2010. *Man Jadda Wajada, The Art of Excellent Life*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.

***) Shirazy, A. S. E. 2006. *Fenomena Ayat-ayat Cinta*. Jakarta: Penerbit Republika.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Binta Rusydaya Dikara

NIM : 112210101023

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh Penambahan Lesitin terhadap Mutu Fisik dan Stabilitas Fisik Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, 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 ini tidak benar.

Jember, 28 September 2015

Yang menyatakan,

Binta Rusydaya Dikara

NIM 112210101023

SKRIPSI

**PENGARUH PENAMBAHAN LESITIN TERHADAP MUTU FISIK DAN
STABILITAS FISIK SEDIAAN MIKROEMULSI KETOPROFEN**

Oleh

Binta Rusydaya Dikara

NIM 112210101023

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm

PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul “Pengaruh Penambahan Lesitin terhadap Mutu Fisik dan Stabilitas Fisik Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen” telah diuji dan disahkan pada:

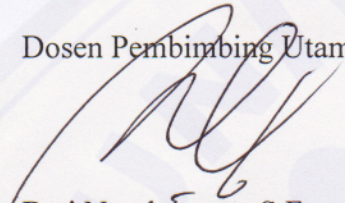
Hari : Senin

Tanggal : 28 September 2015

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

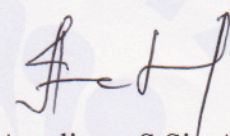
Dosen Pembimbing Utama,



Dwi Nurahmanto, S.Farm., Apt., M.Sc.

NIP 198401242008011001

Dosen Pembimbing Anggota,

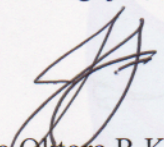


Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.

NIP 198004052005012005

Tim Penguji

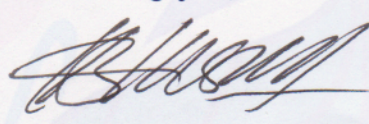
Dosen Penguji I,



Lusiana Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt

NIP 197910032003122001

Dosen Penguji II,



Prof. Drs. Bambang K., M.Sc., Ph.D.

NIP 196902011994031002

Mengesahkan

Dekan,



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

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh Penambahan Lesitin terhadap Mutu Fisik dan Stabilitas Fisik Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen: Binta Rusydaya Dikara, 112210101023; 2015; 101 halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember.

Ketoprofen merupakan suatu obat antiinflamasi nonsteroid yang poten dan telah banyak digunakan secara luas dalam pengobatan berbagai penyakit yang terkait dengan inflamasi. Ketoprofen memiliki waktu paruh eliminasi yang relatif singkat yakni 1-3 jam sehingga sangat cepat dieliminasi dalam tubuh, akibatnya diperlukan pemberian ketoprofen yang lebih sering untuk dapat menjaga konsentrasi terapetiknya dalam darah jika digunakan secara per oral. Penggunaan ketoprofen secara per oral dapat menyebabkan iritasi lambung, berdasarkan hal tersebut ketoprofen dapat dikembangkan dengan cara pembuatan sediaan transdermal. Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), obat ketoprofen termasuk golongan kelas II dimana obat yang termasuk golongan BCS kelas II memiliki kelarutan yang rendah namun permeabilitas yang tinggi sehingga untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas salah satunya dengan dilakukan dengan cara pembuatan sediaan mikroemulsi.

Mikroemulsi merupakan suatu sistem dispersi yang stabil secara termodinamika, transparan, isotropik, viskositasnya rendah mengandung mikrodomain pada minyak atau air yang distabilkan oleh lapisan tipis antarmuka dari molekul surfaktan dan kosurfaktan. Surfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tween 80 dan lesitin, sedangkan kosurfaktan yang digunakan adalah etanol. Kombinasi dari dua surfaktan tersebut bertujuan untuk meningkatkan kestabilan suatu sediaan mikroemulsi sebab tween 80 sensitif terhadap temperatur sehingga akan berpengaruh pada kestabilan sistem secara termodinamika.

Rancangan formula yang akan dibuat terdiri dari F1, F2, F3, F4, F5, dan F6. Konsentrasi lesitin pada masing-masing formula dibuat meningkat, pada F1 digunakan lesitin sebesar 5%, pada F2 digunakan lesitin 10%, pada F3 digunakan

lesitin sebesar 15%, pada F4 digunakan lesitin sebesar 20%, pada F5 digunakan lesitin sebesar 25%, dan pada F6 digunakan lesitin sebesar 30%. Mikroemulsi yang terbentuk akan diuji secara fisika kimia yang meliputi uji organoleptis, uji redispersi, uji viskositas, uji pH, uji bobot jenis, uji tipe mikroemulsi, uji penetapan kadar, dan evaluasi karakterisasi (ukuran partikel, distribusi partikel, zeta potensial, dan morfologi partikel) sediaan mikroemulsi. Mikroemulsi yang terbentuk juga akan diuji stabilitasnya dengan menggunakan metode *cycling test*. Pada penelitian ini juga dilakukan analisis statistik menggunakan program SPSS 20.0. Analisis statistik yang dipilih pertama yaitu uji *One-Way* ANOVA untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna pada hasil penelitian yang dilakukan, yakni nilai viskositas dan nilai pH. Analisis statistik kedua yaitu uji *t* berpasangan untuk mengetahui perbedaan yang bermakna nilai pH dan viskositas sebelum dilakukan pengujian stabilitas dengan nilai pH dan viskositas setelah dilakukan pengujian stabilitas.

Hasil pengujian organoleptis, uji redispersi, uji bobot jenis, uji tipe mikroemulsi, pengujian kadar pada keempat formula secara umum telah memenuhi kriteria mikroemulsi. Pengujian karakterisasi mikroemulsi menunjukkan bahwa rata-rata ukuran partikel sebesar 13,9 nm, indeks polidispersitas sebesar 0,532 yang menunjukkan pola distribusi unimodal dan bersifat monodispersi, potensial zeta sebesar -0,5 mV, dan berbentuk mendekati sferis.

Hasil pengujian nilai viskositas sebelum pengujian stabilitas menunjukkan bahwa F1 memiliki nilai viskositas rata-rata sebesar 0,616; F2 sebesar 0,716; F3 sebesar 0,783; F4 sebesar 0,833; F5 sebesar 1,133; dan F6 sebesar 1,233. Nilai viskositas F5 dan F6 melebihi persyaratan viskositas sediaan mikroemulsi sehingga tidak dilakukan pengujian untuk selanjutnya. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi lesitin yang ditambahkan dalam formula, mempengaruhi peningkatan viskositas atau terdapat perbedaan yang bermakna. Hasil pengujian nilai pH sebelum pengujian stabilitas menunjukkan bahwa F1 memiliki nilai pH rata-rata sebesar 5,193; F2 sebesar 5,200; F3 sebesar 5,213; F4 sebesar 5,216; Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa semakin

tinggi konsentrasi lesitin yang ditambahkan dalam formula, tidak mempengaruhi peningkatan pH atau tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Hasil pengujian nilai pH setelah pengujian stabilitas menunjukkan bahwa terjadi penurunan pH namun tidak drastis dimana F1 memiliki nilai pH rata-rata sebesar 4,993; F2 sebesar 5,010; F3 sebesar 5,073; F4 sebesar 5,110. Hasil analisis statistik nilai pH sebelum dan setelah pengujian stabilitas menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai pH sebelum dilakukan pengujian stabilitas dengan nilai pH setelah dilakukan pengujian stabilitas. Ditinjau dari selisih perubahan nilai pH sebelum dan sesudah pengujian stabilitas diperoleh hasil bahwa formula empat yang memiliki nilai selisih perubahan terkecil dibanding formula lainnya.

Hasil pengujian nilai viskositas setelah pengujian stabilitas menunjukkan bahwa terjadi penurunan viskositas namun tidak drastis dimana F1 memiliki nilai viskositas rata-rata sebesar 0,583; F2 sebesar 0,616; F3 sebesar 0,666; F4 sebesar 0,700. Hasil analisis statistik nilai viskositas sebelum dan setelah pengujian stabilitas menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara nilai viskositas sebelum dilakukan pengujian stabilitas dengan nilai viskositas setelah dilakukan pengujian stabilitas kecuali pada F3. Pada F3 terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai viskositas sebelum dilakukan pengujian stabilitas dengan nilai viskositas setelah dilakukan pengujian stabilitas. Berdasarkan pernyataan di atas dapat disimpulkan bahwa formula empat dengan konsentrasi lesitin 20% adalah formula yang paling stabil dibanding formula lainnya.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Penambahan Lesitin terhadap Mutu Fisik dan Stabilitas Fisik Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu, penulis menyampaikan terimakasih kepada:

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., Apt., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, motivasi, meluangkan waktu, pikiran, perhatian, dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik.
3. Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D. selaku Dosen Penguji II, terimakasih atas saran dan kritiknya.
4. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran, dan kritik kepada penulis.
5. Ibu Itus, Mbak Titin, Mbak Dini, Mbak Hani, dan Ibu Wayan atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini.
6. PT Dexa Medica yang telah memberikan bantuan bahan baku obat Ketoprofen untuk penelitian penulis.

7. Fakultas MIPA Universitas Gajah Mada Prodi Kimia dan Fakultas MIPA Prodi Farmasi yang telah membantu penulis dalam meminjamkan alat pada proses penelitian.
8. *Super partner* skripsi Novia Danis Astika, terimakasih atas dukungan, bantuan, tenaga, pikiran, dan kerjasamanya dalam menjalani suka duka selama penelitian.
9. Terimakasih yang teristimewa atas doa dan dukungannya untuk *my big family* yang tidak bisa disebutkan satu persatu, khususnya Umil Syifa Kuluba dan Asa Falahi atas bantuannya selama ini.
10. Sahabat-sahabat yang selama menjalani kuliah selalu bersama dan selalu menjadi satu deret bangku, Nurul Faridah, Yeni Nur Cahyani, dan Awalia. Terimakasih untuk tulusnya persahabatan yang terjalin.
11. Teman-teman sesama “*analisis*” di Laboratorium Farmasetika Lili, Okta, Iim, Indarto, Arif, Tintia, Lintang, Ajeng, Ima, Defitri, Anggar, Ditya, Aslini, Nikma, dan Kristin yang selalu siap memberi saran, kritik, bantuan tenaga, semangat, dan pikiran, terimakasih banyak.
12. Terimakasih untuk Ciko, Tri, Keluarga Astika, Keluarga dan Budenya Astika, Supir Budenya Astika, Pakde Timbul yang sudah bersusah payah mengantarkan penulis kesana-kemari demi lancarnya penelitian ini.
13. *Thank you for support me for my precious.*
14. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada tulisan yang telah penulis susun ini sehingga kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan dari para pembaca untuk menyempurnakan penyusunan selanjutnya di masa mendatang. Semoga Allah SWT memberikan hidayah dan anugerah, serta lindungan-Nya kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan tulisan ini. Amin.

Jember, 28 September 2015

Penulis

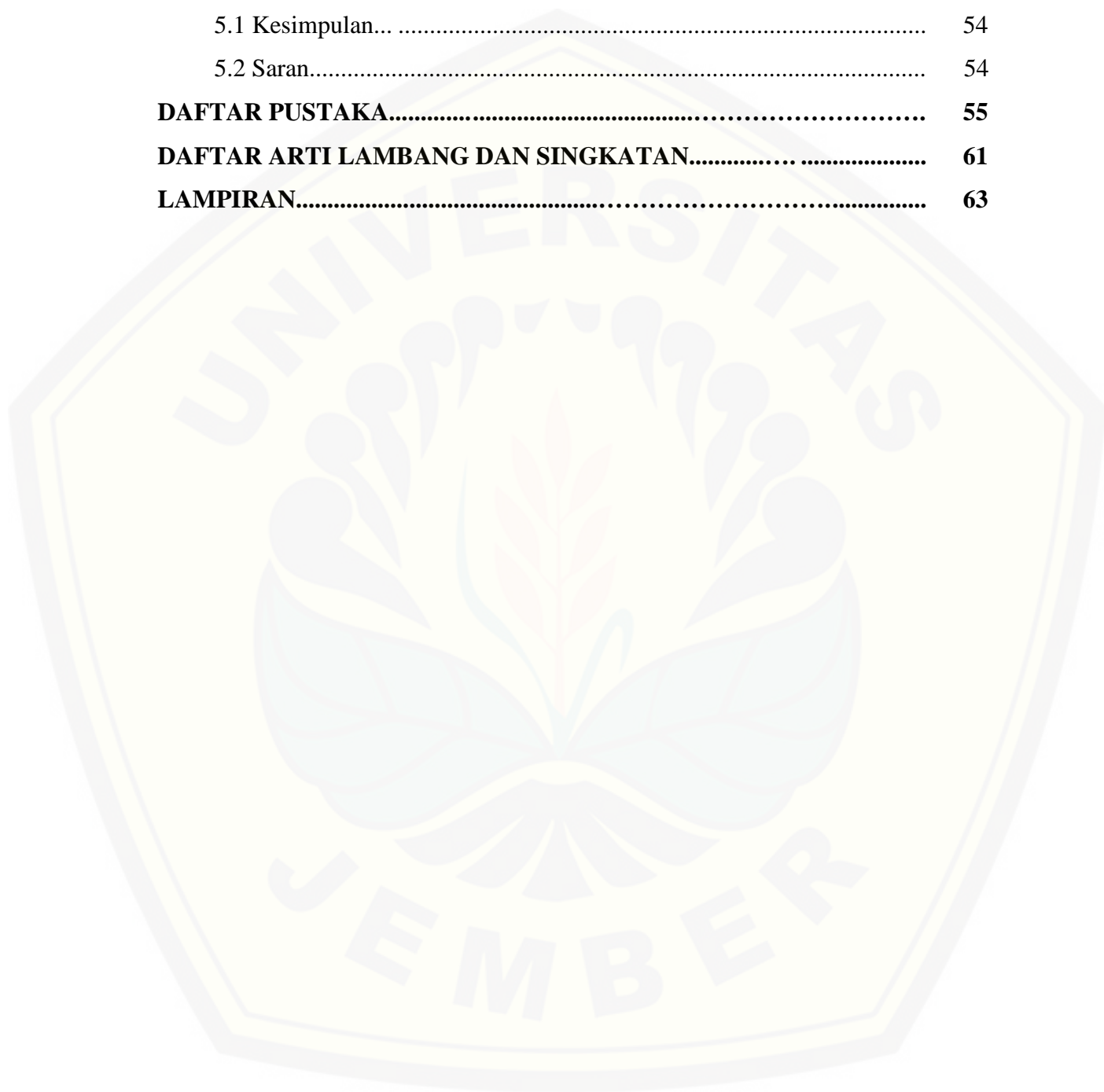
DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBING	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan.....	4
1.4 Manfaat.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tinjauan Kulit.....	6
2.2 Tinjauan Sistem Penghantaran Transdermal.....	8
2.3 Tinjauan Mikroemulsi.....	9
2.4 Tinjauan Bahan Aktif.....	11
2.4.1 Ketoprofen.....	11
2.5 Tinjauan Bahan Tambahan	12
2.5.1 Lesitin.....	12

2.5.2 Tween 80.....	14
2.5.3 Benzil Alkohol	14
2.5.4 Etanol.....	15
2.6 Tinjauan Karakterisasi Mikroemulsi.....	16
2.6.1 Ukuran, Distribusi, dan Morfologi Partikel.....	16
2.6.2 Zeta Potensial.....	17
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN.....	19
3.1 Rancangan Penelitian	19
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	19
3.2.1 Alat.....	19
3.2.2 Bahan.....	19
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	20
3.3.1 Lokasi Penelitian.....	20
3.3.2 Waktu Penelitian.....	20
3.4 Prosedur Penelitian.....	21
3.4.1 Rancangan Formula	22
3.4.2 Pembuatan Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen	22
3.4.3 Evaluasi Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen	23
a. Pengamatan Organoleptis.....	23
b. Pengujian Redispersi.....	23
c. Pengujian Viskositas.....	24
d. Pengujian pH.....	24
e. Pengujian Bobot Jenis.....	24
f. Pengujian Tipe Mikroemulsi.....	25
g. Pengujian Stabilitas.....	25
h. Evaluasi Karakterisasi Mikroemulsi.....	25
h.1 Penentuan Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel.....	25
h.2 Pengukuran Zeta Potensial.....	26
h.3 Pengamatan Morfologi.....	26
3.4.4 Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi.....	26

3.4.5 Uji Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Sediaan	
Mikroemulsi.....	27
a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimal Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol.....	27
b. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol.....	28
c. Uji Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi.....	28
3.4.6 Analisis Data	28
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1 Hasil Pembuatan Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen	30
4.2 Hasil Evaluasi Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen	32
4.2.1 Hasil Pengujian Organoleptis.....	32
4.2.2 Hasil Pengujian Redispersi.....	33
4.2.3 Hasil Pengujian Viskositas.....	35
4.2.4 Hasil Pengujian pH.....	37
4.2.5 Hasil Pengujian Bobot Jenis.....	38
4.2.6 Hasil Pengujian Tipe Mikroemulsi.....	39
4.2.7 Hasil Pengujian Stabilitas.....	40
4.2.8 Hasil Evaluasi Karakterisasi Mikroemulsi.....	45
4.2.8.1 Penentuan Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel.....	45
4.2.8.2 Pengukuran Zeta Potensial.....	46
4.2.8.3 Pengamatan Morfologi.....	48
4.3 Hasil Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi.....	50
4.4 Hasil Uji Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi.....	50
a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimal Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol.....	51
b. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol.....	51

c. Uji Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi.....	52
BAB 5. PENUTUP.....	54
5.1 Kesimpulan... ..	54
5.2 Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA.....	55
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	61
LAMPIRAN.....	63



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Formula Mikroemulsi Ketoprofen.....	22
Tabel 4.1 Konsentrasi Lesitin.....	30
Tabel 4.2 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen.....	32
Tabel 4.3 Hasil Pengujian Redispersi Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen.....	34
Tabel 4.4 Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen.....	35
Tabel 4.5 Hasil Pengujian pH Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen.....	37
Tabel 4.6 Hasil Pengujian Bobot Jenis Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen.....	39
Tabel 4.7 Hasil Pengujian pH Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum dan Setelah Dilakukan Uji Stabilitas.....	41
Tabel 4.8 Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum dan Setelah Dilakukan Uji Stabilitas.....	43
Tabel 4.9 Hasil Perhitungan Kadar Ketoprofen.....	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur Kulit.....	7
Gambar 2.2 Struktur Kimia Ketoprofen.....	11
Gambar 2.3 Struktur Kimia Lesitin.....	13
Gambar 2.4 Struktur Kimia Tween 80.....	14
Gambar 2.5 Struktur Kimia Benzil Alkohol.....	15
Gambar 2.6 Struktur Kimia Etanol.....	15
Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian.....	21
Gambar 4.1 Sediaan Mikroemulsi yang Dihasilkan.....	31
Gambar 4.2 Grafik Viskositas Sebelum Pengujian Stabilitas.....	36
Gambar 4.3 Grafik pH Sebelum Pengujian Stabilitas.....	38
Gambar 4.4 Hasil Pengujian Tipe Mikroemulsi menggunakan <i>Metilen Blue</i>	40
Gambar 4.5 Grafik Nilai pH Sebelum dan Setelah Pengujian Stabilitas.....	43
Gambar 4.6 Grafik Nilai Viskositas Sebelum dan Setelah Pengujian Stabilitas.....	45
Gambar 4.7 Grafik Zeta Potensial.....	47
Gambar 4.8 Hasil Analisis Morfologi Mikroemulsi Ketoprofen menggunakan TEM.....	49
Gambar 4.9 Perbandingan Kurva Serapan antara Ketoprofen dengan Basis.....	50
Gambar 4.10 Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen.....	51
Gambar 4.11 Kurva Baku Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Hasil Uji Redispersi.....	63
A.1 Formula Satu (F1) Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum dan Sesudah Dilakukan Uji Redispersi.....	63
A.2 Formula Dua (F2) Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum dan Sesudah Dilakukan Uji Redispersi.....	63
B. Hasil Pengujian Stabilitas Mikroemulsi.....	64
B.1 Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum Dilakukan Uji Stabilitas.....	64
B.2 Mikroemulsi Ketoprofen Setelah Dilakukan Uji Stabilitas.....	64
C. Hasil Pengukuran Bobot Jenis.....	62
D. Tabel Viskositas Setelah Uji Stabilitas.....	67
E. Tabel pH Setelah Uji Stabilitas.....	67
F. Hasil Analisis <i>One-Way</i> ANOVA Uji Viskositas Sebelum Pengujian Stabilitas.....	67
G. Hasil Analisis T-test Uji Viskositas Sebelum dan Setelah Pengujian Stabilitas.....	68
G.1 Formula 1.....	68
G.2 Formula 2.....	69
G.3 Formula 3.....	69
G.4 Formula 4.....	70
H. Hasil Analisis <i>One-Way</i> ANOVA Uji pH Sebelum Pengujian Stabilitas.....	71
I. Hasil Analisis T-test Uji pH Sebelum dan Setelah Pengujian Stabilitas.....	71
I.1 Formula 1.....	71
I.2 Formula 2.....	72
I.3 Formula 3.....	72

I.4 Formula 4.....	73
J. Hasil Uji Penetapan Kadar Ketoprofen dalam	
Sediaan Mikroemulsi.....	74
J.1 Panjang Gelombang Maksimum.....	74
J.2 Kurva Baku.....	74
J.3 Serapan Basis.....	74
J.4 Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Ketoprofen.....	75
J.5 Contoh Perhitungan Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi.....	76
K. Foto Alat dan Pengujian.....	77
K.1 Pengujian pH menggunakan pH meter.....	77
K.2 Pengujian Viskositas menggunakan <i>Viskotester Rion VT-04</i>	77
K.3 <i>Spektrofotometer Genesys 10S UV-Vis</i>	77
L. Sertifikat Analisis Ketoprofen.....	78
M. Sertifikat Pengujian Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran	
Partikel.....	79

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rancangan suatu bentuk sediaan yang tepat memerlukan pertimbangan karakteristik fisika, kimia dan biologis semua bahan obat dan eksipien yang akan digunakan dalam membuat produk tersebut. Bahan obat dan eksipien yang digunakan harus tercampurkan satu dengan lainnya untuk menghasilkan suatu produk obat yang stabil, efektif, menarik, dan aman (Ansel *et al.*, 1989).

Ketoprofen merupakan suatu obat antiinflamasi nonsteroid yang poten dan telah banyak digunakan secara luas dalam pengobatan berbagai penyakit yang terkait dengan inflamasi. Ketoprofen memiliki efek antiinflamasi, selain itu juga memiliki efek antipiretik dan analgesik. Ketoprofen biasa digunakan dalam terapi *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, dan kram perut saat menstruasi (Rençber *et al.*, 2009).

