




FORMULASI SEDIAAN MIKROEMULSI TRANSDERMAL PIROKSIKAM DENGAN MENGGUNAKAN *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO) SEBAGAI FASE MINYAK

Yola Desnera Putri, Haruman Kartamihadrja, Lusi Fauziah
 Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia (STFI), Jl. Soekarno-Hatta No 354 (Parakan Resik 1), Bandung

ARTICLE INFORMATION	A B S T R A C T
<p>*Yola Desnera Putri Name E-mail: yoladesnera@stfi.ac.id</p>	<p><i>Piroxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug thus in the oral dosage of piroxicam often can irritate the stomach, thus piroxicam was made be of a transdermal microemulsion preparation. The research was conducted in the preparation of transdermal piroxicam microemulsions by used Virgin Coconut Oil (VCO) as oil phase and tween 80 as a surfactant. The formula was varied into 5 formulas with distinguished tween 80 concentrations of 40%, 45%, 50%, 55%, 60% and propylene glycol as cosurfactants with 15% concentration, and emulsion preparations without the addition of propylene glycol as cosurfactants. This study aimed to created a stable and transparent physically microemulsion preparation and determined piroxicam the ratio of diffusion rate in piroxicam microemulsions and piroxicam emulsions. The test was performed by using Franz diffusion test by using Whatman membrane. In the microemulsion formula, the percentage of diffused piroxicam content obtained was greatest at F5 (24.35%) at 180 minutes and compared to emulsion (2,66%). The diffusion test results show that the effect of addition of cosurfactant at the diffusion rate of the microemulsion preparation is compared to the emulsion preparation without the addition of cosurfactant. This cosurfactant can help surfactants to penetrate skin membranes.</i></p>
<p><i>Keywords:</i> Piroxicam, Microemulsion, Franz_Diffusion</p>	<p>A B S T R A K</p> <p>Piroksikam merupakan obat anti inflamasi non steroid sehingga pada penggunaan oral piroksikam seringkali dapat mengiritasi lambung, untuk mengatasi hal tersebut piroksikam dibuat dalam bentuk sediaan mikroemulsi transdermal. Telah dilakukan penelitian mengenai pembuatan sediaan mikroemulsi transdermal piroksikam dengan menggunakan <i>Virgin Coconut Oil</i> (VCO) sebagai fase minyak dan tween 80 sebagai surfaktan. Formula divariasikan menjadi 5 formula dengan konsentrasi tween 80 yang dibedakan yaitu 40%,45%,50%,55%,60% dan propilen glikol sebagai kosurfaktan dengan konsentrasi 15%, serta sediaan emulsi tanpa penambahan propilen glikol sebagai kosurfaktan. Penelitian ini bertujuan untuk membuat sediaan mikroemulsi yang stabil dan jernih secara fisik serta dapat mengetahui perbandingan laju difusi pada sediaan mikroemulsi piroksikam dengan emulsi piroksikam. Pengujian dilakukan dengan menggunakan uji difusi <i>Franz</i> dengan menggunakan membran whatman. Pada formula</p>
<p>Kata Kunci: (3-5 kata atau frase) Piroksikam, Mikroemulsi, Difusi _Franz</p>	

	<p>sediaan mikroemulsi persen kadar piroksikam terdifusi yang didapatkan paling besar yaitu pada F5 (24,35%) pada menit ke 180 dan dibandingkan pada sediaan emulsi sebesar (2,66%). Hasil uji difusi menunjukkan bahwa adanya pengaruh penambahan kosurfaktan pada laju difusi sediaan mikroemulsi dibandingkan pada sediaan emulsi tanpa penambahan kosurfaktan. Kosurfaktan ini dapat membantu surfaktan untuk menembus membran kulit.</p>
<p>Manuskrip diterima: DD MM YYYY Manuskrip direvisi: DD MM YYYY Manuskrip dipublikasi: DD MM YYYY</p>	<p>This is an open access article under the CC-BY-NC-SA license.</p> 
	<p>© 2020 Some rights reserved</p>

