



**PENGARUH PENAMBAHAN SURFAKTAN TWEEN 80 TERHADAP SIFAT
MUTU FISIK STABILITAS MIKROEMULSI KETOPROFEN**

SKRIPSI

Oleh

Novia Danis Astika

112210101027

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015



**PENGARUH PENAMBAHAN SURFAKTAN TWEEN 80 TERHADAP
SIFAT MUTU FISIK STABILITAS MIKROEMULSI KETOPROFEN**

SKRIPSI

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

Oleh:

Novia Danis Astika

NIM 112210101027

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015

PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, dengan menyebut nama Allah SWT Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga dapat terselesaikan skripsi yang merupakan bagian dari perjalanan hidup ini. Sholawat serta salam semoga tercurahkan pada junjungan Nabi Muhammad SAW yang telah membawa kita menuju jalan yang terang di muka bumi ini.

Dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Mamaku Sri Widjiastuti dan Papaku Poedjiadi tercinta.
2. Adik-adikku yang paling aku sayang Dian Sukma Pratiwi dan Adi Raharja Gumilar.
3. Guru-guruku, yang telah memberikan ilmu dan mendidikku dengan penuh kesabaran mulai dari TK Pertiwi, SDN Gedongan 1, SMPN 1 Mojokerto, SMAN 1 Puri.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2011 dan Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTO

وَأَبْتَغِ فِيمَا آتَاكَ اللَّهُ الدَّارَ الْآخِرَةَ وَلَا تَنْسَ نَصِيبَكَ مِنَ الدُّنْيَا وَأَحْسِن
كَمَا أَحْسَنَ اللَّهُ إِلَيْكَ وَلَا تَبْغِ الْفَسَادَ فِي الْأَرْضِ إِنَّ اللَّهَ لَا يُحِبُّ
الْمُفْسِدِينَ ﴿٧٧﴾

"Wabtaghi fiimaa atakallaahuddaaral aakhirata, walaa tansa nasiibaka minaddunyaa, waahsin kamaa ahsanallaahu ilaika, walaa tabghil fasaada fil ardhi, innallaaha laa yuhibbul mufsiidiin".

“ Dan carilah pada apa yang dianugerahkan Allah kepadamu (kebahagiaan) negeri Akhirat. Dan janganlah kamu melupakan bahagiamu dari (kenikmatan) duniawi dan berbuat baiklah (kepada orang lain) sebagaimana Allah telah berbuat baik kepadamu, dan janganlah kamu berbuat kerusakan di (muka) bumi. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berbuat kerusakan “ (Al-Qashash : 77)^{*}.

”Barang siapa yang berjalan menuntut ilmu maka Allah S.W.T akan memudahkan jalan menuju ke syurga” (H.R.Bukhari & Muslim)

^{*}) Departemen Agama Republik Indonesia. 2005. Al-Qur'an dan Terjemahnya. Bandung: CV Penerbit J-ART.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Novia Danis Astika

Nim : 112210101027

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Pengaruh Penambahan Surfaktan Tween 80 Terhadap Sifat Mutu Fisik Stabilitas Mikroemulsi Ketoprofen* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum diajukan pada institusi manapun, serta 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 adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 06 Oktober 2015
Yang menyatakan,

Novia Danis Astika
NIM 112210101027

SKRIPSI

**PENGARUH PENAMBAHAN SURFAKTAN TWEEN 80 TERHADAP
SIFAT MUTU FISIK STABILITAS MIKROEMULSI KETOPROFEN**

Oleh:

Novia Danis Astika
NIM 112210101027

Pembimbing:

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

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

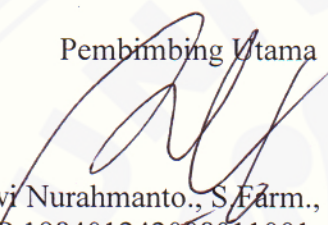
PENGESAHAN

Skripsi berjudul *Pengaruh Penambahan Surfaktan Tween 80 Terhadap Sifat Mutu Fisik Stabilitas Mikroemulsi Ketoprofen*, telah diuji dan disahkan pada:


Hari, Tanggal : Selasa, 06 Oktober 2015

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

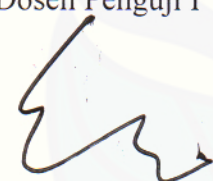
Pembimbing Utama


Dwi Nurahmanto., S.Farm., M.Sc., Apt
NIP 198401242008011001


Pembimbing Anggota


Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm
NIP 198004052005012005

Dosen Penguji I


Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt
NIP 197503092008121004

Dosen Penguji II


Dian Agung P., S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP 198410082008121004



Mengesahkan,
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm
NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh Penambahan Surfaktan Tween 80 Terhadap Sifat Mutu Fisik Stabilitas Mikroemulsi Ketoprofen; Novia Danis Astika, 112210101027; 2015; 98 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Ketoprofen merupakan *nonsteroidal anti inflammatory drug* (NSAID) yang kuat, tidak selektif siklooksigenase 2 (COX2) dan praktis tidak larut dalam air. Obat ini biasanya digunakan untuk pengobatan gangguan muskuloskeletal seperti *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis*. Efek samping ketoprofen per oral adalah pada gastrointestinal (GIT) dengan keluhan seperti mual dan dispepsia.

Pada beberapa tahun terakhir ini, mikroemulsi menjadi perhatian besar yang telah digunakan secara luas, khususnya transdermal. Penghantaran obat secara transdermal merupakan suatu sistem yang menghantarkan obat melewati kulit menuju sirkulasi sistemik dengan kecepatan yang terkontrol. Pemberian obat secara transdermal dapat menghindari *first pass metabolism* serta mencegah iritasi pada saluran cerna dan diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Jadi, mikroemulsi dapat digunakan untuk rute alternatif selain per oral dan diharapkan mampu mengatasi kelemahan dari ketoprofen.

Mikroemulsi tersusun atas air, minyak, dan surfaktan, serta merupakan salah satu bentuk sediaan yang bisa diberikan secara transdermal. Kelebihan dari sediaan mikroemulsi dengan penghantaran transdermal, adalah kontak mikroemulsi dengan kulit lebih lama, bahan-bahan tambahan dapat disesuaikan sesuai dengan target obat, karena surfaktan dan kosurfaktan dapat dengan mudah disesuaikan dalam mikroemulsi sehingga dapat mengurangi *barrier* difusi stratum corneum yang berperan sebagai *enhancer*.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Basheer *et al.*, (2013), pembuatan mikroemulsi dapat menggunakan kombinasi antara surfaktan dan kosurfaktan, sehingga dalam penelitian ini dilakukan pembuatan mikroemulsi ketoprofen dengan menggunakan kombinasi antara surfaktan tween 80 dan kosurfaktan

etanol 96%. Pada penelitian ini formula yang dibuat ditambahkan surfaktan tween 80 yang semakin meningkat. Peningkatan tween 80 pada formula mikroemulsi ketoprofen diuji mutu dan stabilitas fisik (viskositas dan pH) sediaan.

Data hasil pengujian stabilitas sediaan mikroemulsi ketoprofen dengan metode *heating-cooling cycle* dilakukan pengujian *paired t-test* dan didapatkan bahwa viskositas F1 dan F2 menunjukkan hasil yang berbeda bermakna dengan nilai signifikansi sebesar 0,020 dan 0,023 ($p < 0,025$) dan nilai signifikansi F3 sebesar 0,057 ($p > 0,025$) yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna. Pada F3 hasil pengujian viskositas sediaan mikroemulsi ketoprofen terlalu tinggi dan tidak sesuai dengan karakteristik viskositas mikroemulsi meskipun secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna. Hasil pengujian pH didapatkan bahwa F1 dan F2 mempunyai nilai signifikansi sebesar 0,453 dan 0,027 ($p > 0,025$) yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna, sedangkan pada F3 didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,003 ($p < 0,025$) yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna.

Dari data diatas dapat disimpulkan bahwa mikroemulsi ketoprofen yang paling stabil adalah F1 dengan konsentrasi tween 80 sebanyak 21%. Pada F1 nilai viskositas sediaan mikroemulsi setelah pengujian stabilitas yaitu 0,83 dPa.s dengan nilai pH 4,37. Mikroemulsi ketoprofen yang dihasilkan berwarna kuning, berbau khas tween 80 dan jernih. Rata-rata ukuran partikel mikroemulsi ketoprofen yaitu 22,7 nm, nilai zeta potensial sebesar -0,1 mV, indeks polidispersitas mikroemulsi sebesar 0,488, dan bentuk droplet mendekati sferis.

PRAKATA

Alhamdulillah, segala puji dan syukur hanya milik Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul *Pengaruh Penambahan Surfaktan Tween 80 Terhadap Sifat Mutu Fisik Stabilitas 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 terima kasih kepada:

1. Mamaku Sri Widjiastuti dan Papaku Poedjiadi, yang senantiasa memberikan doa, dukungan, bimbingan, dan kasih sayang tiada henti, serta pengorbanan yang telah diberikan kepada saya selama ini. Senyum dan kebahagiaan mereka adalah motivasi terbesar saya;
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember dan Dosen Pembimbing Akademik, Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt terima kasih atas bimbingannya selama ini serta kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
3. Bapak Dwi Nurahmanto., S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama (DPU) yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini;
4. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Anggota (DPA) yang telah banyak membantu penulisan skripsi ini;
5. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt dan Bapak Dian Agung P., S.Farm., M.Farm., Apt. sebagai dosen penguji yang banyak memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penulisan tugas akhir ini;
6. Adik-adikku, Dian Sukma Pratiwi dan Adi Raharja Gumilar, yang selalu memberikan motivasi untuk menyelesaikan tugas akhir ini;

7. Keluarga Bapak Didik Safiqo, Bapak Purwanto dan Bapak Teguh yang telah memberikan semangat, dukungan, bantuan, selama penyusunan skripsi ini yang luar biasa;
8. Rekan kerja dalam penelitianku Bunga Rusydaya Dikara, terima kasih atas kerjasama, bantuan yang diberikan, suka duka, dan tangis tawanya selama penyelesaian penelitian dan skripsi ini;
9. Teman-teman satu kos Mbak Anis dan Lyas terima kasih atas semangat dan keceriaan yang kalian berikan;
10. Teman-teman satu perjuangan di Laboratorium Farmasetika, Ima, Lili, Tintia, Lintang, Defi, Ajeng, Anggar, Nikmah, Kristin, Aslyni, Ditya, Indarto, dan Arif yang telah memberikan bantuan, hiburan, dan kerjasama selama berlangsungnya penelitian ini;
11. Seluruh saudaraku angkatan 2011 (ASMEF) atas kebersamaan yang kalian berikan selama ini;
12. Guru-guru dari TK hingga SMA serta dosen-dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember, yang telah memberikan ilmu dan membuat penulis mencintai ilmu pengetahuan;
13. Teman sederetku, Rida, terima kasih atas bantuannya selama ini;
14. Ibu Itus, Ibu Wayan, Mbak Titin dan Mbak Hani, terima kasih atas bantuan, kerjasama, dukungan, serta masukan selama penelitian tugas akhir ini;
15. PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan bahan aktif pada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini;
16. Fakultas MIPA, UGM dan Fakultas farmasi, UII yang telah membantu penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini;
17. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 06 Oktober 2015

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Kulit.....	5
2.1.1 Anatomi Kulit.....	5
2.1.2 Fisiologi Kulit.....	6
2.2 Penetrasi Obat Melalui Kulit	7
2.2.1 Sistem Penghantaran Transdermal	7
2.2.2 Mekanisme Permeasi Kulit.....	8
a. Transdermal.....	8
b. Transepidermal	8
2.3 Mikroemulsi.....	9

2.4 Pengujian Stabilitas Mikroemulsi	10
2.5 Karakterisasi Mikroemulsi	11
2.5.1 Morfologi Partikel, Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel	11
2.5.2 Zeta Potensial	12
2.6 Bahan Aktif.....	13
2.6.1 Ketoprofen.....	13
2.7 Bahan Tambahan.....	14
2.7.1 Tween 80	14
2.7.2 Isopropil Miristat	15
2.7.3 Etanol.....	16
2.7.4 Propilen Glikol	16
2.8 Analisis Data.....	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.....	21
3.4 Prosedur Penelitian.....	21
3.4.1 Rancangan Formula.....	21
3.4.2 Pembuatan Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen.....	21
3.4.3 Evaluasi Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen	22
a. Pengamatan Organoleptis	22
b. Pengujian Redispersi	22
c. Pengujian pH	23
d. Pengujian Bobot Jenis	23
e. Pengujian Tipe Mikroemulsi	23
f. Pengujian Viskositas	23
3.4.4 Evaluasi Karakterisasi Mikroemulsi.....	24
a. Pengamatan Morfologi	24

b. Penentuan Distribusi dan Ukuran Partikel	24
c. Pengukuran Zeta Potensial	25
3.4.5 Pengujian Stabilitas	25
3.4.6 Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen.....	25
a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	25
b. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol	25
3.4.7 Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen.....	26
3.4.8 Penetapan Kadar	26
3.4.9 Analisis Data	27
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	28
4.1 Hasil Pembuatan Mikroemulsi Ketoprofen.....	28
4.2 Hasil Evaluasi Mikroemulsi	29
4.2.1 Hasil Pengujian Sifat Fisika Kimia Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen.....	29
a. Hasil Pengujian Organoleptis	29
b. Hasil Pengujian Redispersi.....	30
c. Hasil Pengujian pH.....	30
d. Hasil Pengujian Bobot Jenis.....	32
e. Hasil Pengujian Tipe Mikroemulsi.....	33
f. Hasil Pengujian Viskositas	34
4.2.2 Hasil Karakterisasi Mikroemulsi.....	36
a. Morfologi Partikel Mikroemulsi.....	36
b. Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel Mikroemulsi..	38
c. Penentuan Zeta Potensial Mikroemulsi	39
4.2.3 Hasil Pengujian Stabilitas.....	39
a. Pengujian Organoleptis Setelah Pengujian Stabilitas.....	40
b. Pengujian pH Setelah Pengujian Stabilitas	40
c. Pengujian Viskositas Setelah Pengujian Stabilitas.....	42
4.3. Hasil Penetapan Kadar.....	44
4.3.1 Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen.....	44

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	44
b. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen dengan Isopropil Alkohol	44
c. Pemeriksaan Pengaruh Basis dalam Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen.....	45
4.3.2 Hasil Penetapan Keseragaman Kadar.....	46
BAB 5. PENUTUP.....	48
5.1 Kesimpulan.....	48
5.2 Saran	48
DAFTAR PUSTAKA	49
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	55
LAMPIRAN.....	57

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Formula Mikroemulsi Ketoprofen	21
Tabel 4.1 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen	30
Tabel 4.2 Hasil Evaluasi pH Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum Pengujian Stabilitas	31
Tabel 4.3 Hasil Evaluasi Bobot Jenis Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen.....	33
Tabel 4.4 Hasil Evaluasi Viskositas Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum Pengujian Stabilitas	35
Tabel 4.5 Hasil Evaluasi pH Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen Setelah Pengujian Stabilitas	40
Tabel 4.6 Hasil Evaluasi Viskositas sediaan Mikroemulsi Ketoprofen Setelah Pengujian Stabilitas	42
Tabel 4.7 Hasil Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Setiap Formula.....	46

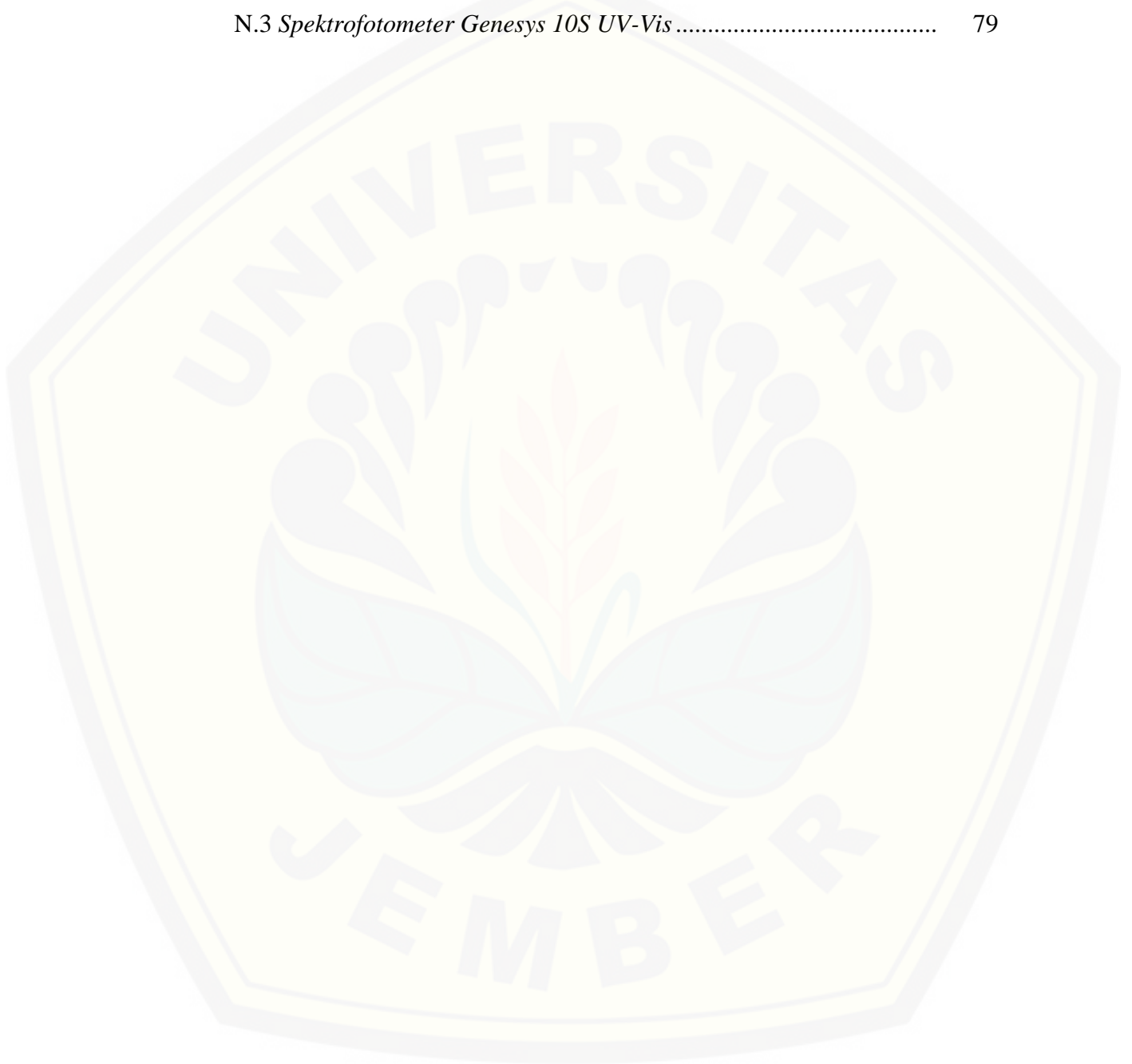
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Kulit	5
Gambar 2.2 Skema Rute Penetrasi Menembus Kulit.....	9
Gambar 2.3 Mikroemulsi dan Emulsi	9
Gambar 2.4 Struktur Kimia Ketoprofen.....	13
Gambar 2.5 Struktur Kimia Tween 80.....	15
Gambar 2.6 Struktur Kimia Isopropil Miristat.....	15
Gambar 2.7 Struktur Kimia Etanol	16
Gambar 2.8. Struktur Kimia Propilen Glikol.....	17
Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian	20
Gambar 4.1 Mikroemulsi Ketoprofen dengan Beberapa Konsentrasi	28
Gambar 4.2 Grafik pH Sebelum Pengujian Stabilitas.....	32
Gambar 4.3. Hasil Pengujian Tipe Mikroemulsi dengan Menggunakan Mikroskop <i>Olympus BX53</i>	34
Gambar 4.4 Grafik Viskositas Sebelum Pengujian Stabilitas.....	36
Gambar 4.5 Hasil Analisis Morfologi Mikroemulsi Ketoprofen	37
Gambar 4.6 Grafik Panjang Gelombang Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol	44
Gambar 4.7 Grafik Kurva Baku Ketoprofen.....	45
Gambar 4.8 Grafik Perbandingan Kurva Serapan antara Ketoprofen dan Basis	46

