

Variasi Surfaktan Tween dan Kosurfaktan Propilen Glikol Pada Formulasi Mikroemulsi Topikal Terhadap Penetrasi Ibuprofen

Sri Fitrianiingsih¹, Gunawan Pamudji Widodo^{2*}, Dian Marlina²

¹Program Studi Farmasi, Institut Teknologi Kesehatan Cendekia Utama, Kudus, Indonesia

²Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta, Mojosongo, Surakarta, Indonesia

*Corresponding author: gunawanpamudji@yahoo.com

Diterima: 23 Juli 2022

Direvisi: 23 Oktober 2022

Disetujui: 30 November 2022

Copyright © 2022 Universitas Pakuan



FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License

ABSTRAK

Ibuprofen merupakan derivat dari asam propionat golongan obat antiinflamasi non steroid (AINS). Ibuprofen mempunyai efek samping pada saluran gastrointestinal. Sehingga pemakaian topikal dapat menjadi solusi untuk mengurangi efek samping pemakaian oral karena pelepasan obat topikal melalui stratum korneum yang menjadikannya selektif pada tempat tertentu. Sediaan yang dipilih adalah mikroemulsi topikal karena lebih stabil secara termodinamika dan tidak mempunyai efek pada gastrointestinal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbandingan konsentrasi surfaktan berbagai rasio tween 20:tween 80 dan kosurfaktan propilen glikol terhadap laju penetrasi ibuprofen melintasi membran dan untuk mengetahui karakteristik fisik mikroemulsi topikal. Pemilihan surfaktan tween dan kosurfaktan propilen glikol karena mempunyai kestabilan yang tinggi secara fisik. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yaitu dengan membuat empat formulasi dengan berbagai rasio perbandingan surfaktan dan kosurfaktan dengan selisih 2,5% pada setiap formulasi mikroemulsi topikal ibuprofen dengan konsentrasi ibuprofen 5% menggunakan variasi surfaktan tween 20 dan tween 80, kosurfaktan propilen glikol dengan fase minyak jantan hitam. Evaluasi sediaan dengan uji organoleptik, uji pH sediaan, pemeriksaan jenis emulsi, pengukuran ukuran partikel, uji pelepasan mikroemulsi secara *in vitro* menggunakan metode difusi Franz. Hasil menunjukkan bahwa perbandingan konsentrasi surfaktan tween 20:tween 80 dan kosurfaktan propilen glikol dapat berpengaruh pada ukuran partikel, pH dan kecepatan penetrasi (fluks) pada difusi Franz. Hasil pada penelitian menunjukkan bahwa pada F1 menggunakan surfaktan tween 20:tween 80 dengan konsentrasi 71,6% (6:4) mempunyai ukuran partikel terkecil yaitu 11,5 nm dan nilai fluks terbesar adalah 128,45 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$. Kesimpulan variasi konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan dapat mempengaruhi pH sediaan, ukuran partikel, kecepatan penetrasi (fluks). Hasil yang didapatkan persen kumulatif dan kecepatan penetrasi semua formula mempunyai perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Kata kunci: difusi Franz; fluks; ibuprofen; mikroemulsi topikal

Variations of Tween Surfactant and Propylene Glycol Cosurfactant in Topical Microemulsion Formulation on The Penetration of Ibuprofen

ABSTRACT

Ibuprofen is a derivative of propionic acid, a class of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Ibuprofen has side effects on the gastrointestinal tract. So that topical use can be a solution to reduce the side effects of oral use because of the release of topical drugs through the stratum corneum which makes it selective in certain places. The preparation chosen was a topical microemulsion because it is more thermodynamically stable and has no effect on the gastrointestinal tract. This study aims to determine the effect of the ratio of surfactant concentrations of various ratios of tween 20:tween 80 and cosurfactant propylene glycol to the penetration rate of ibuprofen across the membrane and to determine the physical characteristics of topical microemulsions. Selection of tween surfactant and propylene glycol cosurfactant because it has high physical stability. This research is an experimental study, namely by making four formulations with various ratios of surfactant and cosurfactant with a difference of 2.5% in each formulation of topical ibuprofen microemulsion with a concentration of 5% ibuprofen using variations of surfactant tween 20 and tween 80, cosurfactant propylene glycol with black cumin oil phase. Evaluation of the preparation by organoleptic test, pH test of the preparation, examination of the type of emulsion, particle size measurement, microemulsion release test in vitro using the Franz diffusion method. The results show that the concentration ratio of surfactant tween 20:tween 80 and cosurfactant propylene glycol can affect particle size, pH and penetration velocity (flux) in Franz diffusion. The results of the study showed that in F1 using surfactant tween 20:tween 80 with a concentration of 71.6% (6:4) had the smallest particle size of 11.5 nm and the largest flux value was 128.45 g.cm⁻².H⁻¹. In conclusion, variations in surfactant and cosurfactant concentrations can affect the pH of the preparation, particle size, penetration speed (flux). The results obtained that the cumulative percent and penetration speed of all formulas had significant differences (p<0.05).

Keywords: *Franz diffusion; flux; ibuprofen; topical microemulsion*

PENDAHULUAN

Analgetik yaitu senyawa dalam dosis terapi tanpa mengakibatkan kehilangan kesadaran dapat membantu atau mengurangi rasa sakit. Golongan obat analgetik dikelompokkan pada kemampuan aktivitas kerja, mekanisme aksi serta akibat pemberian obat. Obat analgetik ringan (analgetik-antipiretik, analgetik anti-inflamasi) dan analgetik kuat (analgetik narkotik). Ibuprofen merupakan derivat dari asam propionat termasuk pada golongan obat analgetik antiinflamasi *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) (Yanuar dkk., 2010). Ibuprofen bekerja dengan menghilangkan tanda-tanda gejala sakit dan menghilangkan rasa nyeri ringan sampai sedang dan digunakan dalam kondisi nyeri yang disertai peradangan kronis dan akut yang sering digunakan secara oral (Anny et al., 2012). Dalam masyarakat

luas ibuprofen digunakan untuk nyeri gigi, radang sendi, menopause primer, terutama dalam kasus peradangan dan demam (Alsaad et al., 2019). Ibuprofen merupakan bahan aktif yang mempunyai titik leleh rendah yaitu 75-78°C. Pada kenyataannya ibuprofen belum mencukupi syarat untuk dilakukan cetak langsung dikarenakan sifat alir dan kompaktilitas yang tidak baik (Ambari dkk., 2019). Klasifikasi biofarmasetik (*Biopharmaceutic Classification System* = BCS) ibuprofen termasuk pada klasifikasi BCS kelas II yang mempunyai kelarutan rendah pada pH 1,2 dan 4,5 dan kelarutan tinggi pada pH 6,8 (Álvarez et al., 2011).

