

FORMULASI DAN EVALUASI MIKROEMULGEL HESPERIDIN DENGAN CAMPURAN ASAM OLEAT, TWEEN 80, PROPILEN GLIKOL, DAN AIR

Ferry Wijaya*¹, Andhi Fahrurroji*¹, Hafrizal Riza*¹

¹Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak
Jl Prof. Dr. H. Hadari Nawawi Pontianak.

Abstrak: Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formulasi optimal sediaan mikroemulgel untuk penghantaran hesperidin secara topical. Penelitian ini dilakukan dengan membuat diagram terner campuran fasa air, fasa minyak dan fasa emulsi dengan perbedaan pada kombinasi pada fasa emulsi. Optimasi dilakukan menggunakan *simplex lattice design* yang menghasilkan 10 desain formula kombinasi fasa air, fasa minyak dan fasa emulsi. Pemilihan formula optimum dilihat berdasarkan pH dan %transmitan maksimal. Formula optimal yang diperoleh adalah fasa air (19%) fasa minyak (9%) dan fasa emulsi (72%). Hasil evaluasi formula optimal adalah ukuran globul (526.9nm), distribusi ukuran partikel (monodispers), indeks polidispersitas (0.233), pH (4.66), dan % transmitan (96.99%). Mikroemulsi dijerap kedalam sediaan gel basis HPMC (2%) kemudian dievaluasi daya sebar (7.6cm), daya lekat (479 detik) dan pH sediaan (5.1). Hasil evaluasi mikroemulgel hesperidin dinyatakan memenuhi kriteria standar mikroemulgel.

Kata kunci: Mikroemulgel, Hesperidin, Asam Oleat, Tween 80, Propilen Glikol

Abstract: *This study aims to obtain the optimal formulation of microemulgel preparations for topical delivery of hesperidin. This research was carried out by making ternary diagrams of a mixture of aqueous phase, oil phase and emulsion phase with differences in combinations of emulsion phases. Optimization is done using simplex lattice design which produces 10 designs of a combination formula of water phase, oil phase and emulsion phase. The selection of the optimum formula is based on the pH and maximum transmittance%. The optimal formula obtained is the water phase (19%) oil phase (9%) and emulsion phase (72%). The optimal formula evaluation results are globule size (526.9nm), particle size distribution (monodisperse), polydispersity index (0.233), pH (4.66), and transmittance% (96.99%). Microemulsion was applied into the HPMC base gel (2%) and were evaluated the spreadibility (7.6cm), adhesion (479 s) and pH (5.1). The results of hesperidin microemulgel evaluation were stated to meet microemulgel standard criteria.*

Keywords: Microemulgel, Hesperidin, Oleic Acid, Tween 80, Propylene Glycol

PENDAHULUAN

Hesperidin merupakan glikosida flavonoid yang banyak ditemukan pada buah jeruk dan familinya yang memiliki banyak efek farmakologis seperti agen pemutih kulit, penutupan luka, dan lain-lain.^(1,2) Hesperidin memiliki nilai Log p sebesar 1,78 yang menunjukkan sifat yang lipofilik sehingga mudah menembus membran akan tetapi memiliki kelarutannya yang rendah dalam air yaitu 4,95 µg/mL.^(3,4) Banyak penelitian

yang telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan hesperidin seperti dibuat menjadi sediaan mikropartikel, dispersi padat, nanokristal, dan mikroenkapsulasi.^(5,6,7,8)

Mikroemulsi merupakan suatu sistem dispersi yang dikembangkan dari sediaan emulsi. Bila dibandingkan dengan emulsi, banyak karakteristik dari mikroemulsi yang membuat sediaan ini menarik untuk digunakan sebagai salah satu sistem penghantaran obat (*drug delivery system*).

Antara lain mempunyai kestabilan dalam jangka waktu lama secara termodinamika, jernih dan transparan, mempunyai daya larut yang tinggi serta mempunyai kemampuan berpenetrasi yang baik.⁽⁹⁾ Mikroemulsi memiliki karakteristik antara lain: jernih, transparan, dan stabil secara termodinamika. Salah satu keuntungan mikroemulsi yang dimanfaatkan adalah ukuran partikelnya yang kecil sehingga membuat luas permukaannya semakin besar dan absorpsinya akan semakin cepat. Namun demikian, mikroemulsi ini memiliki viskositas yang rendah (mudah mengalir).⁽¹⁰⁾ Viskositas rendah dan waktu kontak sediaan dengan kulit yang singkat menyebabkan jumlah obat yang terabsorpsi ke dalam kulit lebih sedikit. Sehingga diperlukan suatu basis dalam pengaplikasiannya. Salah satu basis yang dapat digunakan adalah gel.⁽¹¹⁾

Berdasarkan uraian diatas, sistem penghantaran obat yang dapat digunakan untuk sediaan hesperidin adalah mikroemulgel. Adapun evaluasi yang diamati adalah ukuran globul, distribusi ukuran partikel, indeks polidispersitas, pH, dan % transmitan.

METODOLOGI PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain Alat-alat Gelas (Iwaki Pyrex®), Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu tipe 2450), timbangan analitik (Ohaus), *magnetic stirrer* (Rexim RSH-1DR), *particle size analyzer* (HORIBA SZ-100), pH meter (HANNA).

