

## FORMULASI NANOEMULSI NATRIUM DIKLOFENAK DENGAN VARIASI KOMBINASI TWEEN 80 DAN SPAN 80: KAJIAN KARAKTERISTIK FISIK SEDIAAN

Elya Zulfa<sup>\*)</sup>, Danang Novianto, Dedy Setiawan

Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim Semarang  
Jl. Menoreh Tengah X / 22 Sampangan Gajahmungkur Semarang 50232

\*email: elya@unwahas.ac.id

### Abstract

*Tween 80 dan span 80 merupakan emulsifying agent golongan nonionic hidrofilik yang dapat membentuk nanoemulsi yang stabil dan jernih. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi kombinasi tween 80 dan span 80 terhadap karakteristik fisik formulasi nanoemulsi natrium diklofenak. Pembuatan nanoemulsi natrium diklofenak tipe minyak dalam air (M/A) dibuat dengan metode Self Emulsification. Nanoemulsi dibuat dengan variasi konsentrasi tween 80 (FI: 31%, FII: 36%, FIII: 41%). Hasil pembuatan nanoemulsi yang terbentuk dilakukan karakterisasi ukuran partikelnya menggunakan Particle Size Analyzer (PSA), dan uji zeta potensial menggunakan Zetasizer. Hasil selanjutnya dilakukan karakteristik fisik berupa uji organoleptis, pH, viskositas, persen transmitan. Data dianalisis menggunakan analisa deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Formula I, II, III memiliki warna kuning jernih, berbau khas, terdispersi merata dan tidak mengalami pemisahan 2 fase. Nilai persen transmitan yang memenuhi syarat yaitu jernih dan transparan dengan nilai berturut-turut sebesar 99,4; 99,4; 99,6, sedangkan nilai viskositasnya menunjukkan bahwa sediaan yang terbentuk cair dengan nilai berturut-turut sebesar 14,4; 35,7; 51,4. Pengujian ukuran droplet menghasilkan kisaran ukuran di antara 200-300 nm dan memiliki nilai zeta potensial yang lebih dari -30 Mv sehingga memiliki kestabilan yang sangat baik.*

**Kata kunci :** Natrium Diklofenak, Tween 80, Span 80, Nanoemulsi

### PENDAHULUAN

Natrium diklofenak merupakan golongan *Non-steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) yang sukar larut dalam air (Depkes RI, 2014). Natrium diklofenak diklasifikasikan ke dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II (Chuasuwana dkk., 2008), yaitu zat aktif yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Kurdi, 2015). Selain itu, Natrium diklofenak dalam pemakaian oral banyak menimbulkan efek samping seperti mual, gastritis dan sakit kepala, pemakaian obat ini harus berhati-hati pada pasien tukak lambung. Natrium diklofenak di dalam

sirkulasi darah banyak terikat pada protein plasma sebesar 99% dan mengalami metabolisme lintas pertama dengan nilai bioavailabilitas sistemiknya sebesar 40-50% (Ganiswarna, 1995). Permasalahan obat Natrium diklofenak tersebut dapat diatasi dengan mengembangkan bentuk sediaan topikal dengan sentuhan nanoteknologi seperti modifikasi sediaan nanoemulsi.

Nanoteknologi banyak digunakan dalam teknologi formulasi obat dan menjadi perhatian utama oleh peneliti dalam mengatasi penetrasi beberapa bahan terapi obat. Sebagai sistem penghantaran obat, Pembentukan nanoemulsi dalam

