

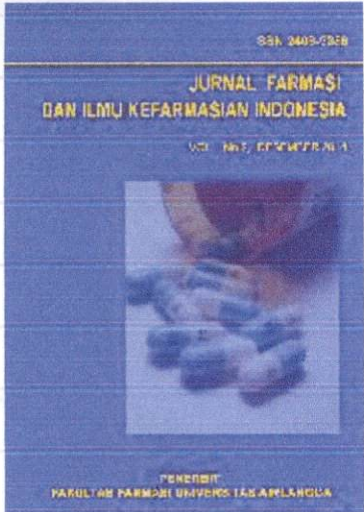
ISSN 2409-5358

JURNAL FARMASI DAN ILMU KEFARMASIAN INDONESIA

Vol. 1 No. 2, Desember 2014



PERSEBIT
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

Cover Media	Content
 <p>ISSN 2409-2828</p> <p>JURNAL FARMASI DAN ILMU KEFARMASIAN INDONESIA</p> <p>Volume 1 Nomor 2 Desember 2012</p> <p>FARMASI FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS APALANGSIA</p> <p>Volume : 1 / No. : 2 / Pub. : 2014-12</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Evaluasi mutu pelayanan di apotek komunitas kota kendari berdasarkan standar pelayanan kefarmasian</u> 2. <u>Permasalahan terkait obat antihipertensi pada pasien usia lanjut di poli geriatri rsud dr.soetomo, surabaya</u> 3. <u>Studi in silico gendarusin a, b, c, d, dan e untuk prediksi absorpsi dan aktivitas terhadap hialuronidase (ec 3.2.1.35)</u> 4. <u>Pengaruh sistem miroemulsi tipe w/o terhadap karakteristik sediaan dan pelepasan natrium diklofenak (perbandingan konsentrasi surfaktan (span 80-tween 80): kosurfaktan (etanol 96%) = 6:1 dalam basis gel hpmc 4000)</u> 5. <u>Efek apoptosis ekstrak etanol ganggang hijau (spirogyra sp.) terhadap ekspresi caspase-3 dan bcl-2 pada sel t47d</u> 6. <u>Perbandingan aktivitas antioksidan ekstrak aseton tomat segar dan pasta tomat terhadap 1,1-diphenyl-2-picrylhidrazyl (dpph)</u> 7. <u>Uji aktivitas ekstrak biji sirsak (annona muricata l.) terhadap sel kanker mamalia secara in vitro</u>

Information Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian

Susunan Dewan Redaksi J-FIKI

JURNAL FARMASI DAN ILMU KEFARMASIAN INDONESIA - ISSN : 2406-9388

SEKRETARIAT: d/a Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Jl.Dharmawangsa Dalam,

Telp.(031)5033710 Fax.(031)5020514, Surabaya-60286 Email : jfki.farmasiua@gmail.com

Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia (JFIKI) mempublikasikan hasil penelitian, survei, telaah pustaka yang erat kaitannya dengan bidang kesehatan, khususnya bidang kefarmasian. JFIKI terbit tiap enam bulan. Naskah yang dimuat adalah naskah hasil seleksi yang telah disetujui oleh Dewan Redaksi dan belum pernah dipublikasikan di penerbitan lain. JFIKI diterbitkan secara online dalam bentuk fullpaper di website : www.journal.unair.ac.id.

Penanggung Jawab : Dr. Umi Athiyah, MS.,Apt. (ex officio Dekan FF-UA)

Dewan Redaksi

Ketua : Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS.,Apt.

Wakil Ketua : Prof. Dr.rer.nat. M.Yuwono, MS.,Apt.

Anggota : Prof.Dr.Purwanto,Apt.

Prof. Dr. Widji Soeratri,DEA.,Apt.

Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt.

Prof. Dr. Bambang Prajogo, MS,Apt.

Prof. Dr. Sukardiman, MS., Apt.

Prof. Dr. Djoko Agus Purwanto, MSi.,Apt.

Dr. rer.nat. Mulja Hadi Santosa, Apt.

Dr. Isnaeni, MS.,Apt.

Dr. Suharjono, MS.,Apt.

Dra. Esti Hendradi, MSi., Ph.D.,Apt. Dr. Wahyu Utami, MS.,Apt.

Dr. Budi Suprapti, MS.,Apt.

Drs. Marcellino Rudyanto, MSi.,Ph.D.,Apt.

Mitra Bestari : Prof. Dr. Wahono Sumarjono, Apt.

Dr. Koencoro Foe, Apt.

Redaksi Pelaksana

Ketua : Drs. Abdul Rahman, MSi.,Apt.

Sekretaris : Dr. Dwi Setyawan, MSi.,Apt.

Anggota : Mahardian Rahmadi, S.Si., MSc., Ph.D.,Apt.

Helmy Yusuf, S.Si., MSc., Ph.D.,Apt.

Suciati, S.Si., M.Phil., Ph.D.,Apt.

Dr. Juni Ekowati, MSi.,Apt.