Bahan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah hesperidin (Sigma-Aldrich), Asam oleat, Tween 80, HPMC, Propilen Glikol, DMDM Hydantoin, BHT, NaOH dan Aquadest.

Penetapan Kadar Hesperidin

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Hesperidin

Dibuat larutan baku Hesperidin dalam NaOH 0,2 N dengan konsentrasi 100 ppm yang diencerkan menjadi 40 ppm. Diukur panjang gelombang maksimum Hesperidin hasil pengenceran pada panjang gelombang UV 200-400 nm. Dari hasil pengukuran akan didapat panjang gelombang maksimum dari Hesperidin.⁽¹²⁾

Pembuatan Kurva Baku Hesperidin

Kurva baku hesperidin dibuat dalam NaOH 0,2 N. Ditimbang 10 mg hesperidin dengan seksama setelah itu dilarutkan ke dalam larutan 100ml NaOH 0,2 N yang kemudian diaduk homogen sehingga diperoleh larutan stok 100 ppm. Kemudian dibuat larutan seri kadar 10, 15, 20, 25, 30, 35 dan 40 ppm dari Larutan stok 100 ppm.⁴⁴ Pembuatan seri larutan untuk kurva baku direplikasi sebanyak 6x dan digunakan untuk memverifikasi metode yang digunakan dengan melihat nilai linieritas, akurasi, dan presisinya.⁽¹³⁾

Verifikasi Metode

Linieritas

Dibuat larutan Hesperidin dalam konsentrasi 100 ppm. Kemudian diencerkan dengan seri konsentrasi 10, 15, 20, 25, 30, 35 dan 40 ppm. Setiap kurva kalibrasi dilakukan 6 kali pengulangan dan diukur absorbansi panjang gelombang serapan maksimum dengan spektrofotometri ultraviolet (UV).⁽¹²⁾

Presisi

Presisi dilakukan dengan keterulangan sebanyak 6 kali. Presisi mengacu pada uji linieritas dengan konsentrasi 10, 15, 20, 25, 30, 35 dan 40 ppm. Presisi dinyatakan dengan % RSD.⁽¹⁴⁾

Akurasi

Akurasi dilakukan melalui uji perolehan kembali (*recovery*). Pengukuran menggunakan konsentrasi 100 ppm dilakukan sebanyak 6 kali. Campuran tersebut dianalisa kadarnya menggunakan spektrofotometer UV dan hasilnya dibandingkan dengan kadar Hesperidin yang

ditambahkan untuk mendapatkan hasil yang sama dengan nilai yang sebenarnya.⁽¹⁴⁾

Pembuatan Mikroemulsi Hesperidin **Pembuatan Diagram Terner**

Diagram terner ini dibuat untuk mendapatkan kisaran konsentrasi terbaik dalam pembentukan sediaan mikroemulsi. Uji dilakukan dengan pencampuran fase emulsi (yang terdiri dari surfaktan, dan kosurfaktan dengan perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:3) dan fase minyak dengan perbandingan 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1 di dalam gelas vial pada suhu ruang. Seluruh campuran fase emulsi dan fase minyak tersebut dititrasikan dengan air tetes demi tetes dengan pengadukan *magnetic stirrer* hingga larutan menjadi keruh. Setelahnya dimasukkan data jumlah komponen bahan-bahan yang digunakan ke dalam diagram terner untuk menentukan area pembentukan mikroemulsi.^(15,16)

Optimasi formula dengan *Simplex Lattice Design*

Range komponen-komponen mikroemulsi yang telah diperoleh dari diagram terner dimasukkan ke dalam software Design Expert. Komponen yang dimasukkan meliputi surfaktan-kosurfaktan (X1), minyak (X2), dan air (X3) dengan kode 0 untuk nilai minimum dan 1 untuk nilai maksimum.⁽¹⁷⁾ Pembuatan mikroemulsi Hesperidin dilakukan dengan pencampuran surfaktan, kosurfaktan, dan fase minyak, yang kemudian ditambahkan antioksidan *BHT* sebesar 0,05%. Penambahan antimikroba yaitu DMDM Hydantoin dengan konsentrasi 0,1% pada setiap formula di dalam fase air sebelum dicampurkan dengan fase minyak.⁽¹⁸⁾ Formulasi dilakukan dengan 3 kali replikasi. Parameter-parameter yang akan diuji dalam optimasi formulasi ini yaitu pH, dan % transmittansi.

Tabel 1. Desain Formula Mikroemulsi

For mula	S- KoS (X1)	Minyak (X2)	Air (X3)	BHT (%)
F1	1	0	0	0,05
F2	0	1	0	0,05
F3	0	0	1	0,05
F4	0,5	0,5	0	0,05
F5	0	0,5	0,5	0,05
F6	0,5	0	0,5	0,05
F7	0,33	0,33	0,33	0,05
F8	0,66	0,16	0,16	0,05
F9	0,16	0,66	0,16	0,05
F10	0,16	0,16	0,66	0,05

Uji pH

Evaluasi pH sediaan dilakukan dengan menggunakan alat pH meter. Alat pH meter dicelupkan secara langsung ke dalam sediaan mikroemulsi Hesperidin dan ditunggu hingga diperoleh angka konstan. Angka yang tertera pada pH meter merupakan nilai pH dari sediaan.