DAFTAR LAMPIRAN

A. Hasil Pengujian Viskositas	57
A.1 Tabel Nilai Viskositas Sebelum Pengujian Stabilitas	57
A.2 Tabel Nilai Viskositas Setelah Pengujian Stabilitas	57
B. Hasil Pengujian pH.....	57
B.1 Tabel Nilai pH Sebelum Pengujian Stabilitas	57
B.2 Tabel Nilai pH Setelah Pengujian Stabilitas	58
C. Pengujian Stabilitas Mikroemulsi Ketoprofen	58
C.1 Mikroemulsi Ketoprofen Setelah Pengujian Stabilitas	58
D. Hasil Analisis <i>One-Way</i> ANOVA dengan Program SPSS.....	59
D.1 Hasil Analisis <i>One Way</i> ANOVA Uji Viskositas Sebelum Pengujian Stabilitas	59
D.2 Hasil Analisis <i>One Way</i> ANOVA Uji pH Sebelum Pengujian Stabilitas	60
E. Hasil Analisis <i>Paired T-Test</i> dengan program SPSS	62
E.1 Hasil Analisis <i>Paired T-Test</i> Nilai Viskositas Sebelum dan Setelah Pengujian Stabilitas	62
E.2 Hasil Analisis <i>Paired T-Test</i> Nilai pH Sebelum dan Setelah Pengujian Stabilitas	64
F. Hasil Pengukuran Bobot Jenis.....	66
F.1 Tabel Nilai Bobot Jenis Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen	67
G. Tabel Kurva Baku Ketoprofen	68
H. Hasil <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen.....	68
I. Hasil <i>Scanning</i> Serapan Basis pada Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen.....	68
J. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Ketoprofen.....	69
K. Sertifikat Analisis Ketoprofen.....	72
L. Sertifikat Pengujian Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel	73

M. Sertifikat Pengujian Zeta Potensial	76
N. Foto Alat dan Pengujian	79
N.1 Pengujian Viskositas Menggunakan <i>Viskotester Rion VT-04</i>	79
N.2 Pengujian pH Menggunakan pH meter	79
N.3 <i>Spektrofotometer Genesys 10S UV-Vis</i>	79



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Ketoprofen merupakan *nonsteroidal anti inflammatory drug* (NSAID) yang kuat, tidak selektif siklooksigenase 2 (COX2) dan praktis tidak larut dalam air. Obat ini biasanya digunakan untuk pengobatan gangguan muskuloskeletal seperti *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* (Sekiya *et al.*, 2010). Ketoprofen juga diketahui memiliki efek analgesik dan antipiretik (Sweetman, 2009). Efek samping ketoprofen per oral adalah pada gastrointestinal (GIT) dengan keluhan seperti mual dan dispepsia (Rhee *et al.*, 2001).

Ketoprofen mempunyai kelarutan rendah dalam air (0,010 mg/ml) namun mempunyai permeabilitas yang tinggi, sehingga dapat diklasifikasikan dalam *Biopharmaceutics Clasification System* (BCS) kelas II (Shohin *et al.*, 2011). Data farmakokinetika menunjukkan, ketoprofen memiliki waktu paruh eliminasi 1,5-4 jam, sehingga tubuh dengan cepat mengeliminasi obat tersebut. Frekuensi pemberian ketoprofen yang lebih sering diperlukan untuk menjaga konsentrasi terapetiknya dalam darah (Sweetman, 2009).

Rute transdermal merupakan rute alternatif yang baik selain per oral. Penghantaran obat secara transdermal merupakan suatu sistem yang menghantarkan obat melewati kulit menuju sirkulasi sistemik dengan kecepatan yang terkontrol (Paye *et al.*, 2014). Pemberian ketoprofen secara transdermal diketahui dapat menjaga konsentrasinya dalam plasma secara konsisten selama 24 jam setelah pemberian (Rhee *et al.*, 2001), menghindari *first pass metabolism* serta mencegah iritasi pada saluran cerna (Zadeh and Hasani, 2010). Pemberian ketoprofen secara transdermal diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam menggunakan obat ini. Syarat obat untuk rute transdermal harus mempunyai berat molekul ≤ 400 dalton (Ansel, 1989) dengan nilai koefisien partisi (log P) antara 1-4. Nilai log P akan mempengaruhi suatu obat untuk dapat menembus kulit dan mencapai sirkulasi sistemik, sehingga obat akan mudah

tertransport secara transdermal (Ansel, 1989). Ketoprofen mempunyai berat molekul 254,3 dalton (Gaur *et al.*, 2008) dengan nilai log P 0,979 (Patil *et al.*, 2004), sehingga ketoprofen dapat dikembangkan untuk formulasi transdermal (Hosny *et al.*, 2013).

Mikroemulsi tersusun atas air, minyak, dan surfaktan, kadang dengan kosurfaktan (Yuwanti *et al.*, 2011). Surfaktan dan kosurfaktan digunakan sebagai pembawa atau pelarut sehingga dapat meningkatkan stabilitas dan kelarutannya (Suhaimi *et al.*, 1996). Karakteristik mikroemulsi antara lain stabil secara termodinamika, jernih, transparan atau *translucent*, serta viskositasnya rendah (Jufri *et al.*, 2006). Mikroemulsi O/W atau W/O mempunyai ukuran droplet < 0,15 μm dan mempunyai kecenderungan untuk tidak bersatu.

Mikroemulsi merupakan sebuah sistem minyak, air dan ampifilik yang stabil secara termodinamika dalam larutan air (Basheer *et al.*, 2013) dan merupakan salah satu bentuk sediaan yang bisa diberikan secara transdermal. Kelebihan dari sediaan mikroemulsi dengan penghantaran transdermal, adalah kontak mikroemulsi dengan kulit lebih lama, bahan-bahan tambahan dapat disesuaikan sesuai dengan target obat serta tingkat permeasi obat dapat ditingkatkan, karena surfaktan dan kosurfaktan dapat dengan mudah disesuaikan dalam mikroemulsi sehingga dapat mengurangi *barrier* difusi stratum corneum yang berperan sebagai *enhancer* (Rhee *et al.*, 2001).

Pada 2013, Basheer *et al.*, melakukan penelitian tentang mikroemulsi dengan menggunakan berbagai macam surfaktan tween dan golongan etanol sebagai kosurfaktan. Hasil penelitian tersebut didapatkan mikroemulsi yang paling stabil dengan rasio 3:1 antara tween 80 sebagai surfaktan dan 1-butanol sebagai kosurfaktan. Kombinasi ini cocok digunakan untuk sistem pembawa obat.

Kosurfaktan 1-butanol dan etanol digunakan dalam penelitian Prieto *and* Calvo, (2013). Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa mikroemulsi dapat terbentuk *cloud point* pada suhu diatas 40⁰C dengan penambahan 1-butanol sebagai kosurfaktan, sedangkan dengan penambahan etanol sebagai kosurfaktan mikroemulsi tidak terbentuk *cloud point*. Pada penelitian ini juga digunakan tween 80 sebagai surfaktan yang digunakan untuk membuat mikroemulsi yang

baik dengan konsentrasi yang rendah (sekitar 30%), secara luas dapat digunakan dalam sediaan farmasetik seperti sistem penghantar obat terkontrol.

Pembuatan mikroemulsi dibutuhkan kosurfaktan dalam formulanya, salah satu kosurfaktan yang dapat digunakan yaitu etanol. Etanol digunakan sebagai kosurfaktan oleh Kim *et al.*, (2008) dengan menggunakan ketoprofen sebagai model obat. Penggunaan etanol dalam penelitian ini dapat membuat dispersi larutan *translucent* dengan melarutkan ketoprofen pada etanol. Etanol telah banyak digunakan sebagai *enhancer* pada banyak formulasi transdermal, selain itu juga dapat digunakan sebagai *solvent* untuk meningkatkan kelarutan bahan obat, contoh ketoprofen (Suksaeree *et al.*, 2014).

Mikroemulsi dapat digunakan sebagai pembawa obat transdermal. Absorpsi obat dapat ditingkatkan dengan penambahan penetrasi *enhancer*. Fase minyak sering digunakan sebagai *enhancer*. Pembuatan mikroemulsi menggunakan isopropil miristat (IPM) sebagai fase minyak yang juga dapat berfungsi sebagai *enhancer* dengan toksisitas yang rendah, sehingga aman untuk dapat digunakan sebagai permeasi transdermal (Kogan and Garti, 2006).

Mengacu dari penelitian-penelitian tersebut, pada penelitian ini akan dibuat formula mikroemulsi ketoprofen dengan berbagai rasio penambahan surfaktan tween 80 untuk mendapatkan serta mengetahui pengaruhnya terhadap kestabilan mikroemulsi yang selanjutnya dilakukan evaluasi sediaan, antara lain : uji organoleptis, redispersi, pH, bobot jenis, tipe mikroemulsi, viskositas, morfologi, ukuran; distribusi partikel dan, zeta potensial, kestabilan mikroemulsi dengan menggunakan metode *heating-cooling cycle* serta penetapan kadar.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penambahan surfaktan tween 80 terhadap mutu fisik sediaan mikroemulsi ketoprofen ?
2. Bagaimana pengaruh penambahan surfaktan tween 80 terhadap stabilitas fisik mikroemulsi ketoprofen berdasarkan uji stabilitas dengan metode *heating-cooling cycle* ?
3. Formula manakah yang menghasilkan sediaan mikroemulsi ketoprofen yang stabil ?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh penambahan surfaktan tween 80 terhadap mutu fisik sediaan mikroemulsi ketoprofen.
2. Mengetahui pengaruh penambahan surfaktan tween 80 terhadap stabilitas fisik mikroemulsi ketoprofen berdasarkan uji stabilitas dengan metode *heating-cooling cycle*.
3. Mengetahui formula yang menghasilkan sediaan mikroemulsi ketoprofen yang stabil.

1.4. Manfaat Penelitian

Berdasarkan penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan formulasi mikroemulsi ketoprofen dengan tween 80 sebagai surfaktan yang stabil.

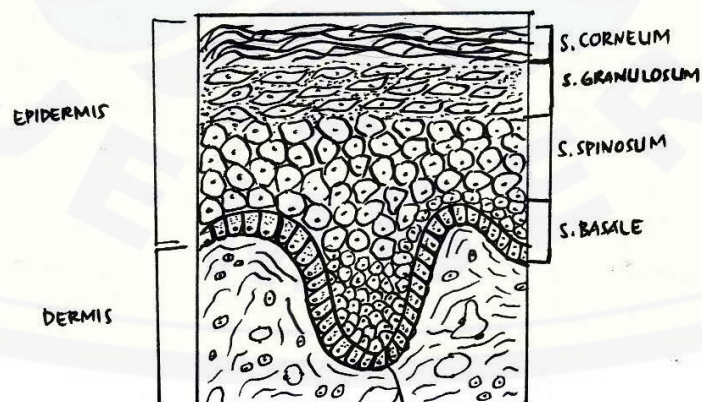
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kulit

2.1.1. Anatomi Kulit

Kulit adalah organ tunggal yang terberat di tubuh. Seluruh kulit beratnya sekitar 16 % berat tubuh, pada orang dewasa sekitar 2,7 – 3,6 kg dan luas permukaan sebesar 1,2 – 2,3 meter persegi. Tebalnya kulit bervariasi mulai 0,5 mm sampai 6 mm tergantung dari letak, umur dan jenis kelamin (Junqueira *and* Carneiro, 2007).

Lapisan luar kulit relatif kedap air, yang mencegah penguapan air secara berlebihan. Kulit berfungsi sebagai organ reseptor yang selalu berhubungan dengan lingkungan dan melindungi organisme dari cedera benturan dan gesekan. Melanin, yaitu suatu pigmen yang dihasilkan dan disimpan di sel-sel epidermis, menyediakan perlindungan yang lebih besar terhadap sinar ultraviolet. Kelenjar-kelenjar kulit, pembuluh darah, dan jaringan lemak berperan dalam pengaturan suhu, metabolisme tubuh, dan ekskresi berbagai zat. Kulit bersifat elastis, sehingga dapat mengembang dan menutupi daerah yang luas pada keadaan yang disertai pembengkakan (Junqueira *and* Carneiro, 2007).



Gambar. 2.1. Struktur Kulit

Struktur kulit terdiri dari 3 lapisan, yaitu epidermis yang terdiri atas epitel berlapis pipih bertanduk dan mengandung melanosit; dermis terdiri atas jaringan ikat yang menyokong epidermis dan menghubungkannya dengan jaringan subkutan dan subkutan merupakan lapisan yang terdiri dari jaringan ikat yang menghubungkan kulit secara longgar dengan jaringan di bawahnya. Pada epidermis terdapat 5 lapisan (dari lapisan yang paling atas sampai yang terdalam), yaitu stratum korneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basale.

Stratum korneum merupakan *barrier* pelindung kulit, yang membatasi masuknya obat ke dalam kulit. Terdiri atas 15-20 lapis sel pipih berkeratin tanpa inti dengan sitoplasma yang dipenuhi skleroprotein yaitu keratin. Sel keratinosit pada stratum korneum bisa mengelupas dan berganti (Junqueira *and* Carneiro, 2007).

2.1.2. Fisiologi Kulit

Kulit merupakan organ yang berfungsi sangat penting bagi tubuh. Diantaranya pada pengaturan suhu dan keseimbangan cairan elektrolit (termoregulasi). Temperatur kulit dikontrol dengan dilatasi atau kontriksi pembuluh darah kulit. Bila temperatur meningkat terjadi vasodilatasi pembuluh darah, kemudian tubuh akan mengurangi temperatur dengan melepas panas dari kulit dengan cara mengirim sinyal kimia yang dapat meningkatkan aliran darah di kulit. Pada temperatur yang menurun, pembuluh darah kulit akan vasokonstriksi yang kemudian akan mempertahankan panas. Tubuh yang sehat memiliki suhu tetap kira-kira 98,6⁰ Farenheit atau sekitar 36,5⁰ C.

Berbagai fungsi kulit yaitu sebagai berikut :

1. Pelindung atau proteksi

Kulit dapat menahan suhu tubuh, menahan luka-luka kecil, mencegah zat kimia dan bakteri masuk ke dalam tubuh serta menghalau rangsang-rangsang fisik seperti sinar ultraviolet dari matahari.

2. Penerima rangsang

Kulit sangat peka terhadap berbagai rangsang sensorik yang berhubungan dengan sakit, suhu panas atau dingin, tekanan, rabaan, dan getaran.

3. Pengeluaran (*ekskresi*)

Kulit mengeluarkan zat-zat tertentu yaitu keringat dari kelenjar-kelenjar keringat yang dikeluarkan melalui pori-pori keringat dengan membawa garam, yodium dan zat kimia lainnya.

2.2. Penetrasi Obat Melalui Kulit

2.2.1. Sistem Penghantaran Transdermal

Bahan obat yang akan diformulasi menjadi sediaan transdermal diharapkan memiliki struktur yang cocok dan sesuai untuk penghantaran transdermal. Pada penghantaran transdermal, sejumlah kadar obat harus dapat berpenetrasi melalui berbagai lapisan kulit agar dapat berefek secara sistemik (Guy and Hadgraft, 2003).

Pemberian obat transdermal memiliki banyak keuntungan dibandingkan dengan administrasi secara per oral, antara lain menghindari *first pass metabolism*, lebih mudah dan lebih nyaman bagi pasien, dan dapat dihentikan pengobatannya secara langsung jika diperlukan (Kreilgaard, 2002).

Sediaan transdermal hanya ada beberapa yang beredar. Hal ini dikarenakan kulit manusia yang merupakan *barrier* penghalang masuknya zat eksogen dan tidak semua obat dapat diformulasi menjadi sediaan transdermal. Bahan 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). Kulit memiliki pH sekitar 4,5-6,5 dengan kapasitas dapar yang cukup besar, sehingga apabila sediaan alkalis dioleskan pada permukaan kulit, akan memperbesar daya penetrasinya karena kulit akan diperlunak (Tranggono and Latifah, 2007).

2.2.2. Mekanisme Permeasi Kulit

Kulit memiliki dua lapisan utama, yaitu epidermis, merupakan lapisan terluar dari kulit dan dermis yang merupakan bagian aktif dari kulit, terdapat akar rambut, suplai darah, kelenjar sebaceous, dan reseptor saraf. Terdapat lapisan lemak di bawah dermis.

Lapisan yang mengontrol penetrasi obat disebut stratum korneum ketebalannya 15-20 μm , dan merupakan penghalang yang sangat efektif untuk penetrasi obat ke dalam kulit. Penetrasi obat melalui kulit memiliki beberapa rute, yaitu : *transdermal* dan *transepidermal*.

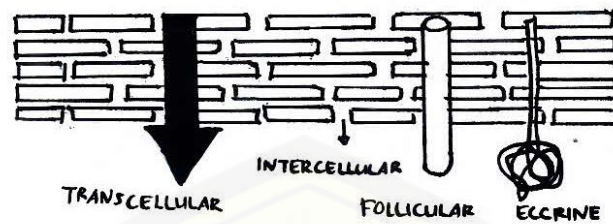
a. Transdermal

Rute transdermal merupakan rute yang ditujukan untuk obat agar dapat berpenetrasi ke jaringan kulit dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik, sehingga dapat memberikan efek sistemik. Rute ini merupakan rute alternatif karena mempunyai beberapa keuntungan antara lain, dapat menghindari *first pass metabolism*, cara penggunaan mudah dan dapat memberikan efek lebih lama (Guy and Hadgraft, 2003).

b. Transepidermal

Rute transepidermal dibagi menjadi dua, yaitu rute transeuler dan rute interseluler. Rute interseluler merupakan rute yang paling mungkin untuk dilalui molekul-molekul polar yaitu rute melalui daerah polar (fase air) yang ada diantara lipid.