2015-12-29, Source :

Pengaruh Sistem Miroemulsi Tipe W/O Terhadap Karakteristik Sediaan Dan Pelepasan Natrium Diklofenak (Perbandingan Konsentrasi Surfaktan (Span 80-Tween 80): Kosurfaktan (Etanol 96%) = 6:1 dalam basis gel HPMC 4000)

Nailul Ghayah, Tristiana Erawati, **Esti Hendradi***

* est_i_hendradi@yahoo.com

Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya

Abstract

The aim of this study was to observe the effect of microemulsion system w/o type on the characteristics of dosage form and release of diclofenac sodium in HPMC 4000 gel base. The ratio of surfactant (Span 80-Tween 80): cosurfactant (ethanol 96%), was used to make microemulsion is 6:1. Diclofenac sodium with emulsion in gel base was used as comparator. The evaluation included organoleptic, pH, spread diameter measurement of zero load, and also diclofenac sodium release test from gel base of each formula. Data from pH test, spread diameter measurement of zero load, and flux of drug release test were evaluated based on independent sample t-test.

Data analysis showed that pH for microemulsion system in gel base (formula I) was 6.59 ± 0.006 and emulsion system in gel base (formula II) was 6.55 ± 0.047 . Spread diameter measurement of zero load for formula I was 7.5 ± 0.10 cm and for formula II was 12.7 ± 0.21 cm. Those data was analyzed using independent sample t-test with degree of confident 95% ($\alpha=0.05$). The result showed that there was a significant difference between two formulas in spread diameter of zero load but no significant difference in pH. Then, drug release test was carried out with Erweka Dissolution Tester Type DT 820 with apparatus 5 paddle overdisk in phosphate buffer 7.4 ± 0.05 , temperature 32°C and paddle rotation speed 100 rpm. The rate of diclofenac sodium release in microemulsion system in gel base was 48.4 ± 0.52 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}$.

Keywords: diclofenac sodium, microemulsion, drug release, HPMC

PENDAHULUAN

Faktor utama yang menjadi pertimbangan saat melakukan formulasi sediaan adalah kelarutan bahan aktif dalam sediaan, apakah bahan tersebut larut air atau minyak, serta untuk tujuan apa bahan tersebut diformulasi. Banyak obat yang bersifat hidrofobik menjadi penghalang dalam formulasi disebabkan masalah kelarutannya, salah satunya adalah diklofenak. Diklofenak termasuk golongan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) dan memiliki aktivitas antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Pada pemakaian oral, efek samping yang paling sering terjadi adalah iritasi lambung, *peptic ulcer*, perdarahan traktus gastrointestinal, ulserasi atau perforasi dinding usus (Page, 2002). Diklofenak dapat dengan cepat diabsorpsi pada pemakaian peroral namun mengalami *first pass effect* (FPE), sehingga kadar diklofenak yang tersedia pada aliran darah sistemik hanya sekitar 50%. Oleh karena itu, salah satu pemecahan masalahnya adalah dengan membuat sediaan topikal. Natrium diklofenak merupakan bahan obat yang sedikit larut dalam air (Sweetman, 2009) dan memiliki koefisien partisi (P) sebesar 13,4 ($\text{Log P} = 1,13$) (Budavari, 1996). Dosis natrium diklofenak yang digunakan pada sediaan topikal adalah 1% (Tjay dan Rahardja, 2007).

Salah satu bentuk sediaan topikal yang sering digunakan baik dalam industri farmasi maupun kosmetik adalah emulsi, yang diharapkan dapat mendispersikan bahan obat dalam fase minyak maupun fase air. Pengembangan sediaan emulsi yang menarik perhatian adalah mikroemulsi. Jika dibandingkan dengan sediaan emulsi, maka kelebihan mikroemulsi adalah stabilitasnya dalam jangka waktu yang lama secara termodinamika, tampilannya jernih dan transparan. Keuntungan yang lain bentuk sediaan

adalah dapat disterilkan dengan filtrasi, mempunyai daya larut yang tinggi, serta mempunyai kemampuan berpenetrasi yang baik. Kelemahan sediaan mikroemulsi adalah konsistensinya yang terlalu encer, sehingga perlu ditambahkan *thickening agent* untuk memperbaiki sifat alirinya atau ditambahkan basis gel. HPMC digunakan karena viskositas HPMC tidak dipengaruhi adanya muatan pada sediaan.

Sistem mikroemulsi terdiri dari dispersi koloid air dan minyak yang distabilkan dengan surfaktan dan kosurfaktan. Formula yang akan digunakan merujuk hasil penelitian yang dilakukan oleh peneliti sebelumnya (Ramadani, 2011). Pada penelitian tersebut, dengan perbandingan surfaktan (Span 80-Tween 80) dan kosurfaktan (etanol 96%) 6:1 didapatkan nilai kelarutan natrium diklofenak terbesar. Pada proses pembentukan mikroemulsi komposisi formula yang digunakan berpengaruh pada pembentukan mikroemulsi yang baik. Mikroemulsi yang baik memiliki ukuran droplet yang kecil yaitu kurang dari 150 nm, stabil secara termodinamik, transparan (Santos *et al.*, 2008), dan memiliki kapasitas melarutkan bahan obat yang sangat besar (Kreilgaard, 2002). Evaluasi yang dilakukan pada penelitian ini meliputi evaluasi karakteristik fisik sediaan dalam basis HPMC seperti organoleptis, pH, dan diameter penyebaran pada bahan nol. Tipe mikroemulsi yang terbentuk dilihat dengan pengujian konduktivitas dan distribusi ukuran droplet. Pelepasan natrium diklofenak dari sediaan perlu diuji, karena pelepasan merupakan suatu proses penting yang mempengaruhi penetrasi. Jika pelepasan bahan obat dari basis buruk, maka kemungkinan besar penetrasinya akan memberikan hasil yang buruk pula. Pelepasan dipengaruhi oleh kelarutan obat dalam basis, afinitas obat dengan basis

dan viskositas basis. Sebagai pembanding pada penelitian ini digunakan sediaan emulsi natrium diklofenak.

