

UJI DIFUSI MIKROEMULSI NITROGLISERIN MENGGUNAKAN TWEEN 80 SEBAGAI SURFAKTAN

Kori Yati, Almawati Situmorang, Ani Umoro

ABSTRACT: Nitroglycerine is a drug of choice in the treatment of angina pectoris. Nitroglycerine has low dose, short time of plasma half life and liver metabolizing. This study used the formulation of microemulsion. The advantages of microemulsion transparent form, stable and has better skin penetration due to the smaller size of its droplet. This study aims at determining concentration of Tween 80 as surfactant as penetration in the nitroglycerine microemulsion. Tween 80 concentrations used were 40% (F1), 42,5% (F2) and 45% (F3). Penetration ability was tested by invitro using Franz diffusion cells. The results showed that 42,5% of the concentration of Tween 80 produces good penetration. F2 shows the measurement result of droplet size is 69,0 nm and diffusion test on the minutes of 180 for 86,00% \pm 3,65. It can be concluded that the concentration of Tween 80 as surfactant of 42,5% gives microemulsion nitroglycerine with good penetration.

Keywords: Tween 80, Microemulsion, Nitroglycerine, Penetration, Franz diffusion cells.

**Kori Yati, Almawati
Situmorang, Ani Umoro**

Fakultas Farmasi dan Sains,
Universitas Muhammadiyah
Prof. DR. HAMKA Jakarta

Email:
koriyati@uhamka.ac.id
No telpon: -

ABSTRAK: Nitrogliserin adalah obat pilihan utama penanganan angina pektoris. Nitrogliserin mempunyai dosis rendah, waktu paruh obat dalam plasma pendek dan mengalami metabolisme di hati. Dalam penelitian ini, digunakan bentuk sediaan mikroemulsi. Keunggulan mikroemulsi dibandingkan dengan makroemulsi adalah bentuknya yang transparan, stabil secara fisik, serta memiliki penetrasi yang lebih baik pada kulit karena ukuran dropletnya yang lebih kecil. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui konsentrasi Tween 80 sebagai surfaktan yang dapat memberikan penetrasi yang baik dalam mikroemulsi nitrogliserin. Konsentrasi Tween 80 yang digunakan yaitu 40% (F1), 42,5% (F2) dan 45% (F3). Kemampuan penetrasi diuji secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi Tween 80 sebesar 42,5% menghasilkan formula yang penetrasinya baik. F2 menunjukkan hasil pengukuran ukuran droplet yaitu 69,0 nm dan uji difusi pada menit ke-180 sebesar 86,00% \pm 3,65. Dapat disimpulkan bahwa konsentrasi tween 80 sebagai surfaktan sebesar 42,5% memberikan mikroemulsi nitrogliserin dengan penetrasi yang baik.

Kata Kunci : Tween 80, Mikroemulsi, Nitrogliserin, Penetrasi, Sel difusi Franz

Correspondence:

Kori Yati

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA Jakarta

Pendahuluan

Nitrogliserin merupakan salah satu obat untuk angina pektoris. Angina pektoris timbul akibat ketidakseimbangan antara kebutuhan dan suplai O₂ miokard. Salah satu pengobatan secara medikal adalah dengan obat-obatan golongan nitrat. Nitrogliserin biasa digunakan secara sublingual, namun pemberian obat secara sublingual memiliki beberapa kerugian diantaranya pasien akan mengalami kesulitan dan ketidaknyamanan dalam penggunaan obat secara sublingual dan dalam jangka waktu lama dapat mengiritasi mukosa mulut dan menimbulkan sensasi terbakar dalam penggunaannya (1).

Mikroemulsi adalah dispersi dari dua cairan yang tidak bercampur (seperti air dan minyak), stabil secara termodinamika yang distabilkan oleh lapisan antarmuka dari molekul surfaktan dan kosurfaktan. Fase dispersi biasanya terdiri dari partikel kecil atau tetesan, dengan ukuran globul yang lebih kecil dari 100 nm dan memiliki tegangan antarmuka yang rendah antara air dan minyak. Pada penggunaan secara topikal, mikroemulsi lebih mudah menembus kulit karena mempunyai ukuran partikel yang kecil. Mikroemulsi berbeda dengan emulsi, dimana mikroemulsi transparan, memiliki ukuran partikel yang kecil serta memiliki kemampuan berpenetrasi yang baik.

