

## Pengaruh Konsentrasi *Gelling Agent* dan Ratio Fase Minyak Dan Surfaktan Terhadap Formulasi Gel Mikroemulsi Ketoprofen

Untia Kartika Sari Ramadhani<sup>1\*)</sup>, Teuku Nanda Saifullah Sulaiman<sup>2)</sup>, dan Bambang Hernawan Nugroho<sup>3)</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Sains, Program Studi Farmasi, Institut Teknologi Sumatera,

<sup>2</sup>Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada,

<sup>3</sup>Jurusan Farmasi, Program Studi Farmasi, Universitas Islam Indonesia

\*email: [untia.ramadhani@gmail.com](mailto:untia.ramadhani@gmail.com)

### Abstrak

Ketoprofen adalah obat golongan anti inflamasi non steroid yang dibuat dalam gel mikroemulsi untuk meminimalkan efek samping gastrointestinal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi *gelling agent* Natrium karboksimetilselulosa (Na CMC) dan rasio fase minyak Isopropil Miristat (IPM) dengan surfaktan (tween 80 dan span 80) terhadap sifat dan stabilitas fisik gel mikroemulsi ketoprofen. Gel mikroemulsi ketoprofen dibuat menjadi mikroemulsi ketoprofen yang kemudian ditambahkan *gelling agent* NaCMC dengan perbandingan rasio fase IPM: Surfaktan (Tween 80 dan Span 80) / NaCMC yaitu FI (1:5/3%), FII (2:5/3%), FIII (1:5/3,5%), FIV (2:5/3,5%). Gel mikroemulsi ketoprofen disimpan pada suhu 4°C, 25°C, 40°C selama 4 minggu dengan parameter sifat dan stabilitas fisik yang diuji setiap minggunya yaitu uji organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, daya sebar dan daya lekat. Uji ukuran globul dilakukan sebelum dan sesudah penambahan Na CMC pada mikroemulsi ketoprofen. Penetapan kadar gel mikroemulsi ketoprofen ditetapkan dengan spektrofotometri UV-Vis. Variasi rasio fase minyak isopropil miristat : surfaktan (tween 80 dan span 80) dan konsentrasi Na CMC mempengaruhi sifat fisik dan stabilitas fisik gel mikroemulsi ketoprofen yang terlihat dari organoleptis, homogenitas dan viskositas gel mikroemulsi ketoprofen selama 4 minggu penyimpanan di suhu 4°C,25°C,40°C. Gel mikroemulsi ketoprofen stabil secara fisik ketika disimpan pada suhu 25°C.

**Kata kunci:** ketoprofen, gel mikroemulsi, sifat fisik, stabilitas fisik

### Abstract

*Ketoprofen is a NSAID drug formulated in microemulsion gel to minimize gastrointestinal side effects. This research aims to determine effect of variation Sodium Carboxymethylcellulose (Na CMC) concentration and ratio Isopropyl myristate (IPM) with surfactants (tween 80 and span 80) on physical properties and stability of ketoprofen microemulsion gel. Microemulsion gel made by formulating ketoprofen microemulsion (o/w) then Na CMC added with variation of ratio IPM: Surfactants (Tween80 and Span 80) / Na CMC were FI (1:5/3%), FII (2:5/3 %), FIII (1:5 / 3.5%), FIV (2:5 / 3.5%). Ketoprofen microemulsion gel was stored at 25° C, 4 ° C, 40 ° C for 4 weeks with tested physical properties and physical stability parameter such as organoleptic, homogeneity, pH, viscosity, spreadability, and adhesion gel. Globule size tested before and after the addition of Na CMC to the ketoprofen microemulsion. The assay of ketoprofen microemulsion gel determined by UV-Vis spectrophotometry. Variation of ratio IPM : surfactants (tween 80 and span 80) and Na CMC concentration influenced physical properties and physical stability ketoprofen microemulsion gel seen from organoleptic, homogeneity and viscosity ketoprofen*

*microemulsion gel in storage at 4°C, 25°C and 40° C. Ketoprofen microemulsion gel was physically stable when stored at 25 °C.*

**Keywords:** *ketoprofen, microemulsion gel, physical properties, physical stability*

## 1. PENDAHULUAN

Ketoprofen merupakan obat golongan AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) yang telah digunakan untuk pengobatan rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dysmenorrhea primer dan nyeri ringan hingga sedang dengan efek samping iritasi gastrointestinal (Lacy dkk, 2019). Ketoprofen memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan hidrofobisitas yang tinggi. Keterbatasan ketoprofen ketika dikonsumsi per oral dalam bentuk sediaan tablet adalah dapat menyebabkan iritasi lambung (Nikumb dkk, 2015). Ketoprofen dalam bentuk sediaan topikal dapat meminimalkan efek samping ketoprofen pada gastrointestinal.