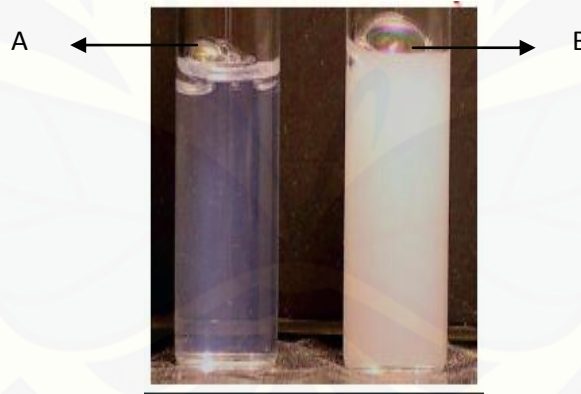
Permeabilitas obat transdermal dipengaruhi oleh tiga faktor, yaitu mobilitas obat dalam pembawa, pelepasan obat dari pembawa, dan permeasi obat melalui kulit (Peltola *et al.*, 2003). Berbagai mekanisme untuk meningkatkan penetrasi obat melalui kulit dapat dilakukan dengan mempengaruhi kulit langsung dan memodifikasi formulasi seperti partisi, difusi, atau kelarutan yang diubah.



Gambar. 2.2. Skema Rute Penetrasi Melalui Kulit (Guy and Hadgraft, 2003)

2.3. Mikroemulsi

Mikroemulsi merupakan suatu sistem dispersi yang dikembangkan dari sediaan emulsi. Mikroemulsi merupakan sistem minyak, air dan ampifilik yang stabil secara termodinamika dalam larutan air (Basheer *et al.*, 2013). Sediaan mikroemulsi memiliki banyak kelebihan dibandingkan dengan emulsi biasa (Jufri *et al.*, 2006). Karakteristik mikroemulsi antara lain stabil secara termodinamika, jernih, transparan atau *translucent* (Jufri *et al.*, 2006). Mikroemulsi *oil in water* (O/W) atau *water in oil* (W/O) mempunyai ukuran droplet $< 0,15 \mu\text{m}$ dan mempunyai kecenderungan untuk tidak bersatu.



Gambar 2.3. a) Mikroemulsi; b) Emulsi

Pada beberapa tahun terakhir ini, mikroemulsi menjadi perhatian besar yang telah digunakan secara luas, khususnya transdermal (Rhee *et al.*, 2001). Banyak faktor yang mempengaruhi terbentuknya mikroemulsi, antara lain (1) sifat dan konsentrasi minyak, surfaktan, kosurfaktan dan fase air (2) perbandingan minyak/surfaktan dan surfaktan/kosurfaktan (3) temperatur dan pH lingkungan (4) sifat fisikokimia dari obat seperti hidrofilitas / lipofilitas, pKa dan polaritas (Dewi, 2010).

Waktu dan temperatur mempengaruhi pemisahan mikroemulsi yang telah dibuat. Selama waktu penyimpanan emulsi dapat menjadi tidak stabil. Ketidakstabilan yang terjadi pada emulsi yang juga terjadi pada mikroemulsi yaitu:

1. *Creaming*

Partikel yang lebih besar membentuk krim jauh lebih cepat dibandingkan partikel yang lebih kecil. Pembentukan agregat yang lebih besar akan mempercepat pembentukan krim. Jika pembentukan krim tanpa agregasi, mikroemulsi dapat terbentuk kembali dengan pengocokan atau pengadukan.

2. Flokulasi

Flokulasi dari fase terdispersi bisa berlangsung sebelum, selama, dan setelah pembentukan krim.

3. *Coalescence* (penggumpalan)

Penggumpalan adalah proses di mana partikel-partikel yang telah terdispersi merata akan bergabung membentuk partikel yang lebih besar (Lachman *et al.*, 1987).

2.4. Pengujian Stabilitas Mikroemulsi

Uji stabilitas sediaan mikroemulsi dapat dilakukan dengan berbagai metode, antara lain :

- *Heating-cooling cycle*

Mikroemulsi yang telah dibuat disimpan pada suhu 4⁰C dan 45⁰C tidak kurang dari 2 hari. Tiap formula yang dibuat diuji dalam 6 siklus (Abood *et al.*, 2013).

- *Centrifugation test*

Mikroemulsi disentrifugasi selama 30 menit dengan kecepatan 3500 rpm untuk mengetahui pemisahan fase (Abood *et al.*, 2013).

- *Accelerated stability*

Pengujian dilakukan dengan meletakkan mikroemulsi pada suhu rendah (4⁰C) dan kemudian diletakkan pada suhu ruangan 25⁰C. Pengujian ini dilakukan selama 3 bulan (Alam *et al.*, 2012).

- *Freeze- thaw cycle*

Mikroemulsi yang dibuat dilakukan pengujian dalam 3 siklus pada suhu -21°C dan 25°C . Masing-masing formula disimpan pada tiap temperatur tidak kurang dari 48 jam (Abood *et al.*, 2013).

2.5. Karakterisasi Mikroemulsi

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

2.5.1 Morfologi Partikel, Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel

Ukuran partikel merupakan karakteristik yang paling penting dalam sistem mikroemulsi. Hal ini dapat digunakan untuk memperkirakan nasib obat di dalam tubuh. Pelepasan obat juga dipengaruhi dari ukuran partikel. Partikel berukuran kecil memiliki luas permukaan yang besar akibatnya, semakin banyak obat yang bergabung atau mendekati permukaan partikel. Hal ini menyebabkan pelepasan obat menjadi cepat. Partikel-partikel yang memiliki ukuran kecil juga memiliki resiko tinggi mengalami agregasi selama penyimpanan dan distribusi. Hal ini selalu menjadi tantangan dalam memformulasikan dengan ukuran yang paling kecil namun dengan stabilitas yang paling maksimum (Mohanraj *and* Chen, 2006).

Morfologi penting 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.

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).

2.5.2. Zeta potensial

Penentuan zeta potensial ditentukan dengan menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) SZ-100. Prinsip penentuan ukuran partikel dengan menggunakan PSA adalah *Photon Correlation Spectroscopy (PCS)*, yaitu pengukuran tingkat fluktuasi intensitas sinar laser yang dihamburkan oleh partikel ketika menyebar melalui cairan. Prinsip penentuan zeta potensial dengan PSA menggunakan prinsip *Electrophoretic Light Scattering (ELS)*, yaitu adanya interaksi antara partikel yang bermuatan dengan elektroda yang mengandung medan listrik. Partikel bermuatan atau molekul akan bermigrasi ke arah elektroda yang mengandung medan listrik, kemudian partikel tersebut akan bergerak ke arah elektroda dengan kecepatan tertentu, hal ini disebut dengan mobilitas elektroforesis. Kecepatan ini diukur dengan teknik laser *doppler*, yang menginterpretasikan pergeseran frekuensi dengan memberikan distribusi zeta potensial penuh dan fase hamburan analisis cahaya/*Phase Analysis Light Scattering (PALS)* yang mengukur pergeseran fasa (Anonim, 2012).

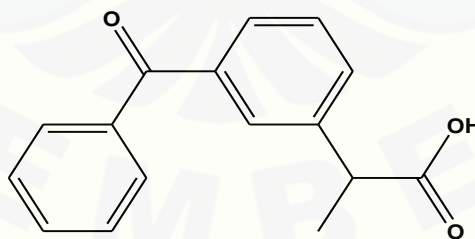
Zeta potensial adalah pengukuran besarnya gaya tolak menolak antar partikel. Partikel harus memiliki muatan atau potensial zeta yang tinggi dibandingkan dengan medium pendispersi untuk mencegah agregasi. Kekuatan

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 1 nanometer - 2000 mikrometer dan zeta potensial dari partikel berukuran 5 nanometer - 30 mikrometer. 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 lebih dari +30mV/-30mV (Mardiyadi *et al.*, 2012).

2.6. Bahan Aktif

2.6.1. Ketoprofen

Ketoprofen ($C_{16}H_{14}O_3$, BM = 254,3) dengan nama IUPAC 2-(3-benzoilfenil) asam propionat, yang merupakan NSAID yang paling banyak digunakan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis* ringan sampai sedang. Ketoprofen sangat efektif digunakan, namun dalam penggunaan klinis seringkali terbatas karena efek samping seperti iritasi dan terjadi ulserasi pada saluran gastrointestinal (Dhamankar *et al.*, 2009).



Gambar. 2.4. Struktur Kimia Ketoprofen (Rowe *et al.*, 2009)

Karakteristik ketoprofen sesuai dengan USP dan Farmakope IV, secara fisik berbentuk serbuk kristal putih, hampir putih, dan tidak berbau. Mudah larut dalam etanol, kloroform dan eter, namun praktis tidak larut dalam air. Dengan

titik lebur 93° - 96° C. Kadar kemurnian ketoprofen sebesar 99,4 % dengan *range* kemurnian 98,5-101,0 %.

Kelarutan ketoprofen, yaitu 0,010 mg/ml dalam larutan air, bersifat asam lemah dengan pKa 4,45 pada suhu 25° C. Nilai koefisien partisi ketoprofen adalah 0,979 (Patil *et al.*, 2004). Berdasarkan data farmakokinetika menunjukkan, ketoprofen mudah diabsorpsi pada saluran gastrointestinal, oleh karena itu ketoprofen mempunyai efek samping pada saluran gastrointestinal jika diberikan secara per oral. Konsentrasi puncak dicapai pada 0,5–2 jam setelah pemberian dosis per oral. Absorpsi ketoprofen dipengaruhi dengan adanya makanan dan mempunyai waktu paruh yang relatif singkat sekitar 1,5 sampai 4 jam di dalam plasma. Sehingga, obat ini memiliki potensi untuk diberikan secara topikal (Sweetman, 2009).

Ketoprofen, turunan asam propionat, merupakan NSAID. Sifat anti-inflamasi lebih lemah jika dibandingkan dengan beberapa NSAID lainnya. Ketoprofen digunakan dalam muskuloskeletal dan gangguan sendi seperti *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis*. Obat ini juga digunakan untuk *dismenorea*, nyeri pasca operasi, inflamasi, gout akut dan untuk mengurangi demam (Sweetman, 2009).

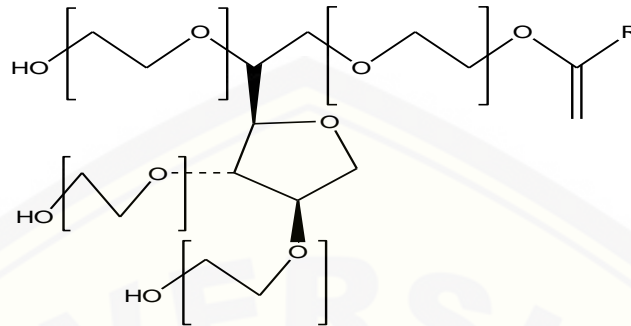
2.7. Bahan Tambahan

2.7.1. Tween 80

Tween 80 ($C_{64}H_{124}O_{26}$) dengan berat molekul 1310 dalton, merupakan surfaktan nonionik dengan karakteristik cairan kental berwarna kuning, berbau dan mempunyai rasa pahit yang telah banyak digunakan dalam makanan dan kosmetik. Bisa digunakan sebagai *emulgator*, *solubilizer*, dan *wetting agent* (Rowe *et al.*, 2009).

Tween 80 digunakan secara luas sebagai *emulgator* dalam farmasi sebagai emulsi W/O, sebagai *solubilizer* untuk berbagai zat termasuk minyak esensial dan vitamin yang larut dalam minyak, dan sebagai *wetting agent* dalam suspensi oral dan parenteral. Tween 80 inkompatibel dengan fenol, tanin, dan tar. Dapat terjadi

perubahan warna dan atau presipitasi. Aktivitas paraben akan berkurang jika terdapat polisorbat dalam formula (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar. 2.5. Struktur Kimia Tween 80 (Rowe *et al.*, 2009)

2.7.2. Isopropil Miristat



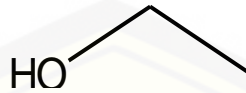
Gambar. 2.6. Struktur Kimia Isopropil Miristat (Rowe *et al.*, 2009)

Isopropil Miristat ($C_{17}H_{34}O_2$, BM=270,5) merupakan emolien *nongreasy* yang mudah diserap oleh kulit. Banyak digunakan sebagai komponen basis semipadat dan sebagai pelarut untuk banyak sediaan yang diaplikasikan secara topikal. Isopropil miristat mempunyai karakteristik yaitu larutan jernih, tidak berwarna, praktis tidak berbau dengan viskositas rendah pada suhu $58^{\circ}C$ (Rowe *et al.*, 2009).

Isopropil miristat dapat digunakan sebagai emulgator pada formulasi *cold cream* sebagai pembawa untuk obat yang aktif secara dermatologis, juga digunakan dalam campuran kosmetik yang stabil dalam air dan gliserol (Ayannides and Ktistis, 2002). Isopropil miristat digunakan sebagai *enhancer* untuk formulasi transdermal, seperti gel, emulsi dan berbagai mikroemulsi.

2.7.3. Etanol

Etanol (etil alkohol) mempunyai rumus molekul C_2H_6O dengan berat molekul 46,07 Dalton. Struktur kimia dari etanol, seperti gambar dibawah ini :



Gambar. 2.7. Struktur Kimia Etanol (Rowe *et al.*, 2009)

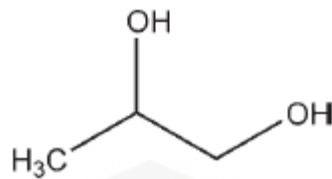
Karakteristik etanol yaitu merupakan cairan jernih dan tidak berwarna. Etanol telah banyak digunakan dalam formulasi sediaan farmasi dan kosmetik. Meskipun etanol kebanyakan digunakan sebagai pelarut, etanol juga digunakan sebagai disinfektan, dan sebagai pengawet antimikroba dalam larutan (Chiori *and* Ghobashy, 1983).

Etanol dalam sediaan topikal digunakan dalam pengembangan sistem penghantaran obat transdermal sebagai peningkat penetrasi (Verma *and* Fahr, 2004). Etanol juga telah digunakan dalam pengembangan sediaan transdermal sebagai kosurfaktan.

2.7.4. Propilen Glikol

Propilen glikol atau propana-1,2-diol merupakan salah satu jenis pelarut atau kosolven yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu obat dalam formulasi sediaan cair, semi padat dan sediaan transdermal (Widyaningsih 2009).

Propilen glikol dengan rumus molekul $C_3H_8O_2$, berat molekul 76,09 Dalton yang mempunyai karakteristik jernih, tidak berwarna, cairan yang tidak berbau dengan rasa manis hampir sama dengan gliserin. Propilen glikol sering digunakan dalam farmasi sebagai *preservative*, disinfektan, humektan, solven, *stabilizer*, dan sebagai kosolven.



Gambar. 2.8. Struktur Kimia Propilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

Propilen glikol telah banyak digunakan sebagai pelarut, pengawet dalam berbagai sediaan parenteral dan nonparenteral. Selain itu juga digunakan dalam industri kosmetik dan makanan sebagai emulsifier.

Propilen glikol dapat berfungsi sebagai kosolven digunakan untuk meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan penetrasinya melalui membran kulit untuk mencapai tempat aksinya (Melani *et al.*, 2005).

2.8. Analisis Data

Pengujian statistik pertama yaitu uji ANOVA (*Anlysis of Variance*). Uji ANOVA merupakan salah satu uji komparatif yang digunakan untuk menguji rata-rata dari dua kelompok data atau lebih. Sebelum melakukan uji ANOVA, terdapat beberapa asumsi yang harus dipenuhi sebagai berikut :

1. Data pengamatan berdistribusi normal
2. Sampel berasal dari kelompok yang saling independen
3. Varian antar kelompok adalah homogen

Data yang diperoleh dapat di analisis dengan menggunakan program SPSS untuk melihat uji normalitas menggunakan statistik uji Shapiro Wilk dan uji homogenitas dari *varians* dengan menggunakan statistik uji Levene. Jika data yang diperoleh normal dan homogen maka dapat dilakukan pengujian lanjut dengan *one way* ANOVA. Pada uji ANOVA hipotesis yang digunakan adalah sebagai berikut.

$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_n$, tidak terdapat perbedaan nyata antara rata-rata hitung n kelompok

$H_1 : \mu_1 \neq \mu_2 \neq \dots \neq \mu_n$, terdapat perbedaan nyata antara rata-rata hitung dari n kelompok

dengan daerah kritis yaitu, apabila nilai statistik uji $F > F_{\text{tabel}}$ maka tolak H_0 begitu juga untuk nilai $p\text{-value} < \alpha$ maka tolak H_0 , untuk nilai α sebesar 0,05. Jika hasil pengujian asumsi sebelumnya yang diperoleh tidak homogen bahkan setelah ditransformasi tidak homogen dan tidak signifikan maka perlu digunakan uji non-parametrik yaitu uji Kruskal Wallis (Besral, 2010).

Pengujian statistika kedua menggunakan *paired t-test* untuk membandingkan hasil penelitian yang dilakukan, yaitu nilai pH dan viskositas dalam sediaan mikroemulsi ketoprofen sebelum dan setelah dilakukan uji stabilitas. Syarat *t-test* yaitu sebaran data harus normal, sedangkan untuk *varians* data tidak perlu diuji karena kelompok data berpasangan. Dikatakan memiliki perbedaan antara sebelum dan setelah perlakuan apabila memiliki nilai $p < 0,05$. Jika sebaran data tidak memenuhi persyaratan maka dapat dipilih analisis statistik *Wilcoxon* (Sopiyudin, 2004).

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan variabel bebas adalah surfaktan, serta variabel terikat adalah suhu, lama dan kecepatan pengadukan, dan variabel tergantung adalah stabilitas, kejernihan, dan viskositas. Pada penelitian ini, tahap yang dilakukan yaitu: (1) Pembuatan mikroemulsi ketoprofen; (2) Pengamatan sifat fisika dan kimia mikroemulsi (organoleptis, redispersi, pH, bobot jenis, tipe mikroemulsi, viskositas, morfologi, ukuran; distribusi partikel dan, zeta potensial, kestabilan mikroemulsi dengan menggunakan metode *heating-cooling cycle* serta penetapan kadar). Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada gambar 3.1.