Salah satu komponen dari mikroemulsi adalah surfaktan. Surfaktan adalah zat aktif permukaan yang berperan dalam menurunkan tegangan antarmuka dan membentuk film antarmuka antara minyak dan air. Surfaktan memiliki peran penting dalam penentuan ukuran partikel yang diinginkan. Semakin banyak konsentrasi surfaktan yang digunakan maka akan terbentuk agregat misel. Misel memiliki kesanggupan dalam meningkatkan kelarutan bahan yang tidak larut, sehingga menghasilkan sediaan yang terlihat transparan (2). Ukuran droplet mikroemulsi berada pada rentang 10-100 nm, dan karena rentang ukurannya sempit menyebabkan penghamburan cahaya tampak yang lemah, karena itu terlihat transparan (Agoes 2012). Surfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Tween 80. Kori *et al.* (2011) melakukan penelitian terhadap sistem mikroemulsi menggunakan tween 80 sebagai surfaktan dan minyak kelapa murni sebagai fase minyak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mikroemulsi

minyak kelapa murni dengan konsentrasi minyak kelapa murni 5% dan Tween 80 konsentrasi 45% adalah stabil secara fisik [3].

Dari hasil penelitian tersebut dapat dikembangkan lagi dengan penambahan zat aktif nitrogliserin ke dalam sistem mikroemulsi. Konsentrasi Tween 80 dibuat dalam 3 konsentrasi yaitu, 40, 42,5 dan 45%. Ukuran partikel yang kecil dapat membuat penyerapan nitrogliserin pada kulit lebih cepat, selain itu minyak kelapa murni juga dapat membuat kulit terasa lebih lembut. Uji difusi dilakukan untuk melihat berapa banyak zat aktif yang terdifusi persatuan waktu.

Metode penelitian

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi timbangan analitik, alat-alat gelas, piknometer, pH meter (Hanna Instrument), viskometer *Brookfield* tipe LVDV-E (Brookfield, Amerika Serikat), Tensiometer *DuNouy* model 21 (Cole Parmer), penangas air, oven (Binder), lemari pendingin (Mettler Chiller), *Centrifuge* Model PLC-025 (K-Gemmyco), *magnetic heating stirrer* (SSM 79-1), *Nanosizer* (Beckman Coulter), seperangkat alat difusi *Franz* yang dimodifikasi dengan metode *Flow Through*, Spektrofotometer UV-Vis, membran *Millipore*[®] ukuran 0,45 µm.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Diluted 10% Nitrogliserin dalam Propilenglikol yang diperoleh dari Umang Pharma Ltd, India. Minyak kelapa murni (*Virgin Coconut Oil*) diperoleh dari LIPI Cibinong, Bogor. Tween 80 diperoleh dari PT. KAO Chemical. Nipagin (metilparaben), Nipazol (propilparaben) diperoleh dari PT. Clariant.

Pembuatan sediaan mikro emulsi

Formulasi mikro emulsi nitrogliserin dibuat dalam 3 formula. Formula selengkapnya dapat dilihat pada tabel 1. Tween 80 dilarutkan dalam *aqua fervid* dan campuran kemudian diaduk hingga homogen. Campurkan minyak kelapa murni ke dalam fase air, homogenkan. Larutkan nipagin dan nipazol ke dalam Diluted 10% Nitrogliserin dalam Propilenglikol hingga larut dan masukkan ke dalam fase minyak dan air, homogenkan sampai terbentuk mikroemulsi yang jernih dan transparan.