BAHAN DAN METODE

Bahan Penelitian. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain natrium diklofenak (PT Kimia Farma), natrium diklofenak pembanding (PT Kimia Farma), minyak kedelai, *food grade* (PT Same Darby Edible), Span 80, *cosmetical grade* (PT Tritunggal Arthamakmur), Tween 80 (Merck), Etanol 96% (PT Basis Indah), HPMC (Dow Chemical Pacific), propilenglikol (BASFSE German), aquademineralisata diperoleh dari PT Widatra Bhakti dan komponen dapar antara lain NaCl, KCl, Na_2HPO_4 , KH_2PO_4 diperoleh dari Merck dengan derajat kemurnian *pro analysis*. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini bila tidak disebutkan lain mempunyai derajat kemurnian *pharmaceutical grade*.

Alat Penelitian. Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain *Double beam Spectrophotometer UV-Vis Shimadzu UV-1800*, rangkaian alat disolusi *Erweka Dissolution Tester Type DT 820* dengan pengaduk bentuk *paddle*, *IR JASCO FT/IR-5300* Instrumen, *Differential Thermal Analysis (DTA) SP 900*, *Delsa™ Nano Submicron Particle Size and Zeta Potential Dynamic Light Scattering*, Konduktometer *Eutech instruments con 510*, pH meter *Schott Glass Mainz tipe CG 842*, *magnetic stirrer*, neraca analitik, refraktometer Abbe.

Metode Penelitian.

Pembuatan Sistem Mikroemulsi dan Evaluasi. Formula mikroemulsi dapat dilihat pada Tabel 1. Dibuat sistem mikroemulsi natrium diklofenak dengan kadar 5%. Tahapan pembuatan mikroemulsi yang pertama adalah minyak kedelai, Span 80, Tween 80, dan etanol dimasukkan langsung ke dalam Beaker glass kemudian diaduk sampai homogen dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm selama 15 menit, kemudian ditambahkan aquademineralisata sambil tetap diaduk dengan *magnetic stirrer* 100 rpm selama 15 menit hingga terbentuk sistem mikroemulsi. Natrium diklofenak ditambahkan dengan pengadukan kecepatan 150 rpm sampai larut dan homogen menggunakan *magnetic stirrer* selama 60 menit.

Evaluasi sistem mikroemulsi dilakukan dengan parameter organoleptis, uji konduktivitas, pengukuran droplet dan zeta potensial menggunakan alat *Delsa™ Nano Submicron Particle Size and Zeta Potential Dynamic Light Scattering*.

Pembuatan Sistem Emulsi dan Evaluasi. Formula emulsi dapat dilihat pada Tabel 2. Dibuat sistem emulsi natrium diklofenak dengan kadar 5%. Tahapan pembuatan emulsi yang pertama adalah Span 80 dan minyak kedelai dicampur sebagai fase minyak dengan menggunakan *magnetic stirrer* kecepatan 300 rpm sampai homogen. Sebagai fase air digunakan aquademineralisata dan Tween 80 yang dicampur menggunakan *magnetic stirrer* kecepatan 300 rpm sampai homogen. Ditambahkan natrium diklofenak ke dalam fase minyak dan fase air dengan kecepatan pengadukan 300 rpm sampai homogen. Fase minyak

dicampur ke dalam fase air dengan kecepatan pengadukan 600 rpm selama 30 menit hingga terbentuk sistem emulsi mengandung natrium diklofenak.

Sistem emulsi di evaluasi dengan parameter organoleptis, tipe emulsi meliputi uji konduktivitas, *dye solubility*, dan pengukuran droplet.

Pembuatan Basis Gel HPMC 4000. Sebelum membuat sediaan, dibuat basis gel terlebih dahulu yaitu gel HPMC 4000 1,5% dengan humektan propilen glikol. Formula basis gel dapat dilihat pada Tabel 3. Ditimbang HPMC 4000 dan didispersikan dalam aquademineralisata bebas CO_2 20 kali beratnya dan didiamkan selama 1 jam, kemudian di gerus sampai terbentuk massa gel. Setelah terbentuk massa gel dilakukan penambahan propilenglikol, aduk sampai homogen, terakhir ditambahkan aquademineralisata bebas CO_2 sampai berat yang diinginkan.