3.2. Alat dan Bahan Penelitian

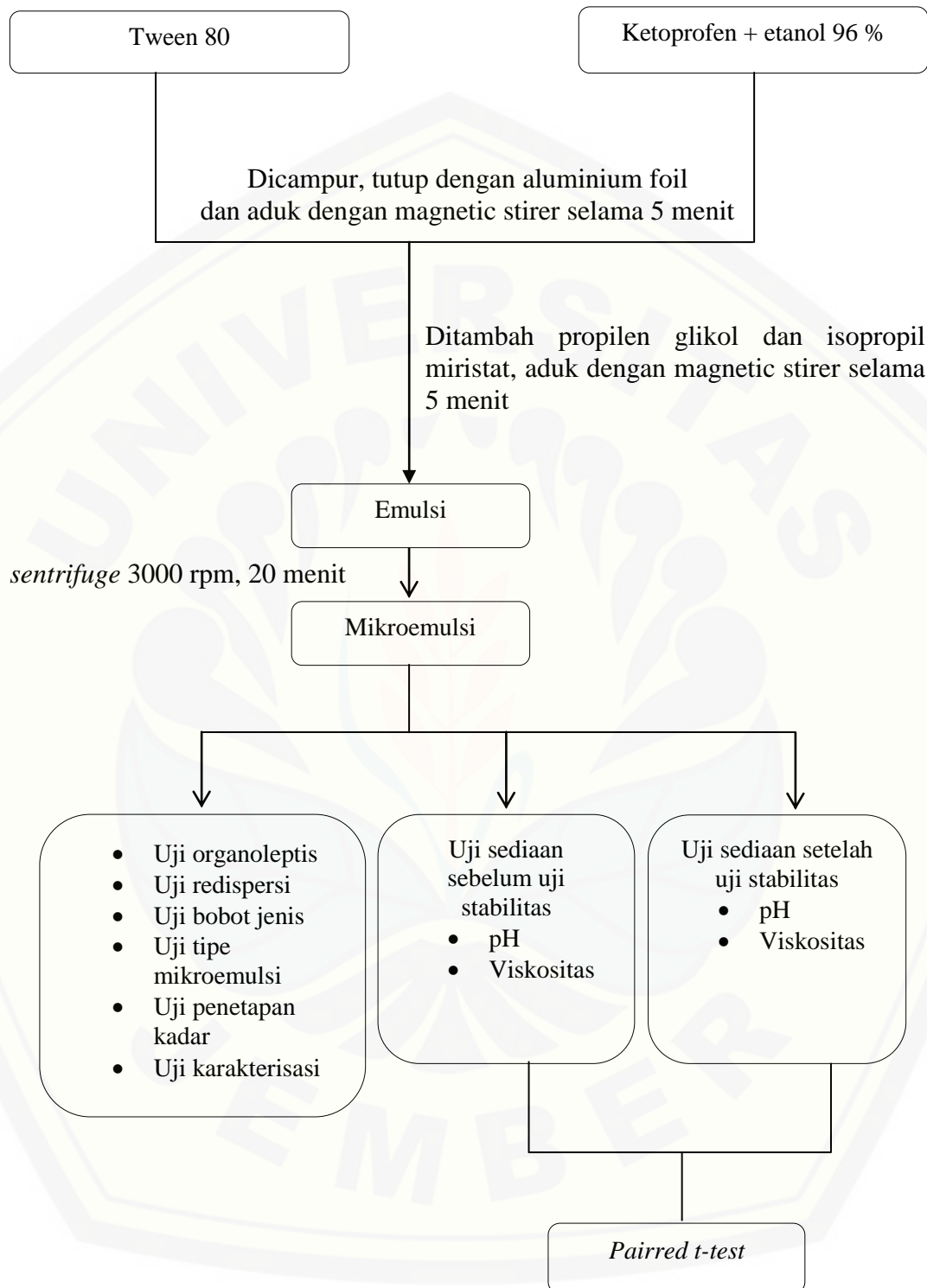
3.2.1. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Transmission Electron Microscopy / TEM Auto Carbon Coated (JEOL JEM-1400, Japan)*, *PSA (Particle Size Analyzer) SZ-100*, *viskotester (Rion Vt 04)*, *pH meter (Denver)*, *spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10S)*, *mikroskop (Olympus BX53)*, *neraca analitik (Adventure Ohaus)*, *sentrifuge (Hermle Zentrifugen Z 206 A)*, *tabung sentrifuge*, *hotplate*, *magnetic stirer*, *piknometer*, *alat-alat gelas*.

3.2.2. Bahan

Bahan yang digunakan adalah Ketoprofen (PT. Dexa Medica), Isopropil Miristat (PT. Bratachem), Isopropil Alkohol (PT. Bratachem), Propilen Glikol (PT. Bratachem), Tween 80 (PT. Bratachem), Etanol 96% (PT. Bratachem), dan Aquadestilata.

Langkah kerja penelitian dapat dilihat pada :



Gambar 3.1. Skema Langkah Kerja Penelitian

3.3. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika, Laboratorium Kimia Farmasi, Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember, Laboratorium FMIPA Universitas Gajahmada, dan Laboratorium Farmasi Universitas Islam Indonesia pada bulan Januari – September 2015.

3.4. Prosedur Penelitian

3.4.1. Rancangan Formula

Penelitian ini dilakukan dengan merancang formula untuk mendapatkan mikroemulsi ketoprofen yang paling stabil sehingga didapatkan mikroemulsi ketoprofen yang stabil.

Penelitian dibuat dengan 3 rancangan formula dengan mengubah perbandingan antara surfaktan yaitu tween 80 untuk mendapatkan formula mikroemulsi yang stabil. Berikut susunan formula yang dibuat dalam penelitian ini.

Tabel 3.1. Formula Mikroemulsi Ketoprofen

Bahan	Fungsi	I (g)	II (g)	III (g)
Ketoprofen	Bahan aktif	0,8	0,8	0,8
Tween 80	Surfaktan	21	28	35
Etanol 96%	Kosurfaktan	7	7	7
Isopropil Miristat	Fase minyak	6	6	6
Propilen glikol	<i>Enhancer</i>	2,5	2,5	2,5
Aquadestilata	Pembawa	Ad 100	Ad 100	Ad 100

Dari ketiga formula mikroemulsi ketoprofen yang dibuat semua komposisi sama, namun surfaktan yaitu tween 80 dibuat dengan berbagai rasio yang berbeda. Formula mikroemulsi I dibuat dengan rasio 3 : 1, formula II dengan rasio 4 : 1, dan formula III dibuat dengan rasio 5 : 1.

3.4.2. Pembuatan Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

Menimbang tween 80 dan masukkan ke dalam *beaker glass*. Kemudian tambahkan ketoprofen yang telah dilarutkan dengan etanol 96% ke dalam

campuran. Tutup dengan aluminium foil dan aduk menggunakan *hotplate magnetic stirer* selama 5 menit. Kemudian masukkan propilen glikol sedikit demi sedikit. Tambahkan isopropil miristat. Tambah dengan aquadestilata, aduk dengan *hotplate magnetic stirer* hingga homogen dan didapatkan larutan yang jernih berwarna kekuning-kuningan (Jufri *et al.*, 2006).

Setelah itu, masukkan emulsi ke dalam 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

Meliputi pengamatan organoleptis, pengujian redispersi, pengujian pH, pengujian bobot jenis, pengujian tipe mikroemulsi, pengujian viskositas, penetapan kadar ketoprofen dalam mikroemulsi, evaluasi karakteristik mikroemulsi serta pengujian stabilitas mikroemulsi.

a. Pengamatan Organoleptis

Pengamatan dilakukan secara visual tanpa bantuan alat khusus yang meliputi warna, bau dan kejernihan. Bentuk sediaan yang memenuhi syarat adalah berupa mikroemulsi yang jernih (Jufri *et al.*, 2006). Pengujian kejernihan mikroemulsi dapat dilakukan dibawah cahaya terdifusi, tegak lurus ke arah bawah tabung reaksi alas datar. Bandingkan ketiga formula yang dibuat dengan latar belakang hitam (Depkes RI, 1995).

b. Pengujian Redispersi

Pengujian dilakukan dengan cara, 100 ml mikroemulsi dimasukkan ke dalam botol 100 ml dan didiamkan selama 8 minggu. Setelah 8 minggu, dilakukan redispersi dengan cara membalikkan botol dengan sudut 90^0 , 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 pH

Mikroemulsi ketoprofen yang telah dibuat diuji pH dengan menggunakan pH meter. Mikroemulsi ketoprofen sebanyak 10 ml dimasukkan ke dalam *beaker glass*. Kemudian elektroda dimasukkan ke dalam sediaan dan catat angka yang ditunjukkan oleh pH meter (Hendradi *et al.*, 2012). Persyaratan pH yang dapat diterima untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5-6,5 (Tranggono *and* Latifah, 2007).

d. Pengujian Bobot Jenis

Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan piknometer pada suhu 25°C. Piknometer yang bersih dan kering ditimbang sebagai massa piknometer kosong (A g). Kemudian diisi air sampai penuh, ditutup dan ditimbang (A1 g). Air dikeluarkan dari piknometer dan bersihkan. Mikroemulsi yang telah dibuat diisikan ke dalam piknometer sampai penuh, ditutup dan ditimbang (A2 g) Kemudian bobot jenis sediaan dihitung dengan perhitungan sebagai berikut : (Depkes RI 1995)

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

Bobot jenis yang tidak terlalu besar (1,001-1,003) menunjukkan bahwa sediaan dapat mengalir dengan baik dan mudah dituang (Jufri *et al.*, 2006).

e. Pengujian Tipe Mikroemulsi

Sediaan mikroemulsi yang telah dibuat dilakukan pengujian tipe mikroemulsi dengan menggunakan zat pewarna larut air yaitu *metilen blue*. Teteskan sediaan mikroemulsi diatas kaca preparat dan kemudian taburkan *metilen blue* diatas sediaan, amati dibawah *mikroskop Olympus BX53*. Apabila zat warna tersebar merata pada fase air, maka sediaan mikroemulsi yang telah dibuat mempunyai tipe mikroemulsi *oil in water* (Purnamasari, 2012). Sediaan yang diharapkan yaitu mikroemulsi *oil in water*.

f. Pengujian Viskositas

Sejumlah tertentu mikroemulsi ketoprofen dimasukkan ke dalam *beaker glass*. Viskotester dikaitkan pada statif, kemudian spindel dipasangkan ke *viskotester Rion VT 04* dan ujungnya dicelupkan ke dalam sampel. *Power switch*

dinyalakan pada posisi *on*, spindle akan mulai berputar dan jarum indikator viskositas secara perlahan bergerak ke kanan dan nilai viskositas dapat dibaca dari skala pada rotor (Jufri *et al.*, 2006).

3.4.4. Evaluasi Karakterisasi Mikroemulsi

Evaluasi dan karakterisasi mikroemulsi mencakup penentuan ukuran partikel; distribusi ukuran partikel; pengamatan morfologi partikel serta pengukuran zeta potensial.

a. Pengamatan Morfologi

Pengamatan morfologi dilakukan untuk ketiga formula sediaan mikroemulsi. Morfologi mikroemulsi ketoprofen dianalisis menggunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM). Sampel mikroemulsi diteteskan di atas *copper grid* kemudian dilapisi karbon dengan *Auto Carbon Coated* (JEOL JEM-1400, Japan) selama 5 detik setelah itu dikeringkan pada suhu ruang selama 24 jam. Setelah sampel mikroemulsi kering dilapisi lagi dengan karbon seperti di atas kemudian *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).

b. Penentuan 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 background* (untuk menyiapkan dan mengatur background), *measuring loading* (untuk pengukuran sampel). Setelah alat siap digunakan, sampel sediaan mikroemulsi sejumlah tertentu dimasukkan ke dalam kuvet dan dimasukkan 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 volume (%) (Purnamasari, 2012). Ukuran partikel yang diharapkan adalah ukuran yang memasuki rentang antara 10-100 nm (Nikumbh *et al.*, 2013). Nilai indeks polidispersitas adalah

dalam rentang 0,01-0,7 untuk kategori monodispersi, apabila nilai indeks polidispersitas $>0,7$ maka termasuk kategori polidispersitas (Nidhin *et al.*, 2008).

c. Pengukuran Zeta Potensial

Potensial zeta ditentukan dengan menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) 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* (mV) dengan intensitas a.u (Horiba, 2012). Sistem dispersi dapat dikatakan stabil jika memiliki nilai zeta potensial lebih dari +30mV/-30mV (Mardiyadi *et al.*, 2012).

3.4.5 Pengujian Stabilitas

Uji stabilitas sediaan mikroemulsi ketoprofen dilakukan dengan menggunakan *heating-cooling cycle*, yaitu sebagai berikut :

Mikroemulsi yang telah dibuat disimpan pada suhu 4⁰C dan 45⁰C dan formula tersebut disimpan tidak kurang dari 2 hari. Pengujian dilakukan dalam 6 siklus (Abood *et al.* 2013).

Setelah dilakukan pengujian stabilitas, semua formula yang telah dibuat dilakukan evaluasi sediaan, yaitu uji organoleptis, uji pH dan uji viskositas.

3.4.6 Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Sediaan mikroemulsi ketoprofen dipipet 1 ml dan dimasukkan labu ukur 100 ml *ad* dengan isopropil alkohol, kemudian pipet 1 ml masukkan ke dalam labu ukur 10 ml, yang setara dengan 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 ketoprofen sebanyak 30 mg dan 40 mg, masukkan ke dalam labu ukur 100 ml *ad* dengan isopropil alkohol. Dari larutan baku induk ketoprofen (300 ppm dan 400 ppm) dalam isopropil alkohol, dibuat pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 2 ppm; 4 ppm; 6

ppm; 8 ppm; dan 12 ppm. Masing – masing larutan standar ditentukan serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum ketoprofen, kemudian dibuat kurva baku dari hasil pengukuran tersebut.

3.4.7. Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi

Sebanyak 1 ml mikroemulsi yang mengandung ketoprofen dengan mikroemulsi tanpa ketoprofen dimasukkan dalam labu ukur 100 ml. Kemudian dilarutkan dalam isopropil alkohol sampai tanda batas. Larutan tersebut diencerkan ke dalam labu ukur 10 ml, sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 8 ppm. Kedua larutan disaring dengan kertas *milipore* dan diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Jika sediaan tanpa ketoprofen memberikan absorbansi pada panjang gelombang maksimum ketoprofen, maka sediaan tersebut dapat dijadikan sebagai blanko pada penetapan kadar.

3.4.8. Penetapan kadar

Dipipet 1 ml mikroemulsi ketoprofen dan dilarutkan dengan menggunakan isopropil alkohol dalam sebuah labu ukur 100 ml, kemudian dipipet 1 ml dan dilarutkan dalam labu ukur 10 ml yang setara 8 ppm. Kemudian diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum ketoprofen. Isopropil alkohol dicampur dengan mikroemulsi tanpa bahan aktif, digunakan sebagai blanko jika menghasilkan serapan, tetapi jika tidak menghasilkan serapan dapat digunakan hanya isopropil alkohol (Sera *and* Ramana, 2006). Nilai serapan sampel dimasukkan ke dalam persamaan yang didapat pada pembuatan kurva larutan baku kerja. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali dan dihitung nilai RSDnya. Menurut USP 32 – NF 27 tahun 2009, nilai CV pada penetapan kadar sediaan adalah $\leq 6\%$ dengan rentang kadar antara 85% - 115,0% terhadap kadar yang tertera di etiket.

3.4.9. Analisis Data

Analisis data yang pertama dilakukan dengan pengujian statistika ANOVA (*Analysis of Variance*) satu arah dengan tingkat kepercayaan 95 %. Syarat uji normalitas dan homogenitas 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 ketoprofen antar formula dengan perbedaan konsentrasi tween 80 yang ditambahkan. Bila terdapat perbedaan bermakna pada uji ANOVA, analisis dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significantly Different*) dengan menggunakan program SPSS. Hasil uji ANOVA satu arah dan LSD dikatakan memiliki perbedaan yang signifikan atau bermakna bila didapatkan harga $p < 0,05$ ($\alpha = 0,05$) (Sudjana, 1996).

Pengujian statistika kedua yang dilakukan adalah menggunakan *paired t-test* untuk membandingkan hasil penelitian yang dilakukan, yakni nilai pH dan viskositas dalam sediaan mikroemulsi ketoprofen sebelum dan setelah dilakukan uji stabilitas. Syarat *t-test* yaitu sebaran data harus normal, sedangkan untuk *varians* data tidak perlu diuji karena kelompok data berpasangan. Dikatakan memiliki perbedaan antara sebelum dan setelah perlakuan apabila memiliki nilai $p < 0,05$. Jika sebaran data tidak memenuhi persyaratan maka dapat dipilih analisis statistik *Wilcoxon* (Sopiyudin, 2004).

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Pembuatan Mikroemulsi Ketoprofen

Mikroemulsi ketoprofen dibuat dalam tiga formula, yaitu F1, F2, dan F3. Ketiga formula memiliki jumlah bahan aktif serta bahan tambahan sama, tetapi jumlah surfaktan tween 80 yang berbeda. Bahan aktif yang digunakan dalam mikroemulsi adalah ketoprofen yang dapat digunakan dalam pengobatan gangguan muskuloskeletal seperti *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* yang termasuk golongan obat NSAID dengan konsentrasi 0,8%. Tween 80 sebagai surfaktan digunakan dengan konsentrasi yang semakin meningkat antar formula, yaitu 21%, 28%, dan 35%.



Gambar 4.1 Mikroemulsi Ketoprofen dengan Beberapa Konsentrasi A) 21% Tween 80; B) 28% Tween 80; C) 35% Tween 80

Sediaan mikroemulsi dibuat dengan *hotplate magnetic stirrer*. Timbang tween 80 dalam *beaker glass* terpisah. Pada *beaker glass* yang lain, larutkan ketoprofen dalam etanol 96% dan campur pada *beaker glass* yang telah berisi tween 80, kemudian aduk menggunakan *hotplate magnetic stirrer* selama 5 menit dan tutup menggunakan aluminium foil. Tambahkan propilen glikol dan isopropil miristat ke dalam campuran tersebut. Tambahkan aquadestilata hingga terbentuk

emulsi. Emulsi yang telah terbentuk dimasukkan ke dalam tabung *sentrifuge*, lakukan sentrifugasi menggunakan *sentrifuge (Hermle Zentrifugen Z 206 A)* dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit (Dhamankar *et al.*, 2009). Mikroemulsi yang terbentuk berwarna kekuningan dan kemudian dipindahkan ke dalam beaker glass. Hasil pembuatan mikroemulsi ketoprofen dibuat dalam tiga formula dengan konsentrasi surfaktan yang berbeda-beda.

4.2 Hasil Evaluasi Mikroemulsi

4.2.1 Hasil Pengujian Sifat Fisika Kimia Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

a. Hasil Pengujian Organoleptis

Evaluasi organoleptis dilakukan untuk mengetahui karakteristik fisik sediaan mikroemulsi yang meliputi pengamatan secara visual terhadap warna, bau dan kejernihan. Pengujian organoleptis ini dilakukan karena berkaitan dengan *acceptability* konsumen terhadap sediaan mikroemulsi ketoprofen secara estetika. Hasil pengujian organoleptis dapat dilihat pada tabel 4.1.

Semua formula mikroemulsi ketoprofen memiliki organoleptis yang relatif sama, kecuali pada warna sediaan. Pada F1, F2, dan F3 memiliki warna yang semakin kuning dengan semakin meningkatnya tween 80 yang digunakan dalam formula. Hal ini dikarenakan pada F3 dengan konsentrasi tween 80 yang paling banyak (35%) dibandingkan F1 (21%), dan F2 (28%), tween 80 merupakan surfaktan nonionik dengan karakteristik cairan kental berwarna kuning, sehingga dengan penggunaan tween 80 yang semakin banyak akan menyebabkan warna mikroemulsi ketoprofen semakin kuning (Rowe *et al.*, 2009). Bau mikroemulsi ketoprofen pada masing-masing formula hampir sama, yaitu bau khas surfaktan (tween 80). Bau khas tween 80 semakin tajam dengan meningkatnya konsentrasi yang digunakan dalam formula sediaan mikroemulsi ketoprofen. Tween 80 dalam formula memiliki porsi yang relatif besar yaitu 21%, 28%, dan 35%, sehingga bau yang dihasilkan oleh mikroemulsi ketoprofen adalah bau khas tween 80. Kejernihan mikroemulsi diamati cahaya yang terdifusi tegak lurus dengan latar belakang hitam (Depkes RI, 1995) dan didapatkan bahwa sediaan mikroemulsi jernih.