Mikroemulsi merupakan sistem dispersi yang secara termodinamik stabil dengan ukuran droplet molekulnya berkisar 10-100 nm (Kale, 2017). Mikroemulsi dapat meningkatkan kelarutan ketoprofen yang rendah dan meningkatkan permeabilitas ketoprofen ke komponen membran kulit dan pori-pori kulit dengan ukuran droplet yang sangat kecil (Abd-Allah dkk, 2010). Tween 80 merupakan surfaktan non ionik yang dapat meningkatkan area interfacial dalam sistem mikroemulsi namun bila digunakan secara tunggal tidak dapat menurunkan tegangan antar muka (interfacial) antara minyak dan air dengan cukup baik sehingga dibutuhkan molekul amfifilik dengan rantai pendek (Kumar dkk, 2010). Span 80 dengan rantai *oxyethylene* pendek dapat menstabilkan sistem lamellar dalam mikroemulsi. Surfaktan nonionik seperti tween 80 dan span 80 sangat sensitif terhadap temperatur sehingga dapat menyebabkan terjadinya *inversion phase* yang membuat mikroemulsi tidak stabil namun kombinasi keduanya yang memiliki perbedaan HLB diharapkan

dapat mencegah terjadinya *inversion phase* dan menstabilkan mikroemulsi (Stubenrauch, 2009). Kombinasi tween 80 memiliki HLB (*Hydrophilic Lipophilic Balance*) yang tinggi dan Span 80 memiliki HLB yang rendah dapat menstabilkan mikroemulsi karena dapat menjembatani kesenjangan hidrofilik dan lipofilik antara fase air dan minyak, menurunkan tegangan antarmuka menjadi sangat rendah sehingga berperan penting dalam pembentukan mikroemulsi (Rukmini dkk, 2012). Rasio fase minyak isopropil miristat dengan kombinasi surfaktan tween 80 dan span 80 yang tidak tepat dapat menyebabkan ketidakstabilan mikroemulsi secara fisik yaitu tidak terbentuknya mikroemulsi dan sebaliknya menyebabkan terbentuknya opaque emulsion (emulsi yang keruh) (Zheng Hong dkk, 2004). Viskositas mikroemulsi yang rendah dapat menyebabkan penggunaan sediaan topikal mikroemulsi menjadi kurang nyaman (Goheland, M.C., Nagori, S.A., 2010). Agen pengental hidrogel dalam mikroemulsi seperti Natrium karboksimetil selulosa (Na CMC) dapat meningkatkan viskositas mikroemulsi untuk penggunaan topikal (Karade, 2012). Na CMC dipilih karena tidak hanya dapat meningkatkan viskositas mikroemulsi namun juga dapat menstabilkan emulsi dan bersifat inert sehingga dapat meminimalkan ketidakstabilan pada sediaan gel mikroemulsi ketoprofen (Arancibia dkk, 2016).

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh variasi rasio fase minyak isopropil miristat dengan surfaktan (tween80 dan span 80) dan konsentrasi *gelling agent* Na CMC terhadap sifat fisik dan stabilitas fisik gel mikroemulsi ketoprofen

## 2. METODE

### Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah seperangkat alat gelas, homogenize (Ultra turrak®), ultrasonifikator, neraca analitik (Metler toledo® tipe PL303), hot plate (Heidolph® Mr 3001K), viskometer Brookfield (DV-I Prime ®), mikroskop elektrik (Olympus®), pH meter (Metler toledo®)

### Bahan

Ketoprofen (Hubei Xunda®), Na CMC, Tween 80, Span 80, propilen glikol, aquadest, isopropil miristat (IPM) (Merck® kualitas analitik).

### Cara Kerja

#### Pembuatan Gel Mikroemulsi Ketoprofen

Gel mikroemulsi ketoprofen dibuat sesuai dengan rancangan formula yang terdapat dalam tabel 1. Komponen fase minyak meliputi IPM, span 80, ketoprofen dan komponen fase air meliputi aquadest, tween 80 dan propilen glikol. Kedua fase dipanaskan pada *magnetic heater stirrer* hingga suhu 50°C dan dicampur menggunakan homogenizer selama 10 menit, diultrasonifikasi selama 75 menit kemudian ditambahkan *gelling agent* Na CMC dengan konsentrasi tertentu lalu diaduk hingga homogen.

**Tabel 1. Rancangan formula gel mikroemulsi ketoprofen**

Bahan	FI	FII	FIII	FIV
Ketoprofen (g)	6	6	6	6
Isopropil Miristat (g)	6	12	6	12
Tween 80 (g)	27	27	27	27
Span 80 (g)	3	3	3	3
Propilen Glikol* (g)	30	30	30	30
Aquadest (g)	28	22	28	22
Na CMC (b/v) %	3	3	3,5	3,5

Selanjutnya di dalam penelitian ini rasio IPM: Surfaktan (Tween 80 dan Span 80)/ Na CMC yang digunakan dalam formula adalah FI (1:5/3%), FII (2:5/3%), FIII (1:5/3,5%), dan FIV (2:5/3,5%).

### Evaluasi Sifat Fisik Gel Mikroemulsi Ketoprofen

#### Uji Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis gel mikroemulsi meliputi konsistensi, warna dan bau.

#### Uji pH

Kalibrasi pH meter menggunakan larutan dapar standar pH 4,7 dan 10 lalu bersihkan pH meter dengan aquades serta keringkan dengan tisu. Uji pH dilakukan dengan cara memindahkan secukupnya sediaan gel mikroemulsi kedalam wadah kemudian dicelupkan pH meter ke sediaan gel mikroemulsi ketoprofen (Nikumbh, 2015).

#### Uji Homogenitas

Uji homogenitas merupakan pengamatan secara visual secara langsung. Uji homogenitas gel mikroemulsi dilihat dengan meletakkan sedikit sediaan gel mikroemulsi ke kaca objek lalu ditutup kaca objek lainnya kemudian dilihat dengan pecahayaan yang baik jika gel homogen maka tidak akan ditemukan partikel-partikel kecil di sediaan gel dan tidak terjadi pemisahan fase antara Na CMC dan Mikroemulsi (Nikumbh, 2015).

#### Uji Viskositas

Sediaan gel mikroemulsi diamati viskositasnya dengan menggunakan viscometer *Brookfield*. Pengukuran viskositas sediaan gel mikroemulsi ketoprofen menggunakan nomor rotor atau *spindle* 63 atau 64 (Goheland, 2010).