Tabel 1. Formula Mikroemulsi Nitrogliserin

Nama Bahan	Fungsi	F2 (%)	F3 (%)	F3 (%)
Diluted 10% Nitrogliserin dalam Propylenglykol	Bahan aktif + Kosurfaktan	20	20	20
Minyak Kelapa Murni	Fase Minyak	5	5	5
Tween 80	Surfaktan	40	42,5	45
Nipagin	Pengawet	0,18	0,18	0,18
Nipasol	Pengawet	0,02	0,02	0,02
Aqua destillata ad	Fase Air	100	100	100

Evaluasi sediaan mikroemulsi

Sediaan mikroemulsi yang telah jadi kemudian dilakukan serangkaian uji evaluasi fisik antara lain: Uji organoleptis, pengukuran pH, pengukuran bobot jenis, pengukuran viskositas, pengukuranteganganpermukaan, uji pengukuran partikel, uji pemisahan fase yang meliputi *freeze thaw* dan sentrifugasi, uji penetapan kadar dan uji difusi mikroemulsi nitrogliserin secara *in vitro*.

Pembuatan kurva kalibrasi di dalam larutan dapar fosfat pH 7,4

Dibuat larutan baku induk nitrogliserin dengan konsentrasi 2000 µg/ml di dalam larutan dapar fosfat pH 7,4. Dari larutan tersebut diambil 5,0 mL larutan lalu diencerkan hingga 10 mL dan diperoleh larutan stok dengan konsentrasi 1000 µg/mL. ukurserapan larutan stok dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang antara 200-400 nm, maka akan didapat panjang gelombang maksimum nitrogliserin. Dari data serapan dihitung menggunakan rumus $A = a \cdot b \cdot c$ sehingga diperoleh konsentrasi tertinggi dan terendah. Setelah rentang kadar, ukur serapan tiap-tiap konsnetrasi pada panjang gelombang maksimum.

Pembuatan membran

Membran *Millipore* 0,45 µm dibacam dengan cairan Spangler. Komposisi spangler antara lain: minyak kelapa 15%, asam oleat 15%, vaselin putih 15%, kolesterol 5%, asam stearat 5%, squalen 5%, parafin cair 10%, asam palmitat 10% dan minyak zaitun 20%. Seluruh bahan dileburkan diawali dengan bahan bertitik lebur tertinggi (4). Optimasi waktu impregnasi membran *Millipore* dalam larutan spangler. Membran *Millipore* yang digunakan ditimbang kemudian diimpregnasikan dalam larutan spangler selama waktu tertentu hingga didapatkan berat yang konstan. Setelah itu membran diambil dan dikeringkan diatas kertas saring. Bobot membran sebelum dan sesudah impregnasi ditimbang untuk mendapatkan kondisi yang sama pada setiap membran.

$$\text{Presentase impregnasi} = \frac{B_t - B_0}{B_0} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

Dimana B_t adalah bobot membran sesudah impregnasi dan B_0 adalah bobot membran sebelum impregnasi. Waktu dimana membran mencapai berat konstan ditetapkan sebagai waktu optimum dan selanjutnya waktu tersebut digunakan untuk mengimpregnasi membran *Millipore* dengan larutan spangler.

Ujidifusimikroemulsinitrogliserin

Uji difusi dilakukan dengan menggunakan metode *flow-through* yang dimodifikasi dari sel difusi *franz* yang terdiri dari sel difusi, pompa peristaltik, gelas piala, tangas air penampung reseptor, termometer dan selang. Formula uji ditimbang 1,0 g kemudian dioleskan diatas membran yang telah diimpregnasi secara merata dan tipis. Suhu sistem $37 \pm 1^\circ C$ dengan cairan reseptor 330 mL larutan dapar fosfat pH 7,4. Pompa peristaltik akan menarik cairan reseptor 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 10,0 mL dan setiap pengambilan dilakukan dengan penggantian larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 10,0 mL. Pengambilan cuplikan dilakukan pada menit 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 140, 180. Cuplikan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum (5).