mengatasi bioavailabilitas dilakukan dengan peningkatan penetrasi zat aktif pada sistem penghantaran obat secara topikal dan terjadi penyerapan obat secara efisien (Bouncemal dkk., 2004). Nanoemulsi merupakan suatu sistem disperse minyak dengan air yang distabilkan dari molekul surfaktan pada lapisan antarmuka dan memiliki ukuran *droplet* kisaran 20-500 nm (Solons dkk., 2003., Gupta dkk., 2016). Nanoemulsi juga merupakan perkembangan dari sediaan emulsi yang dapat mencegah terjadinya *creaming*, flokulasi, koalesens dan sedimentasi (Gupta dkk., 2011). Nanoemulsi memiliki kestabilan kinetik yang lebih tinggi disebabkan karena ukuran *droplet* yang jauh lebih kecil dibanding emulsi konvensional dengan ukuran *droplet* lebih dari 1000 nm (Utami, 2009). Ukuran *droplet* yang kecil pada nanoemulsi dapat meningkatkan penetrasi bahan aktif pada sistem penghantaran obat secara transdermal yang lebih efektif (Gupta dkk., 2011).

Komponen yang baik dalam sediaan nanoemulsi berperan penting dalam sifat dan stabilitas fisiknya. Surfaktan dalam sediaan nanoemulsi sangat berperan penting dalam menstabilkan tegangan antarmuka yang terjadi akibat difusi spontan pada saat pencampuran dua fase (Schramm, 2000). Salah satu surfaktan yang sering digunakan adalah tween 80. Tween 80 dapat digunakan untuk menurunkan tegangan antarmuka antara obat dan medium sekaligus membentuk misel yang dapat membawa molekul obat ke dalam medium (Martin dkk., 2008). Variasi konsentrasi tween 80 berpengaruh terhadap stabilitas nanoemulsi. Seperti yang dinyatakan oleh Utami (2012), bahwa penggunaan tween 80 pada konsentrasi 36% menghasilkan nanoemulsi ekstrak etanol kurkumin yang jernih dan stabil. Span 80 merupakan *emulsifying agent* nonionik dengan gugus lipofil yang lebih dominan, selain itu berfungsi sebagai surfaktan nonionik lipofilik (Billany, 2002). Penelitian yang

dilakukan Mahdi dkk (2011) menunjukkan bahwa kombinasi tween 80 dan span 80 (9:1) dalam sediaan topikal dengan nilai HLB campuran 13,9 memiliki kapasitas pelarut yang tinggi dalam air untuk menstabilkan disperse O/W.

## METODE PENELITIAN

### Bahan Penelitian

*Virgin Coconut Oil* (VCO), Tween 80, propilenglikol, span 80, metil paraben, propil paraben, *Butylated Hydroxy Toluene* (BHT), aquadest dengan kualitas farmasetis yang diperoleh dari PT. Brataco, sedangkan natrium diklofenak diperoleh dari PT. Phapros Semarang.

### Alat penelitian

Timbangan elektrik (OHAUS), alat-alat glass (IWAKI/PYREX), Heater (Thermolyne Cimarec 2), Hotplate (Heidolph), ultra turrax (IKA T18 basic), *Partilce Size Analyzer* (PSA) (HORIBA Scientific), Zetasizer (HORIBA Scientific), pH meter (SI Analytics), viscometer *Brookfield* DV-I Prime, spektrofotometer UV-1800 (Shimadzu Doublebeam).

### Jalannya Penelitian

#### Pembuatan Nanoemulsi Natrium Diklofenak

Proses pembuatan nanoemulsi natrium diklofenak dilakukan dengan menggunakan alat *Homogenizer Ultra Turrax* pada kecepatan 5000 rpm dengan suhu konstan 50°C selama 15 menit. Pembuatan nanoemulsi (Tabel I) dimulai dengan mencampurkan span 80 kedalam tween 80 hingga homogen selanjutnya larutkan natrium diklofenak kedalam campuran tween 80 dan span 80 hingga homogen. Kemudian tambahkan *Butylated Hydroxytoluene* (BHT) yang sudah dilarutkan pada VCO kedalam campuran bahan sebelumnya hingga homogen. Metil paraben dan propil paraben dilarutkan dalam propilenglikol, kemudian ditambahkan kedalam campuran bahan sebelumnya hingga

homogen. Selanjutnya tambahkan *aquadest* sedikit demi sedikit kedalam campuran keseluruhan bahan sebelumnya hingga terbentuk sediaan nanoemulsi.