### Uji Ukuran Globul

Pengukuran dilakukan dengan menggunakan mikroskop elektrik dengan perbesaran 10 kali. Gel mikroemulsi yang baik adalah yang mempunyai ukuran diameter globul kurang dari 0,1 mikrometer (Nikumbh, 2015).

### Uji Daya Sebar

Gel dengan berat 0,1 g diletakkan ditengah-tengah kaca objek lalu ditutup dengan kaca objek lainnya. Gel yang terjepit diantara 2 kaca objek berada pada jarak 5 cm sepanjang kaca objek. Dalam pengujian daya sebar gel ini, masing-masing gel yang akan diuji dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali, beban sebesar 1 kg ditempatkan di atas kaca objek yang mengapit gel agar gel dapat membentuk lapisan yang tipis. Beban diangkat ketika gel sudah benar menyebar lalu kaca objek yang mengapit gel diikatkan pada tali alat uji daya lekat yang telah tergantung beban seberat 80 gram sambil tetap dipegang kemudian dilepaskan ketika penghitungan waktu dengan *stopwatch* dimulai. Waktu yang dibutuhkan kaca objek untuk saling pisah dari gel yang berjarak 5 cm sepanjang kaca objek kemudian dicatat (Goheland, 2010).

#### Daya sebar :

$$\frac{\text{Beban yang terikat pada tali alat uji (g)}}{\text{Jarak antar kaca objek (cm)}} \times \text{waktu (s)}$$

### Uji Daya Lekat

Pengujian daya lekat gel dilakukan dengan memodifikasi alat uji daya lekat yaitu dengan menggunakan seperangkat alat. Sejumlah 0,1 g gel diratakan pada salah satu gelas objek kemudian ditutup dengan gelas objek yang lain. Setelah itu, ditindih dengan beban 1 kg selama 5 menit. Pasangan gelas objek ini kemudian dipasang pada alat uji daya lekat dan bersamaan dengan pemberian beban pada alat uji daya lekat (80 g) *stopwatch* dinyalakan. Waktu dihitung mulai dari pemberian beban dan beban dan

dihentikan pada saat gelas objek tersebut terlepas (Goheland, 2010).

#### Daya lekat :

$$\frac{\text{Luasan gel pada kaca objek (cm)}}{\text{Waktu (s)}}$$

### Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Gel Mikroemulsi

Ditimbang 5 mg ketoprofen yang dilarutkan dalam dapar fosfat (pH 7,4) dalam 100 mL hingga didapat larutan stok dengan konsentrasi 50 µg/mL kemudian dibuat seri kadar dengan konsentrasi 4,6,8,10,12,14 µg/mL lalu ditetapkan kurva baku. Pengukuran kadar ketoprofen dalam sediaan gel mikroemulsi dilakukan dengan menimbang sebanyak 0,4 gram gel (mengandung 0,012 gr ketoprofen) kemudian dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 hingga 50,0 mL sehingga diperoleh konsentrasi 240 ppm lalu dilakukan pengenceran dengan faktor pengenceran yaitu 40 sehingga diperoleh konsentrasi sampel sebesar 6 ppm. Penetapan kadar dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV - Vis dengan λ max 261 nm (Nikumbh, 2015)

### Evaluasi Stabilitas Fisik Gel Mikroemulsi Ketoprofen

Sediaan gel mikroemulsi dievaluasi pada suhu kamar (25°C), suhu tinggi (40°C), dan pada suhu rendah (4°C) yang meliputi viskositas, pH, organoleptis, homogenitas, daya sebar, daya lekat selama penyimpanan 4 minggu dengan pengamatan setiap 1 minggu. (ICH, 2003; Priani dkk, 2014)

### Analisis Data

Data statistik yang diperoleh dari sifat dan stabilitas fisik gel mikroemulsi yang diperoleh bila terdistribusi normal akan diuji statistik *Two Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan Uji *HSD Tukey* untuk melihat signifikansi antar formula dan bila tidak terdistribusi normal diuji statistik menggunakan *Kruskal-Wallis*

dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk melihat signifikansi antar formula. Uji *Paired T-Test* digunakan untuk membandingkan data statistik viskositas, daya sebar, daya lekat, pH dan evaluasi kadar ketoprofen minggu ke-1 dengan minggu ke-4 di masing-masing suhu penyimpanan.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Gel mikroemulsi ketoprofen dibuat dengan terlebih dahulu membuat mikroemulsi yang kemudian baru ditambahkan *gelling agent* Na CMC. Hasil percobaan menunjukkan mikroemulsi ketoprofen yang berwarna kuning, jernih dan transparan dengan rasio fase minyak isopropil miristat dengan kombinasi surfaktan (tween80 dan span 80) yaitu 1:5 dan 2:5. Sediaan mikroemulsi yang dibuat kemudian ditambahkan *gelling agent* Na CMC dengan konsentrasi 3% dan 3,5%.

Penambahan *gelling agent* ke dalam mikroemulsi ketoprofen bertujuan untuk dapat meningkatkan viskositas mikroemulsi ketoprofen yang rendah (Ghayah dkk, 2014). Surfaktan nonionik tween 80 dan span 80 yang digunakan merupakan molekul yang memiliki gugus hidrofilik dan lipofilik yang mampu menurunkan tegangan antarmuka antara minyak (isopropil miristat yang melarutkan ketoprofen) dengan air (aquadest) sehingga air dan minyak dapat menyatu.