Analisa Data

Data yang akan dianalisis pada penelitian ini adalah data yang didapat dari uji persentase terdifusi pada menit ke-5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 140 dan 180. Data yang dimasukkan diuji statistik dengan analisa varian dua arah (*two way ANOVA*). Jika hasilnya tidak signifikan artinya ketiga rata-rata formula identik maka pengujian cukup sampai disini. Tetapi apabila hasilnya signifikan atau ketiga rata-rata formula tidak identik, maka dilanjutkan pengujian selanjutnya dengan taraf kepercayaan 95%, untuk mengetahui perbedaan bermakna antara formula hasil pengujian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengamatan Organoleptis Sediaan

Pengamatan organoleptis sediaan dilakukan satu kali pada minggu pertama setelah pembuatan. Pengamatan organoleptis meliputi pengamatan

bentuk, bau, warna, kejernihan dan homogenitas. Ketiga formula menunjukkan bentuk sediaan cair, berwarna kuning jernih, berbau khas dan homogen, seperti Tabel 2. Penyimpanan mikroemulsi dilakukan pada suhu kamar yang tetap dan sediaan disimpan dalam wadah tertutup rapat.

Tabel 2. Bentuk Fisik Mikroemulsi Nitrogliserin

Formula	Bentuk	Tekstur	Bau	Warna	Homogenitas
F1	Cairan	Agak kental	Khas	Kuning jernih	Homogen
F2	Cairan	Agak kental	Khas	Kuning jernih	Homogen
F3	Cairan	Agak kental	Khas	Kuning jernih	Homogen

Pengukuran pH

Pengukuran pH mikroemulsi perlu dilakukan untuk kenyamanan pasien. Bila pH sediaan terlalu asam, maka akan mengiritasi kulit dan akan memberikan rasa perih. Bila pH sediaan terlalu basa, maka akan memberikan rasa gatal. Sediaan dengan pH ideal yaitu 4,5-6,5. Hasil pH dari mikroemulsi nitrogliserin berada pada rentang 4,5-6,5, sehingga masih memenuhi syarat untuk penggunaan pada kulit.

Dari hasil pengukuran pH dapat dilihat bahwa dengan meningkatnya konsentrasi surfaktan, pH mikroemulsi semakin menurun, seperti Tabel 2. Hal ini dapat terjadi karena konsentrasi surfaktan yang tinggi ternyata tidak cukup kuat untuk melindungi nitrogliserin dalam misel sehingga terjadilah hidrolisis nitrogliserin menjadi gliserin. Nitrogliserin dapat terhidrolisis menjadi gliserin dan garam nitrat dalam suasana alkali.

Berdasarkan USP pH nitrogliserin berada antara 3 dan 6, ditentukan secara potensiometri dalam larutan yang dibuat dengan menambahkan 5 mL air dan 1 tetes larutan kalium klorida jenuh sampai 5 mL injeksi. Oleh karena itu diduga terdapat nitrogliserin yang terhidrolisis sehingga pH cenderung menurun.

Tabel 3. Hasil Pengukuran pH

Formula	pH ($\bar{x} \pm SD$)
F1	6,21±0,03
F2	5,71 ±0,02
F3	5,43 ±0,04

n= 3

Bahan-bahan tersebut direaksikan dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 10 menit. Kemudian diukur absorbansi blanko, standar, dan sampel menggunakan spektrofotometer.

Hasil Pengukuran BobotJenis

Semakin tinggi konsentrasi surfaktan, bobot jenis juga akan semakin tinggi. Dengan semakin tingginya konsentrasi surfaktan, proses solubilisasi akan meningkat, karena konsentrasi misel yang terbentuk semakin besar (Lachman *et al.* 1987). Hal ini membuat sediaan menjadi jernih, dengan ukuran partikel yang menjadi lebih kecil dan banyak, sehingga bobot jenis meningkat. Bobot jenis pada semua formula (Tabel 4.) tidak terlalu besar sehingga sediaan dapat mengalir dengan baik.