Ketorofen memiliki waktu paruh eliminasi yang relatif singkat yakni 1-3 jam, sehingga sangat cepat dieliminasi dalam tubuh (Dhamankar *et al.*, 2009). Diperlukan pemberian ketoprofen yang lebih sering untuk dapat menjaga konsentrasi terapetikanya dalam darah jika digunakan secara per oral (Vergote *et al.*, 2002). Ketoprofen juga memiliki efek samping pada lambung, yaitu dapat menyebabkan iritasi pada lambung jika diberikan peroral (Green, 2001). Berdasarkan permasalahan tersebut banyak peneliti yang melakukan penelitian terkait bentuk sediaan obat yang mengandung ketoprofen, khususnya guna menghindari penggunaan secara oral dan salah satu bentuk yang paling menjanjikan adalah sistem penghantaran secara transdermal (Dhamankar *et al.*, 2009).

Sistem penghantaran obat secara transdermal didefinisikan sebagai suatu sistem yang menghantarkan obat melewati kulit menuju sirkulasi sistemik dengan kecepatan yang terkontrol (Ansel *et al.*, 1989). Pemberian ketoprofen secara transdermal diketahui dapat menjaga konsentrasinya dalam plasma secara konsisten

selama 24 jam setelah pemberian (Rhee *et al.*, 2001). Pemberian ketoprofen secara transdermal diyakini dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam menggunakan obat ini.

Menurut Ansel (1989), obat yang dapat diformulasi untuk rute transdermal harus mempunyai berat molekul ≤ 400 dalton dan nilai koefisien partisi (log P) antara 1-4. Nilai log P ini berpengaruh terhadap penembusan dan pencapaian obat dalam sirkulasi sistemik. Ketoprofen mempunyai berat molekul 254,3 dalton (Gaur *et al.*, 2008) dengan nilai log P 3,31 (Shohin *et al.*, 2011), sehingga ketoprofen dapat dikembangkan untuk formulasi transdermal (Hosny *et al.*, 2013).

Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), obat ketoprofen termasuk golongan kelas II, obat yang termasuk golongan BCS kelas II memiliki kelarutan yang rendah namun permeabilitas yang tinggi (Shohin *et al.*, 2011). Berbagai teknik kelarutan dalam sistem penghantaran obat (*drug delivery system*) untuk meningkatkan bioavailabilitas obat-obat hidrofobik telah banyak diteliti dan dikembangkan. Salah satu teknik meningkatkan kelarutan dilakukan dengan cara pembuatan sediaan mikroemulsi (Nandi *et al.*, 2003).

Mikroemulsi merupakan suatu sistem dispersi yang stabil secara termodinamika, transparan, isotropik, viskositasnya rendah mengandung mikrodoman pada minyak atau air yang distabilkan oleh lapisan tipis antarmuka dari molekul surfaktan dan kosurfaktan (Date *et al.*, 2008). Menurut Tenjarla (1999), mikroemulsi didefinisikan sebagai dispersi yang terdiri dari fase minyak, surfaktan, kosurfaktant dan fase berair, yang merupakan larutan cair tunggal optik isotropik dan termodinamika stabil dengan diameter tetesan biasanya dalam kisaran 10-100 nm. Surfaktan bekerja dengan cara menurunkan tegangan muka, sehingga dapat mendorong suatu cairan menjadi tetesan atau partikel-partikel yang lebih kecil sehingga mencegah penggabungan (Rhee *et al.*, 2001).

Salah satu surfaktan yang digunakan dalam sediaan mikroemulsi yaitu lesitin, lesitin merupakan surfaktan alami (Jufri *et al.*, 2006). Berbagai formulasi topikal berbasis lesitin telah diusulkan baik untuk sediaan dermal maupun transdermal.

Lesitin dianggap sebagai surfaktan yang sangat mudah ditolerir dan nontoksik serta dipastikan aman bagi manusia. Lesitin digunakan secara komersial untuk keperluan pengemulsi. Selain lesitin, surfaktan yang banyak digunakan dalam pembuatan mikroemulsi adalah tween 80 (Jufri *et al.*, 2006). Tween 80 merupakan surfaktan nonionik yang memiliki tingkat toksisitas yang rendah sehingga aman untuk digunakan (Jufri *et al.*, 2006).

Pada penelitian kali ini dilakukan percobaan pembuatan mikroemulsi minyak dalam air (M/A) dengan bahan aktif ketoprofen. Dalam penelitian Kim (2008) yang meneliti tentang sediaan nanoemulsi Ketoprofen digunakan Benzil Alkohol sebagai fase minyak, etanol sebagai kosurfaktan, dan Solutol HS[®] 15 sebagai surfaktan. Solutol HS[®] 15 diketahui memiliki harga yang relatif mahal dan sukar diperoleh sehingga penggunaannya terbatas.

Dalam penelitian Jufri (2006) juga digunakan lesitin dan tween 80 sebagai surfaktan. Kombinasi dari dua surfaktan tersebut bertujuan untuk meningkatkan kestabilan suatu sediaan mikroemulsi sebab surfaktan non ionik sensitif terhadap temperatur sehingga akan berpengaruh pada kestabilan sistem secara termodinamika. Semakin meningkat temperaturnya, surfaktan nonionik akan semakin bersifat lipofilik. Untuk mengatasi hal tersebut, surfaktan nonionik dikombinasikan dengan lesitin, kombinasi ini dapat memperluas wilayah mikroemulsi (Jufri *et al.*, 2006). Belum ada penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh penambahan lesitin terhadap kestabilan sediaan mikroemulsi sehingga mengacu penelitian tersebut, penelitian kali ini mencoba untuk memformulasikan sediaan mikroemulsi dengan mengganti Solutol HS[®] 15 dengan kombinasi surfaktan tween 80 dan lesitin dalam konsentrasi tertentu. Fase minyak yang digunakan adalah benzil alkohol dan etanol sebagai kosurfaktan.

Rancangan formula yang akan dibuat terdiri dari F¹, F², F³, F⁴, F⁵, dan F⁶. Konsentrasi lesitin pada masing-masing formula dibuat meningkat, pada F¹ digunakan lesitin sebesar 5%, pada F² digunakan lesitin 10%, pada F³ digunakan lesitin sebesar 15%, pada F⁴ digunakan lesitin sebesar 20%, pada F⁵ digunakan lesitin sebesar 25%, dan pada F⁶ digunakan lesitin sebesar 30%.

Mikroemulsi yang terbentuk akan diuji secara fisika kimia yang meliputi uji organoleptis, uji redispersi, uji viskositas, uji tipe mikroemulsi, uji pH, uji bobot jenis, uji penetapan kadar, dan evaluasi karakterisasi (ukuran partikel, distribusi partikel, zeta potensial, dan morfologi partikel) sediaan mikroemulsi. Mikroemulsi yang terbentuk juga akan diuji stabilitasnya dengan menggunakan metode *cycling test*. Stabilitas mikroemulsi dilakukan untuk melihat perbandingan stabilitas fisik secara statistik antara sediaan mikroemulsi yang telah diuji stabilitasnya dengan sediaan mikroemulsi tanpa pengujian stabilitas.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, dapat disampaikan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Formula mana yang menghasilkan sediaan mikroemulsi ketoprofen paling stabil?
2. Bagaimana pengaruh penambahan lesitin terhadap mutu fisik (organoleptis, pH dan viskositas sebelum pengujian stabilitas) sediaan mikroemulsi ketoprofen?
3. Bagaimana pengaruh penambahan lesitin terhadap stabilitas fisik (pH dan viskositas setelah pengujian stabilitas) sediaan mikroemulsi ketoprofen?
4. Bagaimana pengaruh penambahan lesitin terhadap karakterisasi (ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, zeta potensial, dan morfologi partikel) sediaan mikroemulsi ketoprofen?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini ialah sebagai berikut :

1. Mengetahui formula mana yang menghasilkan sediaan mikroemulsi ketoprofen paling stabil

2. Mengetahui pengaruh penambahan lesitin terhadap mutu fisik (organoleptis, pH dan viskositas sebelum pengujian stabilitas, karakterisasi mikroemulsi) sediaan mikroemulsi ketoprofen
3. Mengetahui pengaruh penambahan lesitin terhadap stabilitas fisik (pH dan viskositas setelah pengujian stabilitas) sediaan mikroemulsi ketoprofen
4. Mengetahui pengaruh penambahan lesitin terhadap karakterisasi (ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, zeta potensial, dan morfologi partikel) sediaan mikroemulsi ketoprofen

1.4 Manfaat Penelitian

Bagi pengembangan ilmu pengetahuan, penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan suatu rancangan formula sediaan mikroemulsi transdermal ketoprofen dengan mutu fisik dan stabilitas fisik yang baik dan memiliki bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan sediaan ketoprofen konvensional.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kulit

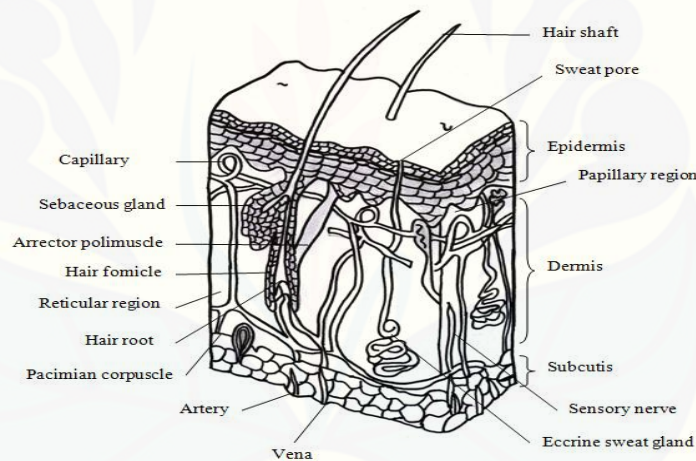
Kulit merupakan suatu organ besar yang berlapis-lapis, pada orang dewasa beratnya kira-kira delapan pon, tidak termasuk lemak (Lachman *et al.*, 1994). Luas permukaan kulit orang dewasa adalah sekitar 1,6 m². Variasi ketebalan kulit bergantung pada jenis kelamin, umur, dan lokasi (Mitsui, 1997).

Kulit memiliki fungsi sebagai pelindung, pertahanan homeostasis, atau penginderaan. Hal ini memungkinkan kelangsungan hidup manusia dalam lingkungan terhadap suhu, kadar air (kelembaban), dan adanya bahaya lingkungan seperti bahan kimia, bakteri, alergen, jamur, dan radiasi. Kulit juga merupakan organ utama untuk menjaga homeostasis tubuh. Terutama dalam hal penyusunan kulit, regulasi panas, tekanan darah terkontrol, dan peran ekskretoris (Walters *and* Kenneth, 2002).

Kulit merupakan organ sensorik utama dalam penginderaan terhadap lingkungan, seperti panas, tekanan, nyeri, alergi, dan mikroorganisme yang masuk. Kulit merupakan organ yang dapat mengalami regenerasi dan perbaikan secara terus-menerus. Untuk memenuhi tiap fungsi-fungsi tersebut, kulit harus kuat dan fleksibel (Walters *and* Kenneth, 2002).

Kulit manusia dibagi menjadi tiga lapisan yaitu epidermis, dermis dan lemak subkutan (Barry, 2005). Epidermis tersusun dari beberapa lapis sel dengan ketebalan sekitar 0,1 -0,3 mm. Lapisan-lapisan tersebut bila disebutkan dari bagian paling luar adalah *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum basal* (Mitsui, 1997). Epidermis terdiri dari empat tipe sel yaitu keratinosit, melanosit, sel Langerhan, dan sel Merkel (Barel *et al.*, 2001). Dermis atau korium tebalnya antara 3-5 mm, merupakan anyaman serabut kolagen dan elastin yang bertanggung jawab untuk sifat-sifat penting dari kulit. Dermis mengandung pembuluh darah, pembuluh limfe, gelembung rambut, kelenjar lemak (sebacea),

kelenjar keringat, kelenjar otot, serabut syaraf dan korpus paccini. Daerah atas dari dermis terdapat *papillae* membentuk lapisan papil yang berhubungan dengan epidermis. Lapisan ini mengandung akhir syaraf yang dipengaruhi oleh perubahan suhu dan aplikasi anestetika lokal dan iritasi (Anief, 2002). Lapisan subkutan (Hipodermis) terdiri dari jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya (Roberts *and* Walters, 1998). Fungsi hipodermis antara lain sebagai pengisolasi panas, penahan guncangan dan penyimpan energi. Lapisan subkutan tersusun atas beberapa sel lemak yang disusun dalam lobulus dan berikatan dengan serat kolagen sebagai penghubung dengan lapisan dermis. Hipodermis memiliki sel utama yaitu fibroblas dan makrofag yang membawa sistem vaskular dan saraf pada kulit (Roberts *and* Walters, 1998). Gambar struktur kulit dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1. Struktur anatomi kulit (Roberts *and* Walters, 1998).

Bila suatu obat digunakan secara topikal, maka obat akan keluar dari pembawanya dan berdifusi ke permukaan jaringan kulit. Ada 3 jalan masuk yang utama: (1) melalui stratum korneum yang terletak di antara kelenjar keringat dan kantung rambut (2) melalui daerah kantung rambut (3) melalui kelenjar keringat (Lachman *et al.*, 1994).

Pada sistem penghantaran melalui kulit, stratum korneum berperan sebagai membran yang bersifat semi permeabel sehingga molekul obat berpenetrasi dengan

cara difusi pasif. Faktor-faktor yang mempengaruhi penembusan obat melalui lapisan kulit bergantung pada konsentrasi obat, kelarutannya dalam air serta koefisien partisi minyak dan airnya. Bahan-bahan bersifat mudah larut dalam minyak dan air, merupakan bahan yang baik untuk difusi melalui stratum korneum dan lapisan-lapisan kulit yang lain (Ansel *et al.*, 1989).

2.2 Tinjauan Sistem Penghantaran Transdermal

Sistem penghantaran transdermal adalah salah satu cara pemberian obat berupa krim, gel, atau patch serta bentuk sediaan lain yang digunakan pada permukaan kulit, yang mampu menghantarkan obat masuk ke dalam tubuh melalui kulit untuk mendapatkan efek sistemik. Namun kulit merupakan suatu *barier* yang melindungi dari berbagai macam gangguan dan rangsangan dari luar sehingga membatasi penetrasi berbagai zat yang masuk menembus kulit (Kurihara *et al.*, 1994)

Syarat obat yang dapat masuk menembus kulit secara transdermal yakni obat harus memiliki ukuran molekul yang cukup kecil dengan titik lebur rendah, kelarutan yang baik, dan memiliki nilai log P antara 1-4. Berat molekul suatu bahan obat untuk sediaan rute transdermal adalah ≤ 400 Dalton. (Ansel, 1989). Nilai pKa juga perlu diperhatikan karena beberapa obat bersifat asam lemah atau basa lemah. Bahan aktif terion memiliki penetrasi yang kecil dibandingkan bahan aktif yang tidak terion (Guy *and* Hadgraft, 2003).

Obat dapat menembus melewati kulit melalui tiga cara yaitu : (Walters, Kenneth A, 2002)

a. Transelular

Permeasi obat melalui rute transelular langsung menembus hanya terjadi dalam jumlah yang sangat kecil. Hal ini dipengaruhi oleh sel tanduk yang sulit ditembus.

b. Intraselular

Sebagian besar obat menembus stratum korneum melalui jalur ini. Bagian intraselular atau celah sel stratum korneum tersusun atas lipid bilayer.

Oleh karena itu peningkatan permeasi obat dilakukan dengan memodifikasi atau mempengaruhi lapisan lipid bilayer.

c. Transappendageal

Permeasi obat melalui kelenjar sebacea, folikel rambut, ataupun kelenjar keringat. Jalur ini kurang berperan penting dalam permeasi obat karena luas permukaan yang kecil.

Keuntungan sistem penghantaran obat secara rute transdermal antara lain (1) menghindari kesulitan absorpsi obat melalui saluran cerna disebabkan oleh pH saluran cerna, interaksi obat dengan makanan, minuman atau pemberian obat secara oral lainnya, (2) menggantikan pemakaian obat melalui mulut apabila tidak sesuai karena muntah atau diare, (3) menghindari *first-pass effect*, yaitu pelepasan pertama suatu bahan obat melalui sistemik, yang menyertai absorpsi pada saluran cerna (dengan demikian cara tersebut mungkin menghindari obat dinonaktif oleh saluran cerna dan enzim dalam hati), (4) memperpanjang aktivitas obat yang mempunyai waktu paruh pendek melalui penyimpanan obat yang ada pada sistem pemberian terapeutik dan sifat pengaturan dan pelepasannya yang terkendali (Howland *and* Mycek, 2006).

Kerugian sistem penghantaran obat secara rute transdermal antara lain (1) cara pemberian melalui kulit tidak sesuai untuk obat yang menimbulkan iritasi pada kulit, (2) hanya obat-obat tertentu yang berpotensi dapat menembus kulit sehingga obat yang dapat masuk menembus kulit terbatas (Howland *and* Mycek, 2006).

2.3 Tinjauan Mikroemulsi

Mikroemulsi merupakan suatu sistem termodinamika yang stabil dalam air dan minyak, umumnya distabilkan dengan bantuan penambahan surfaktan dan kosurfaktan (Joshi *et al.*, 2008). Diameter tetesan mikroemulsi antara 10-100 nm (Nikumbh, 2013).

Mikroemulsi merupakan suatu sistem dispersi yang dikembangkan dari sediaan emulsi namun memiliki banyak kelebihan antara lain memiliki tegangan

muka yang sangat rendah dan ukuran dropletnya kecil sehingga mampu menghasilkan absorpsi dan permeasi tinggi. Karakteristik mikroemulsi umumnya stabil secara termodinamika, jernih, transparan, viskositasnya rendah, serta memiliki tingkat solubilisasi yang tinggi sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh (Jufri *et al.*, 2006).

Menurut Agrawal *and* Agrawal (2012) mikroemulsi dibagi menjadi tiga tipe, yaitu :

- a. Minyak dalam air (m/a) jika jumlah volume minyak lebih kecil daripada volume air
- b. Air dalam minyak (a/m) jika volume air lebih kecil daripada volume minyak
- c. *Bicontinuous* adalah transisi dari mikroemulsi tipe m/a atau a/m yang terbentuk dengan mengubah volume minyak dan air

Pembentukan mikroemulsi membutuhkan surfaktan dalam jumlah yang lebih besar bila dibandingkan dengan emulsi biasa. Surfaktan dapat mensolubilisasi sejumlah besar minyak dan air yang berada dalam sistem dan menurunkan tegangan permukaan antara dua fase. Jumlah dan sifat surfaktan yang dibutuhkan tergantung pada dua fase cairan yang digunakan untuk membentuk mikroemulsi. Toksisitas yang dapat terjadi karena penggunaan surfaktan dalam jumlah besar dapat dikurangi dengan penggunaan surfaktan alami atau surfaktan non ionik seperti tween dan span (Ansel *et al.*, 1999). Pada kebanyakan kasus, penggunaan rantai tunggal saja tak cukup untuk menurunkan tegangan antarmuka air dan minyak yang cukup untuk pembentukan mikroemulsi. Penggunaan kosurfaktan membantu surfaktan dalam mengurangi tegangan antarmuka air dan minyak (Lawrence *and* Ree, 2000). Kosurfaktan yang paling sesuai umumnya alkohol rantai pendek (etanol dan metanol) yang dapat berdifusi cepat diantara fase minyak dan air (Bakan, 1995).

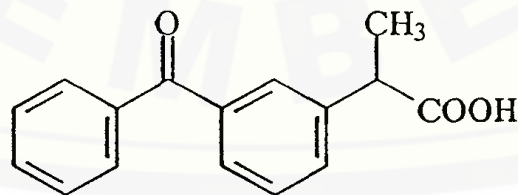
Keuntungan dari mikroemulsi antara lain (1) Mikroemulsi bertindak sebagai pelarut obat. Mereka dapat melarutkan obat hidrofilik dan lipofilik termasuk obat yang relatif tidak larut dalam pelarut air baik dan hidrofobik. Hal ini disebabkan adanya microdomains yang memiliki polaritas yang berbeda, (2) mikroemulsi stabil

secara termodinamika, (3) sistem berbasis mikroemulsi memiliki *shelf life* yang panjang, (4) penggunaan mikroemulsi sebagai sistem penghantaran dapat meningkatkan terapi obat, sehingga dosis obat dapat dikurangi, dengan demikian meminimalkan efek samping, (5) pembentukan mikroemulsi adalah reversibel. Mereka mungkin menjadi tidak stabil pada suhu rendah atau tinggi tetapi ketika suhu kembali ke kisaran stabilitas, maka akan terbentuk kembali sistem mikroemulsi (Agrawal *and* Agrawal, 2012).

2.4 Tinjauan Bahan Aktif

2.4.1 Ketoprofen

Ketoprofen ($C_{16}H_{14}O_3$, BM = 254.3) dengan nama IUPAC 2-(3-benzoylphenyl) asam propionat adalah obat golongan antiinflamasi nonsteroid (AINS) derivat asam propionat yang dapat mengurangi rasa sakit, inflamasi dan kekakuan yang disebabkan oleh artritis. Ketoprofen memiliki efek farmakodinamik sebagai penghambat sekresi prostaglandin oleh karena aktivasi dari enzim siklooksigenase 2 yang diinduksi dari berbagai stimulus inflamator. Selain itu dapat pula mengaktivasi siklooksigenase 1 yang menghasilkan prostasiklin dan prostaglandin yang bersifat penghambatan sitoprotektif pada lambung, mengakibatkan terjadinya efek samping pada saluran cerna yaitu iritasi dan pendarahan pada lambung bersifat sistemik serta iritasi yang bersifat lokal. (Arida *and* Al-Tabakha, 2007; Ganiswara,1995; Mc Evoy, 2002; Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia ketoprofen dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur Kimia Ketoprofen (Rowe *et al.*, 2009)

Ketoprofen memiliki titik lebur 94-97 °C dengan pemerian berupa serbuk kristal berwarna putih dan rasa yang pahit. Ketoprofen sangat mudah larut dalam metanol, mudah larut dalam etanol dan aseton namun tidak larut dalam air (Mc. Evoy, 2002).

Ketoprofen tidak stabil terhadap cahaya dan lembab udara, stabil pada suhu kamar dan dalam larutan etil asetat yang disimpan selama beberapa minggu pada suhu 4°C, ketoprofen tidak menunjukkan peruraian. Dalam larutan asam (pH 1), Ketoprofen yang dipanaskan dalam suhu 98°C selama 30 menit tidak terurai (Reynold, 1996)

Dapat terjadi inkompatibilitas ketika ketoprofen digunakan bersama probenesid, sebab probenesid dapat menghambat ekskresi ketoprofen dan menurunkan perpanjangan ikatan protein sehingga mengakibatkan penurunan konsentrasi plasma ketoprofen. Kadar penggunaan ketoprofen dianjurkan sebesar 2,5% (Martindale, 1993).