Uji % Transmittansi

Uji % Transmittansi dilakukan dengan mendispersikan mikroemulsi Hesperidin ke dalam aquadest kemudian diukur % transmittansi dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 650 nm.⁽¹⁹⁾

Penentuan Formula Optimum Mikroemulsi Hesperidin

Formula optimum yang diperoleh dari *Simplex Lattice Design* kemudian dilakukan pengukuran ukuran globul dengan menggunakan *Particle Size Analyzer (PSA)* merek HORIBA SZ-100 dengan metode *Dynamic Light Scattering (DLS)* sehingga diperoleh data berupa ukuran globul, distribusi ukuran globul, indeks polidispersitas. Parameter lainnya yang diuji yaitu pH, dan % Transmittansi.

Pembuatan Mikroemulgel Hesperidin

Formula terbaik yang diperoleh dari *simplex lattice design* kemudian dibuat menjadi sediaan Gel dengan menggunakan

HPMC sebagai *Gelling Agent*. Komponen berupa HPMC (2%), dan DMDM Hydantoin (0,1%) sebagai pengawet. Dikembang basis HPMC menggunakan air panas (>40°C).⁽²⁰⁾ Setelah itu dicampurkan mikroemulsi hesperidin ke dalam basis gel.

Tabel 2. Desain Formula Mikroemulgel Hesperidin

Mikroemulsi Hesperidin (%)	HP MC (%)	DMDM Hydantoin (%)	Air (%)
5	2	0.1	Ad 100%

Evaluasi Sediaan Mikroemulgel Hesperidin

Evaluasi pH

Evaluasi pH sediaan dilakukan dengan menggunakan pH meter. Alat pH meter dicelupkan secara langsung ke dalam sediaan mikroemulgel Hesperidin dan ditunggu hingga diperoleh angka konstan. Angka yang tertera pada pH meter merupakan nilai pH dari sediaan.

Uji Daya Lekat

Sebanyak 0,25 g sampel diletakkan diantara 2 gelas objek pada alat uji daya lekat, kemudian ditekan beban 1 kg selama 5 menit, beban diangkat dan diberi beban 80 g pada alat dan dicatat waktu pelepasan gel.⁽²¹⁾

Uji Daya Sebar

Sebanyak 0.5 g sampel ditekan diantara 2 gelas objek (disebar menjadi lingkaran dengan diameter 1cm) kemudian dibiarkan selama 5 menit dimana tidak lagi penyebaran yang bertambah. Diameter dari lingkaran diukur dalam cm dan ditentukan daya sebar.⁽²¹⁾

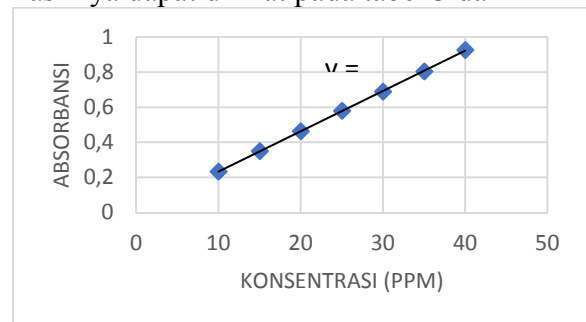
Analisis Data Hasil Penelitian

Dimasukkan hasil nilai maksimum dan minimum tiap bahan utama pembentuk mikroemulsi yang diperoleh dari diagram terner kedalam *design expert* untuk memperoleh variasi formula penelitian yang berguna untuk mendapatkan formula optimum sediaan mikroemulsi yang memunculkan prediksi nilai parameter yang optimal. Hasil pengujian pH dan % transmittan terhadap formula optimum yang

diperoleh dari *design expert* kemudian dilakukan analisis menggunakan *independent sample t test* dengan program *SPSS 21.0 for windows* untuk melihat ada tidaknya perbedaan bermakna antara hasil aktual dengan hasil teoritis yang diberikan oleh program *design expert*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan tujuan memastikan bahwa senyawa yang dianalisis benar merupakan senyawa hesperidin dengan melihat panjang gelombang maksimum dimana absorbansi senyawa tersebut paling besar. Nilai panjang gelombang maksimum senyawa hesperidin yang diperoleh adalah sebesar 285 nm yang sesuai dengan literatur menunjukkan bahwa senyawa yang dianalisis memang benar adalah hesperidin.⁽¹²⁾ Verifikasi metode dimulai dengan pembuatan larutan stok yang kemudian dibuat seri kadar yaitu 10, 15, 20, 25, 30, 35, dan 40 ppm. Nilai seri kadar tersebut telah ditentukan dari penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yang menyatakan bahwa kurva baku hesperidin linear pada rentang konsentrasi 5-50 ppm.⁽¹²⁾ Persamaan kurva baku hesperidin yang diperoleh dari seri kadar tersebut adalah $Y = 0,023X + 0,003$ dengan nilai $r = 0,99994$ yang menunjukkan bahwa kurva hesperidin yang diperoleh memiliki linearitas yang baik dan sesuai dengan literatur yang dapat dilihat pada gambar 1. Uji akurasi dan presisi juga menunjukkan hasil yang baik dimana hasilnya dapat dilihat pada tabel 3 dan 4