Pembuatan Sediaan Mikroemulsi dalam Basis Gel HPMC 4000. Sediaan mikroemulsi dalam basis gel HPMC 4000 dibuat dalam konsentrasi natrium diklofenak 1%. Konsentrasi sediaan natrium diklofenak sebesar 1%, disesuaikan dengan konsentrasi natrium diklofenak pada sediaan topikal (Tjay dan Rahardja, 2007). Tahapan pembuatan sediaan mikroemulsi natrium diklofenak dalam basis gel HPMC 4000: mikroemulsi natrium diklofenak 5% ditimbang sesuai dengan kebutuhan untuk membentuk sediaan dengan konsentrasi natrium diklofenak 1%, kemudian dimasukkan ke dalam basis gel dan diaduk sampai homogen hingga terbentuk sediaan mikroemulsi natrium diklofenak dalam basis gel HPMC 4000 dengan konsentrasi 1%.

Pembuatan Sediaan Emulsi dalam Basis Gel HPMC 4000. Sediaan emulsi dalam basis gel HPMC 4000 dibuat dalam konsentrasi natrium diklofenak sebesar 1%. Tahapan pembuatan sediaan emulsi natrium diklofenak dalam basis gel HPMC 4000: emulsi natrium diklofenak 5% ditimbang sesuai dengan kebutuhan untuk membentuk sediaan dengan konsentrasi natrium diklofenak 1%, kemudian dimasukkan ke dalam basis gel dan diaduk sampai homogen hingga terbentuk sediaan emulsi natrium diklofenak dalam basis gel HPMC 4000 dengan konsentrasi 1%.

Penentuan Tiga Panjang Gelombang Analitik. Penentuan tiga panjang gelombang analitik dimulai dengan menentukan λ maksimum, yaitu panjang gelombang dimana serapan natrium diklofenak terbesar. Dua panjang gelombang yang lain minimal berjarak 10 nm dari panjang gelombang maksimum (λ_2), dicari serapan natrium diklofenak yang besar dengan serapan matriks terkecil (Mulja dan Syahrani, 1990).

Pembuatan Kurva Baku. Tiga panjang gelombang analitik yang telah didapatkan digunakan untuk mengukur serapan seluruh larutan baku kerja, kemudian nilai serapan yang dikoreksi (ΔA) ditentukan. Kadar natrium diklofenak untuk kurva baku adalah 0,515; 5,150; 10,300; 20,600; dan 30,900 ppm. Selanjutnya dibuat kurva antara kadar larutan baku terhadap nilai serapan (ΔA). Dari kurva tersebut akan diperoleh persamaan kurva baku yang merupakan

hubungan antara serapan dengan kadar yang berupa garis lurus dan digunakan untuk menentukan kadar natrium diklofenak dalam sampel. Persamaan kurva baku tersebut berupa persamaan regresi linier $y = bx + a$ (konsentrasi sebagai absis dan serapan sebagai ordinat). Dikatakan linier bila nilai r yang didapat lebih besar daripada r tabel.

Uji Homogenitas dan Reproduksi Kadar Natrium Diklofenak dalam Sediaan. Sebanyak 0,250 gram sediaan diambil dari tiga titik yang berbeda dari masing-masing formula sebagai satu cuplikan, kemudian ditambahkan 0,5 mL etanol 96%, kemudian distirer dengan kecepatan 100 rpm selama 5 menit. Selanjutnya ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sampai 25,0 mL dalam labu ukur, kemudian dikocok sampai larut dan homogen, selanjutnya disaring dengan kertas saring *Whatman 42*, saringan pertama dibuang. Hasil saringan diambil sebanyak 1,0 mL dan dimasukkan labu ukur 10,0 mL dan ditambah dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sampai tepat tanda lalu dikocok sampai larut dan homogen. Larutan kemudian disaring dengan membran *Millipore 0,45 μm , kemudian diamati absorbansinya pada 3 panjang gelombang terpilih. Blanko yang digunakan adalah larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$. Nilai serapan (ΔA) yang didapat dimasukkan ke persamaan regresi kurva baku natrium diklofenak sehingga diperoleh konsentrasi natrium diklofenak dan dihitung %KV. Persen KV konsentrasi natrium diklofenak yang diperoleh dari konsentrasi rata-rata antar cuplikan dalam satu sediaan gel natrium diklofenak menunjukkan homogenitas sediaan. Harga %KV konsentrasi natrium diklofenak yang diperoleh dari rata-rata konsentrasi antar replikasi sediaan menunjukkan reproduksibilitas sediaan.*

Karakterisasi Sediaan. (1) Pemeriksaan Organoleptis. Pemeriksaan organoleptis dilakukan secara visual meliputi pemeriksaan warna, bau, konsistensi dan dianalisis secara deskriptif., (2) Pengukuran Ph. Harga pH diukur dengan pH-meter untuk melihat apakah sediaan memenuhi rentang pH kulit (4-6,8). Nilai pH diperoleh dengan menghitung rata-rata dan harga SD antar cuplikan dalam satu sediaan gel natrium diklofenak, (3). Pengukuran diameter penyebaran pada beban nol. Untuk mengetahui diameter penyebaran sediaan pada beban nol dilakukan dengan cara melihat diameter sediaan yang dicapai sediaan pada pemberian beban kaca yang dianggap sebagai beban setelah 1 menit dan dibandingkan dengan diameter penyebaran sediaan mikroemulsi dengan emulsi. Tiga replikasi sediaan dihitung harga rata-rata dan SD diameter penyebaran tersebut. Bgarnya diameter penyebaran pada beban nol berhubungan dengan viskositas sediaan., (4) Penentuan ukuran droplet dan zeta potensial. Pengukuran distribusi, ukuran droplet rata-rata, dan zeta potensial mikroemulsi dilakukan dengan alat *Delsa™ Nano Submicron Particle Size and Zeta Potential Dynamic Light Scattering*. Pengukuran droplet untuk emulsi dilakukan dengan mikroskop cahaya menggunakan cara menghitung satu persatu ukuran droplet untuk 300 droplet kemudian dilakukan perhitungan rata-rata ukuran droplet., (5). Pengukuran konduktivitas.