**Tabel I. Formula modifikasi nanoemulsi natrium diklofenak dengan kombinasi tween 80 dan span 80**

Bahan	Konsentrasi (% b/v)		
	F1	F2	F3
Tween 80	13,5	18	22,5
Span 80	0,5	0,5	0,5
Natrium	0,5	0,5	0,5
VCO	1,5	1,5	1,5
BHT	0,05	0,05	0,05
Propilenglikol	2,5	2,5	2,5
Metil paraben	0,15	0,15	0,15
Propil paraben	0,3	0,3	0,3
Aquadest	ad 50	ad 50	ad 50

### Pengujian Karakteristik Fisik Nanoemulsi Natrium Diklofenak

#### a. Uji Ukuran Droplet

Pengujian ukuran *droplet* dilakukan dengan alat *Size Analyzer* (PSA) dengan tipe *Dynamic Light Scattering* (DLS). Sebanyak 1 mL sampel diambil dan dimasukkan kedalam kuvet. Selanjutnya masukan kuvet ke dalam *holder* kemudian lakukan analisis instrument.

#### b. Uji Zeta Potensial

Zeta potensial droplet di ukur dengan menggunakan Zetasizer. Nanoemulsi diencerkan dalam air secukupnya, lalu dimasukkan ke dalam kuvet kemudian dilakukan pengukuran.

#### c. Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan dengan mengamati terjadinya perubahan warna, perubahan bau, homogenitas dan pemisahan fase setelah 24 jam pembuatan sediaan.

#### d. Uji Tipe Nanoemulsi

Pengujian tipe nanoemulsi dilakukan dengan metode dilusi atau pengenceran. Uji ini dilakukan dengan melarutkan sampel kedalam fase air (1:100) dan fase minyak (1:100). Jika sampel larut sempurna dalam *aquadest*, maka tipe nanoemulsi tergolong kedalam tipe O/W,

sedangkan sampel larut sempurna dalam fase minyak, maka tipe nanoemulsi tergolong kedalam tipe W/O (Yuliani, 2016).

#### e. Uji pH

Pengukuran pH dilakukan menggunakan pH-meter. Mula-mula elektroda di kalibrasi dengan dapar standar pH 4 dan pH 7. Proses kalibrasi selesai apabila nilai pH yang tertera pada layar telah sesuai dengan nilai pH standar dapar dan stabil kemudian elektroda dicelupkan ke dalam sediaan. Nilai pH yang muncul di layar kemudian dicatat. Pengukuran dilakukan pada suhu ruang (DepKes RI, 2014).

#### f. Uji Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan dengan menggunakan viskometer *Brookfield*. Sebanyak 50 mL sampel dimasukan kedalam *cup* dan dipasang pada *solvent trap* yang tersedia. Viskometer *Brookfield* DV1 diatur dengan kecepatan 50 rpm-ukuran spindle 64. Viskometer nanoemulsi dapat diketahui dengan mengamati hasil analisis yang ditampilkan pada layar alat *Brookfield*.

#### g. Uji Persen Transmittan

Persen transmittan ditentukan dengan mengukur absorbansi sampel. Sampel sebanyak 1 mL dilarutkan dalam labu takar 100 mL dengan menggunakan *aquadest*. Larutan diukur persen transmittan dengan menggunakan spektrofotometer -Vis pada panjang gelombang 650 nm. *Aquadest* digunakan sebagai blanko saat proses pengujian (Gandjar dan Rohman, 2013).

### Analisis data

Data yang diperoleh dari penelitian ini di analisis dengan menggunakan analisis deskriptif pada hasil uji ukuran droplet, uji zeta potensial, uji organoleptis, uji tipe nanoemulsi dan uji pH. Sedangkan hasil uji viskositas dan uji persen transmittan dianalisis menggunakan analisis statistik secara *regresi linier* dengan *SPSS 16.0*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Fisik Sediaan

#### 1. Uji Organoleptis

Hasil pengujian organoleptis pada ketiga formula dapat dilihat pada Tabel II.