Saat ini ibuprofen paling sering diberikan melalui jalur oral pada bentuk sediaan tablet, kapsul, suspensi dan bentuk sediaan larutan yang lain. Akan tetapi kelarutan ibuprofen yang buruk menyebabkan

bioavailabilitas yang buruk. Ibuprofen mempunyai efek samping yang terjadi pada saluran gastrointestinal adalah gastritis, dispepsia, nyeri epigastrium, tukak lambung atau pendarahan lambung (Irvine *et al.*, 2018).

Pemakaian topikal dapat menjadi solusi dan mengurangi efek samping pemakaian oral, karena pemakaian topikal merupakan pemberian obat melalui kulit yang mempunyai banyak keuntungan yaitu mudah diaplikasikan, menghindari metabolisme jalur pertama, menghindari resiko pengosongan lambung, area aplikasi luas dan selektif pada lokasi tertentu (Asija *et al.*, 2015). Sediaan topikal yang mempunyai stabilitas fisik dan penetrasi kulit yang baik salah satunya adalah mikroemulsi.

Mikroemulsi merupakan satu diantara beberapa metode teknologi yang potensial untuk meningkatkan kelarutan obat yang hidrofobik. Mikroemulsi lebih stabil secara termodinamika yang dapat memperlama umur simpan dibandingkan dengan emulsi (Das *et al.*, 2020). Emulsi tidak stabil pada penyimpanan waktu tertentu dan dapat mempengaruhi kualitas sediaan. Sehingga emulsi dikembangkan dengan modifikasi ukuran partikel menjadi mikroemulsi yang terbentuk dari fase minyak dan konsentrasi yang sesuai dari surfaktan dengan kombinasi kosurfaktan dan juga fase air (Djekic *et al.*, 2012).

Fase minyak untuk pembuatan mikroemulsi merupakan komponen yang penting, biasanya berasal dari minyak nabati seperti minyak jintan hitam. Penelitian Priani, Kurniati, Mulqie dan Mulyanti (2014) mengemukakan bahwa formulasi dengan minyak jintan hitam 5% mempunyai karakteristik mikroemulsi yang paling baik dan minyak jintan hitam mempunyai aktivitas antibakteri pada konsentrasi 0,5%. Minyak jintan hitam 5% v/v menunjukkan peningkatan tertinggi dalam permeasi dengan meningkatkan difusi obat melalui stratum korneum (Amin *et al.*, 2010).

Surfaktan berperan untuk menurunkan tegangan antar muka dan dapat memudahkan

sistem dispersi dalam pembuatan mikroemulsi. Surfaktan yang cocok digunakan sebagai pembentuk mikroemulsi yaitu mempunyai HLB yang tinggi yaitu $HLB > 12$. Surfaktan (Mulyana, 2016) yang sering digunakan untuk mikroemulsi adalah polisorbit (Tween 20 dan Tween 80), lesitin, densil poliglukosida (Labrafil). (Lakshmi *et al.*, 2013). Surfaktan nonionik sering diaplikasikan dalam pembuatan sistem mikroemulsi sebagai upaya untuk menghindari pengaruh muatan yang dapat merusak stabilitas sistem mikroemulsi. Penelitian telah dilakukan menggunakan surfaktan nonionik seperti tween dan span untuk pembentukan mikroemulsi karena toksisitas yang relatif rendah dan dapat meningkatkan absorpsi yang lebih baik (Kang & Jeong, 2014).

Surfaktan tunggal saja tidak mampu mengurangi tegangan antar muka yang terbentuk dari mikroemulsi, sehingga dibutuhkan kosurfaktan yang dapat membantu meningkatkan fluiditas antar muka (Lakshmi *et al.*, 2013). Kosurfaktan golongan alkohol rantai pendek yang paling sering digunakan dan dibutuhkan sebagai penstabil misel yang terbentuk (Hendradi & Yuwono, 2016). Konsentrasi 1-10% propilen glikol berperan sebagai kosolven pada penggunaan sediaan luar. Propilen glikol digunakan karena mempunyai gugus hidrofilik dan hidrofobik yang dapat menurunkan gaya tarik intermolekul dari air sehingga dapat melarutkan bahan aktif yang mempunyai sifat tidak larut dalam air, propilen glikol dipilih karena tidak mempunyai ketoksikan yang tinggi (Mulyana, 2016).

Untuk meningkatkan penetrasi mikroemulsi dapat dilakukan dengan penambahan *chemical enhancers* yaitu senyawa kimia yang dapat menaikkan kemampuan meloloskan partikel dengan penembusan kulit melalui perubahan terhadap sifat fisika kimia struktur kulit khususnya stratum korneum. Sehingga stratum korneum mengalami penurunan pertahanan di kulit. Senyawa yang dapat dijadikan sebagai penambahan *chemical enhancers* diantaranya

aseton, *demethyl acetamide*, *dimethyl formamid*, *dimethyl sulfoxide* (DMSO), etanol, asam oleat, polyethylen glycol, propilen glikol dan sodium lauryl sulfate (Herdwiani, 2020).