Pengukuran sifat konduktivitas dilakukan dengan menggunakan alat konduktometer.

Nilai pH dan diameter penyebaran pada beban nol dianalisis secara statistik dengan metode *independent sample t-test* untuk melihat ada tidaknya perbedaan bermakna antar sediaan dengan membandingkan t hitung dengan t tabel. Jika t hitung $>$ t tabel, maka terdapat perbedaan bermakna antar sediaan.

Penentuan Laju Pelepasan Natrium Diklofenak dari Sediaan Gel HPMC 4000. Uji pelepasan dilakukan menggunakan rangkaian alat uji disolusi *Erweka Dissolution Tester Type DT 820* yang dilengkapi dengan sel difusi serta pengaduk berbentuk *paddle*. Sel difusi yang telah disiapkan dimasukkan ke dalam bejana pada tabung uji disolusi yang berisi larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$. Suhu percobaan diatur $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$. *Paddle* diputar dengan kecepatan 100 rpm dan segera dilakukan *sampling* dalam jumlah yang sesuai untuk dicatat sebagai waktu ke nol. *Sampling* dilakukan pada menit ke 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 450, 480 dalam jumlah 5,0 ml. Setiap *sampling*, dilakukan penggantian dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dengan volume yang sama. Diamati absorbansi cuplikan dengan spektrofotometer UV-Vis pada 3 panjang gelombang analitik (261, 276, dan 291 nm). Konsentrasi natrium diklofenak dalam cuplikan dihitung menggunakan persamaan regresi kurva baku natrium diklofenak dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$.

Dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang lepas per satuan luas membran ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu ($\sqrt{\text{menit}}$) dari tiap formula sediaan uji. Profil pelepasan diklofenak pada suhu $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ merupakan kurva hubungan antara jumlah diklofenak yang terlepas vs akar waktu. Dari gambar profil pelepasan natrium diklofenak yang dihasilkan, ditentukan persamaan regresinya. Berdasarkan persamaan Higuchi, slope dari persamaan regresi tersebut merupakan kecepatan (fluks) natrium diklofenak yang lepas dari basis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan organoleptis mikroemulsi diperoleh bentuk sediaan, cairan kental jernih, berwarna kuning dan tidak berbau (Tabel 4). Menurut Santos et al., ciri-ciri dari mikroemulsi adalah transparan dan konsistensinya seperti larutan. Pada pemeriksaan ukuran droplet didapatkan hasil 102,17 nm yang sesuai dengan pustaka yaitu 0,1-1,0 μm (Harwansh et al., 2010). Untuk mikroemulsi tanpa bahan obat, didapatkan ukuran sebesar 621,94 nm. Hasil dapat disebabkan oleh deposisi obat pada permukaan mikroemulsi, sehingga mengurangi mobilitas surfaktan (Kantarci et al., 2007). Ketika droplet-droplet bertumbukan, tidak terjadi penggabungan antar droplet. Selanjutnya pada pemeriksaan konduktivitas dengan konduktometer didapatkan hasil rata-rata 3 kali replikasi $0,40 \pm 0,04$ μs . Data konduktometer menunjukkan bahwa nilai konduktivitas mikroemulsi kecil atau mendekati nol, sehingga dapat dikatakan bahwa mikroemulsi yang

dibuat merupakan mikroemulsi w/o. Untuk nilai zeta potensial, didapatkan hasil nilai zeta potensial mikroemulsi tanpa bahan obat sebesar 1,09 mV sementara untuk mikroemulsi dengan bahan obat sebesar -1,07 mV. Hal ini menunjukkan bahwa bahan obat memberikan pengaruh pada zeta potensial sistem dan dapat menyebabkan sistem menjadi tidak stabil.