Tabel 4.1. Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

Formula	Warna	Bau	Keterangan
F1	Kuning pucat	Khas tween 80	Jernih
F2	Kekuningan	Khas tween 80	Jernih
F3	Kuning	Khas tween 80	Jernih

b. Hasil Pengujian Redispersi

Pengujian redispersi dilakukan untuk mengetahui kestabilan suatu mikroemulsi dengan meletakkan mikroemulsi dan didiamkan selama 8 minggu, setelah itu dilakukan redispersi dengan cara membalikkan botol dengan sudut 90^0 , 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. Pada penelitian ini, ketiga formula mikroemulsi yang telah dibuat dengan jumlah surfaktan tween 80 yang semakin meningkat dan telah didiamkan selama 8 minggu didapatkan bahwa mikroemulsi tidak mengalami pemisahan fase sehingga, tidak dilakukan pengujian redispersi. Ketiga formula mikroemulsi dengan penambahan surfaktan tween 80 dapat dikatakan stabil, karena tidak terjadi pemisahan fase selama penelitian ini dilakukan. Semua formula dilakukan pengujian stabilitas untuk mengetahui kestabilan suatu mikroemulsi. Pada penelitian ini pengujian kestabilan dilakukan dengan menggunakan metode *heating-cooling cycle* (Abood et al. 2013).

c. Hasil Pengujian pH

Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui nilai pH pada sediaan mikroemulsi ketoprofen serta memastikan bahwa spesifikasi yang diharapkan telah terpenuhi. pH mikroemulsi ketoprofen sebaiknya memiliki pH yang sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5-6,5, karena jika sediaan mikroemulsi terlalu asam akan dapat menyebabkan iritasi kulit (Valenta and Szabo, 1995). Hasil pengujian pH

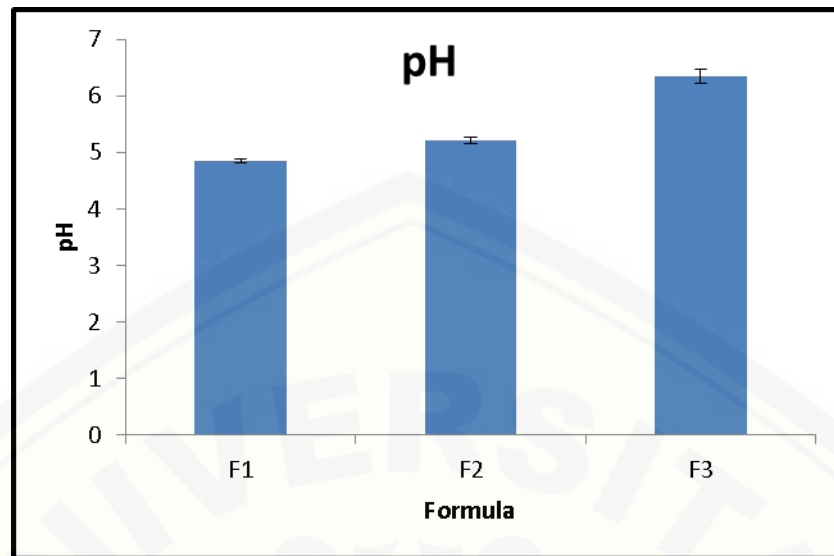
pada sediaan mikroemulsi ketoprofen dapat dilihat pada tabel 4.2 dan data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran B.1

Tabel 4.2 Hasil Evaluasi pH Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum Pengujian Stabilitas

Formula	pH*
F1	4,85 ± 0,042
F2	5,21 ± 0,055
F3	6,34 ± 0,130

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

Data hasil pengujian pH dianggap normal, kemudian dilakukan analisis statistik untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna nilai pH antara ketiga formula sediaan mikroemulsi ketoprofen dengan penambahan tween 80 yang berbeda, sebelum melakukan pengujian dengan *One-Way* ANOVA perlu dilakukan pengujian homogenitas data menggunakan *Levene test*. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa nilai signifikansi $> 0,05$ yang berarti bahwa data telah homogen dengan nilai signifikansi yang diperoleh adalah 0,101 ($p > 0,05$). Data pH yang telah homogen dilanjutkan dengan pengujian *One-Way* ANOVA, didapat bahwa nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) yang berarti bahwa adanya pengaruh yang signifikan terhadap nilai pH. Kemudian dilakukan pengujian lanjutan dengan menggunakan *post hoc* (LSD). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa nilai signifikansi $p < 0,050$. Nilai tersebut menunjukkan bahwa nilai pH antar semua formula memiliki perbedaan yang bermakna. Perubahan nilai pH juga dapat dilihat pada gambar 4.2 dan lampiran D1.



Gambar 4.2. Grafik pH Sebelum Pengujian Stabilitas

Gambar 4.2, menunjukkan bahwa semakin meningkatnya surfaktan Tween 80 yang digunakan dalam formula, maka semakin meningkatnya nilai pH. Hal ini dikarenakan surfaktan tween 80 mempunyai pH antara 6-8 (Brataco). Peningkatan nilai pH dalam sediaan juga dapat disebabkan karena dalam sediaan digunakan bukan aquadest bebas CO_2 dan dari F1, F2, F3 pemberian aquadest semakin menurun, karena pemberian aquadest semakin menurun kadar CO_2 dalam sediaan juga kecil sehingga pelepasan ion H^+ juga kecil dan pH sediaan akan semakin tinggi (Rosano *et al.*, 1983). Jadi, semakin banyak penggunaan surfaktan tween 80 dalam formula dapat menyebabkan pH sediaan juga akan semakin meningkat. Sediaan mikroemulsi ketoprofen yang terbentuk mempunyai pH yang masih dalam kisaran pH kulit, yaitu 4,5-6,5 (Tranggono *and* Latifah, 2007), sehingga pH dapat diterima. pH sediaan mikroemulsi ketoprofen tidak boleh terlalu asam karena dapat mengiritasi kulit, dan juga tidak boleh terlalu basa karena dapat menyebabkan kulit bersisik (Utami, 2012).

d. Hasil Pengujian Bobot Jenis

Pengujian bobot jenis dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui bobot jenis masing-masing formula mikroemulsi ketoprofen dengan penambahan surfaktan tween 80 yang semakin meningkat. Pengujian bobot jenis dilakukan pada setiap formula yang telah dibuat. Hasil pengujian bobot jenis mikroemulsi

ketoprofen dapat dilihat pada tabel 4.3 dan data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran F.

Tabel 4.3 Hasil Evaluasi Bobot Jenis Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

Formula	Bobot Jenis (g/ml)*
F1	1,002 ± 0,0011
F2	1,024 ± 0,0025
F3	1,060 ± 0,0030

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

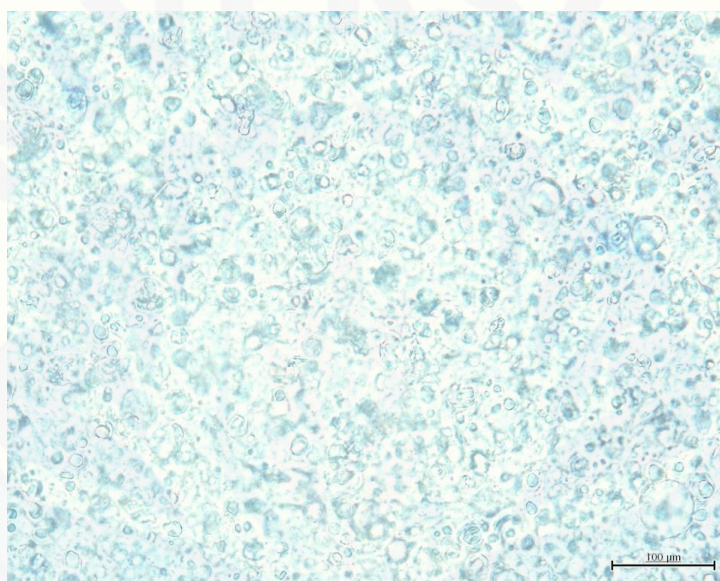
Sediaan mikroemulsi ketoprofen yang dibuat mempunyai bobot jenis yang semakin meningkat dari F1, F2, dan F3 dengan penambahan surfaktan tween 80 yang semakin banyak. Hal ini dikarenakan surfaktan yang diberikan yaitu tween 80 mempunyai bobot jenis 1,070 g/ml pada suhu 25⁰C. penggunaan surfaktan tween 80 paling banyak pada F3 (35%) dibandingkan dengan F1 (21%) dan F2 (28%), sehingga bobot jenis sediaan pada F3 paling besar dibandingkan F1 dan F2 (Rowe *et al.*, 2009). Semakin banyak surfaktan yang diberikan pada formula sediaan mikroemulsi, maka akan meningkatkan bobot jenis sediaan (Widyasmara *and* Dewi, 2013).

e. 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 *metilen blue* pada permukaan sediaan mikroemulsi ketoprofen di atas kaca objek dan diamati. Jika sediaan mikroemulsi merupakan tipe *oil in water* maka zat warna *metilen blue* akan melarut merata ke seluruh bagian air. Jika sediaan mikroemulsi merupakan tipe *water in oil* maka partikel-partikel zat warna *metilen blue* akan bergerombol di permukaan (Purnamasari, 2012).

Berdasarkan hasil pengamatan di bawah mikroskop didapatkan bahwa sediaan yang dibuat merupakan mikroemulsi tipe *oil in water*, hal ini dikarenakan *metilen blue* melarut pada sediaan mikroemulsi yang dibuat. Tipe mikroemulsi

tergantungan 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 *oil in water* (Martin *et al.*, 1993). Pada formula mikroemulsi digunakan surfaktan tween 80, di mana tween 80 bersifat hidrofilik akibatnya sediaan yang terbentuk bersifat *oil in water*, selain itu konsentrasi minyak cenderung lebih rendah daripada air dan etanol sebagai kosurfaktan yang bersifat polar akan semakin menguatkan untuk membentuk tipe mikroemulsi *oil in water* (Purnamasari, 2012).



Gambar 4.3. Hasil Pengujian Tipe Mikroemulsi dengan Menggunakan Mikroskop *Olympus BX53*

f. Hasil Pengujian Viskositas

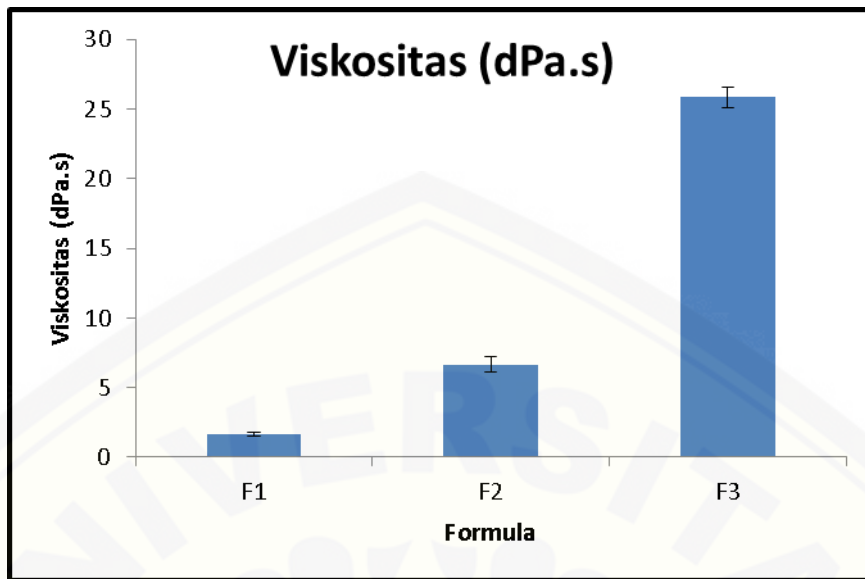
Pengujian viskositas dilakukan untuk mengetahui nilai viskositas masing-masing formula mikroemulsi ketoprofen dan memastikan bahwa spesifikasi yang diharapkan telah terpenuhi. Pengujian viskositas dilakukan pada masing-masing replikasi setiap formula. Nilai viskositas dari sediaan mikroemulsi antara 0,01-1 dPa.s (Rossano *et al.*, 1983). Hasil pengujian viskositas mikroemulsi ketoprofen dapat dilihat pada tabel 4.4 dan data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran A.1

Tabel 4.4 Hasil Evaluasi Viskositas Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen Sebelum Pengujian Stabilitas

Formula	Viskositas (dPa.s)*
F1	1,67 ± 0,153
F2	6,67 ± 0,577
F3	25,83 ± 0,764

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

Data hasil pengujian viskositas dianggap normal, kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan SPSS untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna nilai viskositas pada ketiga formula sediaan mikroemulsi ketoprofen dengan penambahan tween 80 yang berbeda, sebelum melakukan pengujian dengan *One-Way* ANOVA perlu dilakukan pengujian homogenitas data menggunakan *Levene test*. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa nilai signifikansi $> 0,05$ yang berarti bahwa distribusi data normal dengan nilai signifikansi yang diperoleh adalah $0,127$ ($p > 0,05$). Data viskositas yang telah homogen 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. Kemudian dilakukan pengujian lanjutan *post hoc* (LSD). Berdasarkan uji LSD antar masing-masing formula didapatkan bahwa nilai signifikansi $p < 0,050$ yang berarti bahwa antar semua formula terdapat perbedaan yang bermakna. Perubahan nilai viskositas juga dapat dilihat pada gambar 4.4 dan lampiran D.2.



Gambar 4.4. Grafik Viskositas Sebelum Pengujian Stabilitas

Gambar 4.4, menunjukkan bahwa semakin meningkatnya surfaktan Tween 80 yang digunakan dalam formula, maka semakin meningkatnya nilai viskositas (Rossano *et al.*, 1983). Pada penelitian yang dilakukan hasil pengukuran viskositas menunjukkan bahwa nilai viskositas tinggi dari sediaan untuk F3. Hal ini dikarenakan penggunaan surfaktan tween 80 pada F3 yang paling banyak (35%) dalam sediaan sehingga, akan membuat medium dispers menjadi lebih *rigid*. Semakin *rigid* medium dispers akan mengakibatkan semakin meningkatnya viskositas sistem mikroemulsi. Penambahan surfaktan yang semakin banyak juga mengakibatkan bahwa droplet mikroemulsi akan meminimalkan pergerakan droplet fase dispers didalam medium dispers, sehingga menyebabkan viskositas dari sediaan akan semakin meningkat (Laverius, 2011).

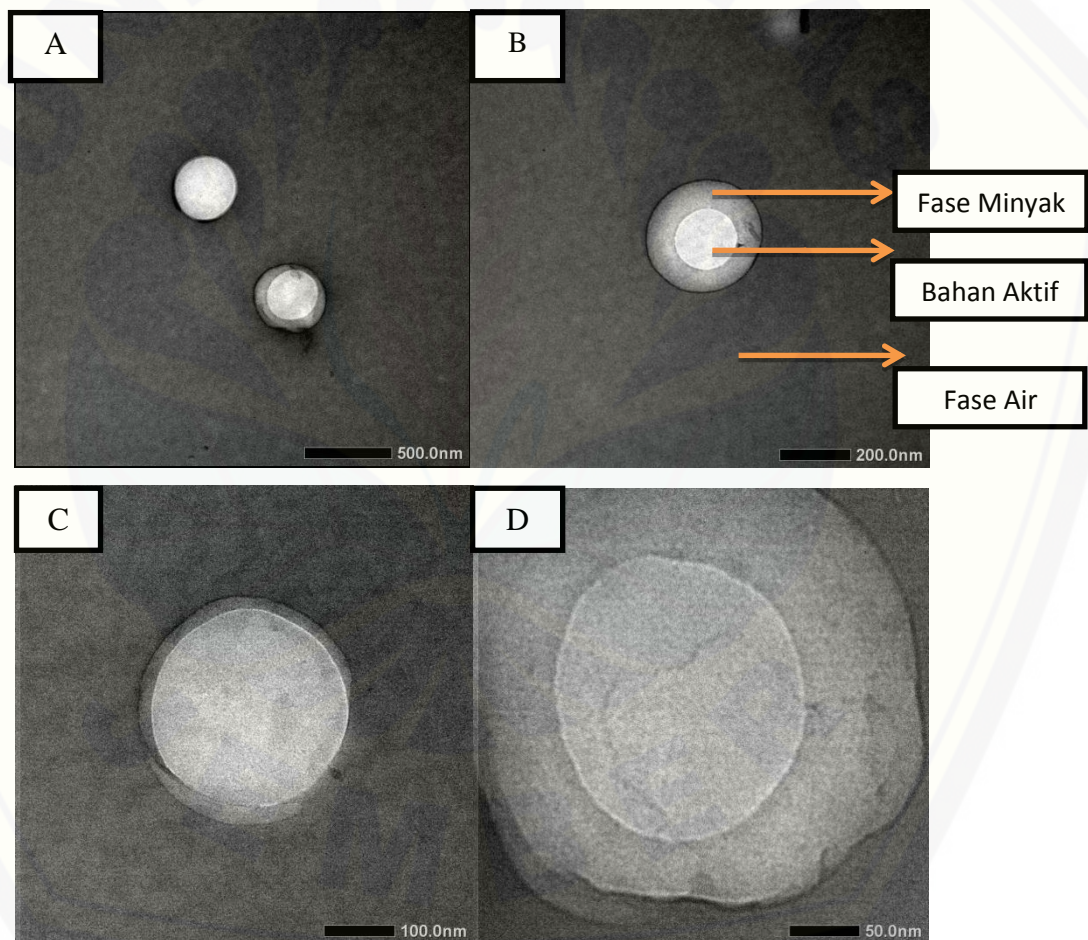
4.2.2 Hasil Karakterisasi Mikroemulsi

a. Morfologi Partikel Mikroemulsi

Morfologi partikel merupakan karakteristik yang paling penting dalam suatu sistem mikroemulsi. Penentuan morfologi partikel mikroemulsi ketoprofen dilakukan dengan menggunakan TEM. Analisis TEM ini berfungsi untuk mengidentifikasi morfologi permukaan droplet mikroemulsi ketoprofen yang ditampilkan melalui sebuah gambar. Mikroemulsi ketoprofen dapat dilihat secara visual setelah dianalisis menggunakan TEM. Berdasarkan pencirian dengan TEM

pada perbesaran 12000x, 25000x, 40000x, dan 80000x memperlihatkan bahwa telah terisinya ruang kosong di dalam matriks mikroemulsi oleh bahan aktif yang memiliki bentuk hampir bulat utuh (sferis) (Gambar 4.5) (Wahyono, 2010).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Chitrani *et al.*, (2006) menyatakan bahwa partikel dengan bentuk sferis diuptake oleh sel mamalia pada laju lebih cepat dan konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan partikel dengan bentuk lain. Penentuan morfologi partikel digunakan untuk mengetahui pelepasan obat dari sistem mikroemulsi, karena partikel dengan bentuk sferis mampu mengontrol pelepasan zat aktif, memperpanjang kerja obat serta menurunkan efek samping obat (Ganiswarna, 1995).



Gambar 4.5 Hasil Analisis Morfologi Mikroemulsi Ketoprofen menggunakan TEM pada perbesaran A) 12000x; B) 25000x; C) 40000x; dan D) 80000x

b. Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel Mikroemulsi

Ukuran dan distribusi ukuran partikel mikroemulsi merupakan karakteristik yang paling penting di dalam suatu sistem mikroemulsi, sehingga diperlukan penentuan ukuran partikel untuk meyakinkan bahwa sediaan mikroemulsi ketoprofen yang telah dibuat benar berukuran sesuai dengan spesifikasinya. Penentuan ukuran partikel mikroemulsi ketoprofen menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*). 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 10-100 nm (Nikumbh *et al.*, 2013). Penentuan ukuran partikel dengan PSA pada penelitian ini menunjukkan bahwa mikropartikel yang dihasilkan memiliki rata-rata ukuran partikel sebesar 22,7 nm, gambar selengkapnya pada lampiran L.

Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa partikel dengan ukuran mikro memiliki sejumlah kelebihan dibandingkan makro sebagai sistem penghantaran obat. Umumnya mikropartikel memiliki serapan yang relatif lebih tinggi dan sasaran biologis yang lebih luas dibandingkan makropartikel, dikarenakan semakin besar luas permukaan partikel maka semakin luas penyerapannya (Jahanshahi *and* Babaei, 2008).

Distribusi ukuran partikel adalah karakteristik yang penting dari sistem mikroemulsi, karena distribusi ukuran partikel dapat mempengaruhi pelepasan obat dan stabilitas suatu mikroemulsi (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 0,488 sehingga termasuk kategori monodispers. Menurut Rahmawanty *et al.*, (2014) kategori monodispers memperlihatkan distribusi ukuran partikel yang cenderung

sempit serta menandakan bahwa mikroemulsi ketoprofen memiliki tingkat keseragaman yang baik sehingga cenderung lebih stabil dibanding kategori polidispers.

c. Penentuan Zeta Potensial Mikroemulsi

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

Zeta potensial diukur untuk memprediksi kestabilan dari koloid. Interaksi antar partikel mempunyai peranan penting dalam stabilitas dari suatu koloid. Zeta potensial merupakan ukuran kekuatan tolak menolak antara partikel. Mikropartikel dengan nilai potensial zeta mendekati $+30$ mV/ -30 mV terbukti stabil (Mardiyadi *et al.*, 2012). Menurut Shah *et al.*, (2014) zeta potensial bukan parameter utama penentu kestabilan suatu mikroemulsi, namun juga dipengaruhi oleh hasil karakterisasi lainnya, seperti ukuran dan distribusi ukuran partikel.

Hasil zeta potensial yang didapat yaitu $-0,1$ mV, data lengkap dapat dilihat pada lampiran M. Nilai zeta potensial negatif dikarenakan surfaktan nonionik yang digunakan dapat menutupi permukaan droplet-droplet mikroemulsi, hal ini menyebabkan mobilitas partikel akan berkurang dan antar partikel tidak akan bergabung membentuk agregat (Shah *et al.*, 2014).

4.2.3. Hasil Pengujian Stabilitas

Pengujian stabilitas dilakukan dengan menggunakan metode *heating-cooling cycle*. Metode ini telah dilakukan Abood *et al.*, (2013) pada penelitian sebelumnya. Pengujian stabilitas dengan metode ini awalnya dilakukan dengan pembuatan mikroemulsi ketoprofen, disimpan pada kulkas dengan suhu 4°C dan pada oven dengan suhu 45°C , sediaan mikroemulsi ketoprofen disimpan tidak kurang dari 2 hari selama 6 siklus pada kedua suhu. Semua formula mikroemulsi

ketoprofen yang telah dibuat dan dilakukan pengujian stabilitas selama 6 siklus dilakukan evaluasi sediaan, yaitu uji organoleptis, uji pH dan uji viskositas.

a. Pengujian Organoleptis setelah Pengujian Stabilitas

Mikroemulsi ketoprofen sebelum dan setelah dilakukan pengujian stabilitas dengan metode *heating-cooling cycle* dilakukan pengujian organoleptis. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi ketoprofen tidak berubah, yaitu berwarna kuning pucat, kekuningan, hingga kuning dari F1, F2, dan F3. Dikarenakan hasil yang diperoleh sebelum dan setelah pengujian stabilitas sama, sehingga hasil pengujian dapat dilihat pada tabel 4.1, gambar selengkapnya dapat dilihat pada lampiran C. Pengujian organoleptis dilakukan karena berkaitan dengan *acceptibility* konsumen terhadap sediaan mikroemulsi ketoprofen secara estetika jika dalam proses pendistribusian ke tangan konsumen mengalami perubahan kondisi lingkungan yang tidak terduga, sehingga diharapkan mikroemulsi ketoprofen akan tetap sama seperti pertama kali dibuat.

b. Pengujian pH setelah Pengujian Stabilitas

Pengujian nilai pH juga dilakukan sebelum dan setelah pengujian stabilitas dengan metode *heating-cooling cycle*. Hal ini dilakukan untuk mengetahui nilai pH dalam sediaan agar sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan yaitu sesuai dengan pH kulit sehingga sediaan mikroemulsi ketoprofen tidak mengiritasi kulit konsumen (Valenta *and* Szabo, 1995).

Sediaan mikroemulsi ketoprofen kemudian dilakukan pengujian nilai pH sebelum dan setelah dilakukan pengujian stabilitas dengan metode *heating-cooling cycle* dan hasil data dapat dilihat pada tabel 4.5

Tabel 4.5 Hasil Evaluasi pH Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen setelah Pengujian Stabilitas

Formula	pH		
	Sebelum	Setelah	Selisih Perubahan
F1	4,85 ± 0,042	4,37 ± 0,130	0,48
F2	5,21 ± 0,055	4,78 ± 0,110	0,43
F3	6,34 ± 0,130	5,62 ± 0,166	0,72

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

Analisis statistik dilakukan dengan membandingkan nilai pH sediaan mikroemulsi ketoprofen sebelum dan setelah pengujian stabilitas pada semua formula yang dibuat untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna antara nilai pH sebelum dan setelah pengujian stabilitas. Analisis statistik yang dipilih yaitu *paired t-test* menggunakan program SPSS. Berdasarkan uji tersebut pada F1 dan F2 diperoleh nilai signifikansi 0,453 dan 0,027 ($p > 0,025$) artinya adalah tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai pH sebelum pengujian stabilitas dan setelah pengujian stabilitas. Pada F3 sediaan mikroemulsi ketoprofen didapatkan nilai signifikansi 0,003 ($p < 0,025$) yang berarti bahwa terdapat perbedaan bermakna antara nilai pH sebelum dan setelah pengujian stabilitas. Data uji statistik nilai viskositas sebelum dan setelah pengujian stabilitas dengan metode *heating-cooling cycle* selengkapnya dapat dilihat pada lampiran E.2.

Dari data ini dapat diketahui bahwa nilai pH pada sediaan setelah dilakukan uji stabilitas berbeda dengan nilai pH sediaan sebelum dilakukan uji stabilitas. pH yang terbentuk cenderung lebih asam. Menurut Ben *et al.*, (2013) menurunnya pH mungkin dikarenakan pengaruh perubahan suhu terjadi degradasi oksidatif pada rantai polimer surfaktan sehingga menyebabkan pH menurun. Penurunan nilai pH juga dapat disebabkan karena dalam formula digunakan bukan aquadest bebas CO₂, sehingga akan semakin banyak CO₂ dalam sediaan, hal ini menyebabkan semakin banyak pelepasan ion H⁺ didalam sediaan dan menyebabkan pH sediaan akan menurun (Rosano *et al.*, 1983). Menurut Martin *et al.*, (1993), penurunan pH dari sediaan dapat disebabkan oleh penguraian minyak akibat hidrolisis. pH ketiga 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).

Dari percobaan, dilakukan penghitungan selisih perubahan nilai pH dan hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa F1 memiliki selisih yang kecil, dan pada hasil pengujian menggunakan analisis statistik *paired t-test* didapatkan bahwa F1 tidak mengalami perbedaan yang bermakna, sehingga dapat dikatakan

bahwa selama pengujian stabilitas pH tidak mengalami perubahan. Berdasarkan hasil penelitian ini, lebih dipilih F1 sebagai formula yang paling stabil.

c. Pengujian Viskositas setelah Pengujian Stabilitas

Pengujian viskositas juga dilakukan pada mikroemulsi ketoprofen, hal ini berkaitan dengan *acceptibility* konsumen terhadap sediaan mikroemulsi ketoprofen secara estetika. Perubahan viskositas bisa saja terjadi dikarenakan perubahan kondisi lingkungan. Viskositas awal sebelum dan setelah dilakukan pengujian stabilitas diharapkan tidak mengalami perubahan, karena apabila viskositas sediaan mikroemulsi ketoprofen terlalu kental akan susah untuk dituang begitu juga sebaliknya dan hal ini mempengaruhi *acceptibility* konsumen.

Nilai viskositas dapat digunakan sebagai salah satu parameter kestabilan suatu sediaan. Perubahan nilai viskositas diamati sebelum dan setelah pengujian stabilitas. Hasil pengujian viskositas sebelum dan setelah dilakukan pengujian stabilitas dengan metode *heating-cooling cycle*. Hasil pengujian dapat dilihat pada tabel 4.6

Tabel 4.6 Hasil Evaluasi Viskositas Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen setelah Pengujian Stabilitas

Formula	Viskositas (dPa.s)		
	Sebelum	Setelah	Selisih Perubahan
F1	1,67 ± 0,153	0,83 ± 0,057	0,83
F2	6,67 ± 0,577	3,83 ± 0,288	2,84
F3	25,83 ± 0,764	23,16 ± 0,763	2,67

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

Analisis statistik dilakukan dengan membandingkan nilai viskositas sediaan mikroemulsi ketoprofen sebelum dan setelah pengujian stabilitas untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna antara nilai viskositas sebelum dan setelah pengujian stabilitas pada tiap formula. Analisis statistik yang dipilih yaitu *paired t-test* menggunakan program SPSS. Berdasarkan uji tersebut pada F1 dan F2 diperoleh nilai signifikansi 0,020 dan 0,023 ($p < 0,025$) artinya adalah terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai viskositas sebelum pengujian stabilitas dan setelah pengujian stabilitas pada F1 dan F2 mikroemulsi ketoprofen. Pada F3, didapatkan nilai signifikansi 0,057 ($p > 0,025$) yang berarti bahwa tidak terdapat

perbedaan bermakna pada F3 sebelum dan setelah pengujian stabilitas. Data uji statistik nilai viskositas sebelum dan setelah pengujian stabilitas dengan metode *heating-cooling cycle* selengkapnya dapat dilihat pada lampiran E.1.

Nilai viskositas sebelum dan setelah pengujian stabilitas mengalami penurunan. Hal ini dikarenakan pengujian stabilitas dilakukan dengan merubah suhu lingkungan sediaan mikroemulsi ketoprofen. Mikroemulsi ketoprofen yang telah dibuat disimpan pada kulkas dengan suhu 4⁰C dan pada oven dengan suhu 45⁰C, sediaan mikroemulsi ketoprofen disimpan tidak kurang dari 2 hari selama 6 siklus pada kedua suhu. Sehingga mengalami perubahan kondisi lingkungan. Adanya perubahan suhu yang terjadi menyebabkan masuknya uap air dari luar akibat pengaruh perubahan suhu yang dilakukan selama pengujian stabilitas sehingga dapat menurunkan nilai viskositas sediaan (Wathoni, 2013). Pengaruh perubahan suhu juga menyebabkan berkurangnya konsentrasi etanol dalam sediaan sehingga dapat menurunkan nilai viskositas (Moreno *et al.*, 2003).

Pada semua formula mikroemulsi ketoprofen nilai viskositas tidak memenuhi kriteria sediaan mikroemulsi yang baik. Mikroemulsi yang baik seharusnya mempunyai viskositas yang rendah dengan syarat yang telah disebutkan sebelumnya. Hal ini dikarenakan surfaktan yang digunakan yaitu tween 80 mempunyai bobot jenis yang besar dan hal ini berpengaruh pada nilai viskositas. Semakin besar bobot jenis suatu sediaan maka viskositas juga akan semakin besar.

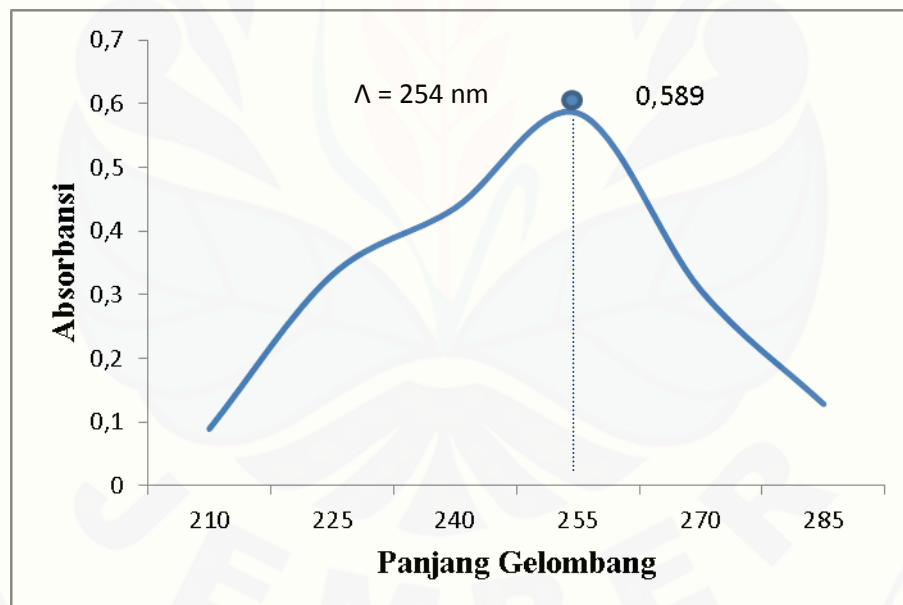
Berdasarkan hasil selisih rata-rata dari tiap formula sebelum dan setelah pengujian stabilitas, didapatkan bahwa F1 mempunyai selisih yang paling kecil., sedangkan pada hasil analisis statistik, menunjukkan bahwa F3 merupakan formula yang tidak mengalami perbedaan bermakna, namun viskositasnya paling besar dan tidak memenuhi kriteria viskositas mikroemulsi, sehingga viskositas F3 akan mempengaruhi *acceptibility* konsumen. Berdasarkan hasil tersebut lebih dipilih F1 sebagai formula yang paling stabil.

4.3 Hasil Penetapan Kadar

4.3.1. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimum ketoprofen ditentukan dengan menentukan serapan standar ketoprofen 8 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm. Menurut USP, (2009) bahwa panjang gelombang ketoprofen yaitu 258 nm. Namun, pada penelitian ini hasil serapan standar ketoprofen dalam isopropil alkohol menunjukkan 1 puncak, yaitu pada panjang gelombang 254 nm. Sehingga, panjang gelombang ini yang digunakan dalam penetapan kadar. Penggunaan isopropil alkohol dalam penetapan kadar dapat memecah minyak yang ada dalam formula, sehingga mikroemulsi ketoprofen akan larut dalam pelarutnya. Nilai serapan ketoprofen pada panjang gelombang maksimum adalah 0,589. Hasil serapan standar ketoprofen selengkapnya dapat dilihat pada lampiran G, sedangkan kurva serapan ketoprofen dapat dilihat pada gambar 4.6

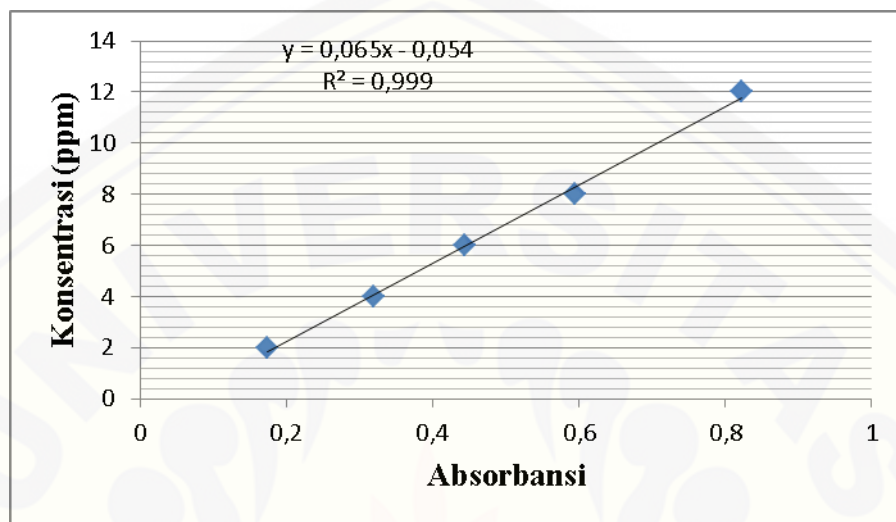


Gambar 4.6 Grafik Panjang Gelombang Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol

b. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen dalam Isopropil Alkohol

Kurva baku ketoprofen dibuat dengan cara mengukur serapan dari 5 larutan standar yang memiliki kadar berbeda yang diperoleh dari pengenceran dari 2 larutan induk. Larutan induk pertama dibuat dengan konsentrasi 400 ppm dan

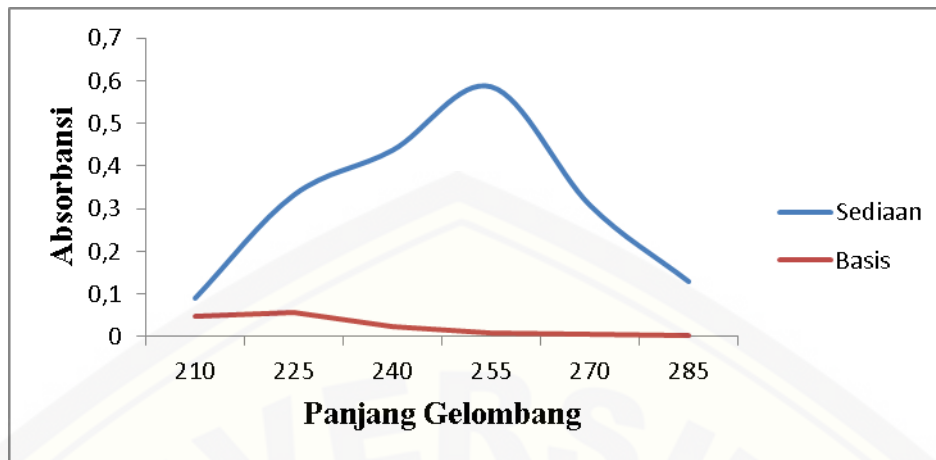
larutan induk kedua dibuat dengan konsentrasi 300 ppm. Larutan standar baku dibuat dengan konsentrasi 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, dan 12 ppm. Pada pembuatan kurva baku didapat nilai $y = 0,065x + 0,054$ dengan $r = 0,998$. Kurva baku dapat dilihat pada grafik 4.7



Gambar 4.7 Grafik Kurva Baku Ketoprofen

c. Pemeriksaan Pengaruh Basis dalam Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

Pengujian Pengaruh basis terhadap serapan ketoprofen dalam sediaan mikroemulsi ketoprofen dilakukan untuk mengetahui serapan basis dalam sediaan mikroemulsi ketoprofen. Hal ini dilakukan karena apabila basis mikroemulsi ketoprofen memiliki serapan akan dapat mengganggu nilai absorbansi dan kadar ketoprofen yang diukur. Sampel dan basis mikroemulsi ketoprofen diukur serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil uji menunjukkan bahwa basis tidak menimbulkan serapan pada panjang gelombang maksimum, sehingga basis tidak mempengaruhi serapan ketoprofen. Perbandingan kurva serapan antara ketoprofen dengan basis dapat dilihat pada gambar 4.8



Gambar 4.8 Perbandingan Kurva Serapan antara Ketoprofen dan Basis

4.3.2. Hasil Penetapan Keseragaman Kadar Ketoprofen

Pengujian kadar dilakukan untuk mengetahui keseragaman kadar antar tiap *batch* sediaan mikroemulsi ketoprofen. Sampel mikroemulsi ketoprofen yang telah dipreparasi diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum ketoprofen yaitu 254 nm. Nilai serapan yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan regresi linier untuk mengetahui kadar ketoprofen. Pengujian penetapan kadar ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi pada tiap formula yang dibuat, kemudian dihitung nilai CV-nya. Nilai CV inilah yang menentukan keseragaman kadar sediaan mikroemulsi. Hasil pengujian penetapan kadar dari ketiga formula sediaan mikroemulsi ketoprofen dapat dilihat pada Tabel 4.7 dan hasil selengkapnya pada lampiran J.