Karena ibuprofen mempunyai kelarutan yang tidak larut air, termasuk BCS kelas II golongan NSAID turunan dari asam propionat dan berdasarkan latar belakang tersebut maka dilakukan formulasi mikroemulsi dari bahan aktif ibuprofen dengan berbagai konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan untuk membuat sediaan mikroemulsi yang stabil dan dapat meningkatkan permeasi mikroemulsi.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan antara lain alat-alat gelas (Pyrex), timbangan (RADWAG AS 220.R2), particle size analyzer (HORIBA SZ-100), spektrofotometri UV-VIS (BK-D560), *ultrasonicator* (DSA 100-SK₁-2,8L), alat difusi Franz, membran selofan (Ward's Science), *magnetic stirrer* (18-One), pH meter (ATC), oven (Mettler), kulkas (Panasonic).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Ibuprofen yang diperoleh dari PT. Erela Semarang, minyak jintan hitam (Amazing Herb; Atlanta; USA), tween 20 (teknis), tween 80 (teknis), propilen glikol (teknis), kalium dihidrogenfosfat (Merck KGaA, Darmstadt, Germany), NaCl, aquadest yang diperoleh dari pemasok lokal (Bratachem sub Branch Kudus).

Pembuatan Sistem Mikroemulsi Topikal Ibuprofen

Mikroemulsi terbentuk dari 4 komponen yaitu fase minyak, fase air, surfaktan dan kosurfaktan. Komponen tersebut dibuat menjadi 2 yaitu fase air dan fase minyak. Fase air dibuat dengan mencampurkan surfaktan tween 20 dan tween 80 menggunakan *ultrasonicator* dan diaduk dengan *stirrer* pada suhu 40°C pada kecepatan 750 rpm. Kemudian ibuprofen dicampurkan dengan propilen glikol kemudian perlahan ditambahkan minyak jintan hitam sedikit demi sedikit sambil diaduk dengan *stirrer* selanjutnya didispersikan ke dalam fase air dan diaduk konstan pada suhu 40°C hingga diperoleh sediaan yang jernih dan transparan yang disebut mikroemulsi. Formula dapat dilihat pada Tabel 1.

Uji Organoleptik

Pemeriksaan dilakukan pada mikroemulsi topikal ibuprofen berupa pengamatan menggunakan panca indera yang meliputi pengamatan bentuk, bau, warna, kejernihan dan homogenitas (Yati et al., 2017).

Uji pH Sediaan

Pengukuran pH mikroemulsi menggunakan pH meter untuk mengetahui pH dari mikroemulsi. Pemeriksaan tipe emulsi dilakukan dengan melarutkan mikroemulsi ke dalam air. Kemudian apabila emulsi tercampur dengan air secara sempurna, maka termasuk tipe emulsi minyak dalam air (o/w). Berbeda lagi apabila emulsi air dalam minyak (w/o) maka emulsi tidak bercampur dengan sempurna (Martin et al., 1993 dalam Subagia et al., 2019).

Tabel 1. Rancangan Formula Mikroemulsi Topikal Ibuprofen (b/v%)

Bahan	F1	F2	F3	F4	F5 (-)
Ibuprofen	5	5	5	5	-
Minyak jintan hitam	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Tween 20	43,0	48,4	53,3	57,7	44,5
Tween 80	28,6	20,7	13,3	6,4	29,6
Propilen glikol	2,5	5	7,5	10	-
Aquadest	13,5	13,5	13,5	13,5	18,5

Pemeriksaan Ukuran Partikel

Pengukuran ukuran partikel mikroemulsi menggunakan alat PSA dengan cara sebelum digunakan, alat PSA terlebih dahulu dipanaskan selama ± 20 menit. Kemudian, komputer yang terhubung dengan alat dinyalakan. Selanjutnya mulai dilakukan pengaturan pada alat, pertama kali digunakan cara otomatis dengan bentuk grafik distribusi *standard*. Larutan yang akan diuji di masukkan ke dalam cuvet bersih hingga terisi 2/3 cuvet. Cuvet yang berisi larutan di masukkan kedalam alat dan ditutup dengan sebuah sensor. Sebelum diukur, suhu dikondisikan terlebih dahulu pada 25°C dengan menekan menu “Temp Panel”. Standar mulai diukur dengan menekan menu “Auto1”. Secara otomatis alat akan mengukur besarnya ukuran partikel (Nuraeni dkk., 2013).

Uji Stabilitas Fisik

Mikroemulsi dilakukan uji kestabilan fisik dengan cara sediaan diletakkan dalam suhu rendah ($4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) dan suhu tinggi ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). Stabilitas fisik mikroemulsi melalui pemeriksaan organoleptik (pemisahan fase, perubahan warna). Periode pengujian stabilitas fisik yaitu 1 minggu, 1 bulan dan 3 bulan (Das et al., 2020). Pada pengujian stabilitas fisik mikroemulsi menggunakan metode *freeze-thaw* dilakukan 6 siklus, pada setiap siklus terdiri dari 48 jam penyimpanan dalam suhu 4°C dan 40°C (Pamudji et al., 2012).

Uji Penetrasi *In Vitro* Menggunakan Sel Difusi Franz

Membran yang digunakan adalah membran selofan atau membran sintetik, membran ini dibuat dari selulosa yang semipermeabel. Sebelum digunakan membran selofan direndam dengan dapar fosfat selama ± 12 jam yang bertujuan untuk mencegah

terbentuknya endapan di atas membran yang mengakibatkan penurunan nilai fluks. Pada saat membran dipasang dipastikan tidak ada udara yang terjebak di kompartemen reseptor, hal tersebut dapat menjadi penghalang obat yang terlepas untuk masuk ke dalam cairan reseptor atau dapar fosfat pH 7,4. Sebanyak 1 gram mikroemulsi diratakan di atas membran selofan kemudian alat dijalankan, dengan mempertahankan suhu pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Cairan kompartemen reseptor harus selalu diaduk menggunakan magnetic stirrer dengan kecepatan 500 rpm yang bertujuan untuk menghomogenkan bahan aktif yang terlepas ke cairan reseptor. Pengambilan sampel uji sebanyak 3 mL pada variasi waktu, 10, 30, 60, 90, 120, 180, 240 dan 300 menit. Setelah selesai pengambilan sampel dari kompartemen reseptor harus segera diganti kembali dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 yang baru. Kemudian cairan sampel yang diambil pada variasi waktu tertentu diamati absorbansinya pada spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum yang didapatkan yaitu 297 nm. Selanjutnya dihitung jumlah kumulatif ibuprofen terpenetrasi, persen penetrasi dan kecepatan penetrasi ibuprofen. Jumlah kumulatif zat aktif terpenetrasi per luas area dapat dilihat pada Persamaan (3).