Propilen glikol yang digunakan dalam hal ini berperan sebagai kosurfaktan yang membantu kerja surfaktan tween 80 dan span 80 dalam menurunkan tegangan permukaan antara minyak dan air sehingga diperoleh tegangan antarmuka yang sangat rendah dengan ukuran droplet yang lebih kecil dengan penampilan mikroemulsi terlihat jernih transparan (Grampurohit, 2011).

Hal ini yang membedakan antara emulsi dan mikroemulsi yaitu adanya peranan dari ko-surfaktan. Ukuran droplet

yang lebih kecil juga dibantu dengan ultrasonifikasi. Hal ini yang membedakan antara emulsi dan mikroemulsi yaitu adanya peranan dari ko-surfaktan. Ukuran droplet yang lebih kecil juga dibantu dengan penggunaan Teknik ultrasonifikasi.

### Evaluasi Sifat Fisik Gel Mikroemulsi

#### Uji Organoleptis

Uji organoleptis bertujuan untuk mengetahui karakteristik gel mikroemulsi ketoprofen yang meliputi warna, bau dan konsistensi sediaan. Secara umum gel mikroemulsi ketoprofen memiliki tampilan warna putih kekuningan, bau khas dan kental.

#### Uji pH

Uji pH bertujuan untuk mengetahui nilai pH yang dihasilkan dari sediaan gel mikroemulsi yang dibuat. pH juga merupakan salah satu parameter stabilnya obat dalam suatu sediaan, terutama pada sediaan topikal pH menjadi sangat penting karena pH yang dihasilkan harus memenuhi persyaratan pH kulit 4-7. Sediaan topikal dengan pH lebih besar atau lebih kecil dari pH kulit ada kemungkinan dapat menyebabkan iritasi. Hasil pengukuran pH menunjukkan formula I hingga formula IV memiliki pH berkisar 4,7 - 4,9. Hal ini menunjukkan bahwa gel mikroemulsi ketoprofen masih tergolong aman bagi kulit karena masih sesuai dengan pH kulit yaitu berkisar 4-7 sehingga gel mikroemulsi ketoprofen tidak berpotensi menimbulkan iritasi (Ghayah, 2014).

#### Uji Homogenitas

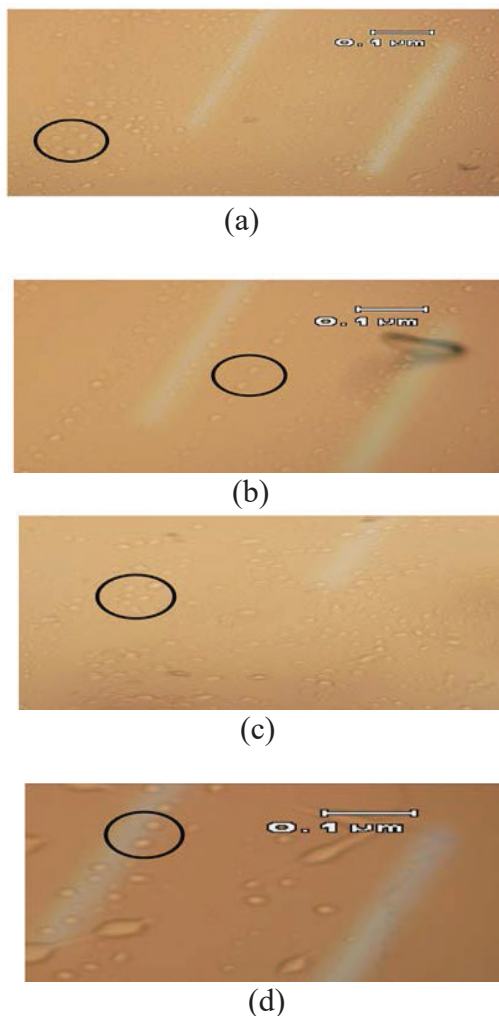
Uji homogenitas bertujuan untuk melihat ada atau tidaknya pemisahan fase pada gel mikroemulsi ketoprofen. Hasil pengamatan menunjukkan gel mikroemulsi ketoprofen homogen.

#### Uji Viskositas

Uji viskositas bertujuan untuk mengetahui kekentalan sediaan mikroemulsi ketoprofen setelah dilakukan

penambahan *gelling agent* Na CMC. Gel mikroemulsi ketoprofen dengan *gelling agent* Na CMC memiliki aliran pseudoplastik yaitu menurunnya viskositas cairan/ gel seiring dengan peningkatan *shearing rate* (Benyounes, 2012). Viskositas paling tinggi diperoleh pada F I dan F II yaitu 73984,333 Cp dan 45450,333 Cp.

### Uji ukuran globul



**Gambar 1.** a) bentuk globul FI, b) bentuk globul FII, c) bentuk globul FIII, d) bentuk globul FIV

Uji ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas ukuran globul dari mikroemulsi ketoprofen yang dibuat setelah dilakukan penambahan *gelling agent* Na CMC. Berdasarkan pengamatan dengan mikroskop elektron, tidak ada

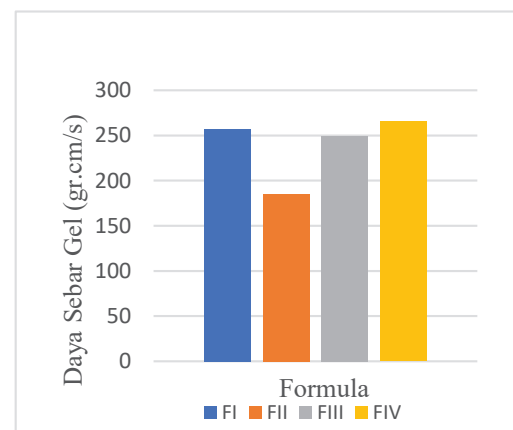
perubahan ukuran globul yang signifikan setelah mikroemulsi ketoprofen ditambahkan Na CMC (gambar 1) kecuali pada formula 4 terlihat ada beberapa globul

yang berukuran cukup besar, hal ini disebabkan polimer Na CMC bergabung dengan globul mikroemulsi sehingga membentuk ukuran globul yang lebih besar. Ukuran globul tiap formula berukuran < 100 nm. Ikatan polimer Na CMC yang tidak terlalu kuat menyebabkan ukuran globul dari mikroemulsi masih dapat terlihat setelah mikroemulsi ditambahkan Na CMC.