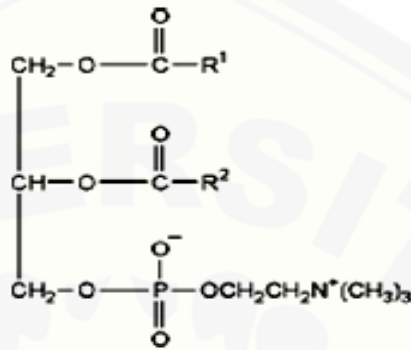
Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), obat ketoprofen termasuk golongan kelas II, obat yang termasuk golongan BCS kelas II memiliki kelarutan yang rendah namun permeabilitas yang tinggi (Shohin *et al.*, 2007). Berbagai teknik kelarutan dalam sistem penghantaran obat (*drug delivery system*) untuk meningkatkan bioavailabiliats obat-obat hidrofobik telah banyak diteliti dan dikembangkan. Salah satu teknik meningkatkan kelarutan dilakukan dengan cara pembuatan sediaan mikroemulsi (Nandi *et al.*, 2003).

2.5 Tinjauan Bahan Tambahan

2.5.1 Lesitin

Lesitin merupakan nama trivial dari fosfatidil kolin yang memainkan peranan yang cukup signifikan sebagai agen aktif permukaan dalam proses emulsi. Lesitin, terutama yang berasal dari kedelai dan yang diisolasi dari kuning telur banyak tersedia di pasaran untuk digunakan dalam skala komersial. Lesitin bukanlah suatu

senyawa tunggal akan tetapi merupakan suatu campuran lipid yang terdiri dari fosfatidiletanolamin, fosfatidilkolin, dan fosfatidilenositol (Kirjavainen, 1999). Struktur kimia lesitin dapat dilihat pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Struktur Kimia Lesitin (Belitz *et al.*, 2009).

Lesitin dapat digunakan sebagai agen pendispersi, pengemulsi, dan solubilisator termasuk dalam formulasi injeksi intramuskular dan intravena; nutrisi parenteral; serta produk topikal seperti krim dan salep (Wade *and* Weller, 1994).

Lesitin memiliki bobot jenis 0.97 g/cm^3 dan nilai HLB 4. Lesitin berbentuk cairan jernih tak berwarna yang berbau kacang dan berasa seperti kacang. Lesitin larut dalam hidrokarbon alifatik dan aromatik, minyak mineral, dan asam lemak (Wade *and* Weller, 1994).

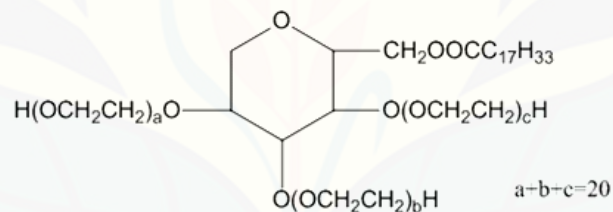
Lesitin sangat berkaitan dengan emulsi (Fresta *and* Puglisi, 1996, 1997). Lesitin dapat bertindak sebagai emulgator. Emulgator tersebut akan memperluas bidang permukaan yang berinteraksi antara minyak dengan air sehingga larutan akan homogen (Benita *and* Levy, 1993).

Para pengusaha (pabrik) sering mengkategorikan lesitin ke dalam dua fraksi, yaitu fraksi yang terlarut di dalam etanol dan fraksi yang tidak larut di dalam etanol. Lesitin murni adalah suatu emulgator w/o, sedangkan bila lesitin tersebut mengalami hidrolisis maka akan terbentuk emulgator o/w. Fraksi lesitin yang tidak larut dalam etanol cocok digunakan untuk menstabilkan emulsi w/o, sedangkan fraksi yang terlarut dalam etanol cocok untuk menstabilkan emulsi o/w (Kirjavainen, 1999).

Winarno (1997) menyatakan bahwa lesitin mempunyai bagian yang larut dalam minyak dan bagian yang mengandung PO_4^{3-} (polar) yang larut dalam air (Winarno, 1997).

2.5.2 Tween 80

Tween 80 atau polisorbat 80 merupakan surfaktan nonionik yang memiliki toksisitas rendah sehingga dapat digunakan untuk penggunaan oral dan parenteral. Tween 80 memiliki bobot jenisnya $1,08 \text{ g/cm}^3$ dan nilai HLB 15. Tween 80 larut dalam etanol dan air. Selain itu, tidak larut dalam minyak mineral dan minyak nabati. Dalam sediaan farmasetik tween 80 digunakan sebagai agen pengemulsi, solubilisator, pembasah, dan agen pensuspensi/pendispersi. Dosis tween 80 yang dapat digunakan didalam tubuh selama sehari (*acceptable daily intake*) yaitu 25 mg/kgbb (Wade *and* Weller, 1994). Struktur kimia Tween 80 dapat dilihat pada gambar 2.4.



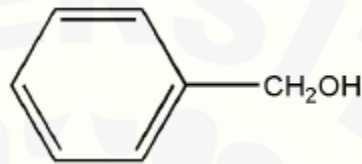
Gambar 2.4 Struktur Kimia Tween 80 (Sigma Aldrich, 2013)

Tween 80 memiliki karakteristik cairan kental berwarna kuning, berbau khas lemah, mempunyai rasa pahit, dan berbentuk cairan berbinyak pada suhu 25°C . Fungsi Tween 80 adalah sebagai *emulgator*, *solubilizer*, dan *wetting agent* (Rowe *et al.*, 2009).

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 *et al.*, 2009).

2.5.3 Benzil Alkohol

Benzil alkohol memiliki rumus molekul C_7H_8O dengan berat molekul sebesar 108.14 dalton. Benzil alkohol memiliki fungsi sebagai antimikroba dan pelarut. Karakteristik dari benzil alkohol yakni berbentuk cairan yang jernih, tidak berwarna, cairan berminyak dengan bau aromatik dan rasa seperti terbakar (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia benzil alkohol dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur Kimia Benzil Alkohol (Rowe *et al.*, 2009)

Benzil alkohol memiliki aktivitas antimikroba bakteriostatik terhadap gram positif dan jamur. Aktivitas optimum sebagai antimikroba yakni pada pH 8. (Rowe *et al.*, 2009).

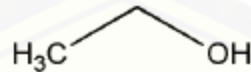
Titik didih benzil alkohol yaitu $204,7^{\circ}C$ dan viskositasnya sebesar 6 mPa s (6 cP) pada $20^{\circ}C$. Benzil alkohol sangat mudah larut dalam kloroform, etanol, eter, dan minyak volatil. Benzil alkohol larut dalam etanol dengan rasio 1:2,5 ; larut dalam air dengan rasio 1:25 pada suhu $25^{\circ}C$ dan 1:14 pada suhu $14^{\circ}C$ (Rowe *et al.*, 2009).

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. Wadah plastik seharusnya tidak digunakan. Simpan pada wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya (Rowe *et al.*, 2009).

2.5.4 Etanol

Etanol memiliki rumus molekul C_2H_6O dan berat molekul sebesar 46.07 dalton. Etanol dapat berfungsi sebagai antimikroba, disinfektan, agen penetrasi, dan pelarut. Etanol merupakan cairan yang jernih, tidak berwarna, *volatile*, berbau dan

rasa terbakar (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia etanol dapat dilihat pada gambar 2.6.



Gambar 2.6 Struktur Kimia Etanol (Rowe *et al.*, 2009).

Etanol dapat berfungsi sebagai bakterisida jika mencampur konsentrasi 60% dan 95% v/v. Konsentrasi optimum dari etanol yakni 70%. Etanol memiliki titik didih 78,15⁰C dan etanol larut dalam kloroform, eter, gliserin dan air (Rowe *et al.*, 2009).

Etanol dapat disterilkan dengan autoklaf atau filtrasi dan disimpan dalam wadah tertutup dan sejuk. Pada suasana asam, etanol dapat bereaksi dengan bahan pengoksidasi. Larutan etanol inkompatibel dengan wadah aluminium dan dapat berinteraksi dengan beberapa obat (Rowe *et al.*, 2009).

2.6 Tinjauan Karakterisasi Mikroemulsi

Karakterisasi mikroemulsi merupakan hal yang penting untuk mengkonfirmasi kriteria struktur mikroemulsi. Karakterisasi memberikan informasi tentang sifat-sifat fisika maupun kimia mikroemulsi. Karakteristik dari suatu mikroemulsi ini dapat digunakan untuk pengembangan formulasi, memperkirakan kinerja secara *in vivo*, dan untuk mengatasi masalah-masalah dalam proses pembuatan mikroemulsi. Karakterisasi mikroemulsi mencakup penentuan ukuran dan distribusi ukuran partikel/globul, dan pengukuran zeta potensial.

2.6.1 Ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, dan morfologi partikel

Ukuran partikel merupakan karakteristik yang paling penting dalam sistem mikroemulsi. Hal ini dapat digunakan untuk memperkirakan nasib obat di dalam tubuh dan kemampuan untuk *targetting* dari sistem mikroemulsi. Pelepasan obat juga dipengaruhi dari ukuran partikel. Partikel berukuran kecil memiliki luas permukaan yang besar akibatnya, semakin banyak obat yang bergabung ke dalam atau mendekati

permukaan partikel. Hal ini menyebabkan pelepasan obat menjadi cepat. Partikel yang lebih besar memiliki inti yang besar sehingga memungkinkan lebih banyak obat yang dapat dienkapsulasi dan sedikit demi sedikit berdifusi keluar (Mohanraj *and* Chen, 2006).

Distribusi ukuran partikel adalah karakteristik yang penting dalam mempengaruhi *drug loading*, pelepasan obat, dan stabilitas (Mohanraj dan Chen, 2006). Distribusi ukuran partikel dinyatakan dalam indeks polidispersitas. Indeks polidispersitas dikategorikan menjadi dua, yaitu monodispersi (unimodal) dan polidispersi (bimodal). Nilai indeks polidispersitas yang masuk dalam rentang monodispersi adalah dalam rentang 0,01-0,7, sedangkan untuk nilai indeks polidispersitas yang masuk dalam kategori polidispersitas adalah $> 0,7$ (Nidhin *et al.*, 2008).

Morfologi juga penting untuk diketahui untuk mengetahui pelepasan obat dari sistem mikroemulsi yang dibuat, karena partikel dengan bentuk sferis mampu mengontrol pelepasan zat aktif dan memperpanjang kerja obat serta menurunkan efek samping obat (Ganiswarna, 1995). Beberapa instrumen dapat digunakan untuk mengetahui morfologi mikropartikel seperti scanning electron microscopy (SEM) dan *transmission electronic microscopy* (TEM) (Thassu *et al.*, 2007). Topografi dari TEM memberikan resolusi dan perbesaran yang lebih tinggi (diatas 500.000 kali) dibandingkan dengan SEM (Swarbrick, 2007). Partikel dengan ukuran mikrometer hingga nanometer dapat diamati dengan jelas menggunakan TEM. Bahkan dengan *high resolution* TEM (HR-TEM) kita dapat mengamati posisi atom-atom dalam partikel. TEM adalah salah satu jenis mikroskop elektron yang menggunakan berkas elektron untuk menggambar profil permukaan dan ukuran partikel. Prinsip kerja TEM adalah sampel yang sangat tipis ditembak berkas elektron yang berenergi sangat tinggi (dipercepat pada tegangan ratusan kV). Berkas elektron yang dapat menembus sampel ditangkap oleh detektor yang berada di belakang sampel. Detektor menangkap bayangan yang bentuknya sama dengan bentuk sampel. Interpretasi hasil analisis

TEM menunjukkan susunan kristal, ukuran, dan distribusi ukuran suatu partikel (Abdullah *and* Khairurrijal, 2009).

2.6.2 Zeta potensial

Zeta potensial dari mikroemulsi umumnya digunakan untuk mengkarakterisasi sifat muatan permukaan partikel yang berkaitan dengan interaksi elektrostatik mikropartikel maupun nanopartikel. Partikel-partikel yang terdiri dari molekul heteroatomik biasanya memiliki muatan permukaan yang mungkin menjadi positif atau negatif, tergantung pada orientasi dan ionisasi komponen partikel. Interaksi elektrostatik antara partikel akan menentukan kecenderungan agregasi dan fenomena tolak menolak.

Zeta potensial adalah pengukuran besarnya gaya tolak menolak antar partikel. Idealnya, partikel harus memiliki muatan atau potensial zeta yang tinggi untuk mencegah agregasi. Kekuatan tolak menolak yang dibawa oleh muatan ion serupa pada permukaan partikel akan mencegah gaya tarik menarik yang ditentukan oleh ikatan hidrogen dan ikatan van der Waals. Pengendalian zeta potensial akan mampu menciptakan kondisi yang ideal untuk tidak terjadi agregasi (Vaughn *and* Williams, 2007). Penentuan nilai zeta potensial digunakan instrumen PSA (*Particle Size Analyzer*). PSA merupakan instrumen yang mampu mengukur ukuran partikel dengan ukuran 0,3 nm - 8 mikrometer dan zeta potensial dari partikel -200mV/+200mV. Zeta potensial dan ukuran partikel merupakan parameter yang dapat digunakan untuk menentukan stabilitas dispersi ataupun emulsi (Horiba, 2012). Semakin tinggi nilai zeta potensial maka semakin stabil suatu sediaan mikroemulsi. Sistem dispersi dapat dikatakan stabil jika memiliki nilai zeta potensial mendekati +30mV/-30mV (Mardiyati *et al.*, 2012).

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Adapun variabel bebas dalam penelitian ini adalah surfaktan serta variabel terikat adalah suhu, lama dan kecepatan pengadukan, dan variabel tergantung adalah mutu fisik dan stabilitas fisik. Pada penelitian ini, tahap yang dilakukan yaitu: (1) Pembuatan mikroemulsi ketoprofen; (2) Pengamatan mutu fisik mikroemulsi; (3) Pengamatan stabilitas fisik mikroemulsi ketoprofen; (4) Analisis data. Secara skematis, langkah kerja dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2. Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Transmission Electron Microscopy/TEM Auto Carbon Coated (JOEL JEM-1400)*, *Zetasizer (Malvern Instruments)*, *PSA (Particle Size Analyzer) SZ 100 (HORIBA)*, spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), Mikroskop Olympus BX53, *Sentrifuge (Hermle Zentrifugen Z 206 A)*, alat viskotester (*Rion VT 04*), pH meter (*Denver*), hotplate, *magnetic stirrer*, neraca analitik (*Adventure Ohaus*), piknometer, tabung *sentrifuge*, piknometer dan alat-alat gelas.

3.2.2. Bahan

Bahan yang digunakan adalah Ketoprofen (PT. Dexa Medica), Tween 80 (PT. Bratachem), Etanol 96% (PT. Bratachem), Benzil Alkohol (Merck, USA), Lesitin (PT. Bratachem), Metanol (PT. Bratachem), Isopropil Alkohol, dan aquadestilata.

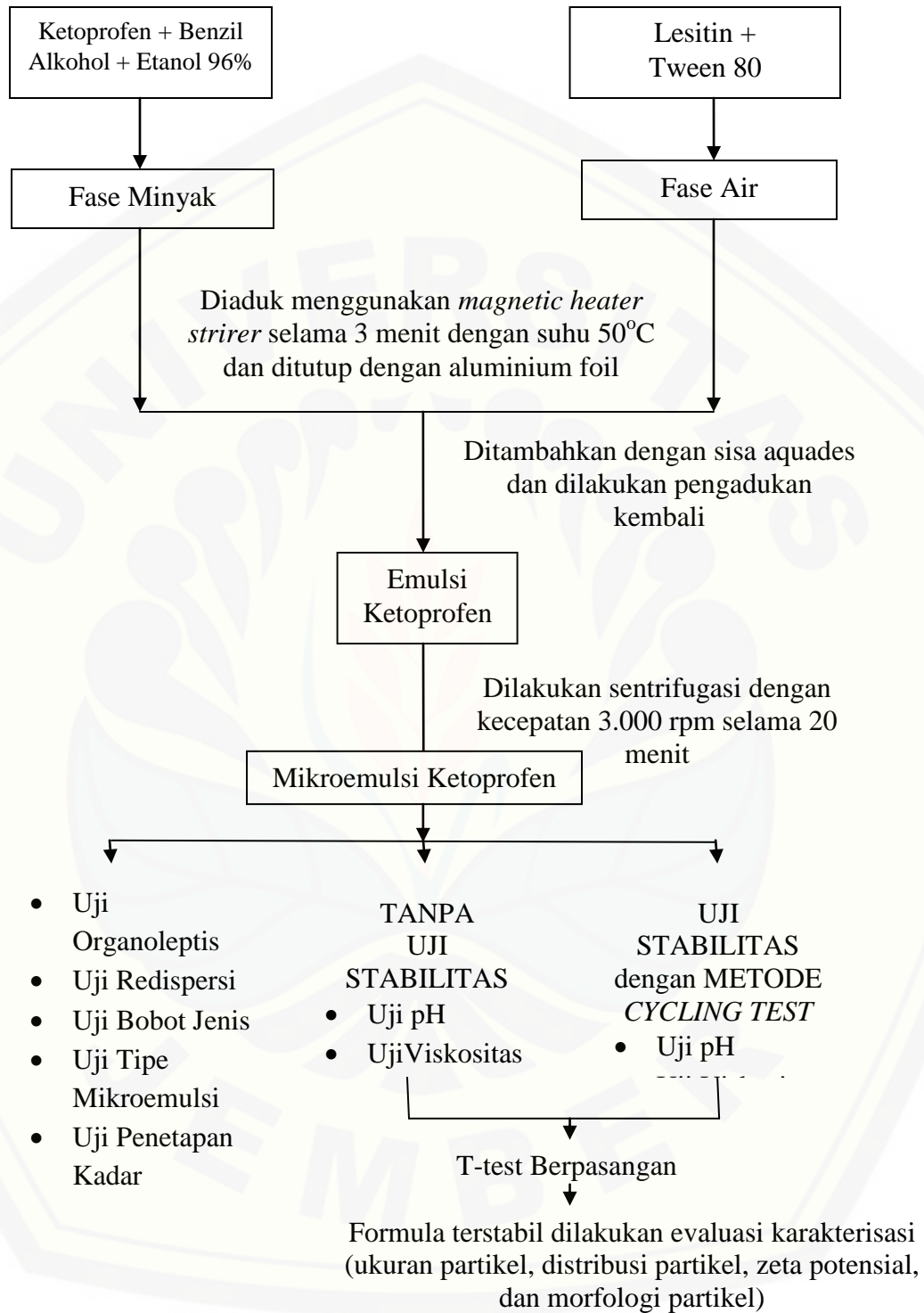
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

3.3.1 Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember Laboratorium Kimia Farmasi Universitas Jember, Laboratorium FMIPA Universitas Gajah Mada, dan Laboratorium Farmasi Universitas Islam Indonesia.

3.3.2 Waktu Penelitian

Waktu pelaksanaan penelitian dilakukan pada bulan Januari 2015 sampai dengan Agustus 2015.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Rancangan Formula

Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan formula terbaik sediaan mikroemulsi ketoprofen yang paling stabil dengan merancang enam formula. Pada F1 hingga F6 konsentrasi ketoprofen, benzil alkohol, dan tween 80 dibuat sama, begitu pula dengan etanol. Sedangkan konsentrasi lesitin dibuat meningkat.

Pada rancangan F1 konsentrasi lesitin yang digunakan sebesar 5%. Pada rancangan F2 konsentrasi lesitin yang digunakan sebesar 10%. Pada rancangan F3 konsentrasi lesitin yang digunakan sebesar 15%. Pada rancangan F4 konsentrasi lesitin yang digunakan sebesar 20%. Pada rancangan F5 konsentrasi lesitin yang digunakan sebesar 25%. Pada rancangan F6 konsentrasi lesitin yang digunakan sebesar 30%.

Berikut ini rancangan formula mikroemulsi ketoprofen dapat dilihat pada tabel 3.1 :

Tabel 3.1 Formula Mikroemulsi Ketoprofen

BAHAN	FUNGSI	F. I	F. II	F.III	F.IV	F.V	F.VI
		Dalam gram (g)					
Ketoprofen	Bahan Aktif	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Benzil Alkohol	Fase Minyak	10	10	10	10	10	10
Etanol 96%	Ko-surfaktan	1	1	1	1	1	1
Tween 80	Surfaktan nonionik	20	20	20	20	20	20
Lesitin	Surfaktan alami	5	10	15	20	25	30
Aquades	Pembawa	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100

3.4.2 Pembuatan Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

Menimbang sejumlah tertentu ketoprofen dan masukkan ke dalam *beaker glass*. Kemudian menimbang sejumlah tertentu etanol dan masukkan ke dalam *beaker glass* yang berisi ketoprofen, aduk hingga ketoprofen terlarut sempurna. Menimbang

benzil alkohol, kemudian masukkan dengan campuran etanol dan ketoprofen. Aduk hingga homogen dan menjadi fase minyak dengan menggunakan bantuan batang pengaduk. (Kim *et al.*, 2008).

Menimbang sejumlah tertentu lesitin, dan tween 80 kemudian campur menjadi satu untuk membentuk suatu fase air dalam sebuah *beaker glass* dengan bantuan batang pengaduk (Kim *et al.*, 2008).

Panaskan fase air dengan suhu 50°C diatas *hotplate*, aduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 3 menit. Kemudian campurkan sedikit demi sedikit fase minyak ke dalam fase air. Dan tambahkan aquadestilata dengan takaran yang telah ditentukan (Jufri *et al.*, 2006).

Setelah itu, masukkan emulsi kedalam tabung *sentrifuge*. Lakukan sentrifuge selama 20 menit dengan kecepatan 3000 rpm hingga didapat mikroemulsi ketoprofen yang jernih (Dhamankar *et al.*, 2009).