Analisis Data

Hasil data yang didapatkan kemudian dianalisa untuk mengetahui variasi perbandingan surfaktan dan kosurfaktan dengan metode statistika uji *Kruskal wallis* dan *Post hoc Games howell* pada *software* SPSS versi 16.0 untuk mengetahui perbedaan antara sistem mikroemulsi dengan taraf kepercayaan 95%, hasil yang diperoleh $<0,05$ maka menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan.

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

$$\% \text{kumulatif} = \frac{Q \times A \times 100}{\text{kandungan zat aktif dalam sediaan}} \quad (2)$$

$$\text{Fluks (J)} = Q/T \text{ (jam)} \tag{3}$$

Keterangan:

- C_n : Konsentrasi terpenetrasi pada menit ke-x
- V : Volume sel difusi (20 ml)
- $\sum_{i=1}^{n-1} C$: Jumlah konsentrasi zat pada sampling sebelumnya
- S : Volume sampling (3 ml)
- A : Luas area membran 4,71 cm²
- Q : $\frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C.S}{A}$
- T : Waktu terpenetrasi

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Organoleptik

Uji organoleptik mikroemulsi topikal ibuprofen dilakukan dengan cara visual meliputi bau, warna, bentuk, kejernihan dan homogenitas. Uji ini bertujuan untuk mengetahui bahwa karakteristik fisik mikroemulsi topikal ibuprofen sesuai dengan kriteria yang diharapkan. Hasil uji organoleptik mikroemulsi topikal ibuprofen dapat dilihat pada Tabel 2.

Hasil uji organoleptik yang dilakukan 6 siklus yang terdiri dari 48 jam pada setiap siklus untuk mengetahui adanya perbedaan bentuk sediaan mikroemulsi. Didapatkan bahwa F1, F2, F3, F4 dan F5 mempunyai bentuk organoleptik yang sama yaitu tidak berbau tengik, berwarna kuning, bentuk cair, transparan, jernih dan homogen. Hal ini menunjukkan bahwa semua formula memenuhi kriteria mikroemulsi yang jernih dan transparan. Mikroemulsi menggunakan surfaktan dan kombinasi kosurfaktan selain itu juga mikroemulsi terdiri dari fase minyak dan fase air sehingga membuat sediaan stabil secara termodinamika (Kumar et al., 2019).

Pengujian pH

Pengujian pH sediaan mikroemulsi topikal ibuprofen dilakukan untuk mengetahui bahwa pH sediaan yang dibuat berada dalam kisaran pH kulit normal manusia yaitu antara pH 4,5-6 (Almekhlafi & Thabit, 2014). pH yang terlalu asam dapat mengiritasi kulit dan pH yang terlalu basa dapat menyebabkan kulit kering dan kasar. Hasil pengujian pH sediaan mikroemulsi topikal ibuprofen dapat dilihat pada Tabel 3.

Hasil pengukuran pH sediaan mikroemulsi topikal ibuprofen masuk pada rentang pH kulit normal. Formula mikroemulsi topikal ibuprofen berada pada pH 5,29-5,58 sesuai dengan spesifikasi yang telah diharapkan karena terdapat pada rentang pH kulit 4-5,6 (Ashara et al., 2014). Hasil uji semua formula adalah mempunyai nilai signifikansi 0,025 yang artinya ada perbedaan pada formula karena *p-value* <0,05. Selanjutnya dilakukan uji *Post hoc Games howell* untuk mengetahui perbedaan kelompok uji terhadap satu kelompok lainnya. Didapatkan hasil bahwa F1, F2, F3 dan F4 berbeda signifikan karena *p-value* <0,05 sedangkan F1 dan F5 tidak terdapat perbedaan karena *p-value* >0,05.

Tabel 2. Hasil Uji Organoleptik Mikroemulsi Topikal Ibuprofen

Formula	Hasil pemeriksaan				
	Bau	Warna	Bentuk	Kejernihan	Homogenitas
F1	Tidak berbau	Kuning	Cair, transparan	Jernih	Homogen
F2	Tidak berbau	Kuning	Cair, transparan	Jernih	Homogen
F3	Tidak berbau	Kuning	Cair, transparan	Jernih	Homogen
F4	Tidak berbau	Kuning	Cair, transparan	Jernih	Homogen
F5 (-)	Tidak berbau	kuning	Cair, transparan	Jernih	Homogen

Tabel 3. pH Mikroemulsi Topikal Ibuprofen

Formula	Rerata ± SD
F1	5,57 ± 0,006
F2	5,29 ± 0,006
F3	5,50 ± 0,006
F4	5,46 ± 0,006
F5	5,58 ± 0,00

Keterangan: nilai rerata pH mikroemulsi tapikal ibuprofen dilakukan 3 kali replikasi

Pengamatan pada nilai pH sediaan mikroemulsi topikal ibuprofen dihasilkan bahwa nilai pH masuk dalam rentang pH 5,29-5,58. Nilai pH tween 80 pada rentang 6,0-8,0 dan pH propilen glikol adalah pada rentang 3,0-6,0. Penambahan propilen glikol yang bersifat asam dapat menurunkan pH sediaan mikroemulsi topikal ibuprofen. Pada F2 dengan propilen glikol 5% didapatkan hasil bahwa pH mikroemulsi lebih rendah dibandingkan dengan F4 yang mengandung 10% propilen glikol. Hal ini disebabkan oleh adanya CO₂ yang berasal dari udara yang masuk pada saat pembuatan mikroemulsi bereaksi dengan fase air (H₂O) sehingga terbentuk asam bikarbonat (H₂CO₃) yang dapat menurunkan pH (Mulyana *et al.*, 2016). Semakin banyak asam bikarbonat yang terbentuk maka akan terjadi penurunan pH yang signifikan terhadap stabilitas penyimpanan tiap formula dikarenakan nilai SD sama dengan 0,00.