### Uji Daya Sebar

Uji daya sebar bertujuan untuk mengetahui kecepatan penyebaran gel pada kulit dan untuk mengetahui kelunakan dari sediaan gel untuk dioleskan pada kulit.

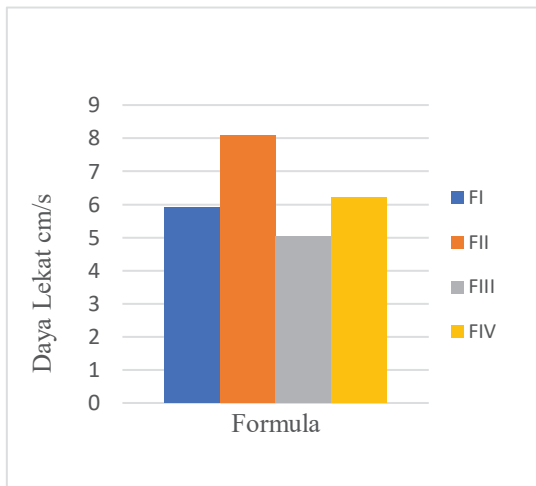
Daya sebar yang terlihat pada gambar 2. menunjukkan kecepatan penyebaran gel atau daya sebar FII adalah yang paling kecil bila dibandingkan dengan FI, FIII dan FIV.



**Gambar 2.** Daya sebar gel mikroemulsi ketoprofen

### Uji Daya Lekat

Uji daya lekat dilakukan untuk mengetahui kemampuan gel mikroemulsi ketoprofen melekat pada kulit. Daya lekat gel diukur dari kecepatan gel untuk memisah. Kecepatan gel untuk memisah berkorelasi dengan waktu gel untuk mengalami deformasi polimer gel.



**Gambar 3. Daya lekat gel mikroemulsi ketoprofen**

Daya lekat yang terlihat pada gambar 3. menunjukkan daya lekat gel pada FII lebih besar dibandingkan FI, FII dan FIV. Hal ini membuktikan hubungan terbalik antara daya sebar suatu gel mikroemulsi dengan daya lekat gel mikroemulsi yaitu semakin kecil nilai daya sebar suatu gel maka semakin besar nilai daya lekat suatu gel. FII memiliki daya sebar gel yang paling kecil bila dibandingkan dengan FI, FIII dan FIV namun memiliki daya lekat yang lebih besar dibanding formula I, FIII, FIV.

### Kadar Gel Mikroemulsi Ketoprofen

Tabel 2 menunjukkan hasil penetapan kadar gel mikroemulsi ketoprofen.

Formula	Kadar (%)
FI	104,80%
FII	99,85 %
FIII	101,05%
FIV	97,65%

### Evaluasi Stabilitas Fisik Gel Mikroemulsi Ketoprofen

#### Uji Organoleptis dan Homogenitas

Berdasarkan pengamatan organoleptis menunjukkan bahwa formula I hingga IV gel mikroemulsi ketoprofen yang disimpan pada suhu 25°C memiliki stabilitas fisik yang baik dari segi organoleptis dan homogenitas selama 4 minggu penyimpanan. Formula III mulai tidak homogen pada minggu ke-3 penyimpanan di suhu 40°C sedangkan Formula I, II, IV mulai tidak homogen pada minggu ke- 4. Hal ini terjadi karena suhu yang tinggi dapat membuat surfaktan non ionik khususnya tween 80 mengalami penurunan hidrofilitas (46). Formula III mulai tidak homogen pada minggu ke-2 penyimpanan di suhu 4°C sedangkan Formula II mulai tidak homogen pada minggu ke-3 penyimpanan. Formula I dan IV homogen hingga pada minggu ke- 4. Formula II dan III tidak homogen dikarenakan suhu yang rendah ini telah terjadi penambahan agregat misel yang cenderung membuat surfaktan lebih larut dalam fase air (Forgiarini dkk,2001). Jumlah agregat misel yang bertambah membuat sistem mikroemulsi tidak stabil. Hal ini yang menyebabkan terjadi perubahan warna dan pemisahan fase.

#### Uji pH

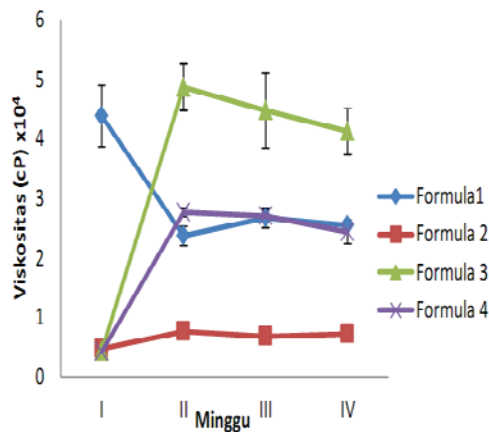
Selama 4 minggu penyimpanan, perubahan pH yang signifikan hanya terjadi pada gel mikroemulsi ketoprofen yang disimpan pada suhu 40°C (*Paired T-Test*;  $p < 0,05$ ) yaitu pada formula II, formula III dan formula IV. Formula I hingga formula IV memiliki pH berkisar 4,7-4,9. Gel mikroemulsi ketoprofen masih tergolong aman bagi kulit karena masih sesuai dengan pH kulit yaitu berkisar 4-7 sehingga gel mikroemulsi ketoprofen tidak berpotensi menimbulkan Iritasi (Lambers dkk, 2006).

