



**PENGARUH PENINGKATAN KONSENTRASI TWEEN 80 DAN
SORBITOL SEBAGAI SURFAKTAN DAN KOSURFAKTAN TERHADAP
STABILITAS FISIK MIKROEMULSI FLUKONAZOL**

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**Disusun Oleh:
Dwi Larasati
1304015146**

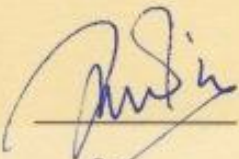





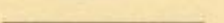


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2019**

Skripsi dengan Judul

**PENGARUH PENINGKATAN KOSENTRASI TWEEN 80 DAN
SORBITOL SEBAGAI SURFAKTAN DAN KOSURFAKTAN TERHADAP
STABILITAS FISIK MIKROEMULSI FLUKONAZOL**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Dwi Larasati, NIM 1304015146

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>2/2 19</u>
<u>Penguji I</u> Ari Widayanti, M. Farm., Apt.		<u>11/3-19</u>
<u>Penguji II</u> Anisa Amalia, M.Farm.		<u>11 / 3 2019</u>
<u>Pembimbing I</u> Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>19/19 / 3</u>
<u>Pembimbing II</u> Pramulani Mulya Lestari, M.Farm., Apt.		<u>13/19 / 3</u>
Mengetahui		<u>19 / 19 / 3</u>
Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>19 / 19 / 3</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal : 16 Februari 2019

ABSTRAK

PENGARUH PENINGKATAN KONSENTRASI TWEEN 80 DAN SORBITOL SEBAGAI SURFAKTAN DAN KOSURFAKTAN TERHADAP STABILITAS FISIK MIKROEMULSI FLUKONAZOL

Dwi Larasati
1304015146

Flukonazol adalah obat antijamur triazol yang bersifat hidrofobik dan memiliki efek samping pada sistem pencernaan. Salah satu cara untuk menghindari efek samping yang terjadi pada sediaan oral adalah dengan pemberian obat secara topikal, salah satu sediaan yang diberikan secara topikal adalah sediaan mikroemulsi. Pada penelitian ini, dilakukan optimasi konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan. Surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan adalah Tween 80 dan Sorbitol. Penelitian ini diawali dengan pembuatan daerah mikroemulsi. Setelah didapatkan daerah mikroemulsi diperoleh konsentrasi dengan komposisi minyak kelapa sawit 6%, Tween 80 : Sorbitol (1:1) dengan masing-masing konsentrasi FI (31%), FII (32%), FIII (33%) dan FIV (34%). Pada penelitian ini dilakukan evaluasi organoleptis, pH, *cycling test*, sentrifugasi, viskositas, ukuran partikel, zeta potensial dan indeks polidispersitas. Pada uji organoleptis, FI mengalami pemisahan fase pada minggu ke-8 sedangkan FII, FIII dan FIV tetap stabil dalam penyimpanan. Pada pengujian *cycling test* maupun uji sentrifugasi keempat formula tidak mengalami pemisahan fase. Hasil penelitian yang diperoleh dari parameter viskositas adalah 278,01 hingga 837,64 cPs, pH 5,88 hingga 6,49, ukuran partikel 15,17 hingga 105,00 nm, zeta potensial -4,92 hingga -17,46 mV dan indeks polidispersitas 0,122 hingga 0,571. Pada stabilitas fisik mikroemulsi flukonazol terjadi peningkatan nilai viskositas dan ukuran partikel serta terjadi penurunan nilai pH dan potensial zeta. Maka dapat disimpulkan FII memiliki stabilitas yang stabil pada sediaan mikroemulsi flukonazol, karena tidak mengalami perubahan yang signifikan.

Kata kunci: Mikroemulsi, Flukonazol, Tween 80 dan Sorbitol.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berikht rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul: **“PENGARUH PENINGKATAN KONSENTRASI TWEEN 80 DAN SORBITOL SEBAGAI SURFAKTAN DAN KOSURFAKTAN TERHADAP STABILITAS FISIK MIKROEMULSI FLUKONAZOL”**. Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
4. Ibu Ari Widayanti, M.Farm., Apt., selaku Wakil Dekan III dan penguji I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
6. Ibu Kori Yati, M.Farm., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi dan Sains dan pembimbing 1, Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
7. Ibu Pramulani Mulya Lestari, M.Farm., Apt., selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Ibu Anisa Amalia, M.Farm., selaku penguji II, atas bimbingan dan nasihatnya dan para dosen yang telah memberikan ilmu dan masukan-masukan yang berguna selama kuliah dan selama penulisan skripsi ini.
9. Ibu Almawati Situmorang, M.Si., Apt., selaku Kepala Laboratorium Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Februari 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I	
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Hasil Penelitian	3
BAB II	
TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Flukonazol	4
2. Kulit	5
3. Mikroemulsi	6
4. Ketidakstabilan Mikroemulsi	8
5. Uji Kestabilan Fisik Mikroemulsi	9
6. Komponen Formulasi Mikroemulsi	11
7. Tween 80	12
8. Sorbitol	12
9. Monografi Bahan	12
B. Kerangka Berfikir	13
C. Hipotesa	14
BAB III	
Metodelogi Penelitian	15
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	15
1. Tempat Penelitian	15
2. Waktu Penelitian	15
B. Pola Penelitian	15
C. Cara Penelitian	15
BAB IV	
HASIL DAN PEMBAHASAN	20
A. Pemeriksaan Karakteristik Minyak Kelapa Sawit	20
B. Orientasi Metode	20
C. Evaluasi Sediaan Mikroemulsi	20
1. Pengamatan Organoleptis	20
2. Pengukuran Bobot Jenis	21
3. Pemisahn Fase	22
4. Pengukuran pH	24
5. Pengukuran Viskositas	25
6. Pengukuran Ukuran Partikel dan Zeta Potensial	26
BAB V	
SIMPULAN DAN SARAN	29
A. Simpulan	29
B. Saran	29