Sebelum membuat formula II, terlebih dulu dibuat sistem emulsi yang mengandung natrium diklofenak sebesar 5%. Sistem emulsi yang terbentuk sangat tidak stabil dan pecah pada 20 menit setelah pembuatan. Oleh karena itu, sesaat setelah dibuat, sistem emulsi segera dimasukkan pada basis gel dan dilakukan uji karakteristik dan homogenitas. Sediaan emulsi yang terbentuk pun hanya stabil selama 1 jam, sehingga uji karakteristik dan homogenitas segera dilakukan setelah sistem emulsi dimasukkan dalam gel. Uji karakteristik meliputi organoleptis, ukuran partikel dan distribusinya serta konduktivitas. Pada pemeriksaan organoleptis emulsi yang dibuat memiliki bentuk cairan keruh berwarna putih dan tidak berbau (Tabel 5), sesuai dengan literatur yang mengatakan bahwa emulsi memiliki penampakan yang keruh. Pada pemeriksaan konduktivitas didapatkan hasil $0,92 \pm 0,0153$ yang masih mendekati konduktivitas minyak namun lebih besar dari konduktivitas mikroemulsi. Hal ini disebabkan sistem yang terbentuk berbeda (mikroemulsi lebih kuat menahan fase dalam yaitu air dibanding emulsi) sehingga kemampuan menghantarkan listriknya pun berbeda. Pengukuran droplet fase dalam sistem emulsi, dilakukan dengan mikroskop cahaya menggunakan pewarnaan metilen blue untuk mewarnai fase dalam. Ukuran droplet fase dalam emulsi sebesar $1,04 \mu\text{m}$ (10 kali lebih besar dibanding ukuran droplet fase dalam mikroemulsi) dan $0,70 \mu\text{m}$ untuk emulsi tanpa bahan obat. Hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi natrium diklofenak dan sediaan emulsi natrium diklofenak dalam gel HPMC 4000 adalah homogen dan reproduksibel sebab kedua sediaan mempunyai nilai %KV homogenitas dan reproduksibilitas <6% (Tabel 6) (Dep Kes, 1995).

Uji karakteristik sediaan mikroemulsi dan emulsi dalam gel HPMC 4000 pada penelitian ini meliputi uji organoleptis, pH, dan pengukuran diameter penyebaran pada beban nol. Pada pemeriksaan organoleptis didapatkan hasil bahwa formula I konsistensinya lebih kental dibanding formula II.

Pada pengukuran pH sediaan didapatkan hasil bahwa pH rata-rata sediaan gel diklofenak yang dibuat untuk formula I adalah $6,59 \pm 0,006$ dan untuk formula II adalah $6,55 \pm 0,047$ (Tabel 7). Dari hasil uji statistik *independent t test* pada derajat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$), diperoleh hasil t hitung ($1,213$) < daripada t tabel ($2,776$), hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antar formula, sehingga dapat disimpulkan bahwa adanya perbedaan sistem tidak berpengaruh pada pH sediaan.

Pengukuran diameter penyebaran beban nol dilakukan untuk mengetahui kemudahan suatu sediaan untuk diaplikasikan. Hal ini berkaitan dengan akseptabilitas sediaan. Pada uji daya sebar, diperoleh

hasil yaitu formula I diameter sebarinya lebih kecil dibandingkan formula II yang berarti formula I lebih sulit mengalir jika dibandingkan formula II (Tabel 8). Dari hasil uji statistik menggunakan *independent sample t-test* pada derajat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) diketahui bahwa harga t hitung $|-39,250| > t$ tabel ($2,776$), hasil tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antar formula. Disimpulkan bahwa perbedaan sistem mempengaruhi lebar diameter penyebaran sediaan.

Setelah dilakukan uji karakteristik sediaan, dilakukan uji pelepasan natrium diklofenak dari sediaan untuk mengetahui kemudahan bahan obat lepas dari basis. Namun karena sistem emulsi tidak stabil maka hasil pelepasannya tidak dibandingkan dengan pelepasan sediaan mikroemulsi natrium diklofenak dalam basis gel.

Persamaan regresi yang diperoleh dari kurva baku adalah $y = 0,0092x - 1,3174 \cdot 10^{-4}$ dan koefisien korelasi (r) = 0,9999. Nilai r hitung lebih besar dari r tabel ($0,632$) dengan derajat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang linier antara kadar dengan absorban, sehingga dapat digunakan sebagai kurva baku. Pelepasan sediaan mikroemulsi tidak dibandingkan dengan pelepasan sediaan emulsi, disebabkan sistem emulsi yang tidak stabil. Kurva pelepasan natrium diklofenak dari sediaan mikroemulsi dalam gel HPMC 4000 dapat dilihat pada Gambar 1. Nilai fluks rata-rata sediaan mikroemulsi natrium diklofenak dalam basis gel adalah $48,44 \pm 0,52 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\sqrt{\text{menit}}$ (Tabel 9). Jika dilihat kurva profil hubungan antara fluks terhadap waktu (Gambar 2) dapat menunjukkan sediaan mikroemulsi dalam basis gel memberikan kurva pelepasan diperpanjang sehingga dimungkinkan sistem mikroemulsi untuk digunakan sebagai sediaan *sustained release* (Nguyen et al., 2003). Meskipun pada kurva profil hubungan antara fluks terhadap waktu grafiknya belum terlihat mendarat, namun kecenderungan grafiknya pada jam-jam terakhir sudah mengarah membentuk garis landai (mengarah membentuk garis mendarat) yang berarti fluks pelepasan pada jam-jam terakhir mulai konstan.