Tabel 4.7 Hasil Perhitungan Penetapan Kadar Ketoprofen

Replikasi	% Recovery		
	F1	F2	F3
1	102,88%	102,50%	102,11%
2	102,11%	102,69%	101,92%
3	102,69%	102,88%	101,92%
Rata-rata ± SD	102,56% ± 0,40	102,69% ± 0,19	101,98 ± 0,11
CV	0,39%	0,18%	0,11%
Rata-rata CV	0,22%		

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 keseragaman kadar dalam sediaan mikroemulsi ketoprofen yang telah dilakukan (lihat Tabel 4.7), maka ketiga sediaan mikroemulsi ketoprofen telah memenuhi persyaratan kadar dan keseragaman kadar yang telah ditetapkan. Nilai CV rata-rata juga memenuhi persyaratan. Jadi dapat disimpulkan bahwa kadar ketoprofen dalam sediaan mikroemulsi ketoprofen seragam.



BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Semakin tinggi konsentrasi tween 80 yang diberikan maka mikroemulsi akan semakin berwarna kuning serta semakin meningkatkan nilai viskositas dan pH sediaan.
2. Kestabilan fisik mikroemulsi berdasarkan uji stabilitas dengan metode *heating-cooling cycle* menunjukkan bahwa viskositas dan nilai pH sediaan akan meningkat dengan penambahan konsentrasi surfaktan tween 80.
3. Mikroemulsi ketoprofen yang paling stabil adalah formula dengan konsentrasi tween 80 sebanyak 21% dilihat dari analisis data menggunakan metode statistik.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, saran yang dapat diberikan untuk penelitian selanjutnya yaitu :

1. Perlu dilakukan uji tegangan permukaan untuk mengetahui sifat reologi dari sediaan mikroemulsi ketoprofen.
2. Perlu dilakukan uji penetrasi secara *in vitro* dari sediaan mikroemulsi ketoprofen.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, M., and Khairurrijal. 2009. Review : Karakterisasi Nanomaterial. *Jurnal Nanosains & Nanoteknologi* 2: 1–9.
- Abood, R. M., Talegaonkar, S., Tariq, M., and Ahmad, F. J. 2013. Microemulsion as a Tool for the Transdermal Delivery of Ondansetron for the Treatment of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 101: 143–151.
- Alam, S., Baboota, S., Ali, S., Ali, M., Alam, N., Alam I., and Ali, J. 2012. Accelerated Stability Testing of Betamethasone Dipropionate Nanoemulsion. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 4 (4): 76–77.
- Anonim. 2012. *A Basic Guide to Particle Characterization*. Grovewood Road, UK: Malvern Instrumen Limited.
- Ansel H. C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. 4. Jakarta: UI Press.
- Ayannides, C. A., and Ktistis, G.. 2002. Stability Estimation of Emulsions of Isopropyl Myristate in Mixtures of Water and Glycerol. *J. Cosmest.c I*, 53: 165–173.
- Basheer, H. S., Noordin, M. I., and Ghareeb, M. M. 2013. Characterization of Microemulsions Prepared Using Isopropyl Palmitate with Various Surfactants and Cosurfactants. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 12 (3): 305–310.
- Ben, Sahlan Elif, Muslim Suardi, Chalid T., Chazraj, and Yulianto Tomi. 2013. Optimasi Nanoemulsi Minyak Kelapa Sawit (Palm Oil) Menggunakan Sukrosa Monoester. *Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terkini Sains Farmasi Dan Klinik III*.
- Besral. 2010. *Pengolahan Dan Analisis data-I Menggunakan SPSS*. Depok: Universitas Indonesia.
- 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.* 23: 27–35.

- Chiori, C.O., and Ghobashy, A.A.1983. A Potentiating Effect of EDTA on the Bactericidal Activity of Lower Concentrations of Ethanol. *International Journal of Pharmaceutics*, 17: 121–128.
- Chitrani, B. D., Ghazano, A. A., and Chan, W. C. 2006. Determining the Size and Shape Dependence of Gold Nanoparticles Uptake into Mammalian Cells. *Nano Letters* 6 (4): 662–668.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. 4th ed. Depkes RI.
- Dewi, R. K. 2010. *Optimasi Formulasi Mikroemulsi Sediaan Hormon Testosteron Undekanoat. Skripsi*. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah: Jakarta.
- 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. *International Journal of PharmTech Research* 1 (4): 1449–1457.
- Ganiswarna, S. G. 1995. *Farmakologi Dan Terapi*. 4th ed. Jakarta: Indonesia University Press.
- Gaur, R, Azizi, M., Hansal, P., and Gan, J. 2008. *British Pharmacopoeia 2009*. London: British Pharmacopoeia Commission Office.
- Guy, R. H., and Hadgraft J. 2003. *Transdermal Drug Delivery*. 2nd ed. New York • Basel: Marcel Dekker, Inc.
- Hendrardi, E., Purwanti, T, and Suryanto, A. A. 2012. Karakterisasi Sediaan Dan Uji Pelepasan Natrium Diklofenak Dengan Sistem Mikroemulsi Dalam Basis Gel HPC-M. *Pharma Scientia* 1 (2): 12–20.
- Horiba. 2012. *Guidebook to Particle Size Analyzer*. USA: Horiba Instrument Corporation.
- Hosny, M. K, Rambo, M. S, Al-Zahrani, M. M., Al-Subhi, M. S., and Fahmy, U. A. 2013. Ketoprofen Emulgel: Preparation, Characterization, and Pharmacodynamic Evaluation. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 20 (2): 306–310.
- Jahanshahi, M., and Babaei. 2008. Review : Protein Nanoparticle : A Unique System as Drug Delivery Vehicles. *African Journal of Biotechnology* 7: 4926–4934.
- Jufri, M., Anwar, E., and Utami, P. M. 2006. Uji Stabilitas Sediaan Mikroemulsi Menggunakan Hidolisat Pati (DE 35–40) Sebagai Stabilizer. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1(3): 08–21.

- Junqueira, L. Z., and Carneiro, J. 2007. *Histologi Dasar*. 10th ed. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kim, B. S., Won, M., Yang, K. M. L., and Kim, S. C. 2008. In Vitro Permeation Studies of Nanoemulsions Containing Ketoprofen as a Model Drug." *Informa UK, Ltd* 15: 465–469..
- Kogan, A., and Garti, N. 2006. Microemulsions as Transdermal Drug Delivery Vehicles. *Advances in Colloid and Interface Science* 123-126:369–385.
- Kreilgaard, Mads. 2002. Influence of Microemulsions on Cutaneous Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 54 (1): 577–598.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., and Kanig, J. L. 1987. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3rd ed. Dadar Bombay: Varghese Publishing House.
- Laverius, M. F. 2011. Optimasi Tween 80 Dan Span 80 Sebagai Emulsifying Agent Serta Carbopol Sebagai Gelling Agent Dalam Sediaan Photoprotectoy Ekstrak Teh Hijau (*Camellia Sinensis L.*): Aplikasi Desain Faktorial. Skripsi. Yogyakarta: Universitas Sanata Darma.
- Mardiyadi, 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*, 25–30.
- Martin, A., Swarbrick, J., and Cammarata, A. 1993. *Physical Pharmacy*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febriger.
- Melani H., Dewi, Purwanti Tutiek, and Soeratri Widji. 2005. Korelasi Kadar Propilenglikol Dalam Basis Dan Pelepasan Dietilammonium Diklofenak Dari Basis Gel Carbopol ETD 2020. *Majalah Farmasi Airlangga*, 5 (1): 1–6.
- Mohanraj, V. J., and Chen, Y. 2006. Nanoparticles-A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 5 (1): 561–573.
- Moreno, Y., Ferus, M.A., Alonso, J.L., Jimenez, A., Hernandez, J., 2003. Use of Fluorescent In Situ Hybridization To Evidence The Presence of Helicobacter Pylori In Water. *J. Nat. Prod.* 9, 2251–2256.
- 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.* 31: 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. *Informa Healthcare USA*.
- Patil, P., Joshi P., and Paradkar, A. 2004. Effect of Formulation Variables on Preparation and Evaluation of Gelled Self-emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) of Ketoprofen. *AAPS PharmSciTech* 5 (3): 1–8.
- Paye, M., Maibach, H. I., and Barel, A. O. 2014. *Handbook of Cosmetics Science and Technology*. 4. CRC PressTaylor & Francis Group.
- Peltola, S., Savolainen, P. S., Kiesvaara, J., Suhonen, T.M., and Urtti, A. 2003. Microemulsions for Topical Delivery of Estradiol. *International Journal of Pharmaceutics* 254: 99–107.
- Prieto, C., and Calvo, L. 2013. Performance of the Biocompatible Surfactant Tween 80, for the Formation of Microemulsions Suitable for New Pharmaceutical Processing. *Journal of Applied Chemistry* 2013: 1–10.
- Purnamasari, S. D. 2012. Formulasi Dan Uji Penetrasi Natrium Diklofenak Dalam Emulsi Dan Mikroemulsi Menggunakan Virgin Coconut Oil (VCO) Sebagai Fase Minyak. Universitas Indonesia.
- Rahmawanty, Dina, Anwar Effionora, and Bahtiar Anton. 2014. Formulasi Gel Menggunakan Serbuk Daging Ikan HARUAN (*Channa Striatus*) Sebagai Penyembuh Luka. *Media Farmasi* 11 (1): 29–40.
- Rhee, Y. S., Chol, J. G., Park E. S., and Chi, S. C. 2001. Transdermal Delivery of Ketoprofen Using Microemulsions. *International Journal of Pharmaceutics* 228: 161–170.
- 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. London: Pharrmaceutical Press.
- Sari, D. P. 2012. Enkapsulasi Nanopartikel Pentagamavon-O Dengan Kitosan Viskositas Rendah Dan Viskositas Sedang Serta Evaluasinya Melalui Uji Transport Obat Secara In Vitro. Thesis, Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
- Sekiya, I., Morito, T., Hara, K., Yamazaki, J., and Ju, Y. J. 2010. Ketoprofen Absorption by Muscle and Tendon after Topical or Oral Administration in Patients Undergoing Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *AAPS PharmSciTech*, 1(II)

- Sera, U. V., and Ramana, M. V. 2006. In Vitro Skin Absorption and Drug Release-a Comparison of Four Commercial Hydrophilic Gel Preparations for Topical Use. *The Indian Pharmacist* 73: 356–360.
- Shah, Rohan, Eldridge Daniel, Palombo Enzo, and Harding Ian. 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, Kulinich, J. I., Ramenskaya, G. V., and Vasilenko, G. F. 2011. Evaluation of In Vitro Equivalence for Drugs Containing BCS Class II Compound Ketoprofen. *Dissolution Technologies*, 26–29.
- Sopiyudin, D. M. 2004. *Statistika Untuk Kedokteran Dan Kesehatan*. Jakarta: PT. Arkans.
- Sudjana. 1996. *Metode Statistika*. Bandung: PT. Tarsito Bandung.
- Suhaimi, H., Kuang, D., Sharifudin, S., and Rose, L. C. 1996. Triglyceride Microemulsion Systems with Palm Oil. *Pertanika J. Sci. & Technol.* 4 (2): 173–181.
- Suksaeree, J., Monton, C., Sakunpak, A., and Charoonratana, T. 2014. Formulation And In Vitro Study Of Ketoprofen Pseudolatex Gel For Transdermal Drug Delivery Systems. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 6 (2): 248–253.
- Swarbrick, J. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3rd ed. Vol. 4. North Carolina: Informa Healthcare USA, Inc.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical Press.
- Thassu, D., Deelers, M., and Pathak, Y. 2007. *Nanoparticle Drug Delivery System*. New York: Informa Healthcare USA, Inc.
- Tirumalai, R.S., 2008. USP. United States.
- Tranggono, R. I., and Latifah, F. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.
- Utami, S.S., 2012. Formulasi Dan Uji Penetrasi In Vitro Nanoemulsi, Nanoemulsi Gel, Dan Gel Kurkumin. Universitas Indonesia, Depok.
- Valenta, C., and Szabo, I. A. 1995. In Vitro Diffusion Studies of Ketoprofen Transdermal Therapeutic Systems. *Drug Development And Industry Pharmacy* 21 (15): 1799– 1805.

- Vaughn, J. M., and Williams, R. O. 2007. Nanoparticle Engineering. In *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd ed. Vol. 1. New York: Informa Healthcare USA, Inc.
- Verma, D.D., and Fahr, A. 2004. Synergistic Penetration Enhancement Effect of Ethanol and Phospholipids on the Topical Delivery of Cyclosporin A. *Journal of Controlled Release* 97: 55–66.
- Wahyono, D. 2010. Ciri Nanopartikel Kitosan Dan Pengaruhnya Pada Ukuran Partikel Dan Efisiensi Penyalutan Ketoprofen. Thesis. Institut Pertanian Bogor.
- Wathoni, N., Sriwidodo, Insani, U.C., 2013. Characterization and Optimization of Natural Maltodextrin-based Niosome. *J. Appl. Pharm. Sci.* 3, 68–71.
- Widyaningsih, Linda. 2009. *Pengaruh Penambahan Kosolven Propilen Glikol Terhadap Kelarutan Asam Mefenamat*. Surakarta: Skripsi. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Widyasmara, Maria, and Dewi, C. K. 2013. Potensi Membran Mikrofiltrasi Dan Ultrafiltrasi Untuk Pengolahan Limbah Cair Berminyak. *Jurnal Teknologi Kimia Dan Industri* 2 (2): 295–307.
- Yuwanti, S., Raharjo, S., Hastuti, P., and Supriyadi. 2011. Formulasi Mikroemulsi Minyak Dalam Air (O/W) Yang Stabil Menggunakan Kombinasi Tiga Surfaktan Non Ionik Dengan Nilai HLB Rendah, Tinggi, Dan Sedang. *Agritech* 31 (1): 21–29.
- Zadeh, B. S., and Hasani, M. H. 2010. The Effect of Chemical and Physical Enhancers on Trolamine Salicylate Permeation through Rat Skin. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 9 (6): 541–548.

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

A.

ANOVA : *analysis of variance*

C.

C : celcius

CV : *coefficient variation*

D.

dPa.s : *deciPascal.second*

F

F : formula

G

G : gram

K

kV : kiloVolt

L

L : liter

M

M : massa

mg : miligram

ml : mililiter

µg : mikrogram

mV : miliVolt

N

nm : nanometer

P

pH : *power of hydrogen*

ppm : *part per million*

S

SD : standar deviasi

T

t : waktu

U

UV : ultraviolet

UV-Vis : ultraviolet-visible

LAMPIRAN

A. Hasil Pengujian Viskositas

A.1. Tabel Nilai Viskositas Sebelum Pengujian Stabilitas

Replikasi	Viskositas (dPa.s)		
	F1	F2	F3
1	1,5	7	25
2	1,7	6	26,5
3	1,8	7	26
Rata-rata \pm SD	1,67 \pm 0,153	6,67 \pm 0,577	25,83 \pm 0,764
CV	9,16%	8,65%	2,95%

A.2. Tabel Nilai Viskositas Sesudah Pengujian Stabilitas

Replikasi	Viskositas (dPa.s)		
	F1	F2	F3
1	0,9	4	23
2	0,8	4	22,5
3	0,8	3,5	24
Rata-rata \pm SD	0,83 \pm 0,057	3,83 \pm 0,288	23,16 \pm 0,763
CV	6,86%	7,52%	3,30%

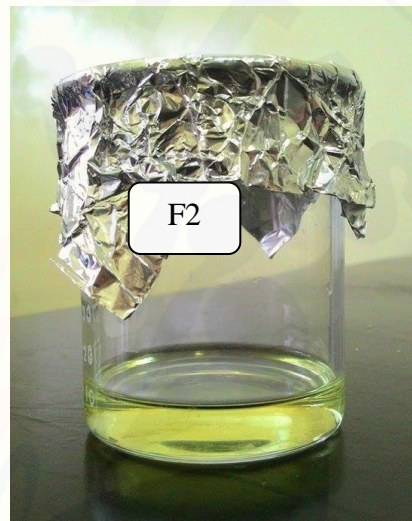
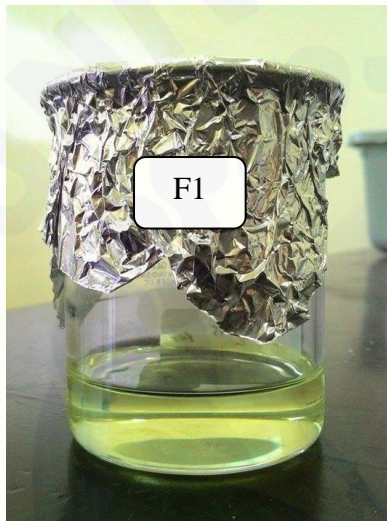
B. Hasil Pengujian pH

B.1. Tabel nilai pH Sebelum Pengujian Stabilitas

Replikasi	pH		
	F1	F2	F3
1	4,84	5,15	6,3
2	4,9	5,24	6,49
3	4,82	5,25	6,24
Rata-rata \pm SD	4,85 \pm 0,042	5,21 \pm 0,055	6,34 \pm 0,130
CV	0,86%	1,05%	2,05%

B.2. Tabel nilai pH Setelah Pengujian Stabilitas

Replikasi	pH		
	F1	F2	F3
1	4,50	4,80	5,65
2	4,24	4,67	5,78
3	4,36	4,89	5,45
Rata-rata \pm SD	4,37 \pm 0,130	4,78 \pm 0,110	5,62 \pm 0,166
CV	2,97%	2,30%	2,95%

C. Pengujian Stabilitas Mikroemulsi Ketoprofen**C.1. Mikroemulsi Ketoprofen Setelah Pengujian Stabilitas**

D. Hasil Analisis *One-Way* ANOVA dengan Program SPSS

Hasil Analisis *One-Way* ANOVA Uji Fisika Kimia Mikroemulsi
Ketoprofen

D.1 Hasil Analisis *One-Way* ANOVA Uji pH Sebelum Pengujian Stabilitas1. *Levene-test***Test of Homogeneity of Variances**

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.444	2	6	.101

2. *One-Way* ANOVA**ANOVA**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3.627	2	1.813	249.537	.000
Within Groups	.044	6	.007		
Total	3.670	8			

3. *Post hoc* (LSD)

Multiple Comparisons

pH
LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-.36000*	.12000	.024	-.6536	-.0664
	3	-1.39000*	.12000	.000	-1.6836	-1.0964
2	1	.36000*	.12000	.024	.0664	.6536
	3	-1.03000*	.12000	.000	-1.3236	-.7364
3	1	1.39000*	.12000	.000	1.0964	1.6836
	2	1.03000*	.12000	.000	.7364	1.3236