Tabel II. Hasil Uji Organoleptis Nanoemulsi

F	Warna	Bau	Bentuk	Homo genitas	Pemisahan 2 Fase
FI	Kuning jernih	Khas	Cair	Homogen	Tidak ada
FII	Kuning jernih	Khas	Semi Kental	Homogen	Tidak ada
FIII	Kuning jernih	Khas	Kental	homogen	Tidak ada

Hasil menunjukkan seluruh formula memiliki warna yang kuning jernih, berbau khas, terdispersi merata dan tidak mengalami pemisahan 2 fase. Akan tetapi pada bagian hasil bentuk sediaan nanoemulsi yang didapat terdapat perbedaan pada ketiga formula tersebut. Pada formula I berbentuk cair, formula II berbentuk semi kental dan formula III berbentuk kental. Hal tersebut dimungkinkan pengaruh kadar konsentrasi tween 80 dimana pada formula I (13,5%), formula II (18%) dan formula III (22,5%). semakin besar konsentrasi surfaktan yang digunakan sehingga semakin rendah tegangan permukaan dan viskositasnya.

#### 2. Uji Tipe Nanoemulsi

Pengujian tipe nanoemulsi dilakukan untuk mengetahui nanoemulsi yang terbentuk. Perhitungan HLB campuran pada semua formula diperoleh HLB campuran sebesar 14,6 yang membentuk nanoemulsi dengan tipe O/W. Berdasarkan hasil pengujian dengan metode pengenceran, tipe nanoemulsi natrium diklofenak dengan variasi tween 80 dan span 80 adalah tipe O/W.

#### 3. Uji pH

Pengukuran pH dimaksudkan untuk mengetahui sifat keasaman dan kebasaaan dari sediaan nanoemulsi natrium diklofenak agar dapat memberikan efek

yang nyaman saat digunakan dan tidak menimbulkan iritasi kulit. Oleh karena itu, pengujian pH sediaan nanoemulsi natrium diklofenak harus berada pada kisaran pH 4,5-6,5 yang merupakan pH kulit (Martin dkk., 2008). Hasil pengukuran nilai pH nanoemulsi natrium diklofenak memenuhi syarat (Tabel III).

Tabel III. Hasil Uji Ph, viskositas, % transmitan ukuran droplet sediaan

F	Parameter (rata-rata±SD)			
	Ph	Viskositas	% transmitan	Ukuran droplet (PI)
I	6,13±0,1	14,4±1,3	99,4±0,15	0,56±0,10
II	6,16±0,1	35,7±1,3	99,4±0,15	0,59±0,12
III	6,40±0,1	51,4±1,0	99,6±0,15	0,33±0,29

#### 4. Uji Viskositas

Uji viskositas bertujuan untuk mengetahui kekentalan sediaan nanoemulsi natrium diklofenak yang dihasilkan. Viskositas menggambarkan besaran tahanan suatu cairan untuk mengalir, semakin besar tahanannya, maka semakin tinggi viskositasnya (Martin dkk., 2008). Hasil pengujian dapat dilihat pada Tabel III. Berdasarkan hasil uji statistik hubungan antara kadar konsentrasi tween 80 dan Viskositas pada masing-masing formula

dengan menggunakan regresi linier, menunjukkan hasil nilai signifikansi 0,55 ( $p > 0,05$ ) dan Nilai signifikansi tersebut menunjukkan tidak adanya pengaruh kenaikan konsentrasi tween 80 dalam sediaan nanoemulsi natrium diklofenak terhadap viskositasnya.

Nanoemulsi natrium diklofenak dengan konsentrasi tween 80 22,5% menghasilkan nilai viskositas yang lebih besar dibandingkan dengan konsentrasi tween 80 13,5% dan 18%. Semakin besar konsentrasi tween 80, maka nilai viskositas nanoemulsi akan semakin tinggi. Nilai viskositas suatu sediaan nanoemulsi dipengaruhi oleh beberapa factor diantaranya adalah factor pengadukan, proporsi fase terdispersi, dan ukuran

partikel (Ansel, 1989). Viskositas akan berbanding lurus dengan konsentrasi fase terdispersi, jika peningkatan konsentrasi suatu fase terdispersi ditingkatkan dan akan diikuti oleh peningkatan viskositas yang dihasilkan. Peningkatan viskositas disebabkan karena semakin besar konsentrasi tween 80 akan menurunkan ukuran diameter globul, sehingga akan meningkatkan luas permukaan dan tahanan nanoemulsi untuk mengalir dan meningkatkan nilai viskositas.