Pemeriksaan Jenis Emulsi

Hasil dari pemeriksaan jenis emulsi dari sediaan mikroemulsi topikal ibuprofen didapatkan bahwa mempunyai jenis minyak dalam air (O/W) dikarenakan mikroemulsi terdispersi secara homogen dalam air.

Jenis emulsi dapat dipengaruhi konsentrasi dan sifat kimia surfaktan dan bahan komponen lain yang terlarut. Surfaktan yang mempunyai gugus polar akan menghasilkan jenis emulsi minyak dalam air yang sangat kuat. Emulsi minyak dalam air mempunyai keuntungan tidak berminyak jika diaplikasikan, mudah dicuci dari permukaan kulit dan juga dapat memberikan efek pendinginan pada kulit (Khan *et al.*, 2011). Surfaktan tween 20 dan tween 80 mempunyai sifat hidrofil yang

termasuk pada surfaktan nonionik banyak digunakan pada emulsi jenis minyak dalam air (O/W) yang stabil dan juga dapat digunakan untuk melarutkan minyak esensial serta vitamin yang larut dalam minyak (Rowe *et al.*, 2006).

Pemeriksaan Distribusi Ukuran Partikel

Ukuran partikel dimaksudkan untuk mengetahui ukuran partikel mikroemulsi topikal ibuprofen dengan menggunakan fase minyak jantan hitam, kombinasi surfaktan tween 80 dan tween 20 serta propilen glikol sebagai kosurfaktan. pengukuran ukuran partikel ini menggunakan alat Horiba SZ-100 menggunakan metode uji *Dynamic Light Scattering*. Prinsip kerja alat ini adalah adanya hamburan cahaya yang terjadi akibat penembakan sinar laser dari partikel dalam sampel, cahaya yang dihamburkan secara cepat akan menghasilkan ukuran partikel (Hiroi & Shibayama, 2017).

Hasil ukuran partikel mikroemulsi topikal ibuprofen antara F1, F2, F3, F4 dan F5 (Basis) sesuai dengan kisaran ukuran mikroemulsi yaitu 5 – 100 nm. F1, F2, F3, F4 mengandung 5% ibuprofen dan F5 hanya mengandung basis dan tanpa ibuprofen. F1 dengan proporsi surfaktan tween 80:tween 20 (6:4) dan kosurfaktan propilen glikol 2,5% mempunyai ukuran partikel yang paling kecil yaitu 11,5 nm, sedangkan F2, F3, F4 mempunyai proporsi surfaktan tween 80:tween 20 berturut-turut (7:3, 8:2 dan 9:1) dan kosurfaktan 5%, 7,5% dan 10% mempunyai ukuran partikel 15,3 nm, 14,7 nm dan 20,3 nm. Pada F5 (Basis) didapatkan hasil ukuran partikel 20,3 nm.

Kombinasi surfaktan tween 20 dan tween 80 dengan perbandingan 6:4 dan

konsentrasi 71,6% dan konsentrasi kosurfaktan 2,5% (F1) menghasilkan ukuran partikel terkecil dibandingkan dengan F2; F3; F4 dan F5. Hal ini disebabkan karena adanya penggunaan kombinasi surfaktan tween 20 dan tween 80 serta konsentrasi propilen glikol sebagai kosurfaktan. Surfaktan non ionik yang digunakan yaitu tween 20 dan tween 80 mempunyai beberapa keuntungan yaitu dapat meningkatkan stabilitas, meningkatkan pemuatan senyawa bahan aktif dan kemungkinan ukuran partikel lebih kecil karena sifat *self-emulsifying* yang sangat baik (Nor *et al.*, 2018).

Penggunaan kosurfaktan ditujukan untuk membantu kerja surfaktan menurunkan tegangan permukaan, kosurfaktan seperti fenol dan etanol dihindari karena mempunyai potensi iritasi dan toksisitasnya yang disebabkan oleh rantai alkohol pendek dan menengah. Propilen glikol dipilih sebagai kosurfaktan karena mempunyai sifat yang lebih aman apabila diaplikasikan di kulit dan juga digunakan sebagai kosolven untuk melarutkan ibuprofen yang mempunyai buruk pada air.

Peningkatan konsentrasi propilen glikol dapat meningkatkan ukuran partikel mikroemulsi. Salah satu faktor kritis dalam *self emulsification* adalah ukuran partikel, karena bermanfaat untuk menentukan kecepatan serta kemudahan obat agar dapat terabsorpsi secara optimal dan juga sebagai stabilitas emulsi yang terbentuk. Semakin kecil ukuran droplet maka

semakin luas permukaan droplet sehingga pelepasan obat menjadi lebih cepat dan mudah untuk mencapai sel sasaran dibandingkan dengan droplet yang besar (Aprilya & Meirista, 2021).

Uji Stabilitas Fisik

Uji stabilitas fisik bertujuan untuk mengetahui kestabilan mikroemulsi topikal ibuprofen selama penyimpanan dengan menggunakan fase minyak jantan hitam surfaktan tween 80 dan tween 20 serta kosurfaktan propilen glikol yang dilakukan dengan menyimpan sediaan pada kondisi suhu yang berbeda selama 6 siklus dimana 1 siklus penyimpanan pada selama 48 jam. Hasil pemeriksaan penyimpanan suhu tinggi dan penyimpanan suhu rendah dapat dilihat pada Tabel 4.