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

D.2 Hasil Analisis *One-Way* ANOVA Uji Viskositas Sebelum Pengujian Stabilitas

1. *Levene-test*

Test of Homogeneity of Variances

Viskositas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.968	2	6	.127

2. *One-Way ANOVA***ANOVA**

Viskositas					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	976.389	2	488.194	1.558E3	.000
Within Groups	1.880	6	.313		
Total	978.269	8			

3. *Post hoc (LSD)***Multiple Comparisons**

Viskositas

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-5.00000*	.45704	.000	-6.1183	-3.8817
	3	-24.16667*	.45704	.000	-25.2850	-23.0483
2	1	5.00000*	.45704	.000	3.8817	6.1183
	3	-19.16667*	.45704	.000	-20.2850	-18.0483
3	1	24.16667*	.45704	.000	23.0483	25.2850
	2	19.16667*	.45704	.000	18.0483	20.2850

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

E. Hasil Analisis Paired T-Test dengan Program SPSS

E.1. Hasil Analisis Paired T-Test Nilai Viskositas Sebelum dan Sesudah Pengujian Stabilitas

a) Paired T-Test

- Formula 1

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Sebelum	1.6667	3	.15275	.08819
	Setelah	.8333	3	.05774	.03333

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Sebelum & Setelah	3	-.945	.212

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 - Setelah	.83333	.20817	.12019	.31622	1.35045	6.934	2	.020

- Formula 2

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Sebelum	6.6667	3	.57735	.33333
	Setelah	3.8333	3	.28868	.16667

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Sebelum & Setelah	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 – Setelah	2.8333 3	.76376	.44096	.93604	4.73062	6.425	2	.023

- Formula 3

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Sebelum	25.8333	3	.76376	.44096
	Setelah	23.1667	3	.76376	.44096

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Sebelum & Setelah	3	-.143	.909

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 - Setelah	2.666 67	1.15470	.66667	-.20177	5.53510	4.000	2	.057

E.2. Hasil Analisis *Paired T-Test* Nilai pH Sebelum dan Sesudah Pengujian Stabilitas

a) *Paired T-Test*

- Formula 1

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Sebelum	4.8533	3	.04163	.02404
Setelah	10.9133	3	11.33413	6.54376

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Sebelum & Setelah	3	-.702	.505

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 – Setelah	-6.06000	11.36338	6.56065	34.28820	22.16820	-.924	2	.453

- Formula 2

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Sebelum	5.2133	3	.05508	.03180
Setelah	4.7867	3	.11060	.06386

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Sebelum & Setelah	3	-.014	.991

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 - Setelah	.42667	.12423	.07172	.11806	.73527	5.949	2	.027

- Formula 3

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Sebelum	6.3433	3	.13051	.07535
	Setelah	5.6267	3	.16623	.09597

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Sebelum & Setelah	3	.916	.263

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 - Setelah	.71667	.07024	.04055	.54219	.89115	17.673	2	.003

F. Hasil Pengukuran Bobot Jenis

Diketahui :

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
1	38,80	39,03	39,40
2	38,80	39,05	39,38
3	38,82	39,00	39,35

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

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{39,03 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{10,09}{9,85} = 1,024 \text{ g/ml}$$

5. Perhitungan bobot jenis sediaan F2, replikasi

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{39,05 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{10,11}{9,85} = 1,026 \text{ g/ml}$$

6. Perhitungan bobot jenis sediaan F2, replikasi 3

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{39,00 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{10,16}{9,85} = 1,021 \text{ g/ml}$$

7. Perhitungan bobot jenis sediaan F3, replikasi 1

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{39,40 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{10,46}{9,85} = 1,062 \text{ g/ml}$$

8. Perhitungan bobot jenis sediaan F3, replikasi 2

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{39,38 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{10,44}{9,85} = 1,060 \text{ g/ml}$$

9. Perhitungan bobot jenis sediaan F3, replikasi 3

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{39,35 - 28,94}{38,79 - 28,94} = \frac{10,41}{9,85} = 1,056 \text{ g/ml}$$

F.1. Tabel Nilai Bobot Jenis Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

Replikasi	Bobot Jenis (g/ml)		
	F1	F2	F3
1	1,001	1,024	1,062
2	1,001	1,026	1,060
3	1,003	1,021	1,056
Rata-rata ± SD	1,002 ± 0,0011	1,024 ± 0,0025	1,060 ± 0,0030
CV	0,11%	0,24%	0,28%

G. Tabel Kurva Baku Ketoprofen

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
2	0,173
4	0,319
6	0,443
8	0,595
12	0,822

H. Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen

Panjang Gelombang	Absorbansi
210	0,090
225	0,332
240	0,437
255	0,586
270	0,308
285	0,129

I. Hasil Scanning Serapan Basis pada Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen

Panjang Gelombang	Absorbansi
210	0,080
225	0,054
240	0,023
255	0,009
270	0,005
285	0,002

J. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar Ketoprofen

Formula	Serapan			Kadar Ketoprofen (ppm)		
	Rep.1	Rep.2	Rep.3	Rep.1	Rep.2	Rep.3
F1	0,589	0,585	0,588	8,23	8,17	8,21
F1	0,587	0,588	0,576	8,20	8,21	8,03
F1	0,584	0,580	0,583	8,15	8,09	8,13
F2	0,587	0,588	0,589	8,20	8,21	8,23
F2	0,589	0,588	0,587	8,23	8,21	8,20
F2	0,583	0,576	0,580	8,14	8,03	8,09
F3	0,585	0,584	0,584	8,17	8,15	8,15
F3	0,587	0,578	0,578	8,20	8,06	8,06
F3	0,588	0,590	0,589	8,21	8,24	8,23

Formula	Rep	Kadar Ketoprofen (ppm)	Kadar Ketoprofen sampel penelitian (ppm)	Kadar Ketoprofen sampel teoritis (ppm)	% Recovery
1	1	8	8,23	8	102,88%
	2	8	8,17	8	102,11%
	3	8	8,21	8	102,69%
Rata-rata % Recovery ± SD			102,56% ± 0,40		
CV = 0,39%					
2	1	8	8,20	8	102,50%
	2	8	8,21	8	102,69%
	3	8	8,23	8	102,88%
Rata-rata % Recovery ± SD			102,69% ± 0,19		
CV = 0,18%					
3	1	8	8,17	8	102,11%
	2	8	8,15	8	101,92%
	3	8	8,15	8	101,92%
Rata-rata % Recovery ± SD			101,98 ± 0,11		
CV = 0,11%					

Contoh Perhitungan Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi

Pada F1 (replikasi 1)

$$\text{Kadar teoritis} = 8\text{ppm}$$

$$\text{Serapan pada } \lambda_{\text{max}} = 0,589$$

$$\text{Persamaan regresi } y = 0,065x + 0,054$$

$$0,589 = 0,065x + 0,054$$

$$x = 8,23 \text{ ppm (kadar hasil pengamatan)}$$

$$\% \text{recovery sampel F1 (replikasi 1)} = \frac{\text{kadar hasil pengamatan}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\%$$

$$\% \text{recovery sampel F1 (replikasi 1)} = \frac{8,23}{8} \times 100\% = 102,88\%$$

Rata-rata % recovery sampel F1 = 102,56 %

Contoh :

a. Perhitungan SD (F1)

$$SD = \sqrt{\frac{(102,88 - 102,56)^2 + (102,11 - 102,56)^2 + (102,69 - 102,56)^2}{3 - 1}}$$

$$SD = \sqrt{\frac{0,1024 + 0,2025 + 0,0169}{2}}$$

$$SD = \sqrt{\frac{0,3218}{2}}$$

$$SD = \sqrt{0,1609} = 0,40$$

Perhitungan CV (F1)

$$CV = \frac{0,40}{102,56} \times 100\% = 0,39\%$$

b. Perhitungan SD (F2)

$$SD = \sqrt{\frac{(102,50 - 102,69)^2 + (102,69 - 102,69)^2 + (102,88 - 102,69)^2}{3 - 1}}$$

$$SD = \sqrt{\frac{0,0361 + 0 + 0,0361}{2}}$$

$$SD = \sqrt{\frac{0,0722}{2}}$$

$$SD = \sqrt{0,0361} = 0,19$$

Perhitungan CV (F2)

$$CV = \frac{0,19}{102,69} \times 100\% = 0,18\%$$

c. Perhitungan SD (F3)

$$SD = \sqrt{\frac{(102,11 - 101,98)^2 + (101,92 - 101,98)^2 + (101,92 - 101,98)^2}{3 - 1}}$$

$$SD = \sqrt{\frac{0,0169 + 0,0036 + 0,0036}{2}}$$

$$SD = \sqrt{\frac{0,0241}{2}}$$

$$SD = \sqrt{0,0120} = 0,11$$

Perhitungan CV (F3)

$$CV = \frac{0,11}{101,98} \times 100\% = 0,11\%$$

K. Sertifikat Analisis Ketoprofen

Certificate of Analysis	
Item Number : C-30413-00	Date : 12/02/14
Description : KETOPROFEN	Time : 16:25:22
	Manufacturer : Hubei Xunda Pharmaceutical Co. Ltd
	Supplier : UNIJAYA PRATAMA, PT
Batch No. : 400238160	Batch No of Manufacturer : 241403083001
Qty Received : 20 Kg	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

L. Sertifikat Pengujian Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel

LABORATORIUM PENGUJIAN OBAT, MAKANAN DAN KOSMETIK
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
Jl. Kallurang KM. 14,5 Sleman Yogyakarta - Telp. (0274) 898444 ext. 3037 - Fax. (0274) 896439

SERTIFIKAT PENGUJIAN
TEST CERTIFICATE

Nomor: 098/LPOMK/IX/2015
Number
Halaman: 1 dari 2
Page

Dibuat untuk : Novia Danis Astika
Certified to

Alamat : Jember
Address

Jenis>Nama Sampel : Mikroemulsi Ketoprofen dengan Tween 80
Type/Name of sample

Asal Sampel : Pelanggan
Origin of sample

Jumlah Sampel : 1 (Satu) botol
Amount of sample

Kode Sampel : 034/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 : 9 September 2015
Sample tested on



LABORATORIUM PENGUJIAN OBAT, MAKANAN DAN KOSMETIK
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
 Jl. Kelurang KM. 14,5 Sleman Yogyakarta - Telp. (0274) 898444 ext. 3037 - Fax. (0274) 896439

SERTIFIKAT PENGUJIAN
TEST CERTIFICATE

Nomor : 098/LPOMK/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 Tween 80	034/C/PSA/VIII/2015	M1	Nano partikel	nm	22,7	PSA

Keterangan*:

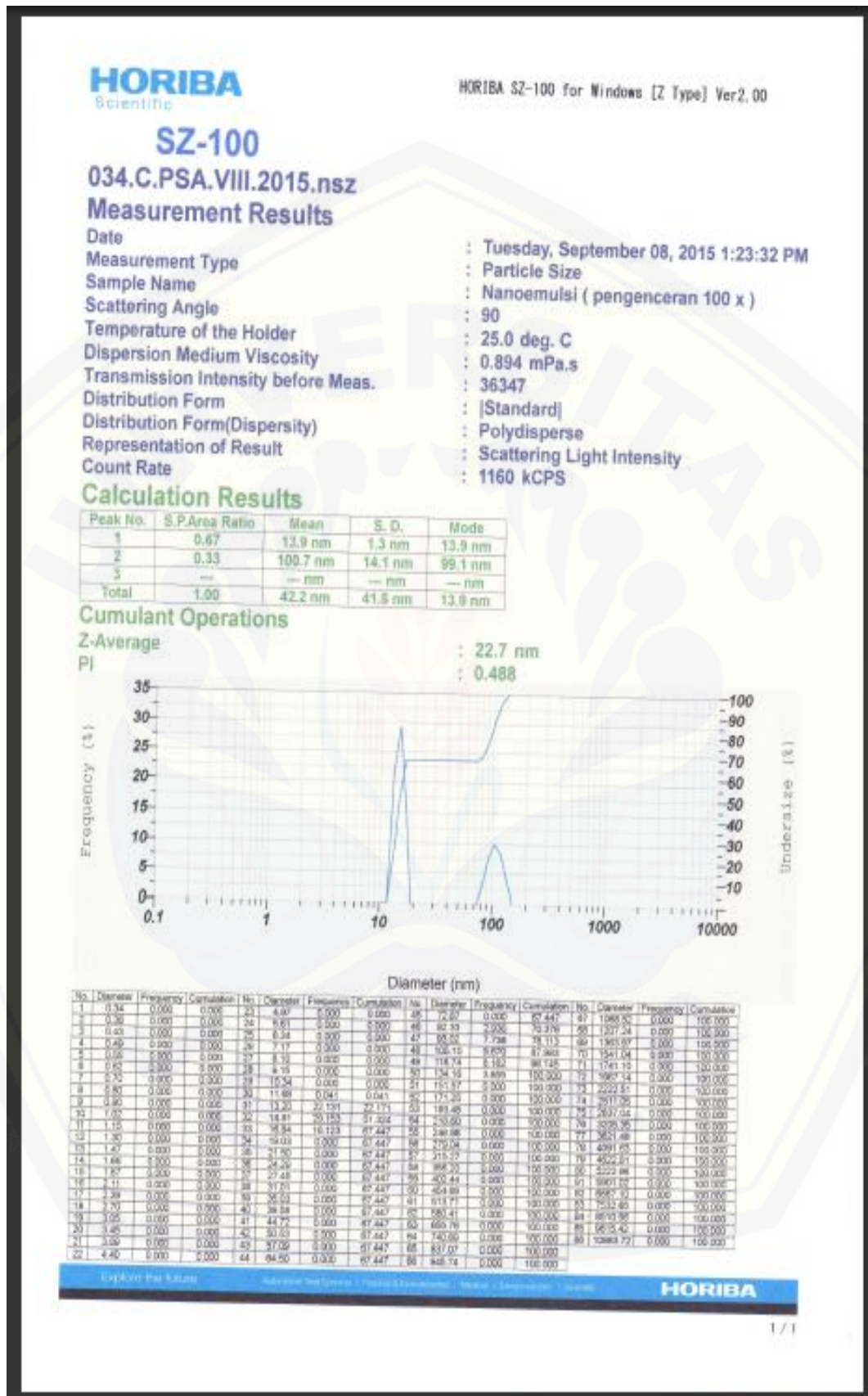
Yogyakarta, 9 September 2015
 Manajer Teknis



Ari Wibowo, M.Sc., Apt
 NIP. 086130404

Catatan : 1. Hasil pengujian ini hanya berlaku untuk sampel yang diuji
 Notes These test result are only valid for the tested samples

2. Sertifikat ini tidak boleh diperbanyak/diqandakan tanpa izin dari Manajer Teknis Laboratorium
 The certificate shall not be reproduced (copied) without the written permission of the laboratory
 Technical Manager



M. Sertifikat Pengujian Zeta Potensial**LABORATORIUM PENGUJIAN OBAT, MAKANAN DAN KOSMETIK
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA**

Jl. Kaliurang KM. 14,5 Sleman Yogyakarta - Telp. (0274) 898444 ext. 3037 - Fax. (0274) 896439

SERTIFIKAT PENGUJIAN**TEST CERTIFICATE**

Nomor: 087/LPOMK/VIII/2015

Number

Halaman: 1 dari 2

Page

Dibuat untuk : Novia Danis Astika
Certified to

Alamat : Jember
Address

Jenis>Nama Sampel : Mikroemulsi Ketoprofen dengan Tween 80
Type/Name of sample

Asal Sampel : Pelanggan
Origin of sample

Jumlah Sampel : 1 (Satu) botol
Amount of sample

Kode Sampel : 034/C/PSA/VIII/2015
Sample code

Parameter : Zeta Potensial
Parameters

Tanggal Pengambilan Sampel :--
Sample taken on

Tanggal Penerimaan Sampel : 20 Agustus 2015
Sample received on

Tanggal Pengujian Sampel : 21 Agustus 2015
Sample tested on



LABORATORIUM PENGUJIAN OBAT, MAKANAN DAN KOSMETIK
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
 Jl. Kaliurang KM. 14,5 Sleman Yogyakarta - Telp. (0274) 898444 ext. 3037 - Fax. (0274) 896439

SERTIFIKAT PENGUJIAN
TEST CERTIFICATE

Nomor : 087/LPOMK/VIII/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 Tween 80	034/C/PSA/VIII/2015	M1	Zeta Potensial	mV	-0,1	PSA

Keterangan *:



Yogyakarta, 21 Agustus 2015
 Manajer Teknis

Ari Wibowo, M.Sc., Apt
 NIP. 086130404

Catatan : 1. Hasil pengujian ini hanya berlaku untuk sampel yang diuji

Notes 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

2015.08.21 07:56:42

HORIBA
Scientific

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

SZ-100

Measurement Results

UJi Zeta 034 . C . PSA . VIII . 2015.nzt

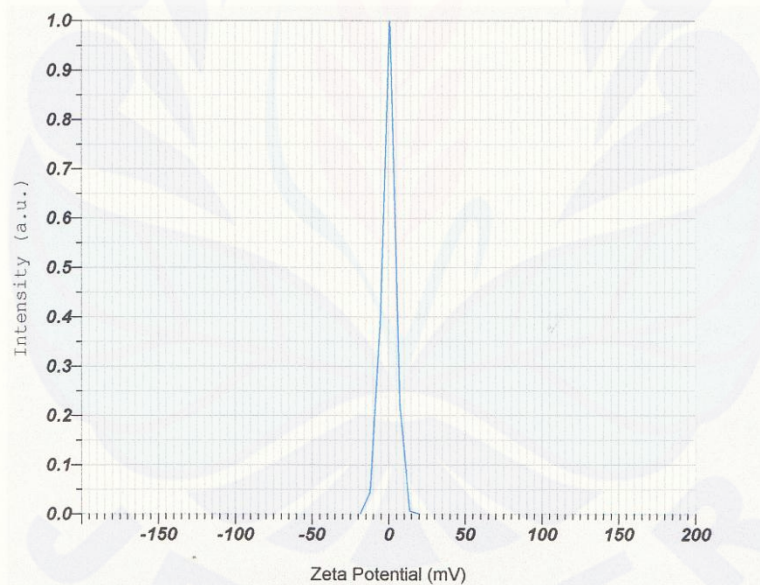
Measurement Results

Date : Friday, August 21, 2015 7:53:26 AM
 Measurement Type : Zeta Potential
 Sample Name : Nanoemulsi
 Temperature of the Holder : 24.9 deg. C
 Dispersion Medium Viscosity : 0.897 mPa.s
 Conductivity : 0.095 mS/cm
 Electrode Voltage : 3.8 V

Calculation Results

Peak No.	Zeta Potential	Electrophoretic Mobility
1	-0.1 mV	-0.000001 cm ² /Vs
2	-- mV	-- cm ² /Vs
3	-- mV	-- cm ² /Vs

Zeta Potential (Mean) : -0.1 mV
 Electrophoretic Mobility Mean : -0.000001 cm²/Vs



N. Foto Alat dan Pengujian

N.1. Pengujian Viskositas menggunakan *Viskotester Rion VT-04*



N.2. Pengujian pH menggunakan pH meter



N.3. *Spektrofotometer Genesys 10S UV-Vis*