### Uji Viskositas

Hasil pengukuran viskositas gel mikroemulsi ketoprofen perlakuan seperti terlihat pada gambar 4, 5, dan 6.

#### a. Suhu 4°C

Gambar 4 menunjukkan viskositas gel mikroemulsi pada suhu 4°C meningkat seiring dengan semakin kecil rasio IPM dengan kombinasi surfaktan (tween 80 dan span 80) dan semakin tinggi konsentrasi Na CMC yang digunakan. Hal ini dikarenakan saat suhu rendah dan terjadi pendinginan, *gelling agent* Na CMC mengalami pembekuan dan surfaktan juga membentuk agregat tambahan pada surfaktan sehingga mampu meningkatkan viskositas gel mikroemulsi (Rukmini, 2012). Selama 4 minggu penyimpanan, tidak terdapat perubahan yang signifikan pada viskositas gel mikroemulsi ketoprofen yang disimpan pada suhu 4°C (*Paired T-Test*;  $p > 0,05$ ) sehingga dapat dikatakan stabil walau terkadang mengalami kenaikan dan penurunan viskositas tiap minggunya.

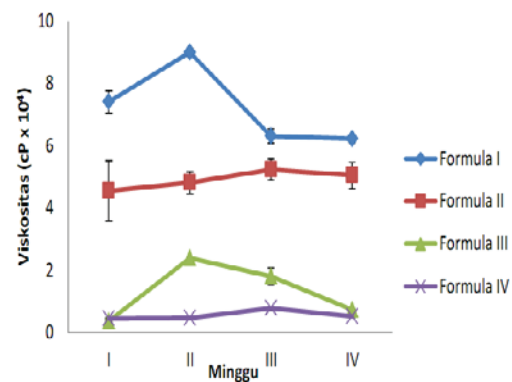


**Gambar 4. Uji stabilitas fisik viskositas gel mikroemulsi ketoprofen suhu 4°C**

#### b. Suhu 25°C

Gambar 5 menunjukkan viskositas gel mikroemulsi meningkat seiring semakin sedikitnya rasio fase minyak IPM dengan surfaktan (tween 80 dan span 80) dan konsentrasi Na CMC yang digunakan dalam gel mikroemulsi. Hal ini terjadi karena Na CMC yang merupakan polimer

anionik ketika berinteraksi dengan surfaktan tween 80 dapat membentuk agregat yaitu dengan cara surfaktan membentuk misel dalam polimer dan menunjukkan peningkatan viskositas maksimum ketika konsentrasi Na CMC yang digunakan sedikit (Sovilj, 2003). Selama 4 minggu penyimpanan, tidak terdapat perubahan yang signifikan pada viskositas gel mikroemulsi ketoprofen yang disimpan pada suhu 25°C (*Paired T-Test*;  $p > 0,05$ ) sehingga dapat dikatakan stabil walau terkadang mengalami kenaikan dan penurunan viskositas tiap minggunya.



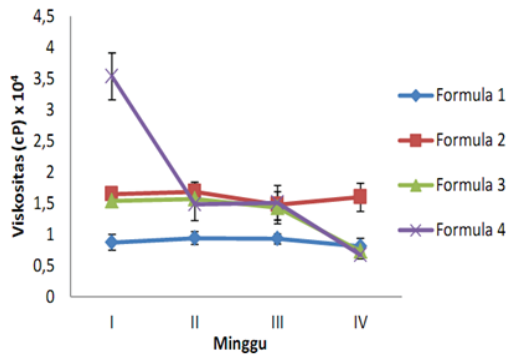
**Gambar 5. Uji stabilitas fisik viskositas gel mikroemulsi ketoprofen suhu 25 °C**

#### c. Suhu 40 °C

Formula I yang menggunakan ratio IPM dengan surfaktan yang lebih sedikit terbukti memiliki viskositas yang lebih baik dibandingkan formula II dan IV ( $p < 0,05$ ) karena semakin sedikit rasio fase minyak dengan surfaktan yang digunakan maka semakin tinggi viskositas gel mikroemulsi. Penurunan drastis viskositas gel mikroemulsi yang terlihat pada formula III dan IV terjadi karena adanya penurunan kandungan air dalam gel mikroemulsi pada suhu tinggi yang berdampak pada penurunan viskositas Na CMC sebagai *gelling agent* dalam gel mikroemulsi ketoprofen (gambar 6). Hal inilah yang membuat seiring dengan lama penyimpanan gel mikroemulsi ketoprofen di suhu 40°C, semakin lama viskositas gel mikroemulsi semakin menurun. Selama 4



minggu penyimpanan, tidak terdapat perubahan yang signifikan pada viskositas gel mikroemulsi ketoprofen yang disimpan pada suhu 40°C (*Paired T-Test; p > 0,05*) sehingga dapat dikatakan stabil walau terkadang mengalami kenaikan dan penurunan viskositas tiap minggunya.