Uji Pelepasan Mikroemulsi Topikal Ibuprofen

Pengujian selanjutnya pelepasan mikroemulsi dilakukan untuk mengetahui seberapa banyak ibuprofen yang dilepaskan dari sediaan ke lapisan kulit. Ibuprofen yang dilepaskan diharapkan mampu menembus lapisan kulit dan dapat memberikan efek antiinflamasi. Uji pelepasan atau uji penetrasi ini dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan sel difusi Franz yang terdiri dari kompartemen donor dan kompartemen reseptor.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan Penyimpanan Suhu Tinggi dan Penyimpanan Suhu Rendah

Formula	Penyimpanan suhu tinggi		Penyimpanan suhu rendah	
	pH sediaan	Organoleptik	pH sediaan	Organoleptik
F1	5,57	Berwarna kuning jernih, transparan, Tidak berbau dan homogen	5,57	Berwarna kuning jernih, transparan, Tidak berbau dan homogen
F2	5,29	Berwarna kuning jernih, transparan, Tidak berbau dan homogen	5,29	Berwarna kuning jernih, transparan, Tidak berbau dan homogen
F3	5,51	Berwarna kuning jernih, transparan, Tidak berbau dan homogen	5,51	Berwarna kuning jernih, transparan, Tidak berbau dan homogen
F4	5,47	Berwarna kuning jernih, transparan, Tidak berbau dan homogen	5,47	Berwarna kuning jernih, transparan, Tidak berbau dan homogen
F5	5,58	Berwarna kuning jernih, transparan, Tidak berbau dan homogen	5,58	Berwarna kuning jernih, transparan, Tidak berbau dan homogen

Keterangan: Pemeriksaan sebelum dan sesudah penyimpanan suhu tinggi dilakukan 3 kali replikasi

Larutan dapar fosfat pH 7,4 digunakan sebagai pengisi reseptor karena disesuaikan dengan pH cairan fisiologis tubuh manusia. Sedangkan kompartemen donor berisi sediaan obat yang akan diujikan. Membran yang digunakan harus memberikan penahan yang inert tetapi bukan penghalang untuk formulasi yang akan diujikan. Membran pilihan harus memungkinkan bahan aktif mudah berdifusi ke dalam media saat dilepaskan dari bentuk sediaan dan tidak ada interaksi fisika kimia antara membran dan formulasi. Membran yang umum digunakan adalah polisulfon, selulosa, selulosa asetat nilon, teflon dan polikarbonat (Thakker & Chern, 2003).

Membran yang digunakan adalah membran selofan atau membran sintetik, membran ini dibuat dari selulosa yang semipermeabel. Sebelum digunakan membran selofan direndam dengan dapar fosfat selama ± 12 jam yang bertujuan untuk mencegah terbentuknya endapan di atas membran yang mengakibatkan penurunan nilai fluks. Pada saat membran dipasang dipastikan tidak ada udara yang terjebak di kompartemen reseptor, hal tersebut dapat menjadi penghalang obat yang terlepas untuk masuk ke dalam cairan reseptor atau dapar fosfat pH 7,4. Sebanyak 1 gram mikroemulsi diratakan di atas membran selofan kemudian alat dijalankan, dengan mempertahankan suhu pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Cairan kompartemen reseptor harus selalu diaduk menggunakan magnetic stirer dengan kecepatan 500 rpm yang bertujuan untuk menghomogenkan bahan aktif yang terlepas ke cairan reseptor. Pengambilan sampel uji sebanyak 3 mL pada variasi waktu, 10, 30, 60, 90, 120, 180, 240 dan 300 menit. Setelah sesaat pengambilan sampel dari kompartemen reseptor harus segera diganti kembali dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 yang baru. Kemudian cairan sampel yang diambil pada variasi waktu tertentu diamati absorbansinya pada spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum yang didapatkan yaitu 297 nm. Selanjutnya dihitung jumlah kumulatif ibuprofen terpenetrasi, persen penetrasi dan kecepatan penetrasi ibuprofen.

Hasil rata-rata jumlah kumulatif (Q) ibuprofen yang terpenetrasi, persen penetrasi (% kumulatif) dan kecepatan penetrasi (J) ibuprofen setelah 5 jam dari sediaan mikroemulsi topikal ibuprofen dapat dilihat pada Tabel 5.

Mikroemulsi topikal ibuprofen menggunakan variasi surfaktan untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen dan dapat menjadi sistem penghantaran obat yang lebih unggul dibandingkan dengan emulsi konvensional. Surfaktan non ionik digunakan pada formulasi ini yang dapat mempengaruhi sawar kulit sehingga berpotensi meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit (Shalviri et al., 2011). Persen penetrasi tertinggi pada F1 mikroemulsi topikal dengan kandungan ibuprofen 5% adalah 6,049% didapatkan lebih besar dibandingkan persen penetrasi sediaan gel yang mengandung ibuprofen 5% yaitu sebesar 4,4293% (Agustin dkk., 2014). Evaluasi parameter formulasi permeasi ibuprofen dari formulasi topikal secara *in vitro* menurut Pradeep Kumar Bolla, et al 2020 didapatkan hasil bahwa jumlah kumulatif ibuprofen yang terpenetrasi selama 24 jam paling tinggi pada gel yang transparan dengan konsentrasi ibuprofen 3% sebesar $739,6 \pm 36,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ kemudian untuk sediaan krim dengan konsentrasi ibuprofen 5% sebesar $320,8 \pm 17,53 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ diikuti emulgel dengan konsentrasi ibuprofen 3% sebesar $178,5 \pm 34,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan krim dengan konsentrasi ibuprofen 3% sebesar $163,2 \pm 9,36 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Penetrasi ibuprofen dipengaruhi oleh parameter formulasi seperti konsentrasi ibuprofen, keadaan fisik ibuprofen, jenis formulasi dan viskositas (Bolla et al., 2020). Jika dibandingkan dengan mikroemulsi topikal ibuprofen 5% menggunakan perbandingan surfaktan tween 20:tween 80 serta propilen glikol sebagai kosurfaktan dan minyak jintan sebagai fase minyak mendapatkan hasil penetrasi yang lebih baik yaitu jumlah kumulatif ibuprofen 5% yang terpenetrasi selama 5 jam adalah $642,229 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Tabel 5. Uji Pelepasan Mikroemulsi Topikal Ibuprofen

FORMULA	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	%KUMULATIF	FLUKS=J ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{jam}^{-1}$)
F1	642.229	6.049	128.4456667
F2	-97.864	-0.921	-19.573
F3	299.539	2.821	59.907
F4	24.275	0.228	4.855

Keterangan: Uji pelepasan mikroemulsi topikal ibuprofen dilakukan 3 kali replikasi

Selain tween dan propilen glikol yang dapat meningkatkan penetrasi minyak jintan hitam dapat meningkatkan penetrasi dengan peningkatan permeabilitas obat yang disebabkan oleh peningkatan difusi obat melalui stratum korneum di bawah pengaruh minyak jintan hitam. Kandungan asam linoleat yang tinggi dan asam lemak tak jenuh lainnya menjadikannya meningkatkan penyerapan perkutan obat secara *in vitro* (Amin et al., 2010).