### 5. Uji Persen Transmitan

Uji dilakukan untuk mengukur dan mengetahui tingkat kejernihan suatu sediaan nanoemulsi yang dihasilkan mendekati tingkat kejernihan 100% air dan diperkirakan *droplet* yang terbentuk telah mencapai ukuran nanometer. Hasil pengukuran uji persen transmitan dapat dilihat pada Tabel III. Hasil menunjukkan bahwa formulasi sediaan nanoemulsi natrium diklofenak formula I, II dan III memiliki nilai persen transmitan yang hampir mendekati nilai 100%. Ketika suatu formula menunjukkan nilai persentase transmitan 90-100% maka formula tersebut memiliki penampakan bentuk visual yang jernih dan transparan (Lina dkk., 2012) Sehingga hasil dari ketiga formula tersebut telah memenuhi tingkat persyaratan persen transmitan.

Hasil uji statistik pengaruh tween 80 dan persen transmitan yang dilakukan dengan menggunakan regresi linier menunjukkan persamaan regresi linier yang diperoleh yaitu  $Y = 0,022 x + 99,067$  dan nilai signifikansi sebesar 0,333 ( $p > 0,005$ ). Hasil Nilai signifikansi tersebut menunjukan bahwa variasi konsentrasi tween 80 terhadap persen transmitan tidak memiliki pengaruh kenaikan konsentrasi tween 80 dalam sediaan nanoemulsi natrium diklofenak terhadap nilai persen transmitan.

### 6. Uji Ukuran Droplet

Prinsip kerja PSA adalah suatu penghamburan cahaya sinar laser pada partikel sampel yang dideteksi oleh detector foton pada sudut tertentu secara

cepat sehingga dapat menentukan ukuran partikel dalam suatu sampel atau sediaan (Volker, 2009). Selain ukuran *droplet*, nilai *Indeks Polidispersitas* (PI) membantu memberikan informasi mengenai kestabilan dan keseragaman ukuran *droplet* nanoemulsi. Hasil pengujian ukuran *droplet* dapat dilihat pada Tabel IV.

Menurut Gupta dkk. (2016) menyatakan bahwa sediaan nanoemulsi memiliki ukuran kisaran rata-rata *droplet* sekitar 20-500 nm. Ukuran *droplet* sediaan nanoemulsi natrium diklofenak yang dibuat menghasilkan kisaran ukuran sebesar 200-300 nm. Kisaran ukuran *droplet* yang dihasilkan tersebut telah memenuhi persyaratan.

Nilai *Indeks Polidispersitas* (PI) dalam nanoemulsi menunjukkan kualitas kehomogenan atau kestabilan suatu ukuran partikel. Semakin kecil nilai PI yaitu mendekati 0, maka menunjukkan ukuran *droplet* yang semakin seragam dan homogen (Haque, 2015). Nilai PI akan berlaku ketika distribusi diameter *droplet* nanoemulsi berkisar antara 0,01-0,7 (Wahyuningsih dan Putranti, 2015). Kisaran ukuran Nilai PI dalam sediaan nanoemulsi natrium diklofenak pada masing-masing formula menunjukan hasil nilai dibawah 0,7 yang masih dapat diterima karena distribusi ukuran *droplet*

Formula	Pengujian Ukuran Droplet (Rata-rata±SD)	
	nm	PI
I	232,7±8,60	0,56±0,10
II	277,8±8,87	0,59±0,12
III	338,3±20,99	0,33±0,29

yang seragam dan homogen. Sedangkan nanoemulsi yang memiliki nilai PI sebesar 1,000 menunjukan ukuran *droplet* yang tidak seragam atau heterogen (Abdellatif dan Abou-taleb, 2015).