3.4.3 Evaluasi Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

Sediaan mikroemulsi yang telah terbentuk kemudian dilakukan serangkaian uji yaitu :

a) Pengamatan Organoleptis

Pengamatan dilakukan tanpa bantuan alat khusus yang meliputi bau, warna, dan kejernihan. Bentuk sediaan yang memenuhi syarat adalah berupa mikroemulsi yang jernih, berwarna kekuningan, dan tak ada pemisahan fase (Jufri *et al.*, 2006).

b) Pengujian Redispersi

Pengujian dilakukan dengan cara, sejumlah mikroemulsi dimasukkan kedalam wadah tertutup dan didiamkan selama 8 minggu. Setelah 8 minggu, dilakukan redispersi dengan cara membalikkan wadah tersebut dengan sudut 90° , kemudian dicatat jumlah pengocokan yang diperlukan hingga mikroemulsi terdispersi dengan baik (Jufri *et al.*, 2006). Kemampuan

redispersi baik bila mikroemulsi telah terdispersi sempurna dengan sedikit pengocokan ringan dalam waktu maksimal 30 detik.

c) Pengujian viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan dengan viskometer *Rion VT 04*. Viskositas mikroemulsi Ketoprofen ditentukan dengan menggunakan alat *Viscotester VT-04* pada suhu ruang. Sejumlah sediaan dimasukkan dalam *beaker glass*. Viskotester dikaitkan pada statif kemudian spindel dipasangkan ke viskotester dan ujungnya dicelupkan ke dalam sampel. Apitan jarum meter dipindahkan hingga berlawanan arah. *Power switch* dinyalakan pada posisi *on*. Ketika spindel mulai berputar, jarum indikator viskositas secara berkala bergerak ke kanan. Nilai viskositas dapat dibaca dari skala pada rotor (Langenbucher and Lange, 2007). Viskositas untuk mikroemulsi yang diharapkan yakni antara 1 – 100 centipoise (Rosano, 1984)

d) Pengujian pH

Mikroemulsi ketoprofen yang telah dibuat diuji pH dengan menggunakan pH meter. Pengujian pH dilakukan dengan cara meletakkan sampel dalam gelas beaker. Selanjutnya elektroda pH meter dicelupkan ke dalam gelas beaker tersebut. pH sediaan diketahui dari angka yang ditunjukkan oleh pH meter digital (Saleem and Bala, 2010). pH sediaan mikroemulsi yang diharapkan yakni antara 4,5 – 6,5 sebab pH kulit memiliki rentang 4,5 – 6,5. Jika sediaan mikroemulsi terlalu asam atau basa maka akan menyebabkan iritasi kulit (Purnamasari, 2012).

e) Pengujian Bobot Jenis

Bobot jenis diukur dengan menggunakan piknometer pada suhu 25°C. Pada suhu ruangan, piknometer yang bersih dan kering ditimbang (A g). Kemudian diisi dengan air sampai penuh dan ditimbang (A1 g). Air dikeluarkan dari piknometer dan piknometer dibersihkan. Sediaan mikroemulsi diisi dengan piknometer sampai penuh dan ditimbang (A2 g)

(Depkes, 1995). Bobot jenis sediaan diukur dengan perhitungan sebagai berikut:

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{A_2 - A}{A_1 - A} \quad \text{..... g/mL}$$

f) Uji Tipe Mikroemulsi

Pemeriksaan tipe mikroemulsi dilakukan dengan menaburkan zat warna larut air, yaitu biru metilen, pada permukaan sediaan di atas kaca objek dan diamati. Jika sediaan merupakan tipe minyak dalam air maka zat warna biru metilen akan melarut di dalamnya dan berdifusi merata ke seluruh bagian air. Jika sediaan merupakan tipe air dalam minyak maka partikel-partikel zat warna biru metilen akan bergerombol di permukaan (Purnamasari, 2012).

g) Uji Stabilitas Sediaan Mikroemulsi

Uji stabilitas sediaan mikroemulsi dilakukan dengan menggunakan *Cycling test*. Tujuan dari pengujian ini dilakukan untuk mengetahui kestabilan dari sediaan mikroemulsi, yakni melihat kejernihan dan keterpisahan fase. Sediaan mikroemulsi disimpan pada suhu dingin 4°C selama 24 jam, lalu dikeluarkan dan ditempatkan pada suhu 40°C selama 24 jam (1 siklus). Percobaan ini diulang sebanyak enam siklus (Purnamasari, 2012).

h) Evaluasi Karakterisasi Mikroemulsi

Evaluasi karakterisasi mikroemulsi dilakukan untuk satu formula yang paling stabil diantara enam formula yang ada berdasarkan setelah dilakukannya uji stabilitas. Evaluasi karakterisasi yang dilakukan mencakup penentuan ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, pengukuran zeta potensial, dan pengamatan morfologi. Adapun penjelasannya adalah sebagai berikut :

h.1. Penentuan Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel

Ukuran globul mikroemulsi dan distribusi ukuran ditentukan dengan menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) SZ-100. Pengukuran distribusi ukuran globul dengan memilih *alignment* (untuk menyiapkan dan mengatur detektor), *measuring offsets* (untuk menyiapkan dan mengatur detektor), *measuring background* (untuk menyiapkan dan mengatur background), *measuring loading* (untuk pengukuran sampel). Setelah alat siap digunakan, sampel sediaan mikroemulsi sejumlah tertentu dimasukkan dalam kuvet kemudian tunggu hingga layar monitor menunjukkan keterangan OK ataupun *High* yang menunjukkan bahwa sampel siap untuk diukur. Memilih menu *particle size*. Pengukuran berlangsung hingga pada layar monitor memperlihatkan adanya grafik hubungan antara diameter globul (μm) dengan frekuensi (%) (Horiba, 2012). Ukuran partikel yang diharapkan adalah ukuran yang memasuki rentang antara 1-100 nm (Nikumbh, 2013). Distribusi ukuran partikel dinyatakan dalam indeks polidispersitas. Indeks polidispersitas dikategorikan menjadi dua, yaitu monodispersi (unimodal) dan polidispersi (bimodal). Nilai indeks polidispersitas yang masuk dalam rentang monodispersi adalah dalam rentang 0,01-0,7, sedangkan untuk nilai indeks polidispersitas yang masuk dalam kategori polidispersitas adalah $> 0,7$ (Nidhin *et al.*, 2008).

h.2. Pengukuran Zeta Potensial

Potensial zeta ditentukan dengan menggunakan PSA SZ-100. Sejumlah 2 mL sediaan mikroemulsi diambil dan dimasukkan ke dalam kuvet. Kuvet yang telah berisi sampel dimasukkan ke dalam *holder*. Alat dinyalakan dengan memilih menu *zeta potential*. Pengukuran berlangsung hingga pada layar monitor memperlihatkan adanya grafik hubungan antara zeta potensial (mV) dengan intensitas (a.u.) (Horiba,

2012). Sistem dispersi dapat dikatakan stabil jika memiliki nilai zeta potensial mendekati $+30\text{mV}/-30\text{mV}$ (Mardiyati *et al.*, 2012).

h.3. Pengamatan Morfologi

Pengamatan morfologi dilakukan terhadap ketiga formula sediaan mikroemulsi. Morfologi mikroemulsi ketoprofen dianalisis menggunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM). Sampel mikroemulsi ditetesi di atas *copper grid* kemudian dilapisi karbon dengan *Auto Carbon Coated* (JOEL JEM-1400) selama 5 detik setelah itu dikeringkan pada suhu ruang selama 24 jam. Setelah sampel mikroemulsi kering dilapisi lagi dengan carbon seperti di atas lalu *copper grid* dimasukkan ke dalam holder dan sampel siap dianalisis dengan percepatan *voltage* 120 kV (Sari, 2012). Morfologi mikropartikel yang diharapkan adalah yang berbentuk sferis (Chabib *et al.*, 2012)

3.4.4 Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi

Sebanyak 1 mL sediaan mikroemulsi ketoprofen dimasukkan dalam labu ukur 100,0 mL lalu dicukupkan volumenya dengan Isopropil Alkohol. Didapat larutan ketoprofen dengan konsentrasi 800 ppm. Larutan tersebut dipipet 1,0 mL dan dimasukkan dalam labu ukur 10,0 mL lalu dicukupkan volumenya dengan Isopropil Alkohol dan diperoleh larutan ketoprofen 8 ppm. Sediaan mikroemulsi tanpa ketoprofen juga diperlakukan sama. Kedua larutan disaring dengan kertas *milipore* dan diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Jika hasil uji menunjukkan bahwa basis mikroemulsi yang digunakan dalam formula tidak menunjukkan serapan, berarti basis mikroemulsi tidak mempengaruhi serapan ketoprofen. Jika sediaan basis memberikan absorbansi pada panjang gelombang maksimum ketoprofen, maka sediaan tersebut dapat dijadikan sebagai blanko pada penetapan kadar.

3.4.5 Uji Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Mikroemulsi

Uji penetapan kadar ketoprofen dalam mikroemulsi dilakukan dengan tahapan sebagai berikut :

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol

Dipipet 1 ml sampel dan dimasukkan labu ukur 100 ml, lalu dicukupkan volumenya dengan Isopropil Alkohol. Didapat larutan ketoprofen dengan konsentrasi 800 ppm. Larutan tersebut dipipet 1,0 mL dan dimasukkan dalam labu ukur 10,0 mL lalu dicukupkan volumenya dengan Isopropil Alkohol dan diperoleh larutan ketoprofen 8 ppm. Diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Kemudian ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

b. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol

Ditimbang 40 mg dan 30 mg ketoprofen, dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml, tambahkan isopropil alkohol sampai tanda batas (400 ppm dan 300 ppm). Larutan ketoprofen dengan konsentrasi 300 ppm dan 400 ppm masing-masing dipipet dalam volume tertentu lalu dilarutkan dalam Isopropil Alkohol sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, dan 12 ppm. Serapannya diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada λ maksimum yang telah ditentukan, kemudian dihitung persamaan regresi linearnya (Purnamasari, 2012).

c. Uji Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi

Sebanyak 1 mL sediaan mikroemulsi ketoprofen dimasukkan dalam labu ukur 100,0 mL lalu dicukupkan volumenya dengan Isopropil Alkohol. Didapat larutan ketoprofen dengan konsentrasi 800 ppm. Larutan tersebut dipipet 1,0 mL dan dimasukkan dalam labu ukur 10,0 mL lalu dicukupkan volumenya dengan Isopropil Alkohol dan diperoleh larutan ketoprofen 8 ppm. Serapan larutan tersebut diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum ketoprofen, dan dihitung kadarnya dengan

menggunakan persamaan kurva baku ketoprofen dalam pelarut Isopropil Alkohol (Purnamasari, 2012). Hitung nilai % CV pada masing-masing replikasi formula. Menurut USP 32 - NF 27 tahun 2009, nilai % CV pada pengujian penetapan kadar sediaan adalah $\leq 6\%$ dengan rentang kadar 85,0% - 115,0 % terhadap kadar yang tertera pada etiket.

3.4.6 Analisis Data

Analisis data yang dilakukan adalah dengan pengujian statistika, pertama yaitu dengan menggunakan uji ANOVA (*Analysis of Variance*) satu arah tingkat kepercayaan 95%. Data diperoleh dari hasil pengujian meliputi nilai viskositas dan nilai pH baik sebelum pengujian stabilitas. Syarat uji homogenitas dan normalitas memenuhi persyaratan yaitu harga $p > 0,05$ untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna pada hasil penelitian yang dilakukan, yakni nilai viskositas dan nilai pH dalam sediaan mikroemulsi (Sudjana, 1996).

Pengujian statistika kedua yang dilakukan adalah menggunakan *T-test* berpasangan untuk membandingkan hasil penelitian yang dilakukan, yakni nilai viskositas dan nilai pH dalam sediaan mikroemulsi Ketoprofen sebelum dan setelah pengujian stabilitas. Syarat *T-test* berpasangan yaitu sebaran data harus normal. Dikatakan memiliki perbedaan antara sebelum dan setelah perlakuan apabila memiliki nilai $p < 0,05$ (Sopiyudin, 2004).

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

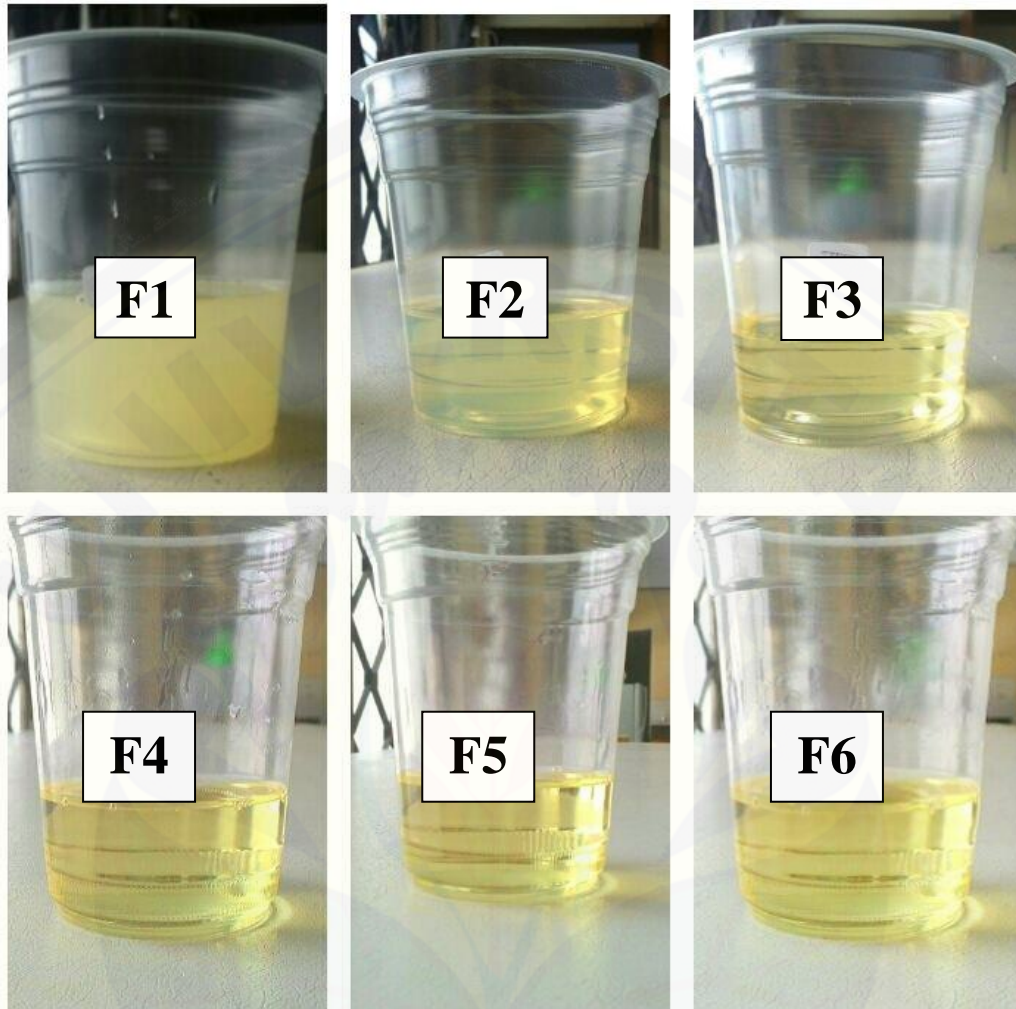
4.1 Hasil Pembuatan Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

Tahap pertama pada penelitian ini yaitu pembuatan enam formula mikroemulsi ketoprofen yakni F1, F2, F3, F4, F5, dan F6. Keenam formula memiliki jumlah bahan aktif dan bahan tambahan yang sama, tetapi jumlah lesitin yang berbeda seperti pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Konsentrasi Lesitin

FORMULA	LESITIN
F1	5 %
F2	10 %
F3	15 %
F4	20%
F5	25%
F6	30%

Sediaan mikroemulsi ketoprofen dibuat dengan cara mencampur fase minyak dan fase air dengan menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu 50°C selama 3 menit. Fase minyak terdiri dari ketoprofen yang dilarutkan dalam etanol 96% dan ditambahkan dengan benzil alkohol. Fase air terdiri dari campuran tween 80, lesitin, dan aquadestilata. Pencampuran kedua fase tersebut menghasilkan emulsi berwarna kuning agak berkabut putih. Sediaan emulsi kemudian diputar dengan sentrifugasi kecepatan 3.000 rpm selama 20 menit, pemutaran ini menghasilkan sediaan mikroemulsi ketoprofen yang jernih berwarna kekuningan. Hasil pembuatan mikroemulsi ketoprofen dalam enam formula dengan konsentrasi lesitin yang berbeda-beda dapat dilihat pada gambar 4.1.



Keterangan :

- F1 = Formula dengan konsentrasi lesitin 5%
 - F2 = Formula dengan konsentrasi lesitin 10%
 - F3 = Formula dengan konsentrasi lesitin 15%
 - F4 = Formula dengan konsentrasi lesitin 20%
 - F5 = Formula dengan konsentrasi lesitin 25%
 - F6 = Formula dengan konsentrasi lesitin 30%
- Gambar 4.1 Sediaan Mikroemulsi yang Dihasilkan

4.2 Hasil Evaluasi Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

4.2.1 Hasil Pengujian Organoleptis

Evaluasi organoleptis dilakukan untuk mengetahui karakteristik fisik yang meliputi pengujian secara visual terhadap warna, aroma, dan kejernihan sediaan mikroemulsi yang telah dibuat. Pengujian organoleptis perlu dilakukan karena berkaitan dengan penerimaan konsumen terhadap sediaan mikroemulsi secara estetika. Hasil pengujian organoleptis dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

FORMULA	WARNA	AROMA	KEJERNIHAN
F1	Kuning	Khas Benzil Alkohol	Tidak jernih dan berkabut
F2	Kuning	Khas Benzil Alkohol	Jernih sedikit berkabut
F3	Kuning	Khas Benzil Alkohol	Jernih
F4	Kuning	Khas Benzil Alkohol	Jernih
F5	Kuning	Khas Benzil Alkohol	Jernih
F6	Kuning	Khas Benzil Alkohol	Jernih

Sediaan mikroemulsi antara F1, F2, F3, F4, F5, dan F6 berwarna kekuningan. Warna kekuningan yang terbentuk diperoleh dari warna tween 80. Lesitin yang digunakan tak berwarna sehingga tak ada perbedaan yang nampak seiring meningkatnya konsentrasi lesitin dan adanya penambahan bahan lainnya tak mempengaruhi organoleptis sediaan mikroemulsi sebab semua bahan ditambahkan dengan konsentrasi yang sama pada masing-masing formula.

Ditinjau dari segi aroma, aroma antara F1, F2, F3, F4, F5, dan F6 tidak jauh berbeda. Masing-masing sediaan mikroemulsi beraroma khas karena pengaruh penambahan benzil alkohol yang diketahui pula dapat berfungsi sebagai *fragrance* yang banyak digunakan untuk produk kosmetik sehingga aroma lesitin yang seperti kacang tertutupi (Kim *et al.*, 2008).

Ditinjau dari segi kejernihan, sediaan mikroemulsi yang terbentuk dari F1 yakni tidak jernih dan berkabut, sedangkan sediaan pada F2 terbentuk jernih namun sedikit berkabut putih. Hal ini disebabkan karena konsentrasi lesitin pada F1 adalah

yang terkecil diantara lima formula lainnya yakni sebesar 5% begitu pula dengan F2 yang konsentrasi lesitinnya hanya sebesar 10%, akibatnya lesitin dengan konsentrasi tersebut belum mampu mendispersikan fase minyak ke dalam fase air secara sempurna sehingga terbentuklah kabut putih. Menurut Purnamasari (2012), kabut putih terbentuk karena dipengaruhi oleh asam lemak yang terdapat di dalamnya. Lesitin mengandung trigliserida, asam lemak, sterol dan sedikit karbohidrat (ALC, 2009). Berbeda dengan F1 dan F2, sediaan mikroemulsi yang terbentuk dari F3, F4, F5, dan F6 berupa sediaan mikroemulsi yang jernih dan transparan, hal ini disebabkan karena fase air dan fase minyak tercampur sempurna dengan bantuan konsentrasi surfaktan lesitin yang lebih besar dibanding konsentrasi surfaktan lesitin pada F1 dan F2, selain itu ukuran partikel yang terbentuk sangat kecil yakni berukuran mikrometer akibat proses sentrifugasi. Semakin kecil ukuran partikel maka sediaan mikroemulsi yang terbentuk juga semakin jernih dan ukuran nano maupun mikro ini akan memudahkan bahan aktif obat menembus kulit (Kim *et al.*, 2008).

Keterangan di atas menguatkan bahwa sediaan mikroemulsi ketoprofen yang terbentuk ada yang sesuai dengan kriteria dan ada yang tidak sesuai dengan kriteria yang diharapkan. Kriteria organoleptis mikroemulsi yakni jernih dan transparan (Dhamankar *et al.*, 2009).

4.2.2 Hasil Pengujian Redispersi

Pengujian redispersi bertujuan untuk melihat kemampuan redispersi sediaan mikroemulsi apabila terbentuk keterpisahan fase. Pengujian redispersi dilakukan dengan cara mendiamkan sediaan mikroemulsi pada wadah tertutup selama delapan minggu kemudian dilakukan redispersi dengan cara membalikkan wadah tersebut dengan sudut 90^0 , kemudian dicatat jumlah pengocokan yang diperlukan hingga mikroemulsi terdispersi dengan baik. Kemampuan redispersi baik bila mikroemulsi telah terdispersi sempurna dengan sedikit pengocokan ringan dalam waktu maksimal 30 detik. Hasil pengujian redispersi dapat dilihat pada tabel 4.3.

Tabel 4.3 Hasil Pengujian Redispersi Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

FORMULA	JUMLAH PENGOCOKAN	WAKTU PENGOCOKAN
F1	Empat kali	6 detik
F2	Dua kali	4 detik
F3	-	-
F4	-	-
F5	-	-
F6	-	-

*Keterangan : Pada F3, F4, F5, dan F6 tidak dilakukan pengujian redispersi karena selama penyimpanan tidak mengalami pemisahan fase

Sediaan mikroemulsi didiamkan pada wadah tertutup selama delapan minggu dan dilakukan redispersi, diketahui bahwa sediaan mikroemulsi pada F1 dan F2 terbentuk keterpisahan fase sedangkan F3, F4, F5, dan F6 tidak terjadi keterpisahan fase. Keterpisahan fase dapat terjadi pada F1 dan F2 karena sediaan mikroemulsi yang terbentuk berkabut yang menandakan bahwa kedua fase tak tercampur sempurna dengan bantuan surfaktan lesitin sebesar 5% dan 10% sehingga ketika didiamkan selama delapan minggu terjadi pemisahan fase, namun dengan empat kali pengocokan ringan pada F1 dan dua kali pengocokan ringan pada F2 kedua fase tersebut kembali menyatu tercampur kembali. Menurut Prasetyaningsih (2010), terbentuknya pemisahan fase (*breaking*) dikarenakan komposisi surfaktan belum cukup melindungi lapisan minyak.

Berbeda dengan F1 dan F2, pada sediaan mikroemulsi F3, F4, F5, dan F6 setelah didiamkan pada wadah tertutup selama delapan minggu tidak terbentuk keterpisahan fase sehingga tidak dilakukan pengujian redispersi. F3, F4, F5, dan F6 tidak terjadi pemisahan fase karena sediaan mikroemulsi yang terbentuk jernih dan tak berkabut, artinya surfaktan telah cukup melindungi lapisan minyak dengan konsentrasi lesitin sebesar 15% dan 20%.

Keterangan di atas dapat diketahui bahwa sediaan mikroemulsi ketoprofen yang terbentuk sesuai dengan kriteria yang diharapkan meskipun pada F1 dan F2 terjadi pemisahan fase namun dengan sedikit pengocokan ringan dan waktu pengocokan kurang dari 30 detik, fase minyak terdispersi kembali ke dalam fase air.

Gambar sediaan sebelum uji redispersi dan sesudah uji redispersi dapat dilihat pada lampiran A.