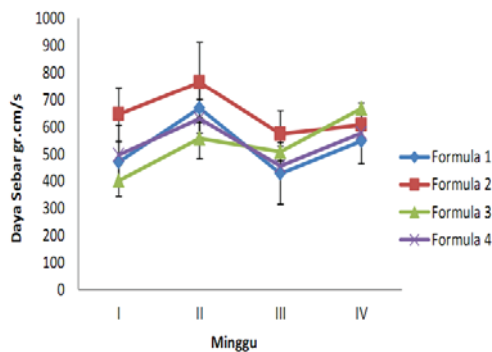


Gambar 6. Uji stabilitas fisik viskositas gel mikroemulsi ketoprofen suhu 40°C

### Uji Daya Sebar

Hasil pengukuran daya sebar terlihat pada gambar 7, 8, dan 9.

#### a. Suhu 4°C

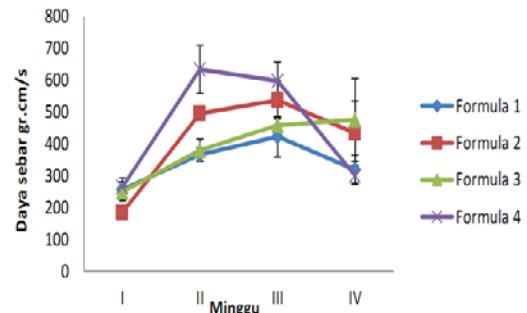


Gambar 7. Uji stabilitas fisik daya sebar gel mikroemulsi ketoprofen suhu 4°C

Selama 4 minggu penyimpanan, terdapat perubahan yang signifikan pada daya sebar formula III gel mikroemulsi ketoprofen yang disimpan pada suhu 4°C (*Paired T-Test; p < 0,05*) sehingga dapat dikatakan gel mikroemulsi memiliki daya sebar yang tidak stabil. Ketidakstabilan ini dikarenakan telah terjadi perubahan sifat fisik pada komponen gel mikroemulsi yang dipengaruhi oleh suhu.

#### b. Suhu 25°C

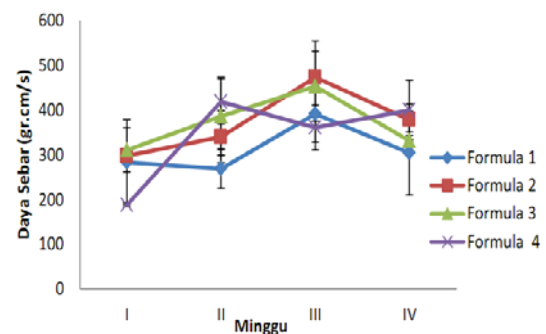
Selama 4 minggu penyimpanan, tidak terdapat perubahan yang signifikan pada daya sebar gel mikroemulsi ketoprofen yang disimpan pada suhu 25°C (*Paired T-Test; p > 0,05*) sehingga dapat dikatakan stabil walau terkadang mengalami kenaikan dan penurunan daya sebar yang signifikan tiap minggunya



Gambar 8. Uji stabilitas fisik daya sebar gel mikroemulsi ketoprofen suhu 25°C

#### c. Suhu 40 °C

Selama 4 minggu penyimpanan, tidak terdapat perubahan yang signifikan pada daya sebar gel mikroemulsi ketoprofen yang disimpan pada suhu 40°C (*Paired T-Test; p > 0,05*) sehingga dapat dikatakan stabil walau terkadang mengalami kenaikan dan penurunan daya sebar yang signifikan tiap minggunya.

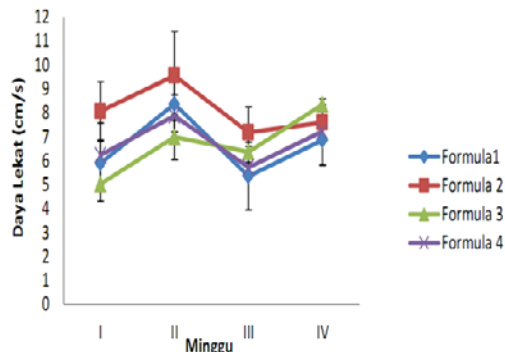


Gambar 9. Uji stabilitas fisik daya sebar gel mikroemulsi ketoprofen suhu 40°C

### Uji Daya Lekat

Hasil pengukuran daya lekat terlihat pada gambar 10, 11, dan 12.

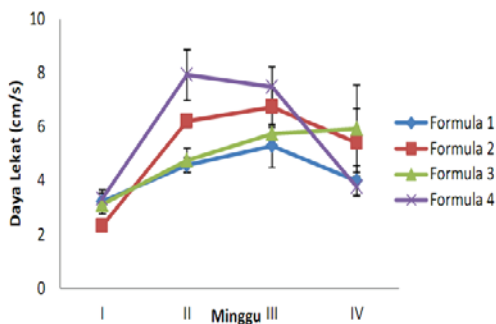
#### a. Suhu 4 °C



**Gambar 10. Uji stabilitas fisik daya lekat gel mikroemulsi ketoprofen suhu 4°C**

Selama 4 minggu penyimpanan, terdapat perubahan yang signifikan pada daya lekat formula III gel mikroemulsi ketoprofen yang disimpan pada suhu 4°C (*Paired T-Test*;  $p < 0,05$ ) sehingga dapat dikatakan tidak stabil.