Pengujian pelepasan mikroemulsi topikal ibuprofen secara *in vitro* dilakukan terhadap empat formulasi yaitu F1, F2, F3 dan F4. Didapatkan bahwa jumlah kumulatif, persen penetrasi ibuprofen dan kecepatan penetrasi terbesar adalah pada F1 disebabkan oleh kombinasi dari variasi konsentrasi jumlah surfaktan tertinggi dan variasi konsentrasi pada kosurfaktan memberikan pengaruh juga terhadap ukuran partikel. Mikroemulsi ibuprofen lebih stabil secara termodinamika dibandingkan dengan emulsi ibuprofen, dengan penambahan surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan antara minyak dan air ketika bercampur dengan meningkatnya jumlah surfaktan maka ukuran globul akan mengalami penurunan, karena peningkatan adsorpsi surfaktan di sekitar interfase minyak dan air dari tetesan dan penurunan tegangan antarmuka. Setelah mencapai jumlah surfaktan tertentu peningkatan yang berlebih dalam jumlah surfaktan menghasilkan peningkatan ukuran globul.

Hal ini dapat terjadi karena adsorpsi surfaktan yang berlebihan pada interfase mengakibatkan terhambatnya efisiensi emulsi dan diperlukan lebih banyak energi untuk menghasilkan energi (Sharma et al., 2012). Ukuran partikel dapat berpengaruh pada penembusan ke dalam kulit. Partikel yang

berukuran kecil (mikro) dapat membuat pelepasan suatu obat lebih cepat karena mempunyai luas area yang lebih besar daripada partikel yang mempunyai ukuran lebih besar (makro). Dalam mikroemulsi topikal ibuprofen menggunakan minyak jintan hitam sebagai fase minyak, minyak jintan hitam membantu memberikan efek antiinflamasi sehingga mempunyai efek yang sejalan dengan bahan aktif ibuprofen (Bonjardim et al., 2012).

SIMPULAN

Perbandingan konsentrasi surfaktan tween 20:tween 80 serta konsentrasi kosurfaktan propilen glikol mempunyai pH sediaan yang sesuai dengan range pH kulit manusia yaitu 5,29-5,58 dan didapatkan ukuran partikel terkecil dengan konsentrasi perbandingan surfaktan tween 20:tween 80 (6:4) 71,4% propilen glikol 2,5% dapat memberikan pengaruh terhadap laju penetrasi ibuprofen melintasi membran dengan kecepatan penetrasi (fluks) sebesar 128,45 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, R., Sari, N., & Zaini, E. (2014). Pelepasan Ibuprofen dari Gel Karbomer 940 Kokristal. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 1(1), 79–88.
- Almekhlafi, S., & Thabit, A. A. M. (2014). Formulation and evaluation of lomefloxacin HCl as semisolid dosage forms. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(3), 1242–1248.
- Alsaad, A. A. A., Alassadi, E. A. S., Al-Salman, H. N. K., & Hussein, H. H. (2019). The Simultaneous Determination of Ibuprofen and Paracetamol in Pharmaceutical

- Formulations by High - performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection. *Asian Journal Of Pharmaceutics*, 13(2), 141–152.
- Álvarez, C., Núñez, I., Torrado, J. J., Gordon, J., Potthast, H., & García-Arieta, A. (2011). Investigation on the possibility of biowaivers for ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(6), 2343–2349. <https://doi.org/10.1002/jps.22472>
- Ambari, Y., Nurrosidah, I. H., Kusumo, S. T., Rs, S., & Medika, A. (2019). Optimasi Formulasi Tablet Ibuprofen dengan Kombinasi CMC-Na & Sorbitol Sebagai Pengikat Dan Amilum Solani Sebagai Disintegran Terhadap Waktu Hancur Tablet. In *Artikel Penelitian 1 | Page* (Vol. 2, Issue 2).
- Amin, S., Mir, S. R., Kohli, K., Ali, B., Ali, M., Amin, S., Mir, S. R., Kohli, K., Ali, B., & Ali, M. (2010). A study of the chemical composition of black cumin oil and its effect on penetration enhancement from transdermal formulations. *Natural Product Research*, 24(12), 1151–1157. <https://doi.org/10.1080/14786410902940909>
- Anny, S. A., Rahman, M. M., Islam, F., Rahman, A., Afroz, S., Sultana, S., Raka, S. c., Azad, A. K., & Shaheen, S. M. (2012). Formulation and Development Of Ibuprofen Tablet: An In Vitro Study Bioequivalence Of New Formulation. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 1(2), 207–215. <https://doi.org/10.20959/wjpr20203-17003>
- Aprilya, A., & Meirista, I. (2021). Formulasi Nanoemulsi dengan Bahan Dasar Minyak Ikan (Oleum Iecoris Aselli) Nanoemulsion Formulation with Fish Oil (Oleum Iecoris Aselli) Base Ingredients. *Jurnal Sains Dan Informatika*, 3(3), 370–375. <https://doi.org/10.22216/jsi.v4>
- Asija, R., Dhaker, P. C., & Nama, N. (2015). Formulation & evaluation of voriconazole ointment for topical delivery. *Journal of Drug Discovery and Therapeutics*, 3(26), 7–14. jddt.in/index.php/jddt/article/download/289/399
- Bolla, P. K., Clark, B. A., Juluri, A., Cheruvu, H. S., & Renukuntla, J. (2020). Evaluation of Formulation Parameters on Permeation of Ibuprofen from Topical Formulations Using Strat-M® Membrane. *Pharmaceutics*, 12(2), 151. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020151>
- Bonjardim, L. R., Cunha, E. S., Guimarães, A. G., Santana, M. F., Oliveira, M. G. B., Serafi, M. R., Araújo, A. A. S., Antonioli, Â. R., Cavalcanti, S. C. H., Santos, M. R. V, & Quintans-júnior, L. J. (2012). Evaluation of the Anti-Inflammatory and Antinociceptive Properties of p -Cymene in Mice. *Verlag Der Zeitschrift Für Naturforschung, Tübingen · Http://Znaturforsch.Com*, 15–21.
- Das, S., Lee, S. H., Chia, V. D., Chow, P. S., Macbeath, C., Liu, Y., & Shlieout, G. (2020). Development of microemulsion based topical ivermectin formulations: Pre-formulation and formulation studies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 189(October 2019), 110823. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110823>
- Djekic, L., Primorac, M., Filipic, S., & Agbaba, D. (2012). Investigation of surfactant/cosurfactant synergism impact on ibuprofen solubilization capacity and drug release characteristics of nonionic microemulsions. *International Journal of Pharmaceutics*, 433(1–2), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.070>
- Hendradi, E., & Yuwono, M. (2016). Efek Perbandingan Surfaktan dan Kosurfaktan Terhadap Karakteristik dan E fi siensi Penjebakan Ovalbumin