4.2.3 Hasil Pengujian Viskositas

Pengujian viskositas bertujuan untuk mengetahui pengaruh jumlah lesitin terhadap viskositas sediaan mikroemulsi ketoprofen. Pengujian viskositas dilakukan pada masing-masing replikasi setiap formula. Hasil pengujian viskositas sediaan mikroemulsi ketoprofen dapat dilihat pada tabel 4.2.3 dan grafik nilai viskositas dapat dilihat pada gambar 4.4.

Tabel 4.4 Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

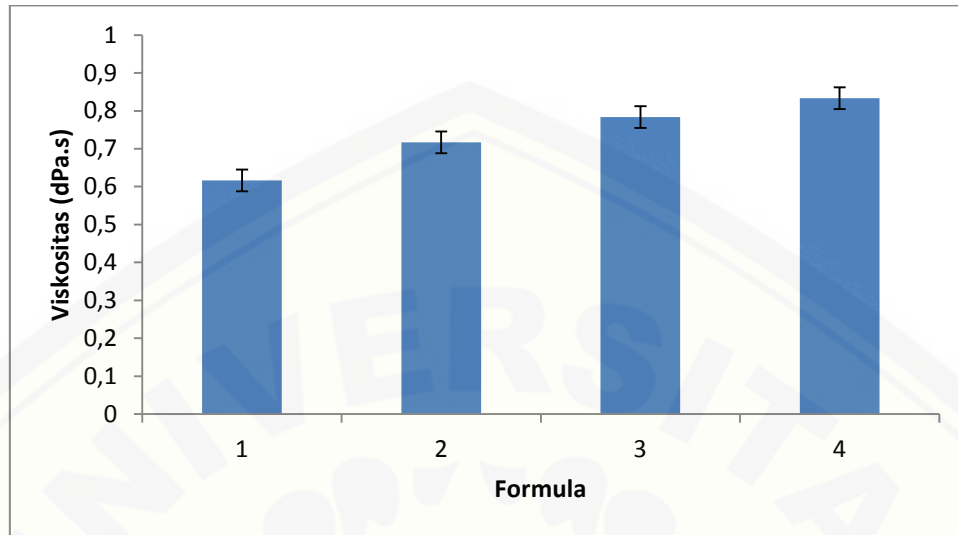
REPLIKASI	VISKOSITAS (dPa.s)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
1	0,600	0,700	0,750	0,800	1,150	1,200
2	0,650	0,700	0,800	0,850	1,100	1,250
3	0,600	0,750	0,800	0,850	1,150	1,250
Rata-rata ±	0,616 ±	0,716 ±	0,783 ±	0,833 ±	1,133 ±	1,233 ±
SD	0,028	0,028	0,028	0,028	0,028	0,028
CV	4,545%	3,910%	3,575%	3,361%	2,471%	2,270%

Menurut Rosano (1984), diketahui bahwa kriteria viskositas sediaan mikroemulsi yakni antara 1-100 cps atau 0,01-1 dPa.s. Berdasarkan hasil pengujian tersebut diketahui bahwa F6 memiliki viskositas paling besar diantara F1, F2, dan F3 karena konsentrasi lesitin yang digunakan juga paling besar yakni 30%. Hal ini berlawanan dengan F1 yang memiliki viskositas paling kecil, ini diakibatkan karena konsentrasi lesitin F1 adalah yang paling kecil dari pada F2, F3, F4, F5, dan F6 yakni hanya 5%. Viskositas pada F5 dan F6 tidak memenuhi kriteria viskositas sediaan mikroemulsi sehingga tidak dilanjutkan untuk pengujian selanjutnya, sedangkan viskositas F1, F2, F3 dan F4 masih dalam rentang kriteria sediaan mikroemulsi sehingga dapat dilanjutkan untuk pengujian selanjutnya.

Data hasil pengujian viskositas kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan SPSS 20.0 untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna nilai viskositas pada keempat formula sediaan mikroemulsi ketoprofen dengan

penambahan lesitin yang berbeda, sebelum melakukan pengujian dengan *One-Way ANOVA* perlu dilakukan pengujian kenormalan data. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa nilai signifikansi $> 0,05$ yang berarti bahwa distribusi data normal dengan nilai signifikansi yang diperoleh adalah 1,00 ($p > 0,05$). Data viskositas yang telah normal dilanjutkan dengan pengujian *One-Way ANOVA*, didapat bahwa nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) yang berarti bahwa adanya pengaruh yang signifikan terhadap nilai viskositas. Perubahan nilai viskositas juga dapat dilihat pada gambar 4.2.

Jika dilihat dari gambar 4.2 menjelaskan bahwa semakin tinggi konsentrasi lesitin yang digunakan pada masing-masing formula maka terjadi peningkatan viskositas, begitu pula bila ditinjau berdasarkan analisis One-Way ANOVA diketahui peningkatan konsentrasi lesitin pada F1, F2, F3, dan F4 berpengaruh terhadap viskositas masing-masing formula. Hal ini telah sesuai dengan pernyataan bahwa semakin tinggi konsentrasi surfaktan lesitin yang digunakan dalam sediaan mikroemulsi maka viskositasnya juga semakin tinggi (Fitriyaningtyas and Widyaningsih, 2015). Mikroemulsi yang baik adalah yang memiliki viskositas rendah karena fase minyak terdispersi sempurna dalam fase air sehingga mikroemulsi yang terbentuk mendekati viskositas air (Rosano, 1984). Data hasil uji statistik keempat formula selengkapnya dapat dilihat pada lampiran F.



Gambar 4.2 Grafik Viskositas Sebelum Pengujian Stabilitas

4.2.4 Hasil Pengujian pH

Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui pH sediaan memenuhi rentang atau tidak. Persyaratan pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5–6,5 (Tranggono *and* Latifah, 2007). Pengujian ini juga dilakukan untuk mengetahui pengaruh penambahan jumlah lesitin terhadap pH sediaan. Pengujian dilakukan pada masing-masing replikasi setiap formula. Hasil pengujian pH sediaan mikroemulsi dapat dilihat pada tabel 4.5.

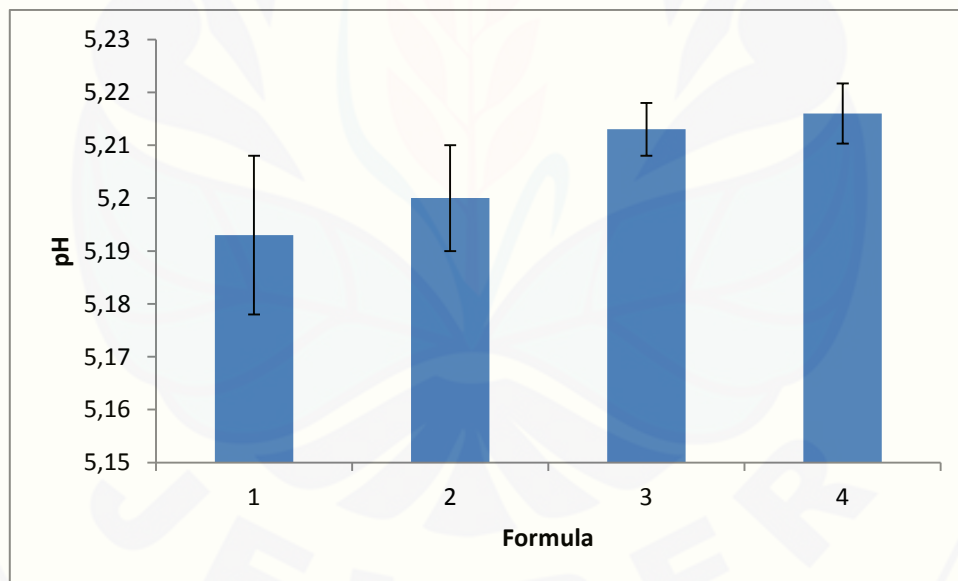
Tabel 4.5 Hasil Pengujian pH Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

REPLIKASI	pH			
	F1	F2	F3	F4
1	5,210	5,200	5,220	5,220
2	5,190	5,190	5,210	5,220
3	5,180	5,210	5,210	5,210
Rata-rata ± SD	5,193 ± 0,0150	5,200 ± 0,0100	5,213 ± 0,0050	5,216 ± 0,0057
CV	0,288%	0,192%	0,095%	0,109%

pH yang dihasilkan dari keempat formula cenderung memiliki nilai pH yang sama. Berdasarkan data di atas dapat diketahui bahwa nilai pH pada masing-masing

formula masih memenuhi rentang pH yang diinginkan, yakni antara 4,5-6,5 (Tranggono and Latifah, 2007).

Data hasil pengujian pH kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan SPSS 20.0 untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna nilai pH pada keempat formula sediaan mikroemulsi ketoprofen dengan penambahan lesitin yang berbeda, sebelum melakukan pengujian dengan *One-Way* ANOVA perlu dilakukan pengujian kenormalan data. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa nilai signifikansi $> 0,05$ yang berarti bahwa distribusi data normal dengan nilai signifikansi yang diperoleh adalah 0,532 ($p > 0,05$). Data viskositas yang telah normal dilanjutkan dengan pengujian *One-Way* ANOVA, didapat bahwa nilai signifikansi 0,170 ($p > 0,05$) yang berarti bahwa tidak adanya pengaruh yang signifikan terhadap nilai pH. Tidak adanya perubahan nilai pH juga dapat dilihat pada gambar 4.3.



Gambar 4.3 Grafik pH Sebelum Pengujian Stabilitas

Ditinjau dari analisis One-Way ANOVA diketahui peningkatan konsentrasi lesitin pada F1, F2, F3, dan F4 tidak berpengaruh terhadap pH masing-masing formula. Hal ini telah sesuai dengan pernyataan bahwa lesitin memiliki pH yang cenderung netral karena lesitin berasal dari lemak nabati selain itu penambahan bahan

lainnya pada masing-masing formula dibuat sama sehingga tidak akan mempengaruhi pH meskipun konsentrasi lesitin ditingkatkan (Fitriyaningtyas *and* Widyaningsih, 2015). Data hasil uji statistik keempat formula selengkapnya dapat dilihat pada lampiran H.

4.2.5 Hasil Pengujian Bobot Jenis

Pengujian bobot jenis dilakukan agar kita dapat mengetahui apakah sediaan tersebut dapat mengalir dengan baik dan mudah dituang (Purnamasari, 2012). Bobot jenis diukur dengan menggunakan piknometer pada suhu 25°C. (Jufri *et al.*, 2006). Hasil pengujian bobot jenis sediaan mikroemulsi dapat dilihat pada tabel 4.6.

Tabel 4.6 Hasil Pengujian Bobot Jenis Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

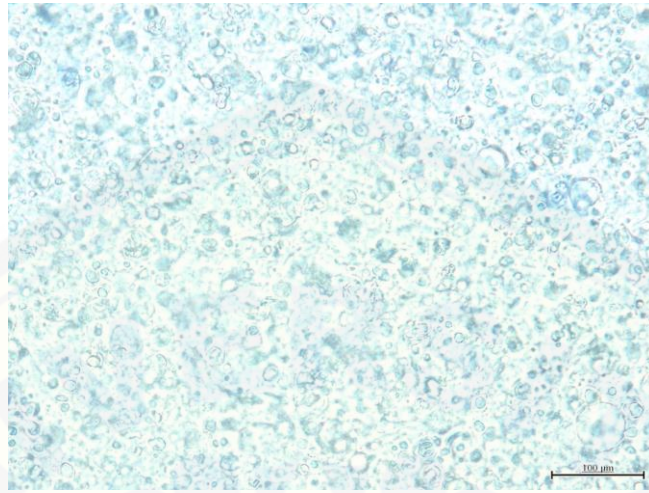
REPLIKASI	BOBOT JENIS (g/ml)			
	F1	F2	F3	F4
1	1,0010	1,0110	1,0100	1,0210
2	1,0010	1,0100	1,0210	1,0210
3	1,0030	1,0110	1,0230	1,0210
Rata-rata ± SD	1,0016 ± 0,00115	1,0100 ± 0,00057	1,0180 ± 0,00700	1,0210 ± 0,00000
CV	0,114%	0,056%	0,687%	0,000%

Sediaan mikroemulsi dari keempat formula yang telah dibuat mempunyai bobot jenis lebih dari satu. Terlihat bahwa semakin besar konsentrasi lesitin yang ditambahkan maka bobot jenis sediaan akan semakin besar. Menurut Jufri *et al.* (2006), semakin meningkat konsentrasi surfaktan yang digunakan maka bobot jenis sediaan akan semakin meningkat. Bobot jenis keempat formula yang tidak terlalu besar menunjukkan bahwa semua sediaan dapat mengalir dengan baik dan mudah dituang.

4.2.6 Hasil Pengujian Tipe Mikroemulsi

Pengujian tipe mikroemulsi dilakukan untuk mengetahui tipe mikroemulsi yang telah dibuat. Pemeriksaan tipe mikroemulsi dilakukan dengan menaburkan zat warna larut air, yaitu biru metilen pada permukaan sediaan di atas kaca objek dan diamati. Jika sediaan merupakan tipe minyak dalam air maka zat warna biru metilen akan melarut merata ke seluruh bagian air. Jika sediaan merupakan tipe air dalam minyak maka partikel-partikel zat warna biru metilen akan bergerombol di permukaan (Purnamasari, 2012).

Berdasarkan hasil pengamatan di bawah mikroskop Olympus BX53 didapatkan bahwa sediaan yang dibuat merupakan mikroemulsi tipe oil in water, hal ini dikarenakan biru metilen melarut pada sediaan yang dibuat. Tipe mikroemulsi tergantung pada konsentrasi dan sifat kimia surfaktan, minyak, dan bahan yang terlarut di dalamnya serta surfaktan yang memiliki gugus polar cenderung lebih kuat untuk membentuk tipe minyak dalam air (Martin *et al.*, 1993). Pada formula mikroemulsi digunakan surfaktan tween 80 dan lesitin, dimana tween 80 bersifat hidrofilik dan lesitin cenderung netral tergantung bahan lainnya akibatnya sediaan yang terbentuk bersifat minyak dalam air, selain itu konsentrasi minyak cenderung lebih rendah daripada air, dan etanol sebagai kosurfaktan yang bersifat polar akan semakin menguatkan untuk membentuk tipe mikroemulsi minyak dalam air (Purnamasari, 2012). Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar 4.3.



Gambar 4.3 Hasil Pengujian Tipe Mikroemulsi menggunakan *Metilen Blue*

4.2.7 Hasil Pengujian Stabilitas Mikroemulsi

Pengujian stabilitas sediaan mikroemulsi dilakukan untuk melihat apakah ada perubahan warna, bau, kejernihan, pH, dan viskositas dari masing-masing sediaan. Uji stabilitas sediaan mikroemulsi dilakukan dengan menggunakan *Cycling test*. Sediaan mikroemulsi disimpan pada suhu dingin 4°C selama 24 jam, lalu dikeluarkan dan ditempatkan pada suhu 40°C selama 24 jam (1 siklus). Percobaan ini diulang sebanyak enam siklus (Purnamasari, 2012). Setelah melewati siklus tersebut, sediaan mikroemulsi tetap berwarna kekuningan, jernih, berbau khas, dan tidak ada pemisahan fase kecuali pada F1 dan F2. F1 dan F2 terjadi pemisahan fase yang pada dasarnya terbentuk kabut seperti yang dijelaskan pada pernyataan sebelumnya. Gambar sediaan mikroemulsi sebelum dan sesudah uji stabilitas dapat dilihat pada lampiran B.

Pengujian stabilitas pada penelitian kali ini lebih ditekankan pada ada tidaknya perubahan pH dan viskositas masing-masing sediaan setelah uji stabilitas yang kemudian dibandingkan dengan nilai pH dan viskositas sebelum dilakukan uji stabilitas. Dari hasil pengujian tersebut dilihat perbedaannya dengan menggunakan uji *T-test* berpasangan pada program SPSS (*Statistikal Package for the Social Sciens*).

4.2.7.1 pH

Dilakukan analisis statistik dengan membandingkan nilai pH sebelum pengujian stabilitas dan setelah pengujian stabilitas untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna antara nilai pH sebelum dan setelah pengujian stabilitas pada sediaan masing-masing formula mikroemulsi ketoprofen dengan menggunakan *T-test* berpasangan (Tabel pH setelah uji stabilitas dapat dilihat pada lampiran E).

Hasil pengujian pH sediaan mikroemulsi sebelum dan setelah dilakukan uji stabilitas dapat dilihat pada Tabel 4.7.

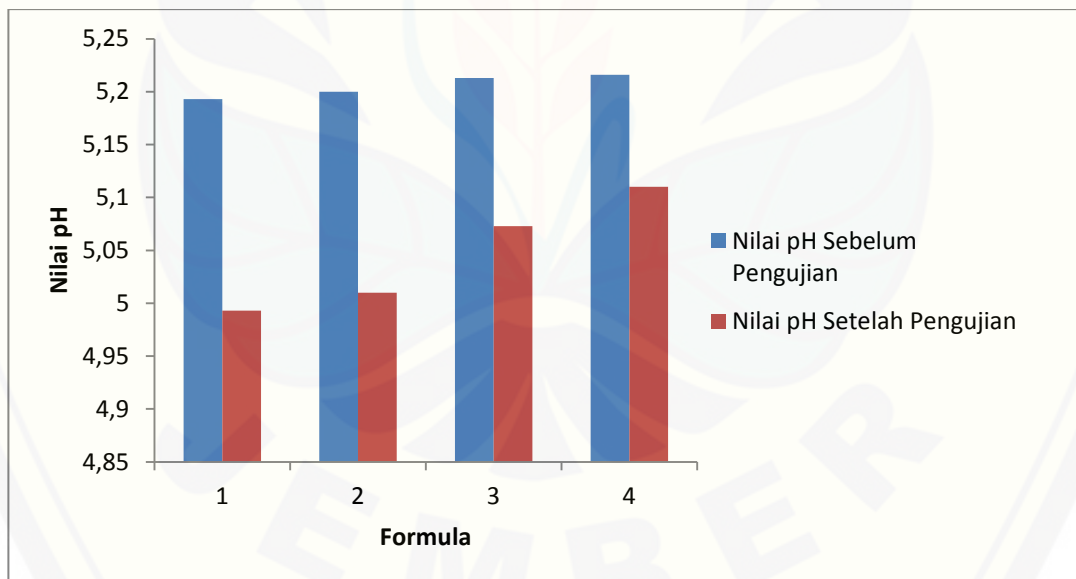
Tabel 4.7 Hasil Pengujian pH Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum dan Setelah Dilakukan Uji Stabilitas

FORMULA	pH		SELISIH PERUBAHAN
	SEBELUM	SESUDAH	
F1	5,193 ± 0,015	4,993 ± 0,015	0,200
F2	5,200 ± 0,010	5,010 ± 0,017	0,190
F3	5,213 ± 0,005	5,073 ± 0,025	0,140
F4	5,216 ± 0,006	5,110 ± 0,010	0,106

*Data disajikan rata-rata ± simpangan baku (n=3)

Pada F1, berdasarkan uji tersebut diperoleh nilai signifikansi 0,006 ($p < 0,05$) artinya adalah terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai pH sebelum pengujian stabilitas dan setelah pengujian stabilitas. Pada F2, berdasarkan uji tersebut diperoleh nilai signifikansi 0,006 ($p < 0,05$) artinya adalah terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai pH sebelum pengujian stabilitas dan setelah pengujian stabilitas. Pada F3, berdasarkan uji tersebut diperoleh nilai signifikansi 0,007 ($p < 0,05$) artinya adalah terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai pH sebelum pengujian stabilitas dan setelah pengujian stabilitas. Pada F4, berdasarkan uji tersebut diperoleh nilai signifikansi 0,004 ($p < 0,05$) artinya adalah terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai pH sebelum pengujian stabilitas dan setelah pengujian stabilitas. Data uji statistik nilai pH sebelum dan setelah pengujian stabilitas selengkapnya dapat dilihat pada lampiran I.

Dari data ini dapat diketahui bahwa nilai pH sediaan setelah dilakukan uji stabilitas berbeda dengan nilai pH sediaan sebelum dilakukan uji stabilitas. pH yang terbentuk cenderung lebih asam. Menurut Ben (2013), menurunnya pH dikarenakan pengaruh peningkatan suhu sehingga terjadi penyusutan air dan lesitin yang tersusun atas fosfolipid serta asam lemak juga mempengaruhi penurunan pH. pH keempat formula mikroemulsi tidak berubah secara drastis, walaupun terjadi penurunan pH selama pengujian stabilitas. Hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan stabil secara kimia, tidak terjadi reaksi atau interaksi kimia antara bahan-bahan yang terkandung dalam sediaan (Jufri *et al.*, 2006). Berdasarkan hasil pengamatan, diketahui bahwa F4 yang konsentrasi lesitinnya paling besar (20%) memiliki selisih perubahan antara nilai pH sebelum dan sesudah pengujian stabilitas terkecil dibanding formula lainnya, sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa semakin meningkatnya konsentrasi lesitin dapat menjaga kestabilan pH sediaan mikroemulsi ketoprofen. Gambar grafik nilai pH sebelum dan setelah pengujian stabilitas dapat dilihat pada gambar 4.5.



Gambar 4.5 Grafik Nilai pH Sebelum dan Setelah Pengujian Stabilitas

4.2.7.2 Viskositas

Dilakukan analisis statistik dengan membandingkan nilai viskositas sebelum pengujian stabilitas dan setelah pengujian stabilitas untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna antara nilai viskositas sebelum dan setelah pengujian stabilitas pada sediaan masing-masing formula mikroemulsi ketoprofen dengan menggunakan *T-test* berpasangan (Tabel viskositas setelah uji stabilitas dapat dilihat pada lampiran D).

Hasil pengujian viskositas sediaan mikroemulsi sebelum dan setelah dilakukan uji stabilitas dapat dilihat pada tabel 4.8.