Kesimpulan. Sediaan sistem mikroemulsi natrium diklofenak (surfaktan Span 80-Tween 80:kosurfaktan etanol = 6:1) dalam basis gel HPMC 4000 memiliki karakter (organoleptis dan daya sebar) yang lebih baik dibandingkan sediaan sistem emulsi natrium diklofenak dalam basis gel HPMC 4000, sedangkan dari segi pH, kedua sediaan tidak memberikan perbedaan bermakna. Selain itu, sediaan mikroemulsi terbukti lebih stabil dibandingkan sediaan emulsi secara termodinamika. Berdasarkan uji pelepasan yang telah dilakukan dan profil laju pelepasannya, dapat disimpulkan bahwa sediaan sistem mikroemulsi natrium diklofenak (surfaktan Span 80-Tween 80:kosurfaktan etanol = 6:1) dalam basis gel HPMC 4000 dapat digunakan sebagai sediaan *sustained release*.

Ucapan Terima Kasih. Terima kasih kepada *projent grand* Fakultas Farmasi Unair atas bantuan dana penelitian. Terima kasih kepada PT Kimia Farma atas bantuan bahan obat natrium diklofenak dan baku pembandingan natrium diklofenak. Terima kasih kepada

PT Widatra Bhakti atas bantuan pemberian aquademineralisata dan PT Tri Tunggal atas bantuan Tween 80 dan Span 80.

Tabel 1. Formula mikroemulsi

No	Bahan	Fungsi	Konsentrasi dalam formula (%)*
1	Natrium diklofenak	Bahan aktif	5
2	Minyak kedelai	Fase minyak	33,74
3	Span 80	Surfaktan	38,00
4	Tween 80	Surfaktan	12,83
5	Etanol	Kosurfaktan	8,47
6	Aquademineralisata	Fase air	1,95

Ket.: * formula dibuat sebanyak 20 g
Perbandingan surfaktan dan kosurfaktan = 6:1

Tabel 2. Formula emulsi

No.	Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%)
1.	Natrium diklofenak	Bahan aktif	5
2.	Minyak kedelai	Fase minyak	64,41
3.	Span 80	Surfaktan	7,70
4.	Tween 80	Surfaktan	2,86
5.	Aquademineralisata	Fase air	20,03

Tabel 3. Komponen penyusun gel

No	Bahan	Fungsi	Konsentrasi
1.	HPMC 4000	<i>Gelling agent</i>	1,5%
2.	Gliserin	Humektan	5%
3.	Aquademineralisata	Solven	Ad 20 gram

Tabel 4. Hasil pemeriksaan kualitatif sistem mikroemulsi

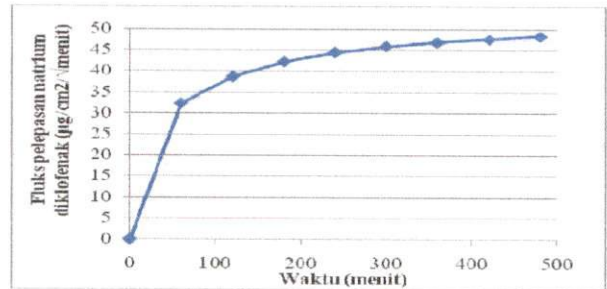
Pemeriksaan	Hasil pengamatan Sistem tanpa BO	Hasil Pengamatan Sistem dengan BO	Data Pustaka
Organoleptis:			
- Bentuk	Cairan jernih kental	Cairan jernih kental	Transparan/ jernih, dan konsistensinya seperti larutan (Santos et al.,2008) < 1.0µm
- Warna	Kuning	Kuning	
- Bau	Tidak berbau	Tidak berbau	
Evaluasi ukuran partikel	473,4-3047,8 nm Diameter panjang rata-rata: 621,94 µm	84,80-521,7 nm Diameter panjang rata-rata: 102,17 nm.	
Zeta potensial	1,04 mV	-1,07 mV	
Viskositas	0,8878 suhu 25,0°C	0,8858 suhu 25,1°C	
Konduktivitas		Rata-rata konduktivitas dengan replikasi tiga kali: 0,40 ± 0,04 µs	

Tabel 5. Hasil pemeriksaan kualitatif sistem emulsi

Pemeriksaan	Sistem emulsi tanpa BO	Sistem Emulsi dengan BO	Data Pustaka
Organoleptis :			
- Bentuk	Cairan keruh putih	Cairan keruh putih	Keruh (Santos et al., 2008)
- Warna	putih	putih	
- Bau	Tidak berbau	Tidak berbau	
Evaluasi ukuran droplet	0,24 – 1,90µm Diameter panjang rata-rata: 0,70 µm	0,48 – 2,99µm Diameter panjang rata-rata: 1,04 µm	1 – 10 µm (Ansel, 1989)
Konduktivitas		Rata-rata konduktivitas dengan replikasi tiga kali:	



Gambar 1. Kurva hubungan antara jumlah natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) pada mikroemulsi dalam basis gel yang terlepas vs akar waktu ($\sqrt{\text{menit}}$) (data merupakan rerata 3 kali replikasi)



Gambar 2. Kurva profil hubungan antara fluks pelepasan sediaan mikroemulsi natrium diklofenak dalam basis gel vs waktu

0,92 ± 0,015 µs

Tabel 6. Hasil pengukuran homogenitas sediaan natrium diklofenak dalam basis gel HPMC 4000