PENDAHULUAN

Piroksikam merupakan salah satu OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) dengan struktur oksikam. Piroksikam mempunyai sifat tidak larut dalam air, asam-asam encer dan sebagian besar pelarut organik, sehingga perlu diupayakan untuk menaikkan kelarutannya. Pada penggunaan oral piroksikam memberikan efek samping seperti gangguan gastrointestinal, sakit kepala, dan pusing (Almatsier, 2003). Efek samping tersebut dapat diatasi dengan penggunaan obat piroksikam secara transdermal. Pemberian secara transdermal menghasilkan pelepasan obat ke tubuh melalui kulit (Shargel, 2005). Rute pemberian obat secara transdermal merupakan rute pemberian yang digunakan untuk obat-obat tertentu dalam mengurangi kontak obat secara langsung pada lambung. Transdermal merupakan salah satu cara administrasi obat dengan bentuk sediaan farmasi berupa krim, gel, patch, lotio, salep, suspensi, emulsi, dan lain-lain yang digunakan dalam permukaan kulit, namun mampu menghantarkan obat masuk ke dalam tubuh melalui kulit.

Bentuk sediaan emulsi adalah salah satu bentuk sediaan topikal yang sering digunakan dalam industri farmasi maupun kosmetik, sediaan emulsi ini diharapkan dapat mendispersikan bahan obat dalam fase minyak. Namun, stabilitas emulsi

kebanyakan tidak stabil sehingga pengembangan sediaan emulsi sistem dispersi yang stabil adalah mikroemulsi (Ghayah *et al.*, 2014)

Sediaan mikroemulsi dibandingkan dengan sediaan emulsi, memiliki banyak karakteristik sehingga membuat sediaan ini menarik untuk digunakan sebagai salah satu sistem penghantaran obat (*drug delivery system*). Kelebihan mikroemulsi dibandingkan dengan emulsi antara lain stabil secara termodinamika, memiliki penampilan yang transparan sehingga dapat meningkatkan nilai estetika sediaan, meningkatkan penetrasi melalui membran biologi, meningkatkan bioavailabilitas, dan mengurangi variabilitas farmakokinetik obat (Mahdi, 2004).

Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa tween 80 yang digunakan sebagai surfaktan terhadap laju difusi ketokonazol dengan konsentrasi 15%, 35%, 40%, 50% , 55% dan sorbitol konsentrasi 10%. Konsentrasi tween 80 sebesar 55% menghasilkan mikroemulsi dengan ukuran droplet terkecil sebesar 35,0 nm dan mikroemulsi ketokonazol dalam VCO dapat meningkatkan laju difusi ketokonazol (Elfiyani *et al.*, 2011). Berdasarkan penelitian tersebut peneliti tertarik membuat sediaan mikroemulsi piroksikam dengan fase minyak VCO. Minyak nabati dipilih karena kemudahan dalam pembentukan mikroemulsi dan

kemurniannya. VCO merupakan produk olahan asli Indonesia yang terbuat dari daging kelapa segar yang diolah pada suhu rendah atau tanpa melalui pemanasan, sehingga kandungan yang penting dalam minyak tetap dapat dipertahankan (Handayani, 2009). VCO memiliki kandungan asam lemak yang tinggi terutama asam laurat dan asam oleat (Marian, 2009). Asam lemak yang terkandung dalam VCO dapat berfungsi sebagai pelembut kulit dan dapat berpenetrasi dengan baik melalui kulit sehingga memungkinkan untuk dikembangkan sebagai sediaan transdermal.

Surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan adalah tween 80 dan propilen glikol karena memiliki interaksi positif, dimana telah terbukti bahwa dengan penambahan propilen glikol pada mikroemulsi dapat meningkatkan tingkat Konsentrasi Misa Kritis (KMK) dari surfaktan non-ionik seperti tween 80. Hal ini menjadi efek sinergis dari tween 80 dan propilen glikol dalam tingkat penetrasi (Pandey, A., *et al.*, 2014).

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini bertujuan untuk membuat formulasi mikroemulsi piroksikam dengan tween 80 yang digunakan sebagai surfaktan dan menggunakan minyak kelapa murni sebagai fase minyak.