Tabel 4.8 Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum dan Setelah Dilakukan Uji Stabilitas

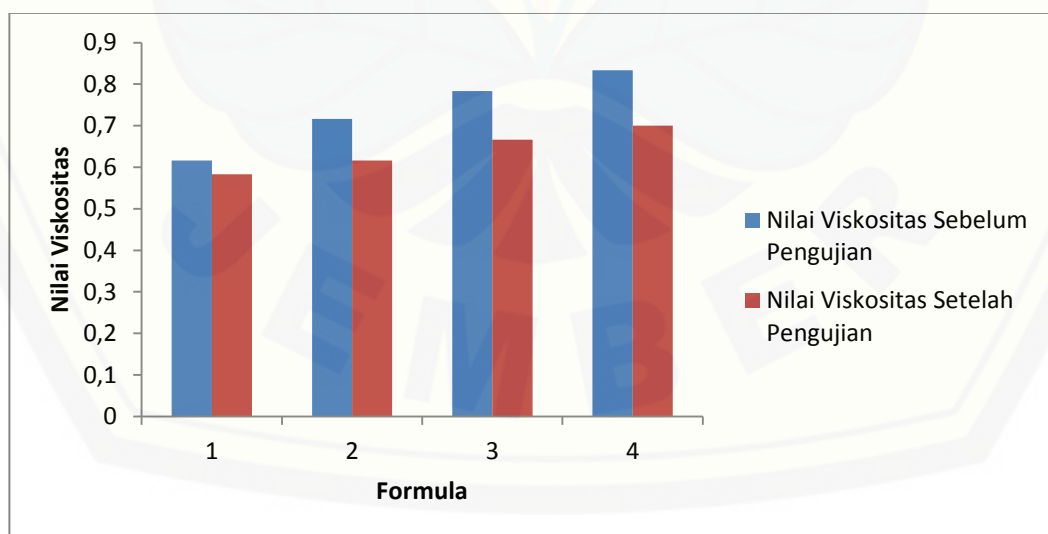
FORMULA	Viskositas (dPa.s)		SELISIH PERUBAHAN
	SEBELUM	SESUDAH	
F1	0,616 ± 0,028	0,583 ± 0,076	0,033
F2	0,716 ± 0,028	0,616 ± 0,028	0,100
F3	0,783 ± 0,028	0,666 ± 0,057	0,117
F4	0,833 ± 0,028	0,700 ± 0,050	0,133

*Data disajikan rata-rata ± simpangan baku (n=3)

Pada F1, berdasarkan uji tersebut diperoleh nilai signifikansi 0,529 ($p > 0,05$) artinya adalah tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai viskositas sebelum pengujian stabilitas dan setelah pengujian stabilitas. Pada F2, berdasarkan uji tersebut diperoleh nilai signifikansi 0,074 ($p > 0,05$) artinya adalah tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai viskositas sebelum pengujian stabilitas dan setelah pengujian stabilitas. Pada F3, berdasarkan uji tersebut diperoleh nilai signifikansi 0,020 ($p < 0,05$) artinya adalah terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai pH sebelum pengujian stabilitas dan setelah pengujian stabilitas. Pada F4, berdasarkan uji tersebut diperoleh nilai signifikansi 0,130 ($p > 0,05$) artinya adalah tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai viskositas sebelum pengujian

stabilitas dan setelah pengujian stabilitas. Data uji statistik nilai viskositas sebelum dan setelah pengujian stabilitas selengkapnya dapat dilihat pada lampiran G.

Dari data tersebut dapat diketahui bahwa nilai viskositas sediaan setelah dilakukan uji stabilitas tidak berbeda dengan nilai viskositas sediaan sebelum dilakukan uji stabilitas kecuali pada F3. Nilai viskositas F3 mengalami perubahan antara sebelum dan sesudah pengujian stabilitas menurut analisis statistik, hal ini terjadi karena penurunan nilai viskositas melebihi rentang toleransi kepercayaan sebesar 95%. Penurunan viskositas dapat dipengaruhi oleh kenaikan temperatur, dimana suhu yang tinggi dapat mengurangi tegangan antarmuka dan viskositas (Ben *et al.*, 2013). Viskositas keempat formula mikroemulsi tidak berubah secara drastis meskipun terjadi penurunan viskositas selama pengujian stabilitas dan masih masuk dalam *range* kriteria viskositas. Hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi stabil. Berdasarkan hasil pengamatan juga diketahui bahwa mikroemulsi F1 memiliki selisih perubahan nilai viskositas terkecil, namun perlu diingat bahwa F1 dan F2 tidak memenuhi kriteria organoleptis mikroemulsi sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa F4 yang konsentrasi lesitinnya paling besar (20%) adalah sediaan mikroemulsi yang paling stabil dibanding formula lainnya. Gambar grafik nilai viskositas sebelum dan setelah pengujian stabilitas dapat dilihat pada gambar 4.6.



Gambar 4.6 Grafik Nilai Viskositas Sebelum dan Setelah Pengujian Stabilitas

4.2.8 Hasil Evaluasi Karakterisasi Mikroemulsi

Evaluasi karakterisasi mikroemulsi meliputi penentuan ukuran partikel, zeta potensial, dan morfologi partikel. Formula yang diuji karakterisasi adalah formula yang paling stabil, yakni formula empat yang telah diuji stabilitasnya dan memiliki konsentrasi lesitin sebesar 20%. Berikut penjelasannya :

4.2.8.1 Penentuan Ukuran Partikel dan Distribusi Partikel

Ukuran dan distribusi partikel merupakan karakteristik yang paling penting dalam sistem mikroemulsi. Hal ini dapat digunakan untuk memperkirakan nasib obat di dalam tubuh dan kemampuan untuk *targetting* dari sistem mikroemulsi. Pelepasan obat juga dipengaruhi dari ukuran partikel. Partikel berukuran kecil memiliki luas permukaan yang besar akibatnya, semakin banyak obat yang bergabung ke dalam atau mendekati permukaan partikel. Hal ini menyebabkan pelepasan obat menjadi cepat (Mohanraj *and* Chen, 2006).

Penentuan Ukuran mikroemulsi Ketoprofen pada penelitian ini menggunakan instrumen *Particle Size Analyzer* (PSA). Prinsip penentuan ukuran partikel dengan PSA ini menggunakan prinsip *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS), yaitu pengukuran tingkat fluktuasi intensitas sinar laser yang dihamburkan oleh partikel ketika menyebar melalui cairan. Ukuran partikel yang diharapkan adalah ukuran yang memasuki rentang antara 1-100 nm (Nikumbh, 2013). Penentuan ukuran partikel dengan PSA pada penelitian ini menunjukkan bahwa mikropartikel yang dihasilkan memiliki rata-rata ukuran partikel sebesar 13,9 nm (Lampiran M).

Distribusi ukuran partikel adalah karakteristik yang penting dalam mempengaruhi *drug loading*, pelepasan obat dan stabilitas (Mohanraj *and* Chen, 2006). Distribusi ukuran partikel dinyatakan dalam indeks polidispersitas. Indeks polidispersitas dikategorikan menjadi dua, yaitu monodispersi (unimodal) dan polidispersi (bimodal). Nilai indeks polidispersitas yang masuk dalam rentang monodispersi adalah dalam rentang 0,01-0,7, sedangkan untuk nilai indeks polidispersitas yang masuk dalam kategori polidispersitas adalah $> 0,7$ (Nidhin *et al.*, 2008). Hasil penelitian kali ini diketahui bahwa nilai indeks polidispersitas adalah

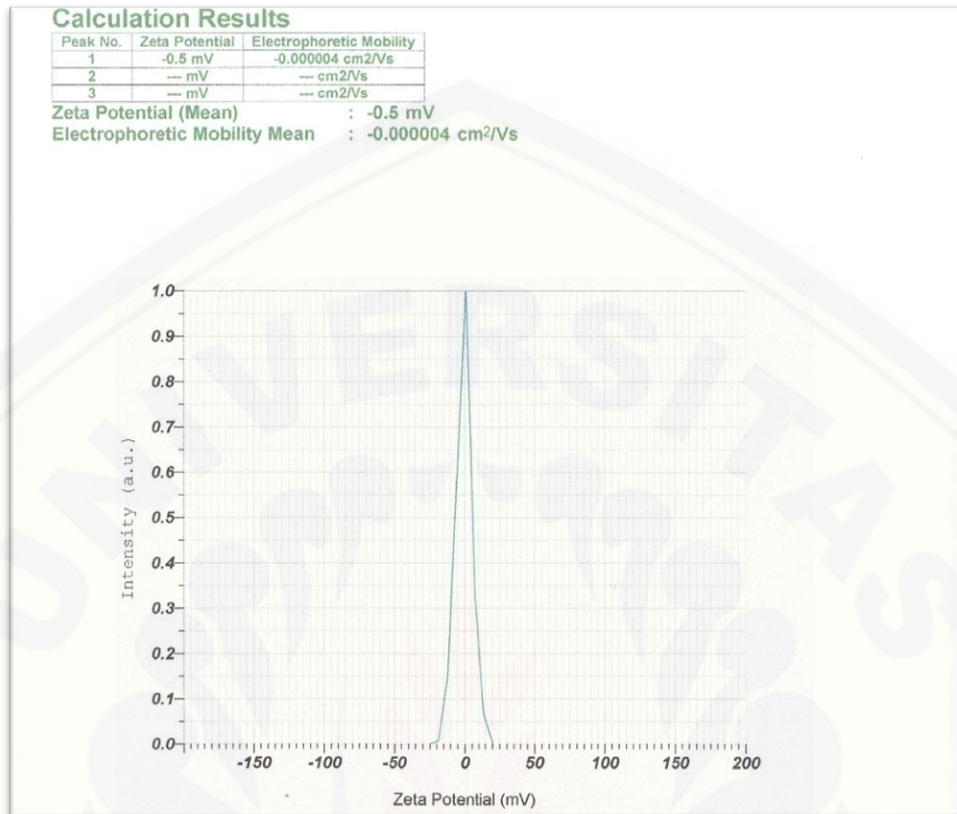
0,532 sehingga termasuk kategori monodispers (Lampiran M). Menurut Rahmawanty *et al.* (2014), kategori monodispers memperlihatkan distribusi ukuran partikel yang cenderung sempit serta mendakan memiliki tingkat keseragaman yang baik sehingga cenderung lebih stabil dibanding kategori polidispers, hal ini dikarenakan kategori polidispers memiliki partikel yang cenderung membentuk agregat.

4.2.8.2 Zeta Potensial

Zeta potensial diukur untuk memprediksi kestabilan dari koloid. Interaksi antara partikel mempunyai peranan penting dalam stabilitas dari suatu koloid. Zeta potensial merupakan ukuran kekuatan tolak menolak antara partikel. Mikropartikel dengan nilai potensial zeta mendekati $+30\text{mV}/-30\text{mV}$ dikatakan stabil (Mardiyati *et al.*, 2012).

Penentuan nilai zeta potensial digunakan instrumen PSA (*Particle Size Analyzer*). PSA merupakan instrumen yang mampu mengukur zeta potensial dari partikel sebesar $-200\text{mV}/+200\text{mV}$. Zeta potensial dan ukuran partikel merupakan parameter yang dapat digunakan untuk menentukan stabilitas dispersi ataupun emulsi (Horiba, 2012).

Hasil zeta potensial dari penelitian ini adalah $-0,5\text{ mV}$ (Gambar 4.7), nilai zeta potensial dari penelitian ini tidak sesuai dengan kriteria yang diinginkan namun menurut Shah *et al.* (2014), zeta potensial bukan parameter utama penentu kestabilan suatu mikroemulsi tapi juga dipengaruhi oleh hasil karakterisasi lainnya seperti ukuran dan distribusi partikel serta morfologi partikel. Potensi zeta negatif pada hasil penelitian menunjukkan bahwa mikroemulsi memiliki potensial elektroda pada nol muatan karena tidak ada muatan pada globul dan tidak terjadi flokulasi pada globul sehingga dapat dikatakan sebagai sistem yang stabil (Sabale Vidya *and* Vora Sejal, 2012).



Gambar 4.7 Grafik Zeta Potensial

4.2.8.3 Morfologi Partikel

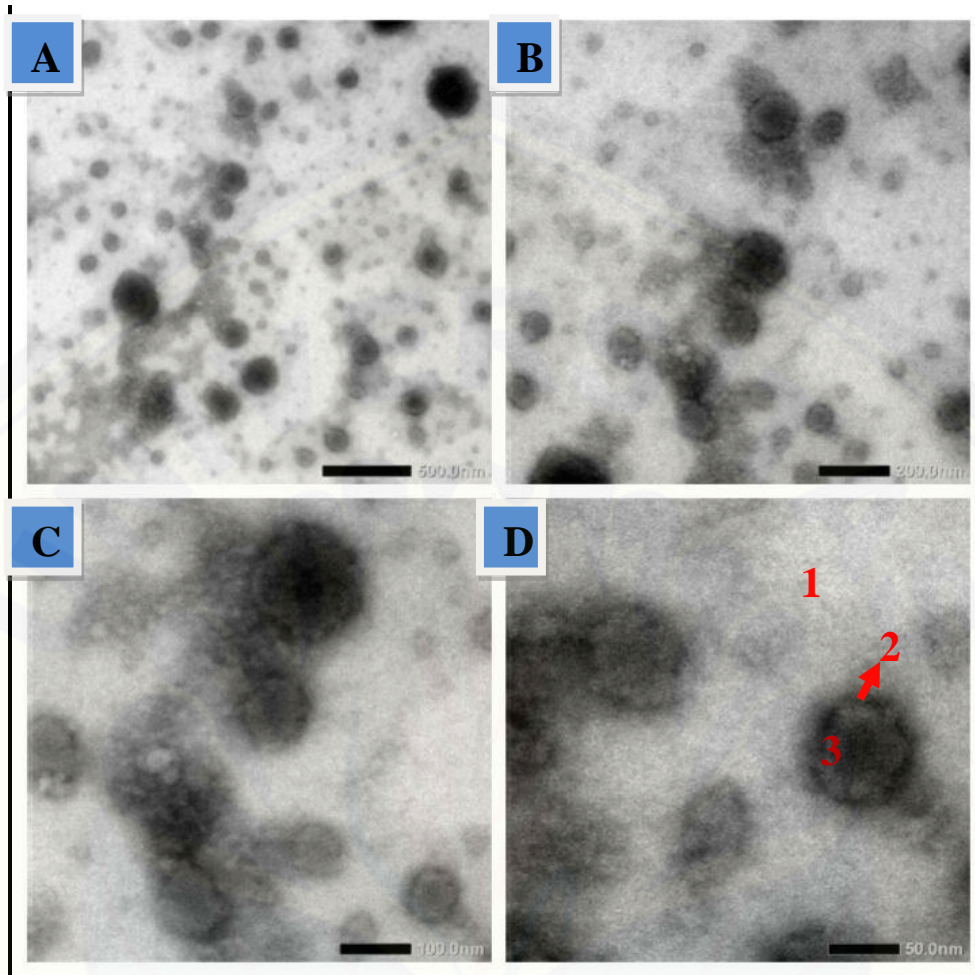
Analisis TEM ini berfungsi untuk mengidentifikasi morfologi permukaan, bentuk, dan ukuran mikropartikel dari sediaan mikroemulsi ketoprofen yang ditampilkan melalui sebuah gambar. Secara visual kita mampu melihat bahwa telah terisinya ruang kosong di dalam matriks mikroemulsi oleh bahan aktif.

Pada perbesaran 12000x, 25000x, 40000x, dan 80000x memperlihatkan bahwa bahan aktif terisi dalam ruang kosong matrix mikroemulsi dan memiliki bentuk mendekati bulat utuh (sferis) (Gambar 4.8). Chitrani *et al.* (2006) menyatakan bahwa partikel dengan bentuk sferis diuptake oleh sel mamalia pada laju yang lebih cepat dan konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan partikel dengan bentuk lain. Dari gambar 4.8 tersebut dapat diketahui bahwa sediaan mikroemulsi ketoprofen

memiliki bentuk morfologi mendekati sferis atau bulat sehingga dapat dikatakan bahwa sediaan memenuhi kriteria.

Analisis menggunakan TEM juga dapat menentukan ukuran suatu partikel, namun pada penelitian ini ukuran partikel yang ditunjukkan oleh TEM tidak sama dengan analisis ukuran partikel yang dihasilkan oleh PSA. Hal ini disebabkan karena analisis TEM menggunakan metode kering. Metode ini memanfaatkan udara atau aliran udara untuk melarutkan partikel dan membawanya ke *sensing zone*. Metode ini baik digunakan untuk ukuran yang kasar, dimana hubungan antarpartikel lemah dan kemungkinan untuk beraglomerasi.

Sedangkan pengukuran partikel dengan PSA menggunakan metode basah. Metode ini dinilai lebih akurat jika dibandingkan dengan metode kering, terutama untuk sampel-sampel dalam orde nanometer dan *submicron* yang biasanya memiliki kecenderungan aglomerasi yang tinggi. Hal ini dikarenakan partikel didispersikan ke dalam media sehingga partikel tidak saling beraglomerasi (menggumpal). Dengan demikian ukuran partikel yang terukur adalah ukuran dari *single particle*. Selain itu hasil pengukuran dalam bentuk distribusi, sehingga hasil pengukuran dapat diasumsikan sudah menggambarkan keseluruhan kondisi sampel (Nanotech, 2013).



Keterangan :

1 = Medium Pendispersi (Air)

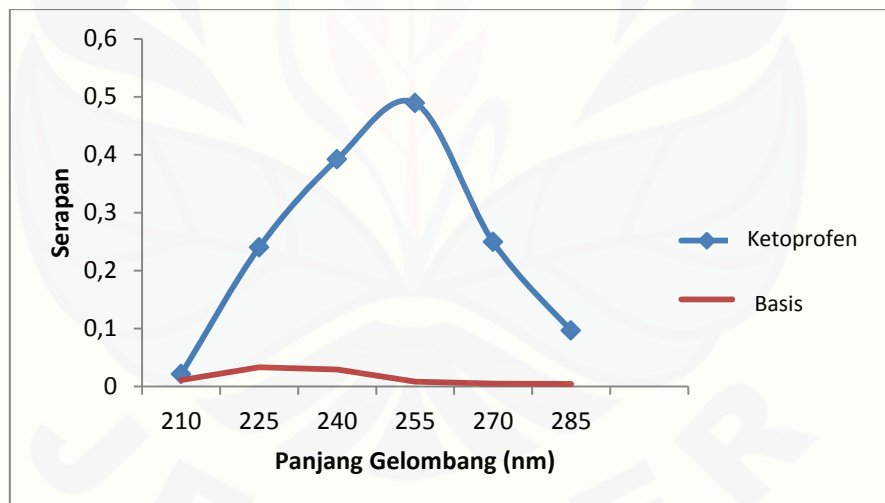
2 = Medium Terdispersi
(Minyak)

3 = Bahan Aktif Ketoprofen

Gambar 4.8 Hasil Analisis Morfologi Mikroemulsi Ketoprofen menggunakan TEM pada Perbesaran (A) 12000x; (B) 25000x; (C) 40000x; dan (D) 80000x

4.3 Hasil Pemeriksaan Pengaruh Basis Serapan Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi

Pengujian pengaruh basis terhadap serapan ketoprofen dalam mikroemulsi dilakukan untuk mengetahui apakah basis mikroemulsi juga memiliki serapan. Hal ini perlu dilakukan karena jika basis mikroemulsi juga memiliki serapan pada panjang gelombang ketoprofen maka akan mengganggu nilai absorbansi dan kadar ketoprofen yang diukur. Sampel ketoprofen dan basis mikroemulsi yang telah dipreparasi diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil uji menunjukkan bahwa basis mikroemulsi yang digunakan dalam formula tidak menunjukkan serapan pada panjang gelombang maksimum ketoprofen, sehingga basis tidak mempengaruhi serapan ketoprofen. Perbandingan kurva serapan antara ketoprofen dengan basis dapat dilihat pada gambar 4.9.



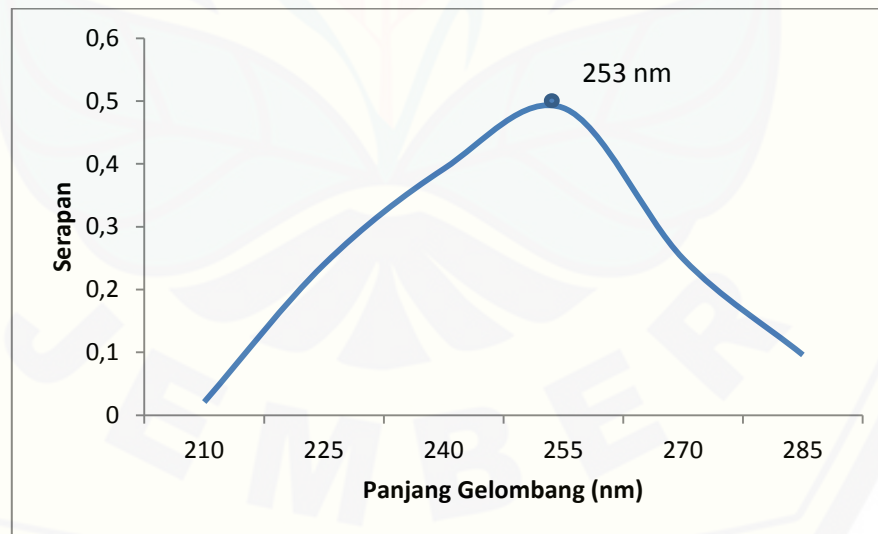
Gambar 4.9. Perbandingan Kurva Serapan antara Sediaan Ketoprofen dengan Basis

4.4 Hasil Uji Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Mikroemulsi

Penetapan kadar ketoprofen dalam mikroemulsi ditetapkan secara spektrofotometri dengan menggunakan pelarut isopropil alkohol. Pelarut isopropil alkohol karena mikroemulsi ketoprofen dapat larut sempurna. Berikut penjelasannya :

a. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol

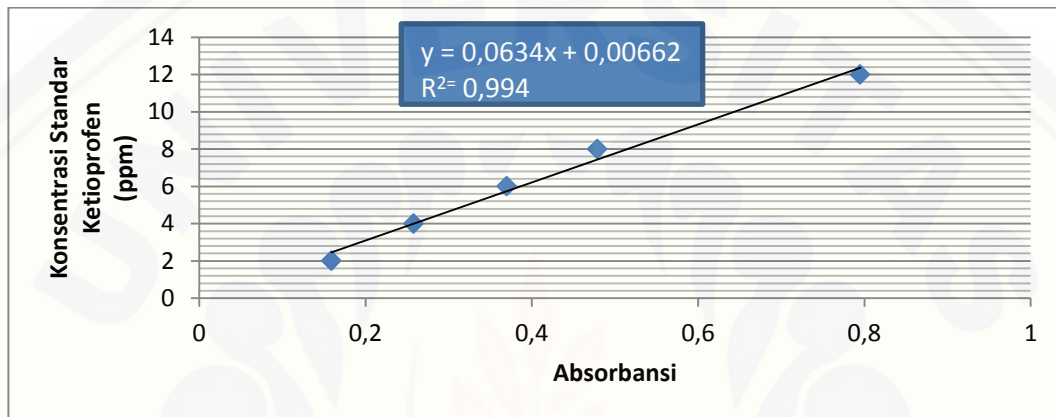
Panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam isopropil alkohol ditentukan dengan membuat larutan ketoprofen konsentrasi 8,00 ppm dalam isopropil alkohol kemudian diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa ketoprofen memberikan serapan maksimum sebesar 0,498 pada panjang gelombang 253 nm. Menurut USP 32-NF 27 tahun 2009, panjang gelombang ketoprofen adalah sebesar 258 nm. Kurva serapan ultraviolet ketoprofen dapat dilihat pada gambar 4.10 di bawah ini.