Gambar 1. Kurva Regresi Hesperidin dalam NaOH 0.2N

Tabel 3. Hasil Uji Akurasi

Kon- sen- trasi	Rerata (Reko- veri)	SD	rerata \pm SD
10	99.855	0.251	99.855 \pm 0.251
15	100.193	0.837	100.193 \pm 0.837
20	99.783	1.15	99.783 \pm 1.15
25	100.116	1.019	100.116 \pm 1.019
30	99.469	0.549	99.469 \pm 0.549
35	99.545	1.194	99.545 \pm 1.194
40	100.217	0.575	100.217 \pm 0.575

Hasil rentang nilai % rekoveri sebesar 99.469 – 100.217 % yang menunjukkan bahwa % rekoveri telah memenuhi syarat % rekoveri yang baik yaitu masuk dalam rentang 95 – 105 %.⁽²²⁾

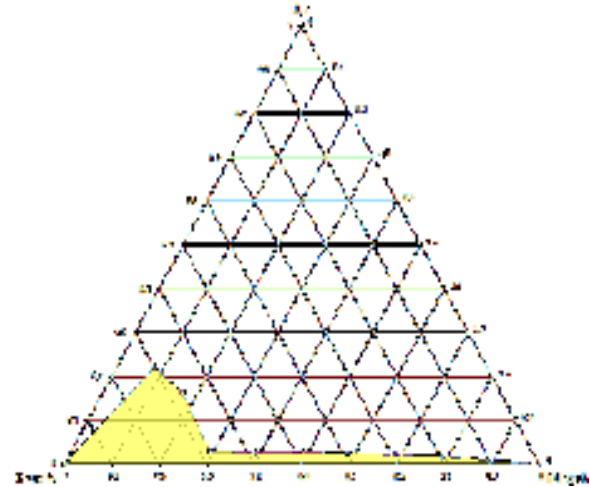
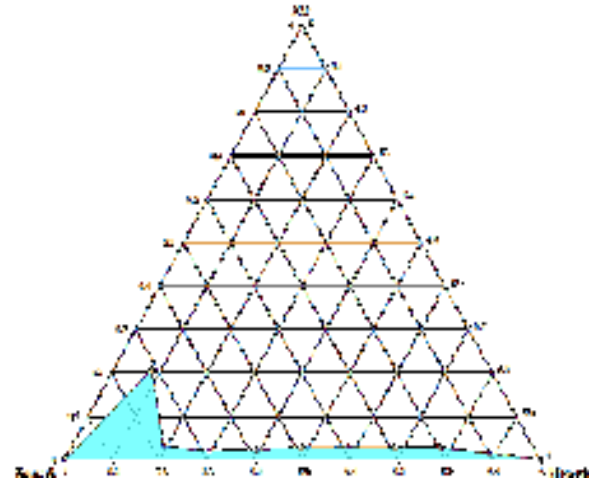
Tabel 4. Hasil Uji Presisi

Konsentrasi	Rerata (absorbansi)	SD	%RSD
10	0.233	0.001	0.248
15	0.349	0.003	0.828
20	0.462	0.005	1.145
25	0.579	0.006	1.013
30	0.689	0.004	0.549
35	0.804	0.01	1.195
40	0.925	0.005	0.572

Hasil rentang nilai % RSD sebesar 0.248-1.195 % yang menunjukkan bahwa % RSD telah memenuhi syarat % RSD yang baik yaitu % RSD kurang dari 2 %.⁽²²⁾

Pembuatan diagram terner dari 3 macam komponen yaitu campuran surfaktan dengan fasa emulsi (*S-mix*), fasa minyak (asam oleat) dan fasa air (aquadest) dimana dasa emulsi adalah campuran antara Tween 80:Propilen-glikol dengan perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:3 guna mengurangi pemakaian surfaktan konsentrasi tinggi yang menyebabkan iritasi.⁴⁰ Keseimbangan antara 3 bahan campuran yaitu *Smix*, fase minyak dan fase air yang menghasilkan bentuk sediaan mikroemulsi sehingga apabila terjadi ketidakseimbangan campuran tersebut akan menyebabkan perubahan kejernihan mikroemulsi yang menandakan perubahan ukuran globul menjadi lebih besar. Diagram

tiga fasa dapat dilihat di gambar 2, gambar3 dan gambar 4.