Tabel 4. Hasil pengukuran bobot jenis

Formula	BJ ($\bar{x} \pm SD$)
F1	1,0682±0,00025
F2	1,0725±0,00040
F3	1,0773±0,00015

n = 3

Hasil Pengukuran Viskositas

Dari hasil pengukuran viskositas pada Tabel 5. dapat dilihat bahwa dengan meningkatnya konsentrasi surfaktan, viskositas mikroemulsi juga semakin meningkat. Berdasarkan teoritis, bahwa dengan makin tingginya zat pengemulsi, maka viskositas juga semakin meningkat (2). Dengan semakin tingginya konsentrasi surfaktan, proses solubilisasi akan meningkat, karena konsentrasi misel yang terbentuk akan semakin besar (Lachman *et al.* 1987). Hal ini membuat sediaan menjadi jernih, dengan ukuran partikel yang menjadi lebih kecil dan banyak, sehingga bobot jenis meningkat. Bobot jenis yang meningkat umumnya memiliki viskositas yang meningkat juga.

Tabel 5. Hasil pengukuran viskositas

Formula	Viskositas ($\bar{x} \pm SD$)
F1	1446,33±5,86
F2	1476,67±4,16

F3	1486,00±3,46
n = 3	

Hasil pengamatan pada siklus *Freeze Thaw* sediaan selama penyimpanan 6 siklus dapat dilihat pada tabel berikut:

Hasil Uji Pemisahan Fase

1. Metode *Freeze Thaw*

Tabel 6. Hasil *freeze thaw* mikroemulsi nitrogliserin

Formula	Siklus 1		Siklus 2		Siklus 3		Siklus 4		Siklus 5		Siklus 6	
	4°C	45°C										
F1-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F1-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F1-3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F2-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F2-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F2-3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F3-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F3-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F3-3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Keterangan : (+) terjadi perubahan
 (-) tidak terjadi perubahan

Pengujian *freeze thaw* dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu 4°C selama 24 jam dan pada suhu 45°C selama 24 jam selama 6 siklus. Sediaan yang dikeluarkan dari penyimpanan suhu 4°C mempunyai warna putih dan terlihat membeku. Hal ini terjadi karena VCO yang digunakan dalam sediaan mempunyai titik beku yang tinggi (6). Hasil yang didapat yaitu tidak adanya perubahan pada sediaan setelah mengalami 6 siklus. Hal ini menunjukkan bahwa formula tersebut stabil terhadap perubahan suhu yang ekstrim. Hasil dapat dilihat seperti Tabel 6.

2. Cara sentrifugasi

Tabel 7. Hasil sentrifugasi mikroemulsi nitrogliserin

Formula	Kecepatan (3750 rpm)
F 1	+
F 2	-
F 3	-

Keterangan :

(+) = terjadi perubahan fisik
 (-) = tidak terjadi perubahan fisik

Pengujian sentrifugasi (Tabel 7.) dilakukan pada kecepatan 3750 rpm selama 5 jam. Terjadi pemisahan fase pada F1 dan timbul endapan dibawah yang apabila dilakukan pengocokan tidak dapat kembali atau bersifat *irreversible*. Hal ini terjadi karena surfaktan dan kosurfaktan tidak dapat menahan kuat dan rapat partikel yang terdispersi, sehingga terjadinya tarik menarik yang kuat antar partikel terdispersi.

Hasil Pengukuran Tegangan Permukaan

Pada hasil pengukuran tegangan permukaan mikroemulsi nitrogliserin (Tabel 8.) menunjukkan bahwa semakin meningkatnya konsentrasi surfaktan maka tegangan permukaan sediaan semakin menurun. Hal ini sesuai dengan fungsi dari surfaktan yaitu sebagai zat aktif permukaan yang bekerja untuk menurunkan sudut kontak antara fase minyak dengan fase air.

Mekanisme penurunan tegangan permukaan ini yaitu dengan menurunkan sudut kontak antara minyak dan air dengan mengkombinasikan antara surfaktan dan kosurfaktan sehingga tegangan antar muka minyak dan air menjadi semakin menurun. Sebagian besar surfaktan tidak cukup untuk menurunkan tegangan permukaan dan tegangan antar muka minyak dan air untuk membentuk suatu sediaan mikroemulsi.