METODE

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah timbangan analitik (*Ohaus*), alat uji difusi (modifikasi sel difusi *franz*), pH meter (*Mettler Taledo*), pemutar dan pemanas magnetik (*Cimarec*), Spektrofotometer Uv-Visible (*Shimadzu*), alat sentrifugasi (*Hettich Zentrifugation*), Viskometer (*Brookfield RVT*), PSA (*Particle Size Analyzer*).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari Piroksikam (PT. Kimia Farma), Tween 80 (Brataco), Propilen glikol (Brataco), VCO (CV. *Pharmalab*) dan akuades.

Orientasi pembawa sediaan mikroemulsi bertujuan untuk mencari formula mikroemulsi yang terbaik yaitu transparan, stabil, dan jernih, yang diamati kestabilannya selama 1 minggu.

Prosedur pembuatan :

Tween 80 dan propilen glikol dicampurkan kemudian diaduk sampai homogen menggunakan *magnetic stirer* dengan kecepatan 700 rpm dengan suhu 70°C selama 10 menit, kemudian dispersikan fase minyak sedikit demi sedikit ke dalam campuran fase air diaduk sampai didapat campuran yang homogen. Tambahkan air sedikit demi sedikit sampai diperoleh larutan yang jernih dan transparan. Setelah itu, sediaan disonikasi selama 10 menit dengan suhu 70°C . Hasil orientasi mikroemulsi dilihat kestabilan

organoleptis meliputi warna, bentuk, adanya pemisahan fase mikroemulsi selama 1 minggu.

Tabel 1. Orientasi Basis Formula Mikroemulsi

Bahan	Orientasi basis %				
	F1	F2	F3	F4	F5
Tween 80	40	45	50	55	60
Propilenglikol	15	15	15	15	15
VCO	5	5	5	5	5
Air	40	35	30	25	20

Formulasi sediaan mikroemulsi piroksikam diambil dari hasil orientasi, kemudian dari hasil orientasi dipilih 3 formula yang dilihat berdasarkan tingkat kejernihan dan kestabilannya. Kemudian pada setiap formula masing-masing ditambahkan piroksikam 0,5 g.

Evaluasi sediaan mikroemulsi piroksikam meliputi pemeriksaan organoleptis meliputi pengamatan perubahan fisik yang terjadi yaitu perubahan warna, bau, dan kejernihan. Pengamatan dilakukan pada hari ke 0,7, 14, 21, dan 28.

Evaluasi selanjutnya pengukuran pH. Alat pH meter terlebih dahulu dikalibrasi dengan larutan dapar standar pH 4 dan pH 7. Pengukuran dilakukan pada suhu ruang selama 8 minggu 2 sekali. pH sediaan yang ideal yaitu sebesar 4,5-6,5 (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Pengukuran viskositas sediaan dilakukan dengan menggunakan alat

Viskometer Brookfield dengan spindel No.2. Sampel dimasukkan ke dalam beaker gelas 10 mL kemudian spindel dimasukkan dalam sediaan sampai batasnya terendam. Angka viskositas ditunjukkan oleh angka yang tertera pada layar. Pengamatan tersebut dilakukan pada hari ke 0,7, 14, 21, dan 28.

Selanjutnya uji stabilitas sediaan mikroemulsi dengan sentrifugasi dilakukan dengan cara sediaan mikroemulsi dimasukkan kedalam tabung sentrifugasi kemudian dilakukan pengocokan atau sentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 30 menit (Mahdi, 2006).

Evaluasi stabilitas fisik dengan menggunakan metode *freeze-thaw* ditentukan dengan menyimpan sediaan tidak kurang dari 48 jam pada suhu 4°C, kemudian dilihat ada atau tidaknya pemisahan fase. Selanjutnya disimpan pada suhu 40°C selama 48 jam, dan dilihat ada atau tidaknya pemisahan fase. Pengujian dilakukan selama 6 siklus, yaitu satu siklus terdiri dari 48 jam pada kulkas 4°C dan 48 jam kemudian pada oven 40°C (Gozali, 2009).

Uji difusi mikroemulsi piroksikam dilakukan dengan menggunakan metode *flow-through* yang dimodifikasi dari sel difusi *franz* yang terdiri dari sel difusi, pompa peristaltik, pengaduk, gelas piala, tangas air penampung reseptor,

thermometer dan selang. Membran yang digunakan pada uji difusi ini yaitu membran whatman.