**Gambar 2. Diagram Tiga Fasa Area Pembentukan Mikroemulsi 1:1****Gambar 3. Diagram Tiga Fasa Area Pembentukan Mikroemulsi 1:2****Gambar 4. Diagram Tiga Fasa Area Pembentukan Mikroemulsi 1:3**

Dari Diagram terner yang diperoleh, dilakukan optimasi formula menggunakan metode *Simplex Lattice Design* untuk menentukan formula optimum sediaan mikroemulsi. Penentuan formula optimum dilakukan dengan menentukan konsentrasi batas atas dan batas bawah dari masing-masing komponen penyusun mikroemulsi dengan membuat segitiga sama kaki pada area pembentukan mikroemulsi. Konsentrasi batas atas dan batas bawah dari masing-masing komponen pembentuk mikroemulsi yang dimasukkan kedalam aplikasi design expert adalah sebagai berikut:

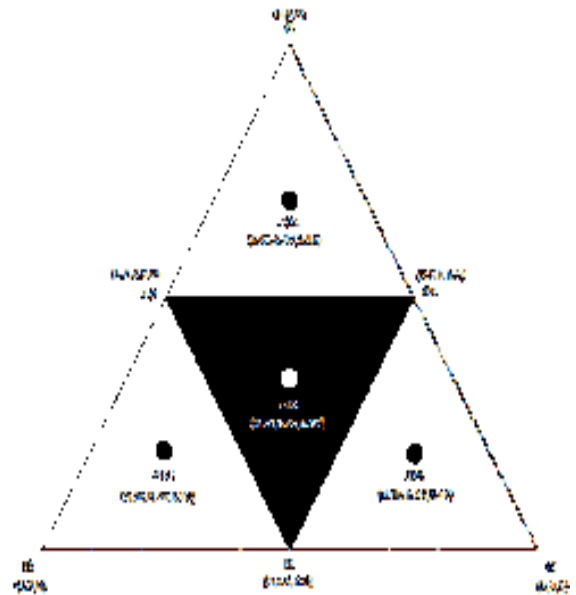
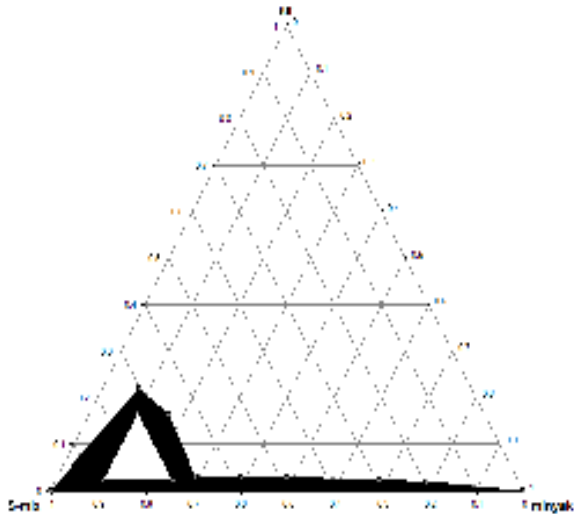
$$72 < Smix < 89 (\%)$$

$$9 < Minyak < 26 (\%)$$

$$2 < Air < 19 (\%)$$

$$Smix + Minyak + Air = 100 (\%)$$

Simplex lattice design memunculkan 10 formula yang akan diuji dimana 3 formula diperoleh dari masing-masing ketiga ujung segitiga (A, B, dan C), 3 formula diantara ujung segitiga (AB, BC, dan AC), dan 4 formula didalam segitiga. Parameter yang digunakan dalam penentuan formula optimum adalah % transmittan dan pH.



Gambar 5. Diagram Terner Formula Optimal

Hasil pengukuran pH dan % transmittan dapat dilihat di tabel 5. Dari data pH dan % transmittan dianalisis dengan ANOVA menggunakan aplikasi design expert

Tabel 5 Hasil Pengukuran pH dan % Transmittan

<i>Smix</i> (%)	Minyak (%)	Air (%)	pH*	%Transmittan (%)*
89	9	2	4.406667 ± 0.005774	87.41147 ± 0.374154
80.5	9	10.5	4.37 ± 0.01	96.99657 ± 0.329504
80.5	17.5	2	4.296667 ± 0.011547	94.61213 ± 0.635037
72	26	2	4.156667 ± 0.032146	96.92077 ± 0.659352
72	17.5	10.5	4.26 ± 0.087178	97.112 ± 0.831092
72	9	19	4.64 ± 0.07	97.19237 ± 0.868916
74.8333	11.8333	13.3333	4.33	97.2931
74.8333	20.3333	4.8333	4.25	96.8506
77.6667	14.6667	7.6667	4.32	97.6547
83.3333	11.8333	4.8333	4.34	92.8131

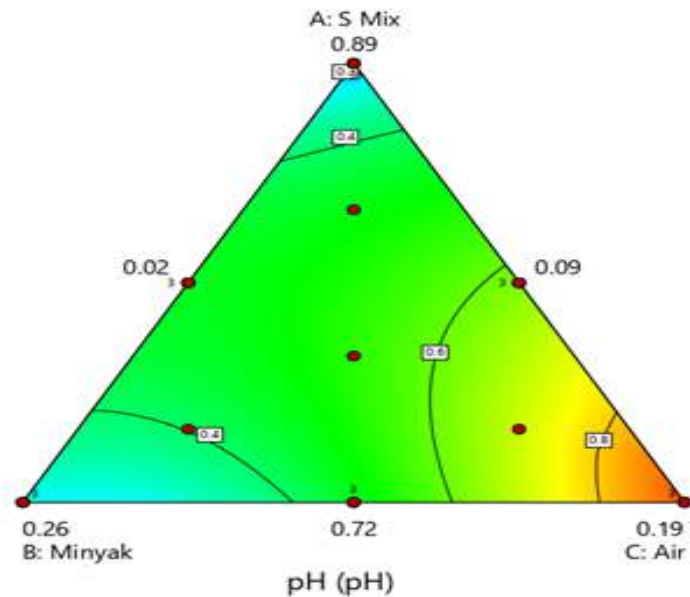
Simplex lattice design memunculkan hasil analisis dari penelitian dengan memberikan formula optimal disesuaikan

dengan target pH dan % transmittan optimal yang terlihat pada diagram contour keterterimaan di gambar 6.