Tabel 8. Pengukuran Tegangan Permukaan Mikroemulsi Nitrogliserin

Formula	Tegangan Permukaan (dyne/cm) (x± SD)
1	38,87±0,06
2	38,47± 0,12
3	38,13± 0,12

n = 3

Kosurfaktan ditambahkan untuk membantu menurunkan tegangan antar muka fase minyak dan fase air. Kosurfaktan akan membentuk droplet

mikroemulsi sehingga meningkatkan kelarutan gugus non polar (2).

Hasil Pengukuran Ukuran Tetesan

Pengukuran ukuran tetesan mikroemulsi dilakukan terhadap satu formula, yaitu pada F2. Hal ini dikarenakan pada evaluasi uji pemisahan fase dengan metode sentrifugasi menunjukkan F1 terjadi pemisahan fase, F2 dan F3 tidak terjadi pemisahan fase, sehingga didapatkan kesimpulan F1 tidak memenuhi stabilitas mikroemulsi dilihat dari uji sentrifugasi. Pada evaluasi pengamatan organoleptis sediaan didapatkan hasil pada ketiga formula menghasilkan sediaan yang kuning jernih. Namun, dari ketiga formula tersebut didapatkan hasil pada F2 yang memiliki bentuk sediaan paling kuning jernih atau transparan. Dapat disimpulkan bahwa F2 memiliki karakteristik mikroemulsi paling baik dilihat dari bentuk sediaan yang paling jernih atau transparan. Oleh karena itu, pada pengukuran ukuran tetesan hanya mengukur 1 formula saja yang paling baik yaitu F2, dengan konsentrasi Tween 80 sebesar 42,5%. Selain itu, pertimbangan biaya operasional analisa ukuran partikel sehingga pengujian hanya dilakukan pada 1 formula saja yaitu formula 2. Hasil pengukuran ukuran tetesan mikroemulsi nitrogliserin seperti Tabel 9.

Tabel 9. Hasil pengukuran ukuran tetesan mikroemulsi pada Formula 2

Pengukuran Partikel	Hasil
Percobaan pertama	56,0 nm
Percobaan kedua	92,6 nm
Percobaan ketiga	58,4 nm
Rata-rata pengukuran	69,0 nm

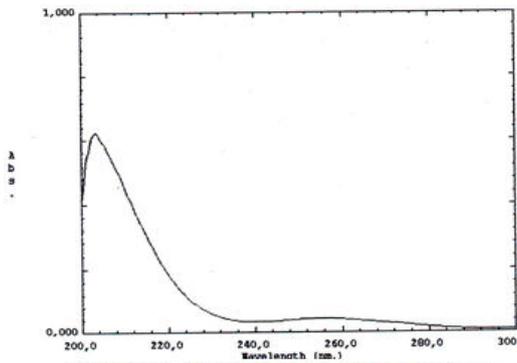
Hasil pengujian ukuran partikel pada formula 2 tersebut memenuhi persyaratan ukuran partikel suatu mikroemulsi yaitu 10-100 nm.

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Nitrogliserin dalam Dapar Fosfat pH 7,4

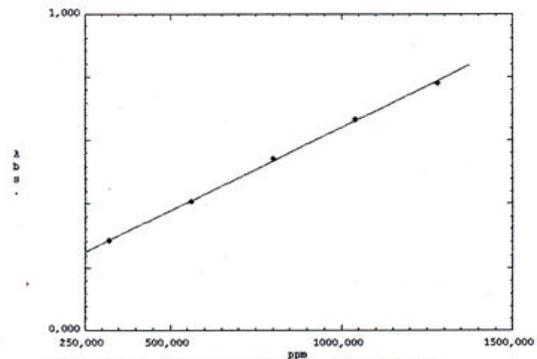
Penentuan panjang gelombang maksimum nitrogliserin dalam dapar fosfat pH 7,4 dengan konsentrasi 1000 ppm menggunakan spektrofotometer UV-Vis dihasilkan pada 203,40 nm (Umang 2014) dengan serapan 0,6229. Serapannya masuk rentang 0,2-0,8 sesuai pada hukum *Lambert Beer*.