Formula uji ditimbang sebanyak 1,0 g kemudian dioleskan diatas membran yang telah diimpregnasi secara merata dan tipis. Suhu sistem $37 \pm 1^\circ\text{C}$ dan larutan dapar fosfat pH 7,4. Pompa peristaltik akan menarik cairan reseptor dapar fosfat dari gelas kimia, kemudian dipompa ke sel difusi. Kemudian cairan dialirkan langsung ke reseptor, proses dilakukan selama 3 jam, cuplikan diambil dari cairan reseptor dalam gelas kimia sebanyak 3,0 ml dan setiap pengambilan dilakukan pergantian dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 3,0 mL. Pengambilan cuplikan dilakukan pada menit ke- 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180. Cuplikan dianalisa dengan menggunakan spektrofotometer *Uv-Visible* (Elfiyani *et al*, 2011).

Selanjutnya ukuran partikel diukur dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer*. Sediaan mikroemulsi piroksikam dilarutkan dalam akuades dan dianalisa pada suhu 25°C (Gozali, 2009).

HASIL

Penambahan jumlah surfaktan divariasikan antara lain pada F1 (40%), F2 (45%), F3 (50%), F4 (55%), dan F5 (60%). Hasil orientasi mikroemulsi dilihat kestabilan organoleptis meliputi warna, bentuk, adanya pemisahan fase

mikroemulsi selama 1 minggu. Hasil pengamatan organoleptis sediaan orientasi formula basis selama 1 minggu dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Pengamatan Organoleptis Sediaan Orientasi Formula Basis

Hasil orientasi menunjukkan kelima formula basis mikroemulsi setelah satu minggu selama penyimpanan menunjukkan adanya perubahan pada F1 dan F2 berupa perubahan bentuk menjadi keruh dan terjadi pemisahan. Namun pada F3, F4, dan F5 tetap menunjukkan sediaan yang jernih dan transparan.

Tabel 2. Formulasi Sediaan Mikroemulsi Piroksikam

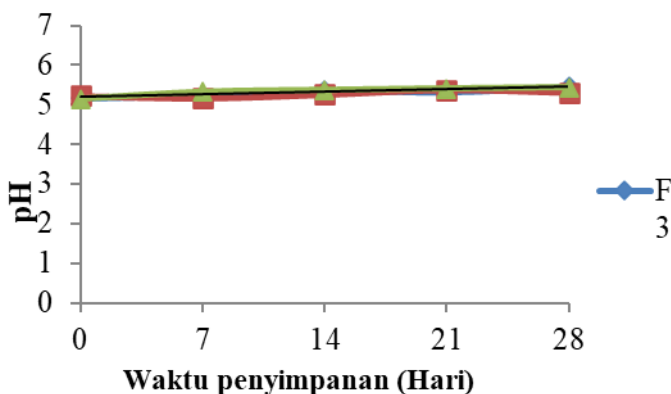
Bahan	F3 (g)	F4 (g)	F5 (g)
Piroksikam	0,5	0,5	0,5
Tween 80	49,75	54,725	59,70
Propilen glikol	14,925	14,925	14,925
VCO	4,975	4,975	4,975
Air	29,85	24,875	19,90

Formulasi sediaan mikroemulsi piroksikam diambil dari hasil orientasi, kemudian dari hasil orientasi dipilih 3 formula yang dilihat berdasarkan tingkat kejernihan dan kestabilannya. Kemudian