Gambar 4.10 Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen

b. Hasil Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol

Gambar hasil pembuatan kurva baku ketoprofen dapat dilihat pada Gambar 4.11. Berdasarkan hasil pengukuran serapan kelima larutan standar pada panjang gelombang 253 nm, maka diperoleh persamaan garis regresi linier dari kurva baku ketoprofen dalam larutan isopropil alkohol yaitu $y = 0,0634x + 0,00662$ dengan nilai $r = 0,994$



Gambar 4.11 Kurva Baku Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol

c. Hasil Uji Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi

Pengujian kadar dilakukan untuk mengetahui keseragaman kadar antar tiap formula pembuatan sediaan mikroemulsi ketoprofen. Sampel mikroemulsi yang telah dipreparasi diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 253 nm. Nilai serapan yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan regresi linier untuk mengetahui kadar ketoprofen. Pengujian kadar ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi kemudian dihitung nilai CV-nya. Dilakukan perhitungan CV tiap formula yang digunakan untuk mengetahui keseragaman kadar tiap formula dan dilakukan pula perhitungan CV rata-rata untuk mengetahui keseragaman kadar keseluruhan. Nilai CV yang diperoleh dari hasil pengujian kadar dari keempat formula mikroemulsi dapat dilihat pada Tabel 4.9 dan tabulasi hasil pengujian kadar ketoprofen dapat dilihat pada lampiran J.4

Menurut USP 32- NF 27 tahun 2009, suatu sediaan dikatakan memenuhi persyaratan kadar apabila kadar bahan aktif di dalam sediaan adalah 85% - 115% dan suatu sediaan dikatakan seragam apabila nilai CV tidak melebihi 6%. Berdasarkan hasil penentuan kadar sediaan mikroemulsi yang telah dilakukan (Tabel 4.9), maka masing-masing CV keempat sediaan mikroemulsi telah memenuhi persyaratan kadar yang telah ditetapkan begitupun dengan CV rata-rata yang juga memenuhi persyaratan. Jadi dapat disimpulkan bahwa semua kadar ketoprofen dalam formula mikroemulsi ketoprofen telah seragam kadarnya.

Tabel 4.9 Hasil Perhitungan Kadar Ketoprofen

REPLIKASI	% RECOVERY			
	F1	F2	F3	F4
1	96,67%	94,90%	95,50%	96,67%
2	94,90%	97,07%	96,28%	93,72%
3	96,87%	94,90%	97,07%	96,28%
Rata-rata ± SD	96,14% ± 0,6260	95,62% ± 1,2520	96,28% ± 0,9685	95,55% ± 1,6025
CV	0,6511%	1,2523%	1,0059%	1,6771%
CV Rata-rata	1,1466%			

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah :

1. Sediaan mikroemulsi yang paling stabil adalah F4 yaitu formula dengan konsentrasi lesitin paling besar dibandingkan dengan formula lainnya yakni 20%.
2. Semakin besar konsentrasi lesitin yang digunakan maka hasil pengujian organoleptis akan semakin sesuai persyaratan. Semakin besar konsentrasi lesitin maka akan meningkatkan viskositas namun tidak berpengaruh terhadap pH.
3. Semakin besar konsentrasi lesitin yang digunakan maka akan semakin menjaga kestabilan viskositas dan pH setelah dilakukannya pengujian stabilitas.
4. Semakin besar konsentrasi lesitin yang digunakan maka secara umum memberikan hasil ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, zeta potensial, dan morfologi partikel yang memenuhi kriteria karakterisasi mikroemulsi.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan :

Perlu dilakukan pengujian secara *in vitro* menggunakan kulit tikus untuk mengetahui pengaruh penambahan lesitin terhadap penetrasi ketoprofen terhadap membran kulit.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, M., and Khairurrijal. 2009. Review: Karakterisasi Nanomaterial. *Jurnal Nanosains & Nanoteknologi*, Vol. 2 hal: 1-9
- Agrawal, O.P, and Agrawal, S. 2012. An Overview of New Drug Delivery System: Microemulsion. *Asian Journal of Pharmaceutical Science & Technology*. Vol 2, issue 1. India
- American Lecithin Company. 2009. Lecithin and Phospholipids. *ALC*
- Anief, M. 2002. Formulasi Obat Topikal Dengan Dasar Penyakit Kulit. Yogyakarta: *Gajah Mada University Press*.
- Ansel, H.C. Loyd, V.A., and Nicholas, G. P 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi edisi keempat. Terjemahan dari Introduction to Pharmaceutical Dosage Form*. Oleh Ibrahim, Farida. UI-Press. Jakarta
- Arida, A.I., and Al-Tabakha, M.M. 2007. Encapsulation of Ketoprofen for Controlled Drug Release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66,48-54
- Barel, A.O., Marc, P., and Howard, I.M. 2001. *Handbook of Cosmetic Science Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Bakan, J.A. 1995. Microemulsion. Dalam: Swarbick, J. and J.C. Bolan (ed) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol. 9. Marcell Dekker Inc: New York
- Barry, B. 2005. Transdermal Drug Delivery. Dalam Aulton, M. E. *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*. Second Edition. Churchill: Livingstone.
- Belitz HD, Grosch W, and Schieberle P. 2009. Food Chemistry. 4th Revised and Extended ed. Springer-Verlag Heidelberg, Berlin
- Ben, E.S., Suardi, M., Chalid T.J, and Yulianto, T. 2013. Optimasi Nanoemulsi Minyak Kelapa Sawit (Palm Oil) menggunakan Sukrosa Monoester. *Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik III*. ISSN: 2339-2592

- Benita, S., Levy, M.Y., 1993. Submicron Emulsions as Colloidal Drug Carriers for Intravenous Administration: Comprehensive Physicochemical Characterization. *J Pharm. Sci.* 82, 1069–1079.
- Chabib, L., Martien, R., and Ismail, H. 2012. Formulation of Nanocurcumin Using Low Viscosity Chitosan Polymer and Its Cellular Uptake Study Into T47d Cells. *Indonesian J. Pharm.* Vol. 23 hal: 27 – 35
- Chitrani, B.D., Ghazani, A.A., and Chan, W.C. Determining the Size and Shape Dependence of Gold Nanoparticles Uptake into Mammalian Cells. *Nano Letters* Vol. 6 (4), Hal: 662-668
- Date, A.A., and Nagarsenker, M.S. 2008. Parenteral Microemulsion: An Overview. *International Journal of Pharmaceutics*. 355. 19–30
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta
- Fitriyaningtyas, S.I., and Widyaningsih, T.D. 2015. Pengaruh Penggunaan Lesitin dan CMC terhadap Sifat Fisik, Kimia, Organoleptik, Margarin Sari Apel Manalagi (Malus syfertris Mill) Tersuplementasi Minyak Kacang Tanah. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. Vol 3 No 1 P. 226-236
- Dhamankar, A.K., Manwar, J.V., and Kumbhar, D.D. 2009. The Novel Formulation Design of O/W Microemulsion of Ketoprofen for Improving Transdermal Absorption. *Int J ChemTech. Res*, 1:1449-1457.
- Fresta, M., and Puglisi, G. 1996. Application of Liposomes as Potential Cutaneous Drug Delivery Systems. In Vitro and In Vivo Investigation With Radioactively Labelled Vesicles. *J. Drug Target*. 4, 95–101.
- Fresta, M., Puglisi, G. 1997. Corticosteroid Dermal Delivery with Skin-lipid Liposomes. *J. Control Release* 44, 141–151.
- Ganiswara, S.G. (ed). 1995. *Farmakologi dan Terapi, Edisi Keempat*. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta : Indonesia University Press
- Gaur, R., Azizi, M., Hansal, P., and Gan, J. 2008. *British Pharmacopoeia 2009*. British Pharmacopoeia Commission Office, London.
- Green, G.A. 2001. Understanding NSAIDs: From Aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone Sport Med*, 3:50-59.

- Guy, R.H., and Hadgraft, J. 2003. *Transdermal Drug Delivery*. 2nd ed. New York. Basel: Marcel Dekker, In
- Horiba. 2012. *Guidebook to Particle Size Analysis*. Horiba Instrument Corporation: USA
- Hosny, K.M., Rambo, S.M., Al-Zahrani, M.M., Al-Subhi S.M, and Fahmy, U.A. 2013. Ketoprofen Emulgel: Preparation, Characterization, and Pharmacodynamic Evaluation. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 20 (2), Pg : 306-310
- Howland, R.D., and Mycek, M.J. 2006. Gastrointestinal and Antiemetic Drugs. In R.A. Harvey, P.C.Champe: Lippincott's illustrated reviews: *Pharmacology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p.332-3
- Joshi, M., Pathab, S., Sharma, S., and Patraval S. 2008. Solid Microemulsion Pre Concentrate (NanOsorb) of Artemether for Effective Treatment of Malaria. *International Journal of Pharmaceutics*
- Jufri, M., Anwar, E., and Utami, P.M. 2006. Uji Stabilitas Sediaan Mikroemulsi Menggunakan Hidrolisat Pati (DE 35–40) sebagai Stabilizer. *Maj. Ilmu Kefarmasian*, 1 3, 08–21
- Kim, B.S, Won, M., Yang, and Lee, K.M. 2008. In Vitro Permeation Studies of Nanoemulsions Containing Ketoprofen as a Model Drug. *Informa UK, Ltd* 15: 465–69.
- Kirjavainen, M., Monklonen, J., Saukkosaari, M., Valjakka-Koskela, J., and Urtti, A. 1999. Phospholipids Affect Stratum Corneum Lipid Bilayer Fluidity and Drug Partitioning Into The Bilayers. *J Control Release* 58, 207–214.
- Kurihara, Y., Kurihara, H., Suzuki, H., Kodama, T., Maemura, K., Nagai,R., Oda, H., Kuwaki, T., Cao, W.H., Kamada, N., Jishage, K., Ouchi,Y., Azuma, S., Toyoda, Y., Ishikawa, T., Kumada, M., Yazaki, Y.,1994. Elevated Blood Pressure and Craniofacial Abnormalities in Mice Deficient in Endothelin-1. *Nature* 368, 703–710
- Lachman, L.L, Kanig, H.A., and Joseph, L. 1994. Teori dan Praktek Farmasi Industri II. Terjemahan dari The Theory and Practise of Industrial Pharmacy, oleh Suyatmi, Siti. *UI-Press*. Jakarta: 1029-10901.

- Langenbucher and Lange. 2007. Reologi Farmasetik. Dalam Lachman, L.L, Kanig, H.A., and Joseph, L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Edisi Ketiga. No 1 Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Lawrence, M.J., and Ree, G.D. 2000. Microemulsion-based Media as Novel Drug Delivey System. *Advance Drug Delivery Reviews* 45 (2000) 89-121
- Mardiyati, E., Muttaqien, S.E., Setyawati, D.R., Rosidah, I., and Sriningsih. 2012. Preparasi dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan sebagai Sistem Penghantaran Insulin Secara Oral. *Prosiding InSINas MT-25*, hal: 25-30
- Martin, A., Swarbrick, J., and Cammarata, A., 1993. *Physical Pharmacy, Edisi 3, diterjemahkanoleh Yoshita, Lea and Febiger*, Washington, Philadelphia, 1083-1096, 1170.
- Mc, Evoy. 2002. *The Japanese Pharmacopoeia*. Edisi ke lima belas. Tokyo: The Ministry of Health, Labour and Welfare
- Mitsui, T. 1997. New Cosmetics Science. Amsterdam: *Elsevier Science B. V.*
- Mohanraj, VJ and Chen Y. 2006. Nanoparticles - A review. *Trop. J. of Pharmaceut. Res.*, Vol.5, No.1, hal: 561-573
- Nanotech Indonesia. 2013. *Cara Mengetahui Ukuran Suatu Partikel*. <http://nanotech.co.id/cara-mengetahui-ukuran-suatu-partikel/> [29 Agustus 2015 pukul 19.21 WIB]
- Nandi, I., Bari, M., and Joshi, H. 2003. Study of Isopropyl Myristate Microemulsion Systems Containing Cyclodextrins to Improve The Solubility of 2 Model Hydrophobic Drugs. *AAPS Pharm Sci Tech.* 4 (1): artikel 10.
- Nidhin, M., Indumathy, R., Sreeram, K.J., and Nair, B.U. 2008. Synthesis of iron oxide nanoparticles of narrow size distribution on polysaccharide templates. *Bull. Mater. Sci.*, Vol. 31 hal: 93–96
- Nikumbh, K.V., Sevankar, S.G., and Patil, M.P. 2013. Formulation Development, In Vitro and In Vivo Evaluation of Microemulsion-based Gel Loaded With Ketoprofen. *Original Article : Drug Delivery*. Informa Healthcare USA.
- Praseyaningsih, D.I. 2010. Optimasi Formulasi Mikroemulsi Sediaan Hormon Medroksiprogesteron Asetat. *Skripsi* : Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah

- Purnamasari, S.D. 2012. Formulasi dan Uji Penetrasi Natrium Diklofenak dalam Emulsi dan Mikroemulsi Menggunakan Virin Coconut Oil (VCO) sebagai Fase Minyak. *Skripsi* : Universitas Indonesia
- Rahmawanty, D., Effionora, A., and Anton, B. 2014. "Formulasi Gel Menggunakan Serbuk Daging Ikan HAruan (*Channa Striatus*) Sebagai Penyembuh Luka." *Media Farmasi* 11 (1): 29–40.
- Rençber, S., Sinem, Y.K., and Mine, O. 2009. Bioavailability File: Ketoprofen. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 34:203-216.
- Reynolds, T.D, and Richards, P.A. 1996. Unit Operations and Processes in Environmental Engineering. *PWS Publishing Company*, Boston.
- Rhee, Y.S., Choi, J.G., Park, E.S., and Chi, S.C. 2001. Transdermal Delivery of Ketoprofen Using Microemulsion. *Int J Pharm*, 228:161-170.
- Roberts, M.S., and Walters, K.A. 1998. *Dermal Absorption and Toxicity Assesment*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Rosano, H.L. 1984. High Viscosity Microemulsions. *Int. Cl.* United State Patent
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Quinn, M.E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, sixth. ed.* Pharmaceutical Press, London.
- Sabale Vidya and Vora Sejal. 2012. Formulation and Evaluation of Microemulsion-based Hydrogel for Topical Delivery. *Internasional Journal of Pharmaceutical Investigation . Vol 2, Issue 3*
- Saleem, M.A., and Bala, S. 2010. Formulation and Evaluation of Meloxicam Solid Dispersion Incorporated Topical Gels. *IJPBS*. ISSN 0975-6299.Vol. 1 No. 3.
- Sari, D.P. 2012. Enkapsulasi Nanopartikel Pentagamavon-0 Dengan Kitosan Viskositas Rendah Dan Viskositas Sedang Serta Evaluasinya Melalui Uji Transport Obat Secara In Vitro. *Tesis*. Universitas Gadjah Mada: Yogyakarta
- Shah, R., Daniel, E., Enzo, P., and Ian, H. 2014. Optimisation and Stability Assessment of Solid Lipid Nanoparticles Using Particle Size and Zeta Potential. *Journal of Physical Science* 25(1):59-75.
- Shohin I.E. , J. I. Kulinich , G. V. Ramenskaya, and G. F. Vasilenko . 2011 . *Evaluation of In Vitro Equivalence for Drugs Containing BCS Class II*

Compound Ketoprofen. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia and Scientific Center for Expertise of Medical Products, Moscow, Russia

Sigma Aldrich. 2013. *Safety Data Sheet: Naringenin*. www. Sigma-aldrich.com

Sopiyudin D.M. 2004. *Statistika Untuk Kedokteran Dan Kesehatan*. Jakarta : PT. Arkans.

Sudjana. 1996. *Metode Statistika*. Bandung: PT. Tarsito Bandung.

Swarbrick, J. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 3rd Ed, volume 4 North Carolina: Informa Healthcare USA, 2317

Tenjarla, S. 1999. Microemulsions: An Overview and Pharmaceutical Applications. *Crit. Rev. The. Drug Carrier Syst.* 16, 461-521.

Thasuu, D., Deelters M., and Pathak, Y. 2007. *Nanoparticle Drug Delivery System*. New York: Informa Healthcare.

Tranggono, R. I., and F. Latifah. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.

USP 32 – NF 27. 2009. *United States Pharmacopeia and The National Formulary*. Rockville (MD): The United States Pharmacopeial Convention.

Vaughn, J.M. and Williams, R.O. 2007. Nanoparticle Engineering. Dalam: Swarbrick, James. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition Volume I*. New York: Informa Healthcare USA.

Vergote, G.J., Vervaet, C., Van Driessche, I., Hoste, S., Smedt, and S., Demeester, J. 2002. In Vivo Evaluation of Matrix Pellets Containing Nanocrystalline Ketoprofen. *Int J Pharm*, 240:79-84.

Wade, A., and Weller, P.J. 1994. Handbook of Pharmaceutical Excipients 2nd edition. *The Pharmaceutical Press*. London: 82-83; 204-205; 243-244; 267-268; 355-361; 375-378; 473-476

Walters and Kenneth, A. 2002. *Dermatological and Transdermal Formulation*. New York: Marcel Dekker Inc.

Winarno, F.G . 1997. *Kimia Pangan dan Gizi*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

A

Abs : absorbansi

ANOVA : *analysis of varians*

C

C : celcius

cm : centimeter

CV : *coefficient variation*

D

dPa.s. : *deciPascal.second*

F

F : formula

G

g : gram

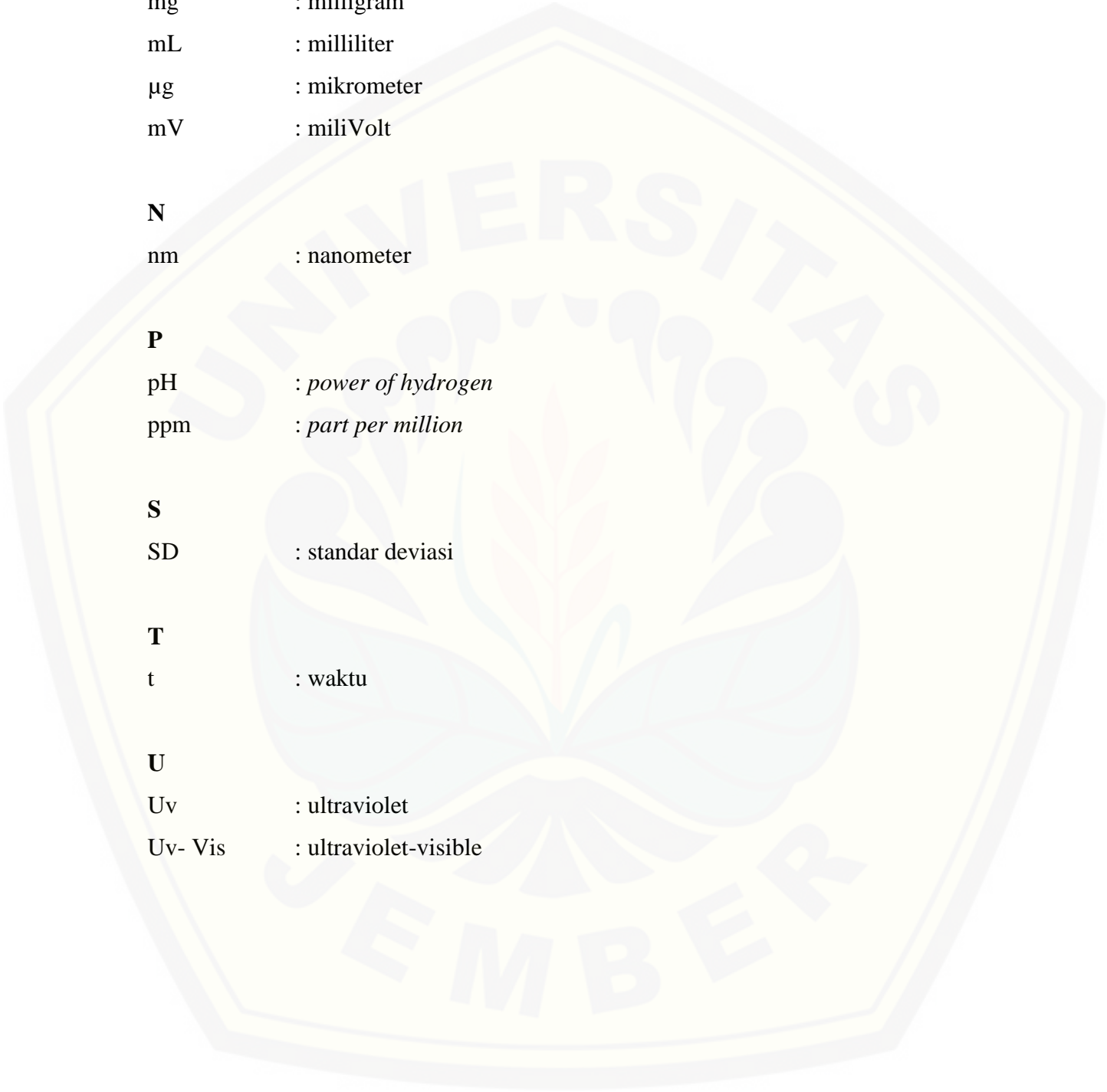
K

kV : kiloVolt

L

l : liter

M



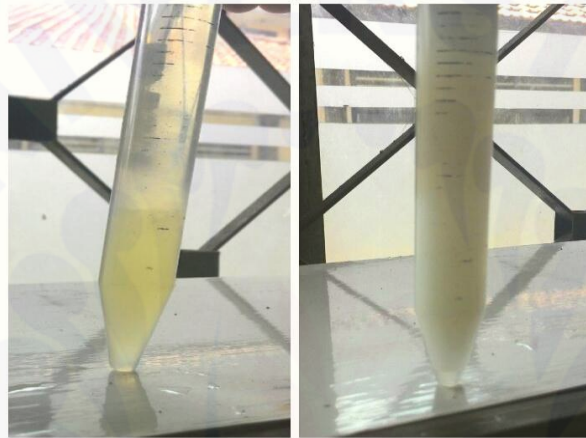
M	: massa
mg	: milligram
mL	: milliliter
μg	: mikrometer
mV	: miliVolt
N	
nm	: nanometer
P	
pH	: <i>power of hydrogen</i>
ppm	: <i>part per million</i>
S	
SD	: standar deviasi
T	
t	: waktu
U	
Uv	: ultraviolet
Uv- Vis	: ultraviolet-visible

LAMPIRAN

A. Hasil Uji Redispersi

A.1 Formula Satu (F1) Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum dan Sesudah

Dilakukan Uji Redispersi

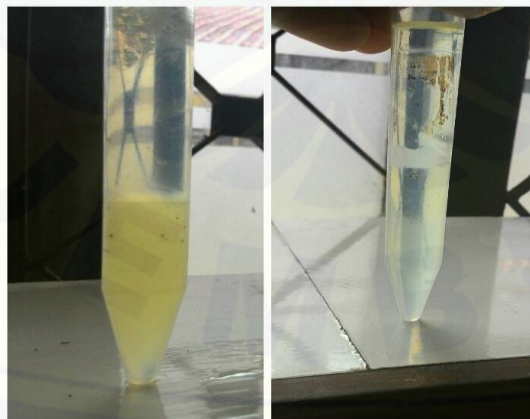


Sebelum

Sesudah

A.2 Formula Dua (F2) Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum dan Sesudah