#### b. Suhu 25°C

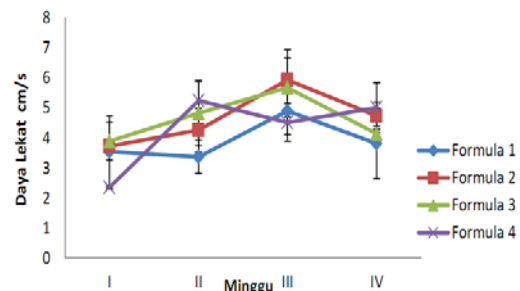


**Gambar 11. Uji stabilitas fisik daya lekat gel mikroemulsi ketoprofen suhu 25°C**

Selama 4 minggu penyimpanan, tidak terdapat perubahan yang signifikan pada daya lekat gel mikroemulsi ketoprofen yang disimpan pada suhu 25°C (*Paired T-Test*;  $p > 0,05$ ) sehingga dapat dikatakan stabil walau terkadang mengalami kenaikan dan penurunan daya lekat tiap minggunya

#### c. Suhu 40 °C

Selama 4 minggu penyimpanan, terdapat perubahan yang signifikan pada daya lekat formula IV gel mikroemulsi ketoprofen yang disimpan pada suhu 40°C (*Paired T-Test*;  $p < 0,05$ ) sehingga dapat dikatakan tidak stabil.



**Gambar 12. Uji stabilitas fisik daya lekat gel mikroemulsi ketoprofen suhu 40°C**

## 4. SIMPULAN

Formulasi sediaan gel mikroemulsi ketoprofen dengan variasi rasio fase minyak isopropil miristat dengan kombinasi surfaktan (tween 80 dan span 80) dan konsentrasi Na CMC mempengaruhi sifat fisik dan stabilitas gel mikroemulsi yang disimpan pada suhu 4°C, 25°C dan 40°C selama 4 minggu penyimpanan yang terlihat dari homogenitas, organoleptis dan viskositas. Formulasi sediaan gel mikroemulsi ketoprofen stabil pada suhu 25°C tetapi tidak stabil pada suhu 4°C dan 40°C.

## 5. DAFTAR PUSTAKA

- Abd-Allah, F.L, Dawaba, H.M, Ahmed, M.S.A., 2010, Preparasion, characterization, and stability studies of piroxicam-loaded microemulsions in topical formulations, *ddtjournal*, 4(4):267
- Arancibia, C., Navarro-Lisboa, R., Zúñiga, R.N. and Matiacevich, S., 2016, Application of CMC as thickener on nanoemulsions based on olive oil: Physical properties and

- stability, *International Journal of Polymer Science*, 2016
- Benyounes, K. and Benmounah, A., 2012, Rheological and electrokinetic properties of carboxymethylcellulose-water dispersions in the presence of salts. *International Journal of Physical Sciences*, 7(11), pp.1790-1798
- Forgiarini, A., Esquena, J., Gonzalez, C., Solans, C., 2001, Formation and Stability Of Nanoemulsion in mixed Nonionic Surfactant System, *Progr Colloid Polym Sci*, 118:184-189
- Ghayah, N., Erawati, T. and Hendradi, E., 2014. Pengaruh sistem mikroemulsi tipe w/o terhadap karakteristik sediaan dan pelepasan natrium diklofenak (perbandingan konsentrasi surfaktan (span 80-tween 80): kosurfaktan (etanol 96%)= 6: 1 dalam basis gel hpmc 4000). *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 1(2), pp.48-54
- Goheland, M.C., Nagori, S.A., 2010, Fabrication and Evaluation of Hydrogel Thickened Microemulsion of Ibuprofen for Topical Delivery, *Indian J.Pharm. Educ. Res.*, 44(2), 1-7
- ICH, 2003, Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A (R2), *ICH Harmonised Tripartite Guideline*. 1-22
- Kale, S.N. and Deore, S.L., 2017, Emulsion micro emulsion and nano emulsion: a review. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 8(1), p.39
- Kumar, J.S., Prajapati, S.K., Mahor, A., Kumar, A., 2010, Development And Characterization Of Transdermal Microemulsion Gel For An Antiviral Drug, *IJPSR*, Vol. 1, Issue 6, 1-2
- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Ingram, N.B., dan Lance, L.L., 2019, *Drug Information Handbook, Sixth edition*. Lexi-CompInc., Cleveland, 839-840
- Lambers, H., Piessens, S., Bloem, A., Pronk, H. and Finkel, P., 2006, Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *International journal of cosmetic science*, 28(5), pp.359-370.
- Nikumbh, K.V., Sevankar, S.G. and Patil, M.P., 2015, Formulation development, in vitro and in vivo evaluation of microemulsion-based gel loaded with ketoprofen. *Drug delivery*, 22(4), pp.509-515.
- Priani, S.E., H. Humanisya & F. Darusman, 2014, Development of Sunscreen Emulgel Containing Cinnamomum burmanii Stem Bark Extract, *International Journal of Science and Research*. 3: 2338-2341
- Rukmini, A., Raharjo, S., Hastuti, P., Supriyadi, S., 2012, Formulation and stability of water-in-virgin coconut oil microemulsion, using ternary food grade nonionic surfactants, *ifrij.upm.edu*, 19(1): 259-264
- Sovilj, V.J., Dokić, P.P. and Petrović, L.B., 2003. Rheological properties of sodium carboxymethylcellulose in the presence of electrolyte and mixed micelle of surfactants. *Acta periodica technologica*, (34), pp.71-82.
- Zheng Hong, L., Xiao Li, Z., Peng Yong, Y, 2004, Effect of Addition of Cosurfactant on the Phase Behaviour of Oil-in-water Aminosilicone Oil Microemulsion, *Chem. Lett*, Vol. 15, No. 9, 1101-1104, at <http://www.imm.ac.cn/journal/ccl.html>.