pada setiap formula masing-masing ditambahkan piroksikam 0,5 g

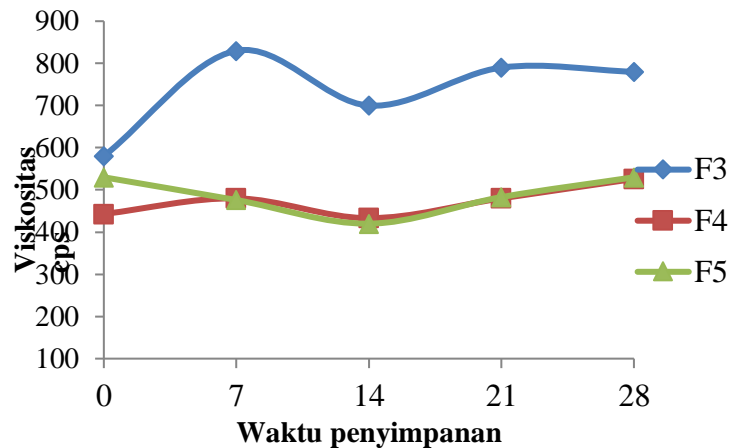
Orientasi formula dilakukan untuk menghasilkan mikroemulsi yang baik dan stabil dengan mengatur komposisi minyak, air dan surfaktan. Masing-masing formula dilihat kestabilannya, meliputi organoleptis, pemisahan dan endapan selama satu minggu.

Hasil pengamatan organoleptis secara fisik yang meliputi perubahan tampilan, bau dan bentuk pada ketiga formula pada hari ke 0,7,14,21, dan 28 menunjukkan hasil yang baik karena tidak ada perubahan selama 28 hari penyimpanan pada suhu ruang. Hasil pengamatan pH sediaan mikroemulsi piroksikam selama penyimpanan 28 hari dapat dilihat pada Gambar 2. Pada pengukuran pH menunjukkan hasil yang baik yaitu ketiga formula berada pada rentang pH ideal untuk sediaan topikal dan aman digunakan yaitu 4,6-6,5.



Gambar 2. Pengamatan Perubahan pH Mikroemulsi Piroksikam

Hasil pengamat viskositas sediaan mikroemulsi piroksikam selama penyimpanan 28 hari dapat dilihat pada Gambar 3.

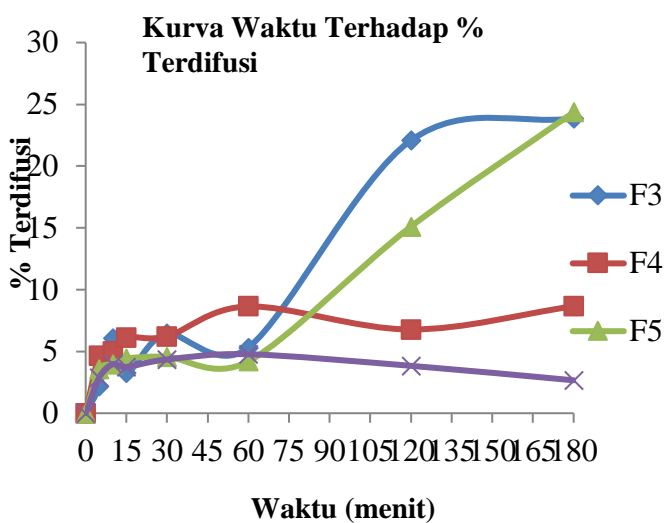


Gambar 3. Pengamatan Perubahan Viskositas Mikroemulsi Piroksikam

Hasil pengamatan setelah dilakukan uji sentrifugasi terlihat tidak terjadi pemisahan maka dapat dikatakan bahwa sediaan mikroemulsi stabil.

Uji stabilitas *freeze thaw* diamati pada 4°C terlihat ketiga formula sediaan menunjukkan adanya perubahan fisik yaitu sediaan berwarna seperti putih susu, sedangkan hasil pengamatan pada suhu 40°C ketiga formula menunjukkan bahwa sediaan kembali ke bentuk semula menjadi larutan yang jernih dan transparan dan mudah dituang.