### 7. Uji Zeta Potensial

Zeta potensial diukur sebagai parameter dalam menentukan muatan permukaan partikel koloid dan tingkat kestabilan suatu nanoemulsi. Nanoemulsi

dengan nilai zeta potensial yang lebih besar memiliki derajat kestabilan yang tinggi daripada nilai zeta potensial yang rendah akan lebih cepat mengalami *flokulasi*. Koloid nanoemulsi yang stabil harus memiliki nilai zeta potensial yang lebih dari -30 mV dan +30 mV (Akhtar dkk., 2012). Hasil pengujian zeta potensial sediaan nanoemulsi natrium diklofenak dapat dilihat pada Tabel V :

**Tabel V. Hasil Uji Zeta Potensial Nanoemulsi Natrium Diklofenak**

Formula	Zeta Potensial (mV) Rata-rata±SD
F I	-35,2±4,40
F II	-32,6±4,57
F III	-33,1±1,08

Berdasarkan hasil uji statistik hubungan antara kadar konsentrasi tween 80 dan zeta potensial pada masing-masing formula dengan menggunakan regresi linier (Lampiran 18) menunjukkan hasil nilai signifikansi 0,449 ( $p > 0,05$ ), hasil tersebut menunjukkan tidak adanya pengaruh kenaikan konsentrasi tween 80 dalam sediaan nanoemulsi natrium diklofenak terhadap zeta potensial dalam sediaan.

Hasil nilai zeta potensial dalam sediaan nanoemulsi pada F I, F II dan F III memiliki nilai yang lebih dari -30 mV dan menunjukkan partikel yang bermuatan negatif. Hal tersebut menunjukan bahwa sediaan nanoemulsi natrium diklofenak memiliki tingkat kestabilan yang baik sehingga tidak terjadi *flokulasi* dan pemisahan 2 fase. Muatan negative pada permukaan partikel yang dihasilkan diakibatkan karena adanya asam lemak bebas yang berasal dari komponen fase minyak dan surfaktan sehingga akan menghasilkan muatan elektrostatis dimana gaya tolak listrik yang cukup kuat dengan *droplet* minyak yang dominan akan menghambat koalesensi dan *flokulasi* (Diba, 2014).

Tingkat kestabilan nanoemulsi yang distabilkan oleh surfaktan ionik,

muatan permukaannya berasal dari ion yang berasal dari gugus hidrofilik surfaktan. Sedangkan nanoemulsi yang distabilkan oleh surfaktan nonionik, muatan permukaannya berasal dari adsorpsi ion yang terdapat pada fase air dan gaya gesek antara *droplet* dan pedispersinya. Oleh karena itu, muatan permukaan partikel suatu sediaan nanoemulsi bergantung pada muatan elektrolit pada fase continue, pH dan Fase minyak (Wahyuningsih dan Putranti, 2015). Secara keseluruhan nilai zeta potensial pada ketiga formula menunjukan hasil yang sangat baik, Karena kestabilannya yang berada pada rentang  $\pm 30$  mV.

Penelitian ini merupakan penelitian terkait karakteristik fisik nanoemulsi natrium diklofenak. Berdasarkan data yang diperoleh untuk semua uji meliputi uji organoleptis, uji tipe nanoemulsi, uji pH, uji viskositas, uji ukuran *droplet*, dan uji zeta potensial ketiga formula sudah memenuhi syarat sesuai teori. Untuk mengetahui kestabilan fisik dari formula dapat dilakukan uji kestabilan fisik jangka panjang dan efektifitas penetrasi zat aktif dengan sel difusi Franz.

## KESIMPULAN

Sediaan nanoemulsi natrium diklofenak dengan variasi tween 80 dan span 80 pada semua formula memenuhi karakteristik fisik sediaan .