Pembuatan Kurva Kalibrasi Nitrogliserin dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Kurva kalibrasi dibuat dengan menggunakan dapar fosfat pH 7,4 sebagai pelarut. Serapan pada konsentrasi tersebut diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 203,40 nm, sehingga diperoleh persamaan regresi linier $y = 0,1175 + 0,0005233x$ dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,9996.



Gambar 1. Grafik hasil penetapan panjang gelombang



Gambar 2. Kurva kalibrasi nitrogliserin dalam dapar fosfat pH 7,4

Hasil penetapan kadar nitrogliserin dalam sediaan

Penetapan kadar nitrogliserin dalam sediaan dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-vis pada panjang gelombang 203,40 nm, dalam medium dapar fosfat pH 7,4. Dari kurva kalibrasi diperoleh persamaan regresi $y = 0,1175 + 0,0005233x$ dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,9996. Belum ada acuan literatur yang menetapkan konsentrasi nitrogliserin dalam sediaan, sehingga diambil acuan $\pm 10\%$ yaitu 90-110%.

Tabel 10. Hasil penetapan kadarnitrogliserin dalam mikroemulsi

Formula	Kadar
F1	90,4832% \pm 1,7991
F2	96,9806% \pm 3,2467
F3	100,6751% \pm 2,0123

n = 3

Uji difusi mikroemulsi nitrogliserin

1. Optimasi waktu impregnasi membran millipore dalam larutan spangler.

Tabel 11. Optimasi membran Millipore

Waktu (menit)	% impregnasi rata-rata (%)
10	274,7082 \pm 4,4286
30	247,5900 \pm 0,6321
45	335,7725 \pm 0,8034
60	354,3528 \pm 0,9047
75	318,025 \pm 0,9268

Optimasi bertujuan untuk mendapatkan waktu optimum pada membran millipore yang diimpregnasi dengan larutan spangler. Ukuran Millipore yang digunakan adalah 0,45 μ m lalu direndam dengan larutan spangler. Cairan spangler terdiri

dari minyak kelapa 15%, asam oleat 15%, vaselin putih 15%, kolesterol 5%, asam stearat 5%, skualen 5%, paraffin cair 10%, asam palmitat 10%, dan minyak zaitun 20%. Komponen dalam cairan spangler ini menyerupai kondisi kulit manusia. Meskipun memiliki sifat menyerupai kulit, tetapi bahan-bahan tersebut tidak memiliki sifat sekompleks kulit sebenarnya. Membran millipore direndam dalam cairan spangler lalu dihitung waktunya pada menit ke 10, 30, 45, 60 dan 75. Hasil persentase impregnasi membran didapatkan waktu yang optimal adalah pada menit ke 30. Untuk selanjutnya waktu tersebut digunakan untuk mengimpregnasi membran millipore dalam cairan spangler.

2. Difusi mikroemulsi nitrogliserin

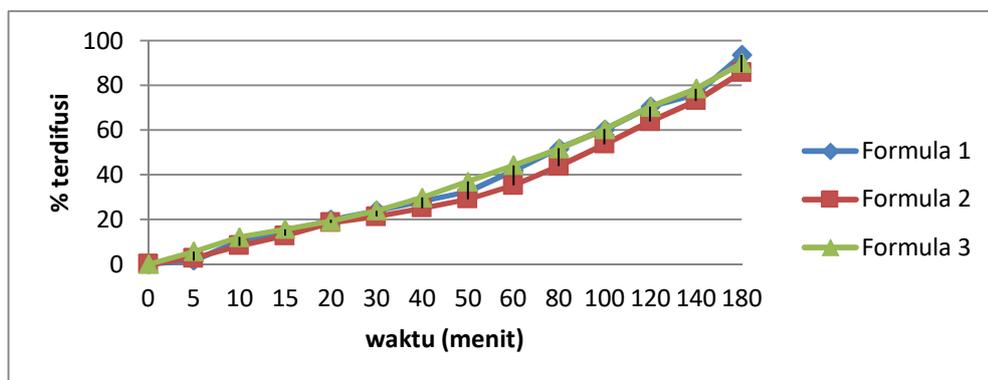
Pengujian difusi mikroemulsi nitrogliserin dengan menggunakan sel difusi Franz. Untuk menguji difusi pada membran kulit, dapat digunakan suatu membran buatan yang menyerupai sifat kulit. Dalam penelitian ini digunakan membran millipore 0,45 μ m yang diimpregnasi dengan cairan spangler.