Selanjutnya sediaan mikroemulsi diukur dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Ketiga formula berturut-turut F3, F4 dan F5 memiliki ukuran partikel 56,49; 21,99; 104 μm . Berikutnya, hasil pengujian difusi sediaan mikroemulsi piroksikam dengan sediaan emulsi piroksikam dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Kurva Difusi Sediaan Mikroemulsi dan Emulsi Piroksikam

PEMBAHASAN

Orientasi formula dilakukan untuk menghasilkan mikroemulsi yang baik dan stabil dengan mengatur komposisi minyak, air dan surfaktan. Masing-masing formula dilihat kestabilannya, meliputi organoleptis, pemisahan dan endapan selama satu minggu. Penambahan jumlah surfaktan divariasikan antara lain pada F1 (40%), F2 (45%), F3 (50%), F4 (55%), dan F5 (60%). Hasil orientasi menunjukkan kelima formula basis mikroemulsi setelah

satu minggu selama penyimpanan menunjukkan adanya perubahan pada F1 dan F2 berupa perubahan bentuk menjadi keruh dan terjadi pemisahan, hal ini dikarenakan bergabungnya partikel-partikel menjadi suatu gumpalan dimana partikel-partikel teremulsi bergabung sehingga membentuk partikel yang lebih besar yang berasal dari penggabungan tetesan-tetesan kecil yang akhirnya menunjukkan bahwa pada mikroemulsi tersebut akan terpisah secara sempurna. Namun, pada F3, F4 dan F5 tetap menunjukkan sediaan yang jernih dan transparan sehingga ketiga formula tersebut dilanjutkan ke pengujian berikutnya.

Surfaktan merupakan senyawa yang memiliki mekanisme kerja menurunkan tegangan antar muka minyak dan air dengan membentuk lapisan film monomolekuler pada permukaan globul fase terdispersi. Tween 80 digunakan sebagai peningkat penetrasi pada kulit karena tween 80 merupakan surfaktan non ionik yang bekerja dengan cara melarutkan senyawa yang bersifat lipofilik dan melarutkan lapisan lipid pada stratum corneum. Selain itu alasan dipilihnya tween 80 yaitu karena surfaktan ionik cenderung mengakibatkan kerusakan pada kulit manusia dan meningkatkan kehilangan air pada kulit karena dapat bertahan pada lapisan tanduk sedangkan surfaktan non

ionik lebih aman untuk digunakan karena tidak menyebabkan kerusakan pada kulit, lebih stabil dan praktis tidak diserap pada lapisan tanduk, sehingga efek iritasi yang ditimbulkan rendah (Aiache, 1993). Propilen glikol digunakan sebagai kosurfaktan, peran kosurfaktan dalam pembuatan mikroemulsi yaitu dapat membantu menurunkan tegangan antar muka, meningkatkan fleksibilitas film antar muka yang dibentuk oleh surfaktan pada globul emulsi, dan meningkatkan penetrasi obat transdermal sehingga meningkatkan efikasinya (Patricia, 2012). VCO digunakan sebagai fase minyak karena kandungan asam lemak yang tinggi yang terdapat dalam VCO dapat berperan juga dalam meningkatkan penetrasi obat.

Pengamatan organoleptis secara fisik yang meliputi perubahan tampilan, bau dan bentuk pada ketiga formula pada hari ke 0,7,14,21, dan 28 menunjukkan hasil yang baik karena tidak ada perubahan selama 28 hari penyimpanan pada suhu ruang. Hal ini dikarenakan komponen dalam formula telah berada dalam komposisi yang tepat untuk membentuk sediaan mikroemulsi yang baik dan stabil.

Pengukuran pH pada sediaan mikroemulsi perlu dilakukan untuk kenyamanan pemakaian sediaan dan menjaga keamanan untuk pemakai. Jika pH sediaan terlalu asam maka akan mengiritasi kulit dan akan memberikan rasa perih, jika

pH sediaan terlalu basa maka akan memberikan rasa gatal pada kulit. pH sediaan yang ideal yaitu pada rentang 4,5-6,5.

Viskositas merupakan ukuran tahanan suatu cairan untuk mengalir. Semakin tinggi viskositas suatu sediaan, maka semakin tinggi tahananannya (Sinko, 2010). Viskositas mikroemulsi dipengaruhi oleh komponen dan konsentrasi penyusun. Berdasarkan hasil pengamatan viskositas dapat diketahui bahwa adanya penurunan viskositas karena sebagian tween 80 di dalam mikroemulsi mengalami penurunan kemampuan untuk mencegah globul minyak berkoalesensi.