Formula	Kadar Seharusnya (ppm)	% Recovery	Rata-rata ± SD (%)	% KV	%KV Reprodusibilitas
R1	T1	9,780644	97,3392	97,86 ± 0,9101	0,92
	T2	9,94299	98,9155		
	T3	9,780644	97,3392		
I R2	T1	9,293605	92,8618	95,65 ± 4,8655	4,05
	T2	9,293605	92,8247		
	T3	10,15945	101,2705		
R3	T1	10,86295	108,3694	103,44 ± 4,3384	4,19
	T2	10,05122	100,1916		
	T3	10,21357	101,7693		
R1	T1	9,5642	95,1092	93,93 ± 1,0492	1,11
	T2	9,3477	93,1048		
	T3	9,4018	93,5692		
II R2	T1	8,8607	87,4179	89,66 ± 2,0047	2,52
	T2	9,1854	90,2651		
	T3	9,3477	91,2863		
R3	T1	8,8607	87,1085	90,33 ± 2,7973	3,10
	T2	9,4560	91,6985		
	T3	9,2395	92,1737		

Keterangan: R1 = replikasi 1 T1 = cuplikan 1
 R2 = replikasi 2 T2 = cuplikan 2
 R3 = replikasi 3 T3 = cuplikan 3

Formula I = sediaan mikroemulsi natrium diklofenak 1% dalam basis gel HPMC 4000

Formula II= sediaan emulsi natrium diklofenak 1% dalam basis gel HPMC 4000

Tabel 7. Hasil rata-rata pH sediaan natrium diklofenak dalam basis gel HPMC 4000

FORMULA	pH	Rata-Rata ± SD
Sediaan mikroemulsi natrium diklofenak 1% dalam basis gel HPMC 4000	Replikasi 1	6,59
	Replikasi 2	6,58
	Replikasi 3	6,59
Sediaan emulsi natrium diklofenak 1% dalam basis gel HPMC 4000	Replikasi 1	6,57
	Replikasi 2	6,59
	Replikasi 3	6,50

Tabel 8. Hasil pengukuran diameter penyebaran sediaan natrium diklofenak dalam basis gel HPMC 4000

FORMULA	Diameter Penyebaran (cm)	Rata-Rata ± SD
Sediaan mikroemulsi natrium diklofenak 1% dalam basis gel HPMC 4000	Replikasi 1	7,6
	Replikasi 2	7,5
	Replikasi 3	7,4
Sediaan emulsi natrium diklofenak 1% dalam basis gel HPMC 4000	Replikasi 1	12,9
	Replikasi 2	12,5
	Replikasi 3	12,8

Tabel 9. Harga fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) natrium diklofenak pada sediaan mikroemulsi dalam basis gel HPMC 4000

Replikasi	Fluks natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)
1	48,4716
2	48,9492
3	47,9033
Rerata ± SD	48,4414 ± 0,5236
% KV	1,08

DAFTAR PUSTAKA

- Budavari S, 1996. *The Merck Index 13th Edition*. New Jersey, USA : Merck & Co. Inc p. 3106
- Departemen Kesehatan RI, 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Jakarta: Departemen Kesehatan RI, 7-8, 63, 687, 1030, 1037
- Harwansh RK, Rahman A, Dangi JS, 2010. Microemulsion System for Transdermal Delivery of Diclofenac Sodium for Bioavailability Enhancement. *Journal of Pharmacy Research*. No.9, Vol 3, hal 2182-2185
- Kantarci G, Ozguney I, Karasulu HY, Arzik S, Guneri T, 2007. Comparison of Different Water/Oil Microemulsions Containing Diclofenac Sodium: Preparation, Characterization, Release Rate, and Skin Irritation Studies. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech* 2007; 8 (4) Article 91. p E1-E7
- Katzung BG, 2006. *Basic and Clinical Pharmacology* 9th Ed, London: Prentice- Hall International Inc., p. 819
- Kreilgaard M, 2002. Influence of Microemulsions on Cutaneous Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. No 54, Vol 1, hal 77- 98
- Nguyen PL, Honeywell SA, Bouwstra JA, 2003. Skin Penetration and Mechanisms of Action in the Delivery of the D₂-Agonist Rotigotine from Surfactant-Based Elastic Vesicle Formulations. *Pharmaceutical Research*, Vol. 20, No. 10, p. 1622.
- Page C, 2002. *Integrated Pharmacology*, 2nd ed. China: Mosby International, Ltd
- Ramadani A, 2011. Karakterisasi Sediaan dan Uji Pelepasan Natrium Diklofenak dengan Sistem Mikroemulsi W/O dari Basis Gel Carbomer 940. Surabaya: *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, hal 41-42
- Santos AC, Hadgraft WJ, Lane ME, 2008. Application of Microemulsions in Dermal and Transdermal Drug Delivery. *Skin Pharmacology and Physiology* 2008; 21: 246-259
- Sweetman SC, 2009. *Martindale, The Complete Drug Reference*. Ed 36th, Volume I. London: Pharmaceutical Press, p 44, 96
- Tjay TH, Rahardja K, 2007. Analgetika anti radang dan obat-obat rematik. In : Tjay, T.H., Rahardja K.,(eds). *Obat-obat penting*, Ed. 6th, Jakarta: PT Elex Media Komputindo, hal. 313-318