Dilakukan Uji Redispersi

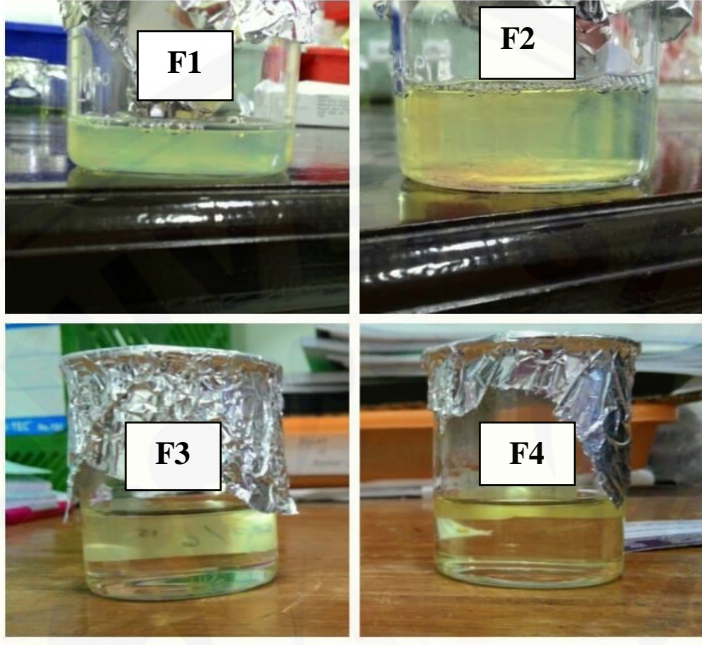


Sebelum

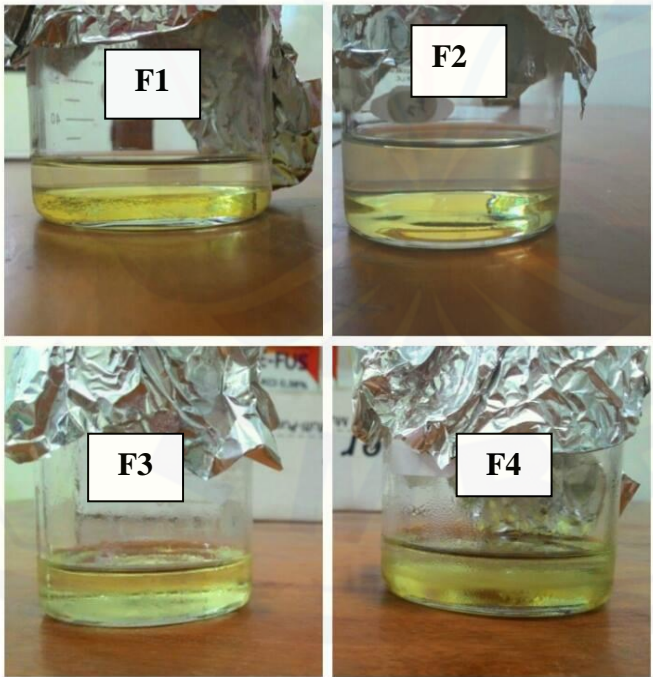
Sesudah

B. Hasil Pengujian Stabilitas Mikroemulsi

B.1 Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum Dilakukan Uji Stabilitas



B.2 Mikroemulsi Ketoprofen Setelah Dilakukan Uji Stabilitas



C. Hasil Pengukuran Bobot Jenis

Massa piknometer kosong = 28,94 g, Volume Piknometer kosong = 9,845 cm³

Massa piknometer isi air = 38,79 g

Replikasi	Massa piknometer isi sediaan (g)			
	F1	F2	F3	F4
1	38,80	38,88	38,90	39,02
2	38,80	38,90	38,89	39,00
3	38,82	38,89	39,00	39,00

Perhitungan Bobot Jenis Sediaan

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

Keterangan :

A : piknometer kosong

A1 : piknometer isi air

A2 : piknometer isi sediaan

Diketahui :

A : 28,94 g

A1 : 38,79 g

A2 : piknometer isi sediaan g

1. Perhitungan bobot jenis sediaan F1, replikasi 1

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{38,80 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{9,86}{9,85} = 1,001 \text{ g/ml}$$

2. Perhitungan bobot jenis sediaan F1, replikasi 2

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{38,80 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{9,86}{9,85} = 1,001 \text{ g/ml}$$

3. Perhitungan bobot jenis sediaan F1, replikasi 3

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{38,82 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{9,88}{9,85} = 1,003 \text{ g/ml}$$

4. Perhitungan bobot jenis sediaan F2, replikasi 1

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{38,88 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{9,94}{9,85} = 1,009 \text{ g/ml}$$

5. Perhitungan bobot jenis sediaan F2, replikasi 2

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{38,90 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{9,96}{9,85} = 1,011 \text{ g/ml}$$

6. Perhitungan bobot jenis sediaan F2, replikasi 3

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{38,89 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{9,95}{9,85} = 1,010 \text{ g/ml}$$

7. Perhitungan bobot jenis sediaan F3, replikasi 1

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{38,90 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{9,96}{9,85} = 1,011 \text{ g/ml}$$

8. Perhitungan bobot jenis sediaan F3, replikasi 2

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{38,89 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{9,95}{9,85} = 1,010 \text{ g/ml}$$

9. Perhitungan bobot jenis sediaan F3, replikasi 3

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{39,00 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{10,06}{9,85} = 1,021 \text{ g/ml}$$

10. Perhitungan bobot jenis sediaan F4, replikasi 1

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{39,02 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{10,08}{9,85} = 1,023 \text{ g/ml}$$

11. Perhitungan bobot jenis sediaan F4, replikasi 2

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{39,00 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{10,06}{9,85} = 1,021 \text{ g/ml}$$

12. Perhitungan bobot jenis sediaan F4, replikasi 3

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{39,00 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{10,06}{9,85} = 1,021 \text{ g/ml}$$

D. Tabel Viskositas Setelah Uji Stabilitas

REPLIKASI	VISKOSITAS (dPa.s)			
	F1	F2	F3	F4
1	0,650	0,600	0,600	0,650
2	0,600	0,650	0,700	0,700
3	0,500	0,600	0,700	0,750
Rata-rata ± SD	0,583 ± 0,076	0,616 ± 0,0288	0,666 ± 0,0577	0,700 ± 0,050
CV	7,6%	2,88%	5,77%	5%

E. Tabel pH Setelah Uji Stabilitas

REPLIKASI	pH			
	F1	F2	F3	F4
1	4,980	5,020	5,100	5,120
2	5,010	5,020	5,070	5,100
3	4,990	4,990	5,050	5,110
Rata-rata ± SD	4,993 ± 0,015	5,010 ± 0,017	5,073 ± 0,025	5,110 ± 0,010
CV	1,5%	1,7%	2,5%	1,0%

F. Hasil Analisis *One-Way* ANOVA Uji Viskositas Sebelum Pengujian Stabilitas

Test of Homogeneity of Variances

Viskositas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,000	3	8	1,000

ANOVA

Viskositas

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,091	3	,030	36,250	,000
Within Groups	,007	8	,001		
Total	,097	11			

G. Hasil Analisis T-test Uji Viskositas Sebelum dan Setelah Pengujian Stabilitas

G.1 Formula 1

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Sebelum	,61667	3	,028868	,016667
Sesudah	,58333	3	,076376	,044096

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 sebelum & sesudah	3	,189	,879

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	Df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 sebelum – sesudah	,03333	,076376	,044096	-,156396	,223062	,756	2	,529

G.2 Formula 2

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Sebelum	,71667	3	,028868	,016667
	Sesudah	,61667	3	,028868	,016667

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	sebelum & sesudah	3	-,500	,667

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 sebelum - sesudah	,100000	,050000	,028868	-,024207	,224207	3,464	2	,074

G.3 Formula 3

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Sebelum	,78333	3	,028868	,016667
	Sesudah	,66667	3	,057735	,033333

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	sebelum & sesudah	3	1,000	,000

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 sebelum – sesudah	,1166 67	,028868	,016667	,044956	,188378	7,000	2	,020

G.4 Formula 4

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Sebelum	,61667	3	,028868	,016667
	Sesudah	,70000	3	,050000	,028868

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	sebelum & sesudah	3	,000	1,000

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 sebelum – sesudah	- ,0833 33	,057735	,033333	-,226755	,060088	-2,500	2	,130

H. Hasil Analisis *One-Way* ANOVA Uji pH sebelum Pengujian Stabilitas

Test of Homogeneity of Variances

Ph

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,792	3	8	,532

ANOVA

Ph

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,001	3	,000	2,167	,170
Within Groups	,001	8	,000		
Total	,002	11			

I. Hasil Analisis T-test Uji pH Sebelum dan Sesudah Pengujian Stabilitas

I.1 Formula 1

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Sebelum	5,19333	3	,015275	,008819
Pair 1 Sesudah	4,99333	3	,015275	,008819

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 sebelum & sesudah	3	-,500	,667

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 sebelum - sesudah	,200000	,026458	,015275	,134276	,265724	13,093	2	,006

I.2 Formula 2

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Sebelum	5,20000	3	,010000	,005774
	Sesudah	5,01000	3	,017321	,010000

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	sebelum & sesudah	3	-,866	,333

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 sebelum - sesudah	,190000	,026458	,015275	,124276	,255724	12,438	2	,006

I.3 Formula 3

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Sebelum	5,21333	3	,005774	,003333
	Sesudah	5,07333	3	,025166	,014530

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	sebelum & sesudah	3	,918	,260

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 sebelum - sesudah	,140000	,020000	,011547	,090317	,189683	12,124	2	,007

I.4 Formula 4

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Sebelum	5,21667	3	,005774	,003333
	Sesudah	5,11000	3	,010000	,005774

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	sebelum & sesudah	3	,000	1,000

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 sebelum - sesudah	,106667	,011547	,006667	,077982	,135351	16,000	2	,004

J. Hasil Uji Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi

J.1 Panjang gelombang maksimum

Panjang Gelombang	Absorbansi
210	0,021
225	0,240
240	0,392
255	0,489
270	0,249
285	0,096

J.2 Kurva baku

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
2 ppm	0,159
4 ppm	0,258
6 ppm	0,370
8 ppm	0,479
12 ppm	0,795

J.3 Serapan Basis

Panjang Gelombang	Absorbansi
210	0,011
225	0,033
240	0,029
255	0,008
270	0,005
285	0,004

J.4 Tabulasi hasil pengujian kadar ketoprofen

Formula	Serapan			Kadar Ketoprofen (ppm)		
	Rep. 1	Rep. 2	Rep. 3	Rep. 1	Rep. 2	Rep. 3
Formula 1	0,497	0,488	0,498	7,734	7,592	7,750
Formula 1	0,498	0,489	0,499	7,750	7,608	7,766
Formula 1	0,496	0,486	0,497	7,718	7,561	7,734
Formula 2	0,488	0,499	0,488	7,592	7,766	7,592
Formula 2	0,489	0,496	0,487	7,608	7,718	7,576
Formula 2	0,487	0,497	0,488	7,576	7,734	7,592
Formula 3	0,491	0,495	0,499	7,640	7,703	7,766
Formula 3	0,493	0,493	0,496	7,671	7,671	7,718
Formula 3	0,492	0,497	0,497	7,655	7,734	7,734
Formula 4	0,497	0,485	0,495	7,734	7,498	7,703
Formula 4	0,499	0,488	0,496	7,766	7,592	7,718
Formula 4	0,495	0,486	0,493	7,703	7,561	7,671

Formula	Replikasi	Kadar Ketoprofen (Teoritis) (ppm)	Kadar Ketoprofen sampel (penelitian) (ppm)	% Recovery
Formula 1	1	8	7,734	96,67%
	2	8	7,592	94,90%
	3	8	7,750	96,87%
	Rata-rata % recovery \pm SD			96,14% \pm 0,6260
	CV			0,6511%
Formula 2	1	8	7,592	94,90%
	2	8	7,766	97,07%
	3	8	7,592	94,90%
	Rata-rata % recovery \pm SD			95,62% \pm 1,2520
	CV			1,3093%
Formula 3	1	8	7,640	95,50%
	2	8	7,703	96,28%
	3	8	7,766	97,07%
	Rata-rata % recovery \pm SD			96,28% \pm 0,9685
	CV			1,0059%
Formula 4	1	8	7,734	96,67%
	2	8	7,498	93,72%
	3	8	7,703	96,28%
	Rata-rata % recovery \pm SD			95,55% \pm 1,6025
	CV			1,6771%

J.5 Contoh Perhitungan Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi

Pada pengambilan sampel F1 (replikasi 1)

Diketahui :

Kadar teoritis = 8 ppm

Serapan pada λ_{\max} = 0,497

Persaman regresi $y = 0,0634x + 0,00662$

$$0,497 = 0,0634x + 0,00662$$

$$x = 7,734 \text{ ppm (Kadar Hasil Pengamatan)}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ recovery sampel F1 (replikasi 1)} &= \frac{\text{Kadar Hasil Pengamatan}}{\text{Kadar Teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{7,734}{8} \times 100\% \\ &= 96,75\% \end{aligned}$$

$$\text{Rata-rata } \% \text{ recovery sampel F1 (3 kali replikasi)} = 96,14\%$$

SD (Standart Deviasi) =

$$\sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

Dimana,

x_i : data

\bar{x} : rata-rata atau mean

SD = 0,626 n : jumlah data

$$CV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%$$

$$\begin{aligned} CV &= \frac{0,6260}{96,14} \times 100\% \\ &= 0,6511\% \end{aligned}$$

K. Foto Alat dan Pengujian

K.1 Pengujian pH menggunakan pH meter



K.2 Pengujian Viskositas menggunakan *Viskotester Rion VT-04*



K.3 Spektrofotometer Genesys 10S UV-Vis



L. Sertifikat Analisis Ketoprofen

Certificate of Analysis

Item Number : C-30413-00 Description : KETOPROFEN Batch No. : 400238160 Qty Received : 20 Kg	Date : 12/02/14 Time : 16:25:22 Manufacturer : Hubel Xunda Pharmaceutical Co. Ltd Supplier : UNIJAYA PRATAMA, PT Batch No of Manufacturer : 241403083001 Manufacturing Date : 30-NOV-13 Expired Date : 29-NOV-16 Retest Date : 09-OCT-15
---	---

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Physical Description	A white or almost white, odorless or almost odorless crystalline powder.	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in ethanol, chloroform, and ether.	Conform		Accept
30	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
31	UV absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	Melting range	93 deg C - 96 deg C	95	deg C	Accept
50	Loss on drying	<= 0.5 %	0.0	%	Accept
60	Sulphated ash	<= 0.2 %	0.0	%	Accept
70	Specific optical Rotation	(-1 deg) - (+1 deg)	0	deg	Accept
80	Heavy metals	<= 20 ppm (Method II)	< 20	ppm	Accept
90	Assay	98.5 % - 100.5 % (calculated on the dried basis)	99.4	%	Accept


02 December 2014



Effendi, S.Si, Apt.
Quality Manager

DIS-FORM-QAS-071 (Rev.00) effective date 2007

M. Hasil pengujian Ukuran Partikel dan Distribusi Partikel



LABORATORIUM PENGUJIAN OBAT, MAKANAN DAN KOSMETIK
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
Jl. Kalirang KM. 14,3 Sleman Yogyakarta - Telp. (0274) 899444 ext. 2037 - Fax. (0274) 896439

SERTIFIKAT PENGUJIAN
TEST CERTIFICATE

Nomor: 099/LPOMKIX/2015
Number
Halaman: 1 dari 2
Page

Dibuat untuk : **Binta Rusydaya Dikara**
Certified to

Alamat : **Jember**
Address

Jenis>Nama Sampel : **Mikroemulsi Ketoprofen dengan Lesitin**
Type/Name of sample

Asal Sampel : **Pelanggan**
Origin of sample

Jumlah Sampel : **1 (Satu) botol**
Amount of sample

Kode Sampel : **035/C/PSA/VIII/2015**
Sample code

Parameter : **Nano partikel**
Parameters

Tanggal Pengambilan Sampel :
Sample taken on

Tanggal Penerimaan Sampel : **20 Agustus 2015**
Sample received on

Tanggal Pengujian Sampel : **8 September 2015**
Sample tested on



LABORATORIUM PENGUJIAN OBAT, MAKANAN DAN KOSMETIK
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
 Jl. Kakurang KM. 14,3 Sleman Yogyakarta - Telp. (0274) 898448 ext. 8037 - Fax. (0274) 206438

SERTIFIKAT PENGUJIAN
TEST CERTIFICATE

Nomor : 099LPOMK/IX/2015
 Number
 Halaman : 2 dari 2
 Page

HASIL PENGUJIAN
TEST RESULT

No	Nama Sampel	Kode	Label	Parameter	Satuan	Hasil Uji*	Metode Uji
1	Mikroemulsi Ketoprofen dengan Lesitin	035/C/PSA/VIII/2015	M1	Nano Partikel	nm	13,9	PSA

Keterangan *:



Yogyakarta, 9 September 2015
 Manajer Teknis
 Ari Wibowo, M.Sc., Apt
 NIP. 086130404

Catatan : 1. Hasil pengujian ini hanya berlaku untuk sampel yang diuji
 These test result are only valid for the tested samples
 2. Sertifikat ini tidak boleh diperbanyak/digandakan tanpa izin dari Manajer Teknis Laboratorium
 The certificate shall not be reproduced (copied) without the written permission of the laboratory
 Technical Manager



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

SZ-100

035.C.PSA.VIII.2015.nsz

Measurement Results

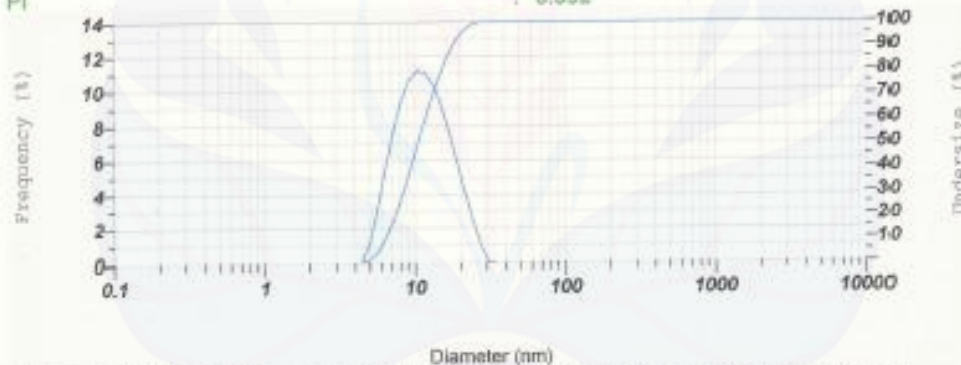
Date : Tuesday, September 08, 2015 1:32:17 PM
 Measurement Type : Particle Size
 Sample Name : Nanoemulsi 2 (pengenceran 100 x)
 Scattering Angle : 90
 Temperature of the Holder : 24.8 deg. C
 Dispersion Medium Viscosity : 0.898 mPa.s
 Transmission Intensity before Meas. : 36962
 Distribution Form : [Standard]
 Distribution Form(Dispersity) : Polydisperse
 Representation of Result : Scattering Light Intensity
 Count Rate : 181 kCPS

Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	1.00	11.5 nm	4.8 nm	9.8 nm
2	---	--- nm	--- nm	--- nm
3	---	--- nm	--- nm	--- nm
Total	1.00	11.5 nm	4.8 nm	9.8 nm

Cumulant Operations

Z-Average : 13.9 nm
 PI : 0.532



No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation	No.	Diameter	Frequency	Cumulation
1	0.34	0.000	0.000	23	4.37	1.017	1.017	42	11.27	0.000	100.000	47	1566.92	0.000	100.000
2	0.58	0.000	0.000	24	4.85	1.251	2.268	43	12.37	0.000	100.000	48	1701.24	0.000	100.000
3	0.85	0.000	0.000	25	5.34	1.594	3.862	44	13.52	0.000	100.000	49	1853.97	0.000	100.000
4	1.26	0.000	0.000	26	5.83	2.048	5.910	45	14.71	0.000	100.000	50	2025.91	0.000	100.000
5	1.82	0.000	0.000	27	6.33	2.623	8.533	46	15.94	0.000	100.000	51	2217.02	0.000	100.000
6	2.56	0.000	0.000	28	6.84	3.328	11.861	47	17.21	0.000	100.000	52	2427.24	0.000	100.000
7	3.54	0.000	0.000	29	7.36	4.163	16.024	48	18.52	0.000	100.000	53	2656.48	0.000	100.000
8	4.81	0.000	0.000	30	7.89	5.128	21.152	49	19.87	0.000	100.000	54	2904.74	0.000	100.000
9	6.42	0.000	0.000	31	8.43	6.233	27.385	50	21.26	0.000	100.000	55	3172.02	0.000	100.000
10	8.51	0.000	0.000	32	8.98	7.478	34.863	51	22.69	0.000	100.000	56	3458.24	0.000	100.000
11	11.14	0.000	0.000	33	9.54	8.863	43.726	52	24.16	0.000	100.000	57	3763.40	0.000	100.000
12	14.54	0.000	0.000	34	10.11	10.388	54.114	53	25.67	0.000	100.000	58	4087.51	0.000	100.000
13	18.87	0.000	0.000	35	10.69	12.053	66.167	54	27.22	0.000	100.000	59	4430.58	0.000	100.000
14	24.31	0.000	0.000	36	11.28	13.868	79.035	55	28.81	0.000	100.000	60	4792.61	0.000	100.000
15	31.14	0.000	0.000	37	11.88	15.833	93.868	56	30.44	0.000	100.000	61	5173.60	0.000	100.000
16	39.54	0.000	0.000	38	12.49	17.948	110.816	57	32.11	0.000	100.000	62	5573.64	0.000	100.000
17	50.74	0.000	0.000	39	13.11	20.313	129.129	58	33.82	0.000	100.000	63	5992.74	0.000	100.000
18	65.01	0.000	0.000	40	13.74	22.928	148.057	59	35.57	0.000	100.000	64	6430.89	0.000	100.000
19	82.64	0.000	0.000	41	14.38	25.793	167.850	60	37.36	0.000	100.000	65	6888.00	0.000	100.000
20	105.01	0.000	0.000	42	15.03	28.908	188.758	61	39.19	0.000	100.000	66	7364.07	0.000	100.000
21	132.54	0.000	0.000	43	15.69	32.273	211.031	62	41.05	0.000	100.000	67	7859.10	0.000	100.000
22	165.51	0.000	0.000	44	16.36	35.888	234.919	63	42.94	0.000	100.000	68	8373.10	0.000	100.000

Copyright © 2005 HORIBA

Horiba Ltd. Tokyo, Japan & Horiba, Inc. Irvine, CA, USA