Hasil uji difusi nitrogliserin menunjukkan paling tinggi terjadi pada formula 3 dengan konsentrasi Tween 80 sebesar 45%. Dengan rata-rata persentase nitrogliserin yang berdifusi pada menit 180 adalah 90,08%.

Analisa statistik menggunakan anova dua arah dan uji Tukey HSD (*Honestly Significant Differences*). Berdasarkan hasil analisa statistik persentase terdifusi, diketahui data terdistribusi normal dengan

nilai signifikansi $> 0,05$ pada uji Kolmogorov-Smirnov, kemudian dilanjutkan pengujian homogenitas dan diperoleh hasil signifikansi $> 0,05$, maka data persentase terdifusi dinyatakan homogeny. Hasil uji analisa varian terhadap persentase terdifusi dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan dari persentase terdifusi terhadap formula dan terhadap waktu pengambilan cuplikan difusi. Diperoleh nilai signifikansi $< 0,05$, hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara persen terdifusi dengan

formula dan antara persen terdifusi dengan waktu pengambilan cuplikan difusi, maka dilanjutkan pada uji Tukey-HSD untuk melihat lebih jelas perbedaannya. Dapat disimpulkan bahwa peningkatan konsentrasi surfaktan yang berbeda pada setiap formula mempengaruhi persen terdifusi sediaan, begitu juga dengan waktu pengambilan cuplikan difusi mempengaruhi persen terdifusi mikroemulsi nitrogliserin pada menit ke-5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 140 dan 180.



Gambar

3. Grafik jumlah obat berpenetrasi persatuan waktu

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pada F2 memberikan mikroemulsi nitrogliserin dengan penetrasi yang baik. F2 menunjukkan hasil sebagai berikut, ukuran droplet masuk range mikroemulsi, yaitu 60,0 nm dan persen terdifusi yang baik yaitu $86,00\% \pm 3,65$.

Daftar Pustaka

1. Sweetman Sean C.. *Martindale The Complete Drug Reference Thirty-sixth Edition*. Pharmaceutical Press. London. 2009; 1296-1298.
2. Martin A, Swarbrick J, Cammarata A.. *Farmasi Fisik II*. Edisi 3. UI Press. Terjemahan: Yoshita. Jakarta. 1993; 923-972, 984, 1144.

3. Yati K. Formulasi Mikroemulsi Minyak Kelapa Murni (*Virgin Coconut Oil*) dengan Tween 80 sebagai Surfaktan. *Laporan Penelitian*. FMIPA UHAMKA, Jakarta. 2011; 40.
4. Astuti KW, Yeyet CS, Ni NW.. Difusi Natrium Diklofenak dalam Gel Methocel 400 pada berbagai pH. Dalam: *Jurnal Kimia Vol 6 (1)*. Fakultas MIPA Universitas Udayana, Bukit Jimbaran. 2012; 17-22.
5. Wirawan T. Pengaruh pH dan Tween 80 Terhadap Laju Difusi Natrium Diklofenak Melalui Membran yang Dibacem dengan Larutan Spangler. *Skripsi*. Fakultas MIPA ITB, Bandung. 1993; 18-22.
6. Shah, Vinod and Maibach, Howard. *Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence and Penetration*. New York: Plenum Press. 1993; 230.