Design-Expert® Software
Trial Version
Component Coding Actual:

Desirability
● Design Points
0.000 1.000

X1 = A: S Mix
X2 = B: Minyak
X3 = C: Air



Gambar 6. Diagram *Contour* Keterterimaan

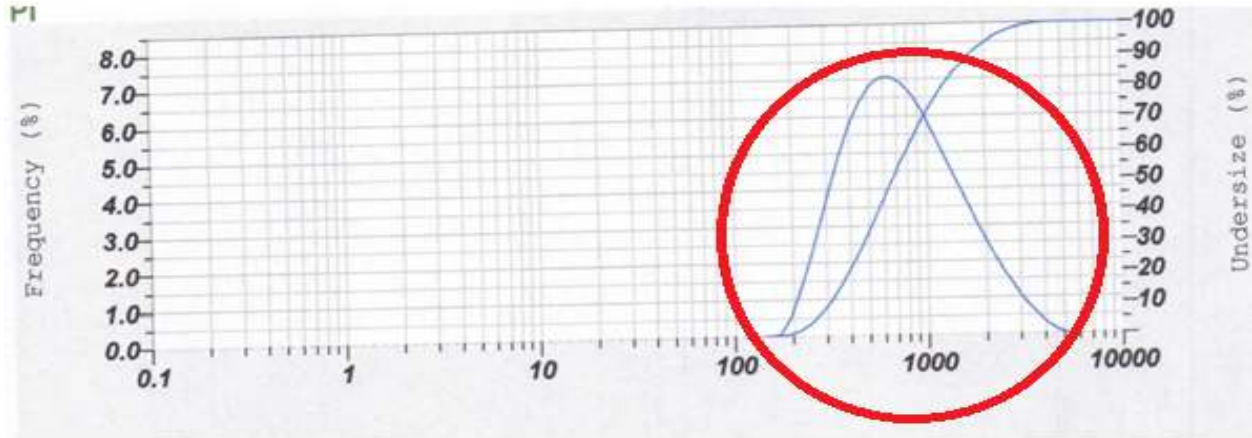
Dari diagram *contour* keterterimaan, didapat data formula optimal pada daerah merah yang paling memenuhi persyaratan yaitu sebesar 91.8% dengan formula optimal yang disarankan yaitu konsentrasi *Smix* sebesar 72%, konsentrasi minyak sebesar 9% dan konsentrasi air sebesar 19%.

Evaluasi formula optimal yang dilakukan adalah Pengujian ukuran globul menggunakan alat PSA merek Horiba SZ-100 dengan prinsip DLS (*Dynamic Light Scattering*). Hasil pengukuran dengan PSA

menunjukkan nilai ukuran globul dari mikroemulsi yang diperoleh yaitu 516.9 nm atau 0,516 µm. Hasil ukuran globul ini sudah memenuhi syarat ukuran globul dari sediaan mikroemulsi dimana syarat suatu sediaan dapat dikatakan mikroemulsi yaitu memiliki ukuran globul antara 0.1 – 1 µm.⁽²³⁾ Selain itu, hasil PSA juga menunjukkan bahwa mikroemulsi memiliki ukuran globul yang seragam dimana terlihat dari nilai indeks polidispersitas 0,233. Parameter indeks polidispersitas digunakan untuk menentukan

keseragaman ukuran globul Indeks polidispersitas atau keseragaman ukuran globul dapat mempengaruhi keseragaman dosis dari sediaan yang dibuat dimana semakin tinggi indeks polidispersitas, maka

ukuran globul menjadi semakin tidak seragam sehingga dosis yang dihasilkan juga tidak seragam. Distribusi ukuran partikel dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Grafik Distribusi Ukuran Partikel Formula Optimal

pH dari mikroemulsi yang diperoleh yaitu 4.66 dimana pH mikroemulsi masuk dalam rentang pH kulit yaitu 4-7 agar tidak menyebabkan iritasi pada pemakaian transdermal.⁽²⁴⁾ Penentuan % transmitan dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang 650 nm. Penentuan % transmitan untuk menentukan kejernihan dari mikroemulsi dimana % transmitan yang baik mendekati 100 % yang menunjukkan mikroemulsi jernih.⁽²⁵⁾ Hasil rata-rata % transmitan yang diperoleh adalah 96.99353 ± 0.42503 %. Hasil menunjukkan mikroemulsi yang diperoleh jernih.