Uji stabilitas mikroemulsi dengan sentrifugasi dilakukan untuk mengetahui kestabilan sediaan mikroemulsi dengan mengamati perubahan pemisahan fase yang terjadi setelah dilakukan sentrifugasi. Uji ini juga penting dilakukan karena untuk mengetahui efek guncangan pada saat transport produk terhadap penampilan fisik produk. Ketiga formula tidak menunjukkan adanya pemisahan dua fase yang terpisah tetap menjadi suatu larutan yang terdispersi sempurna dan mengalir dengan baik sehingga sediaan mikroemulsi dikatakan stabil.

Pengamatan yang dilakukan pada uji stabilitas freeze thaw ini yaitu untuk mengamati adanya pemisahan fase dengan melakukan penyimpanan sediaan dengan

dua suhu yaitu pada suhu 4°C selama 48 jam dan kemudian pada suhu 40°C selama 48 jam. Berdasarkan hasil pengamatan pada 40°C terlihat ketiga formula sediaan menunjukkan adanya perubahan fisik yaitu sediaan berwarna seperti putih susu. Hal ini terjadi dikarenakan fase minyak yang terdapat pada formula cenderung akan membeku pada suhu rendah, sehingga partikel-partikel cenderung bergabung membentuk suatu ikatan partikel yang lebih rapat yang mengakibatkan sediaan menjadi berwarna putih susu. Hasil pengamatan pada suhu 40°C ke tiga formula menunjukkan bahwa sediaan kembali ke bentuk semula menjadi larutan yang jernih dan transparan dan mudah dituang, serta tidak adanya pengendapan atau terjadinya gumpalan yang menunjukkan sediaan stabil pada suhu tinggi.

Sediaan mikroemulsi diukur dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Ketiga formula berturut-turut F3, F4 dan F5 memiliki ukuran partikel 56,49; 21,99; 104 µm. Ukuran partikel tersebut telah sesuai dengan ukuran mikroemulsi yang dipersyaratkan yaitu 10-100 µm (Bakan, 1995).

Uji difusi diperlukan untuk sediaan topikal dan transdermal untuk mengetahui bagaimana obat berpenetrasi ke dalam kulit sehingga obat dapat berdifusi dengan baik ke dalam kulit dan memberikan efek yang diinginkan. Berdasarkan laju difusi sediaan

mikroemulsi piroksikam dengan penambahan propilen glikol sebagai kosurfaktan dapat meningkatkan laju difusi piroksikam. Perbandingan laju difusi mikroemulsi memiliki nilai yang baik yaitu sebesar 24,35% pada F5 sedangkan pada emulsi sebesar 2,66%.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian formulasi sediaan mikroemulsi piroksikam dengan menggunakan virgin coconut oil (VCO) sebagai fase minyak dan evaluasi sediaan mikroemulsi piroksikam dapat disimpulkan bahwa konsentrasi surfaktan yang dibutuhkan untuk mendapatkan suatu sediaan mikroemulsi piroksikam yang stabil secara fisik yaitu sebanyak 60% (F5). Perbandingan laju difusi mikroemulsi memiliki nilai yang baik yaitu sebesar 24,35% pada F5 sedangkan pada emulsi sebesar 2,66%.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H. C. 2005. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi Keempat. (Diterjemahkan oleh: Farida Ibrahim). Jakarta: UI-Press. Hal.535
- Ansel, H. C. 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi Keempat. (Diterjemahkan oleh: Farida Ibrahim). Jakarta: UI-Press. Hal.494-496
- Aiache, 1993, Farmasetika 2: Biofarmasi, terjemahan Widji Soeratri, Airlangga