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada Bp. Danang Novianto dan Dedy Setyawan yang sudah bekerja sama dalam penelitian ini. Serta Fakultas Farmasi Unwahas antara yang sudah banyak membantu dalam penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

Abdellatif, A.A.H., and Abou-taleb, A.H., 2015, Optimization of Nano-Emulsion Formulation for Ceratin Emollient

- Effect, *J Pharm Pharm Sci*, **4**(12), 1314-1328.
- Akhtar, F., Rizvi, M.M.A., Kar, S.K., 2012, Oral Delivery of Curcumin Bound to Chitosan Nanoparticles Cured Plasmodium Yoellii Infected Mice. *Biotechnology Advances*, **30** (1), 310-320.
- Ansel, Howard. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi IV*. Jakarta: UI Press, 387.
- Bouchemal, K., S. Briancon., E. Perrier., and H. Fessi, 2004, Nanoemulsion Formulation Using Spontaneous Emulsification. Solvent Oil and Surfactant Optimization, *Int JPharm*, **280** (1), 241, 251.
- Chuasuwana, B., Binjesoh, V., Polli, J.E., Zhang, H., Amidon, G.L., Junginger, H.E., Midha, K.K., Shah, V.P., Stavchansky, S., Dressman, J.B., Barends, D.M., 2008, Biowaiver Monographs For Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium, *J. Pharm Sci.*, **98**(4), 1206-1219.
- Depkes RI, 2014, *Farmakope Indonesia Edisi Kelima*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 392,11
- Devarajan V., and Ronichandran V., 2011, Nanoemulsions: As Modified Drug Delivery Tool. *International Journal of Comprehensive Pharmacy*, **2** (4), 1-6.
- Diba, R.F., 2014, Kajian In Vitro Produk Encapsulasi Nanoemulsi Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*), *Tesis*, Sekolah Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Gandjar, I.G., dan Rohman., A., 2013, *Kimia Farmasi Analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 242.
- Ganiswarna, S.G., 1995, *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*, Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 218.
- Gupta, A., Eral, H.B., Hatton, T.A., Doyle, P.S., 2016, Nanoemulsions: Formation, Properties and Applications, *Royal Society Of Chemistry*, **1** (1), 1-16.
- Haque, F.A.K, 2015, Karakteristik Nanoemulsi Ekstrak Jahe (*Zingiber officinale* var. Amaram), *Skripsi*, Teknologi Industri Pertanian, Fakultas teknologi Pertanian, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Kurdi, M., and Karam, R., 2015, Biowaivers: Criteria and Requirement, *MPOH*, 1-8.
- Martin, F., Swarbrick, J., and Cammarata, J., 2008, *Farmasi Fisik: Dasar-Dasar Farmasi Fisik Dalam Ilmu Farmasetia*, Edisi Ketiga, Jilid 2, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 81, 494, 580, 620, 629,724,725
- Solons, C., 2003, Nanoemulsions Formulation, properties, and Application, In mittal, K.I & shah, D.O., *Adsorption and Agregation of surfactans in solution*. New York: Marcel Dekker, 472.
- Utami, A.N., 2009, Perbandingan Efek Antiinflamsi Kurkumin 1% Dalam Vehikulum Dan Salep Pada Kulit Mencit Yang Telah Disinari Ultraviolet, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Depok.
- Utami, S.S., 2012, Formulasi dan Uji Penetrasi In Vitro Nanoemulsi, Nanoemulsi Gel dan Gel Kurumin, *Skripsi*, Universitas Indonesia, Depok.
- Volker, A, 2009, Dynamic light Scatering: Measuring the Particle Size Distribution, [https://www.lsinstruments.ch/technology/dynamic\\_light\\_scattering\\_dls/](https://www.lsinstruments.ch/technology/dynamic_light_scattering_dls/), diakses tanggal 5 september 2017.
- Wahyuningsih, I., dan Putranti, W., 2015, Optimasi Perbandingan Tween 80 Dan Polietilenglikol 400 Pada Formula Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (Snedds) Minyak Biji Jinten Hitam, *Pharmacy*, **2**(12), 223-241