Formulasi optimal mikroemulsi kemudian dikembangkan menjadi sediaan mikroemulgel dengan cara penjerapan dalam basis gel yang telah dibuat terlebih dahulu. Pembuatan basis gel adalah dengan mengembangkan HPMC 2% menggunakan air panas (40°C) yang telah ditambahkan DMDM Hydantoin 0.1% kemudian dicampurkan mikroemulsi kedalam basis gel dengan rasio 1:2.⁽²⁶⁾ Proses penjerapan mikroemulsi kedalam basis gel menyebabkan adanya perubahan warna dari bening menjadi kuning agak keruh pada sediaan gel yang

disebabkan karena warna dari mikroemulsi hesperidin yang sedikit kekuningan,

Mikroemulgel yang telah selesai, dievaluasi beberapa parameter yaitu evaluasi pH dengan mencelupkan pH meter kedalam mikroemulgel mendapatkan hasil pH konstan yaitu 5.1 yang memasuki rentang pH kulit yaitu 4-7 sehingga menghindari resiko terjadinya iritasi, evaluasi daya sebar menunjukkan nilai 7.63 cm yang menunjukkan kemampuan penyebaran yang baik karena memenuhi syarat sediaan gel yang baik yaitu 5-7 cm, evaluasi daya lekat menunjukkan bahwa mikroemulgel hesperidin memiliki daya lekat yang baik yaitu 479 detik yang telah memenuhi syarat daya lekat gel yaitu > 4 detik.^(21,27)

Evaluasi	Daya	Daya	pH
	Lekat (detik)	Sebar (cm)	
Rep 1	474	7.3	5.02
Rep 2	481	7.9	5.18
Rep 3	483	7.7	5.11
Rerata	479.3333	7.633333	5.103333
SD	3.858612	0.249444	0.06549

Tabel 6 Hasil Evaluasi Mikroemulgel Hesperidin

Pengujian pH dan % transmittan hasil pengukuran formula optimal mikroemulsi dianalisis lebih lanjut dengan SPSS untuk melihat apakah ada tidaknya perbedaan yang signifikan antara hasil aktual dengan hasil teoritis yang diberikan oleh aplikasi *design expert*. Analisis dilakukan dengan *one sample T test* dimana variabel yang akan diuji hanya 1 yaitu nilai pH atau nilai % transmittan dan tidak melihat keterkaitan atau hubungan antar variabel tersebut. Analisis SPSS hasil

pengamatan pH dan % transmittan dapat dilihat di Tabel 7 dimana dari nilai signifikansi menunjukkan data actual tidak berbeda signifikan dengan hasil teoritis yang diprediksi oleh aplikasi *design expert*. Data dikatakan tidak berbeda signifikan ketika $p > 0.05$. Data tidak berbeda signifikan menunjukkan bahwa *simplex lattice design* dapat digunakan untuk memprediksi nilai dan pH % transmittan untuk dilakukan optimasi formula mikroemulsi.

Parameter	Nilai Prediksi	Nilai Aktual	Rata-Rata	P value	Kesimpulan
pH	4.63	4.68 4.63 4.69	4.6667	$p > 0.05$	Tidak berbeda signifikan ($p > 0.05$)
%Transmittan	97.16	97.54	96.9933	$p > 0.05$	Tidak berbeda signifikan ($p > 0.05$)

Tabel 7. Hasil Analisis SPSS pH dan % Transmittan

SIMPULAN

Formula optimal sediaan mikroemulsi hesperidin hasil optimasi adalah Tween 80 : Propilen-Glikol 1:1 (72%), asam oleat (9%), dan aquadest (19%) yang menunjukkan hasil evaluasi berupa ukuran globul sebesar 516.9 nm, indeks polidispersitas 0.233 dengan sifat monodisperse, distribusi ukuran partikel yang baik, pH sediaan 4.66, dan % transmittan 96.99% yang menunjukkan sediaan mikroemulsi sudah cukup baik serta Pemeriksaan sifat fisik sediaan mikroemulgel diperoleh data warna kekuningan, aroma khas minyak, konsistensi gel yang baik, dengan daya lekat selama 479.33 detik, daya sebar sebesar 7.633 cm dan pH mikroemulgel sebesar 5.103 yang sudah memenuhi kriteria standar sediaan mikroemulgel hal ini menunjukkan aplikasi *design expert* dengan metode *Simplex lattice design* dapat digunakan untuk membuat formula optimal sediaan mikroemulgel hesperidin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adham AN. Qualitative and Quantitative Estimation of Hesperidin in Peel and Juice of Citrus

Fruits by RP-HPLC Method Growing in Kurdistan Region/Iraq. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2015; 33(2): 220-224

2. Toumi ML, Merzoug S, Boutefnouchet A, Tahraoui A, Ouali K and Guellati MA. Hesperidin, a natural citrus flavanone, alleviates hyperglycaemic state and attenuates embryopathies in pregnant diabetic mice. *Journal of Medicinal Plants Research.* 2009; 3(11): 862-869
3. Jagetia GC and Rao KVNM. Hesperidin, A Citrus Bioflavonoid Reduces the Oxidative Stress in the Skin of Mouse Exposed to Partial Body γ -Radiation. *Transcriptomics.* 2015; 3(2)
4. Majumdar S and Srirangam R. Solubility, Stability, Physicochemical Characteristics and *In Vitro* Ocular Tissue Permeability of Hesperidin: a Natural Bioflavonoid. *Pharm Res.* 2010; 26(5): 1217–1225