- University Press, Surabaya, 156-177, 213-224, 450-470
- Bakan, JA. 1995. Microemulsion dalam : Swarbick J, Boylan CJ, Editors. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol. 9. New York : Marcel Dekker, Inc. Hal. 375-413
- Chien, Y. W. 1989. Novel Drug Delivery System. Marcel Dekker, Inc., New York. 301-375
- Corwin, E, J. 2008. Buku Saku Patofisiologi. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal. 203
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. Farmakope Indonesia Edisi 4. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal 1030,1039-1040
- Gandjar, I. G., Rohman, A. 2007. Kimia Farmasi Analisis. Yogyakarta:Pustaka Pelajar. Hal 220
- Gozali D, D Rusmiati & P Utama. 2009. Formulasi dan Uji Stabilitas Mikroemulsi Ketokonazol Sebagai Antijamur Candida albicans dan Tricopyton mentagrophytes. Farmaka, Volume 7 nomor 2, Agustus 2009. Jatinangor : Universitas Padjadjaran
- Handayani, R., Joko S., Rita DR. 2009. Extraction of Coconut Oil (Coco nucifera L.)through Fermentation System. Journal of Biological Diversity. Volume 10. Number 2.
- Harry, R, G. 1973. Harry's Comseticology, 6th ad., Hal 1-7, 36-40, 47-57. London. Leonard Hill Book an INtertext Publisher
- Katzung, B.G..2002. Farmakologi Dasar dan Klinik. Edisi III. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal. 639-634
- Kumar V. Cotran RS, Robbins Sl. 2010.Buku Ajar Patologi. 7nd ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal. 572, 594
- Lieberman, H., M. M. Rieger, and G. S. Banker. 1988. Pharmaceutical Dosage Forms Disperse system, vol 1, Marcell Dekker Inc., New York and Basel, 51. 239-240, 263-268.
- Lissant, K. J. 1984. Emulisions and Emulsions Technology, Part 1, Marcell Dekker Inc, New York and Basel, 134-145, 162
- Lund, W. The Pharmaceutical Codex Prin Ciples and Practice of Pharmaceutis, 12th ed. The Pharmaceutical press. London, 82-91, 493-495
- Mahdi., J., dkk . 2004. Formulasi Gameksan Dalam Bentuk Mikroemlsi. Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol I, no. 3, 160-174
- Mariana., A. M., Y.B Chen Man., S.A. H. Nazimah., I amin. 2009. Chemical Properties of Virgin Coconut Oil. J Am Oil Chem Soc.

- Mitchell, R.N. and Cotran, R.S. 2003.. "Acute and chronic inflammation". Dalam S. L. Robbins and V. Kumar, Robbins Basic Pathology (7th ed.)(pp33-59). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Mulla, Adam. 1998. Droplet Coalescence in the Shear Flow of Model Emulsion. Tesis Departemen Teknik Kimia. Universitas West Virginia
- Mycek, M.J., Harvey R.A. 2001. Farmakologi Ulasan Bergambar, edisi 2. Jakarta: Widya Medika. Hal. 44
- Pandey, A., Mitlal A., Chauhan N., & Alam S. 2014. Role of Surfactants as Penetration Enhancer in Transdermal Drug Delivery System. *Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research*, 2(2), 2-10
- Price, S. A. dan L. M. Wilson. 1995. Respon Tubuh terhadap Cedera Peradangan dan Perbaikan. *Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes*. 4th ed. Penerjemah: B. U. Pendit: Huriawati H., P. Wilansari, dan D. A. Maharani. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal. 56-80
- Setiadi. 2007. Anatomi dan Fisiologi Manusia. Edisi Pertama. Yogyakarta: Graha Ilmu. Hal.25-26, 28-31
- Shargel, Leon. 2005. Biofarmasetika dan farmakokinetika Terapan. Surabaya : Airlangga University Press.Hal 119, 86-93
- Simon, P. 2012."Formulasi dan uji penetrasi mikroemulsi natrium diklofenak dengan metode sel difusi franz dan metode tape stripping". FMIPA. Universitas Indonesia, Jakarta.
- Sinko, Patrick. 2011. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* (6th ed.) Cina : Lippincot Williams& Wilkint. 355-367, 469-473
- Swarbrick, J. dan Boylan, J., 1995, Percutaneous Absorption, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Volume 11, Marcel Dekker Inc., New York, 413-445.
- Tjay, Tan Hoan dan Kirana Rahardjan.2007.Obat-obat Penting. Penerbit PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia. Jakarta.Hal 334
- Watson, David.G . 2009. Analisis Farmasi edisi 2. Jakarta.EGC. Hal 105-106,110
- Wilmana, P. F. dan S. Gan. 2007. Farmakologi dan Terapi. Edisi ke Lima. Jakarta: Gaya Baru. Hal. 230-246