- Dalam Mikroemulsi Esti Hendradi dan Mochammad Yuwono. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 8(1), 310–319.
- Herdwiani, W. (2020). *Buku Ajar Biofarmasetika & Farmakokinetika*. Trans Info Media. www.transinfotim.blogspot.com
- Hiroi, T., & Shibayama, M. (2017). Measurement of particle size distribution in turbid solutions by dynamic light scattering microscopy. *Journal of Visualized Experiments*, 2017(119), 1–7. <https://doi.org/10.3791/54885>
- Irvine, J., Afrose, A., & Islam, N. (2018). Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44(2), 173–183. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1391838>
- Kang, S., & Jeong, H. Y. (2014). Sorption of a nonionic surfactant Tween 80 by minerals and soils. *Journal of Hazardous Materials*, 284, 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.11.010>
- Khan, B. A., Akhtar, N., Khan, H. M. S., Waseem, K., Mahmood, T., Rasul, A., Iqbal, M., & Khan, H. (2011). Basics of pharmaceutical emulsions: A review. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(25), 2715–2725. <https://doi.org/10.5897/AJPP11.698>
- Kumar, A., Saw, R. K., & Mandal, A. (2019). RSM optimization of oil-in-water microemulsion stabilized by synthesized zwitterionic surfactant and its properties evaluation for application in enhanced oil recovery. *Chemical Engineering Research and Design*, 147, 399–411. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2019.05.034>
- Lakshmi, J., Kumar, B. A., & Gupta, S. (2013). Investigation of Microemulsion as a Potential Carrier for Advanced Transdermal Delivery: An Overview. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 20(2), 51–59.
- Mohd Nor, N. H., Mohd Shafri, M. A., & Mohamed, F. (2014). Preparation and characterization of *Nigella sativa* microemulsions. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(9), 485–489.
- Mulyana, S., Fahrurroji, A., & Riza, H. (2016). Pengaruh Propilen Glikol Terhadap Penetrasi Gel Hesperidin Secara In Vitro. *Naskah Publikasi*, 1–10.
- Nuraeni, W., Daruwati, I., W, E. M., & Sriyani, M. E. (2013). Prosridding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir Verifikasi Kinerja Alat Particle size analyzer (PSA) Horiba Lb-550 Untuk Penentuan Distribusi Ukuran Nanopartikel. *Prosiding Seminar Nasional Sains Dan Teknologi Nuklir*, 266–271.
- Pamudji, J. S., Darijanto, S. T., & Rosa, S. (2012). Formulasi dan Evaluasi Mikroemulsi Minyak dalam Air Betametason 17-Valerat. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, XXXVII(4), 146–152.
- Priani, S. E., Kurniati, T., Mulqie, L., & Mulyanti, D. (2014). Uji A Ktivitas Antibakteri Minyak Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn.) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes* dan Formulasinya Dalam Bentuk Sediaan Mikroemulsi. *Prosiding SNaPP2016 Kesehatan*, pISSN 2477, 7–12.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition*.
- Shalviri, r A., Sharma, A., Patel, D., & Sayani, A. (2011). Low-surfactant microemulsions for enhanced topical delivery of poorly soluble drugs. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 14(3), 315–324. <https://doi.org/10.18433/j38p4v>
- Sharma, S., Bajaj, H., Bhardwaj, P., Sharma, A. D., & Singh, R. (2012). Development and characterization of self emulsifying drug delivery system of a poorly water soluble drug using natural oil. *Acta*

- Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 69(4), 713–717.
- Subagia, I. k., Januarta, I. G. A., Arisanti, C. I. S., & Samirana, P. O. (2019). *Optimasi Konsentrasi Pulvis Gummi Arabicum (PGA) sebagai Emulgator Formulasi Emulsi Ekstrak Rimpang Kunyit (Curcuma longa)*. 8(1), 22–28.
- Thakker, K. D., & Chern, W. H. (2003). Development and validation of in vitro release tests for semisolid dosage forms—case study. *Dissolution Technologies*, 10(2), 10–15. <https://doi.org/10.14227/DT100203P10>
- Yanuar, A., Nursanti, & Anwar, E. (2010). Eksplorasi dan Karakterisasi Berbagai Kristal Ibuprofen. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, VII(2), 43–51.
- Yati, K., Situmorang, A., & Umoro, A. (2017). Uji Difusi Mikroemulsi Nitrogliserin Menggunakan Tween 80 Sebagai Surfaktan. *11*(1), 1–8.