5. Sansone F, Rossi A, Del Gaudio P, De Simone F, Aquino RP, Lauro MR. Hesperidin Gastroresistant Microparticles by Spray-Drying: Preparation, Characterization, and Dissolution Profiles. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(2):391–401.
6. Kanaze FI, Kokkalou E, Niopas I, Georgarakis M, Stergiou A, Bikiaris D. Dissolution enhancement of flavonoids by solid dispersion in PVP and PEG matrixes: A comparative study. *J Appl Polym Sci*. 2006;102(1):460–471.
7. Varghese JJ and Mallya R. Formulation Development And Evaluation Of Antioksidan Potential Of Hesperidin Nanocrystal. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2015; 4(8): 1149-1170
8. Tsirigotis-Maniecka M, Lamch Ł, Chojnacka I, Gancarz R, Wilk KA. Microencapsulation Of Hesperidin In Polyelectrolyte Complex Microbeads: Physico-Chemical Evaluation And Release Behavior. *J Food Eng*. 2017;214(Supplement C):104–116.
9. Jufri, M., Binu, A., dan Rahmawati, J. Formulasi Gameksan Dalam Bentuk Mikroemulsi. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 1(3): 160-174
10. Jafar G., Muhsinin S., dan Hayatunnufus A. (2017). Formulasi dan evaluasi mikroemulgel dari ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.). *Jurnal farmasi Udayana* 6(2): 6-14
11. Akib Nur Illiyin, Latifah Rahman, dan Marianti A. (2012): *Uji Permeasi In Vitro Gel Etosom Vitamin C*. Makassar : Universitas Hasanuddin.
12. Srilatha D, Nasare M, Nagasandhya B, Prasad V, Diwan P. Development and Validation of UV Spectrophotometric Method for Simultaneous Estimation of Hesperidin and Diosmin in the Pharmaceutical Dosage Form [Internet]. *International Scholarly Research Notices*. 2013
13. Hyunh-Ba K. *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development: Regulation, Methodologies, and Best Practice*. New York: Springer; 2008
14. Caze J. *Erwing's Analytical Instrumentation Handbook*. third edition. New York: Marcel Dekker; 2005
15. Duangjit S, Mehr LM, Kumpugdee-Vollrath M, Ngawhirunpat T. Role of Simplex Lattice Statistical Design in the Formulation and Optimization of Microemulsions for Transdermal Delivery. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(12):1948–1957
16. Kilor VA, Sapkal N, Vaidya G. Design and development of novel microemulsion based topical formulation of hesperidins. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015; 7(12): 142-147
17. Dabhi MR, Limbani MD, Sheth NR. Preparation and *In Vivo* Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System(SNEDDS) Containing

- Ezetimibe. *Current Nanoscience*. 2011; 7: 616-627
18. Schanno RJ, Westlund JR, Foelsch DH. Evaluation of 1,3-dimethylol-5,5-dimethyl hydantoin as a cosmetic preservative. *J Soc Cosmet Chem*. 1980;31(2):85–96
 19. Priyank P, Patel MR, Patel KR, and Patel NM. Design and Development of Self Microemulsifying Drug Delivery System of Clopidrogel Bisulphate. *International Journal of Pharmamedix India*. 2013; 1(3): 539-553
 20. Huichao, W., Shouying, D., Yang, L., Ying, L., & Di, W. (2014). The application of biomedical polymer material hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) in pharmaceutical preparations. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(5), 155-160
 21. Sayuti NA. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.). *J Kefarmasian Indones*. 2015;5(2):74–82.
 22. Riyanto, Validasi & Verifikasi Metode Uji: Sesuai dengan ISO/IEC 17025 Laboratorium Pengujian dan Kalibrasi. Yogyakarta: Deepublish; 2014
 23. Rao, J. dan McClements, D.J. (2011). Formation of flavor oil microemulsions, nanoemulsions and emulsions: influence of composition and preparation method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 59: 5026-5035.
 24. Bagchi P, Vold RD. A Simple Method for Determination of the Average Particle Size of Coarse Suspensions from Measurements of Apparent Specific Turbidity. *J Colloid Interface Sci*. 1975;53(2):194–201
 25. Pratiwi L, Fudholi A, Martien R, Pramono S. Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (Snedds) for Topical Delivery of Mangosteen Peels (*Garcinia Mangostana* L.): Formulation Design and In Vitro Studies. *J Young Pharm*. 2017;9(3):341–6
 26. Shrestha S, Pokhrel S, Sharma S, Manandhar M, Alam I. Formulation and Evaluation of Topical Microemulgel Loaded with Terbinafine HCL Microemulsion. *Int J Pharm Sci Res*. 2017;8(11):4716–4723.
 27. Mou D, Chen H, Du D, Mao C, Wan J, Xu H, et al. Hydrogel-thickened nanoemulsion system for topical delivery of lipophilic drugs. *Int J Pharm*. 2008;353:270–276.