DAFTAR PUSTAKA
LAMPIRAN

30
33



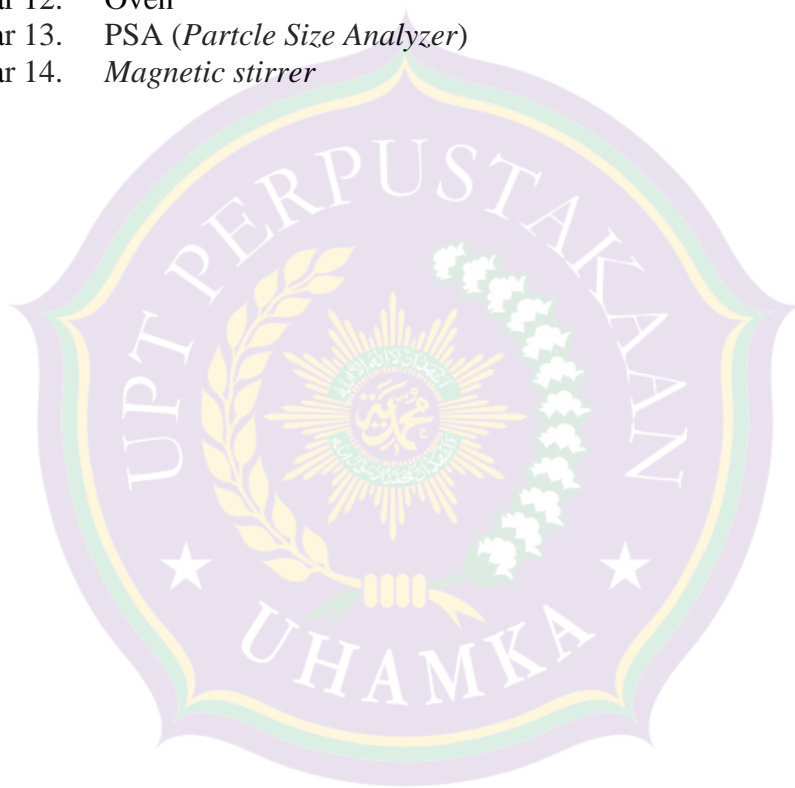
DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 1.	Formula Penentuan Daerah Mikroemulsi	16
Table 2.	Formula Mikroemulsi Minyak Kelapa Sawit	17
Tabel 3.	Hasil Pemeriksaan Karakteristik Minyak Kelapa Sawit	20
Tabel 4.	Hasil Pengamatan Organoleptis	21
Tabel 5.	Hasil Pengukuran Bobot Jenis	22
Tabel 6.	Hasil Sentrifugasi Mikroemulsi Flukonazol	22
Tabel 7.	Hasil Pengamatan <i>Cycling Test</i>	23
Tabel 8.	Hasil Pengukuran PSA	26
Tabel 9.	Hasil Pengukuran Ph	35
Tabel 10.	Hasil Pengukuran Viskositas	36
Tabel 11.	Hasil Pengukuran Bobot Jenis	37



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Rumus Bangun Flukonazol	4
Gambar 2. Struktur Kulit	5
Gambar 3. Fase Diagram Mikroemulsi	7
Gambar 4. Grafik Pengukuran pH	24
Gambar 5. Grafik Pengukuran Viskositas	25
Gambar 6. Hasil Pengamatan Organoleptis	38
Gambar 7. Hasil Pengamatan <i>Cycling Test</i>	38
Gambar 8. Hasil Pengamatan Sentrifugasi	38
Gambar 9. Timbangan Analitik	39
Gambar 10. Viskometer <i>Brookfield</i>	39
Gambar 11. Sentrifugator	39
Gambar 12. Oven	39
Gambar 13. PSA (<i>Particle Size Analyzer</i>)	40
Gambar 14. <i>Magnetic stirrer</i>	40



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Pembuatan Daerah Mikroemulsi	33
Lampiran 2. Skema Pembuatan Mikroemulsi Flukonazol	34
Lampiran 3. Hasil Pengukuran pH Mikroemulsi	35
Lampiran 4. Hasil Pengukuran Viskositas Mikroemulsi	36
Lampiran 5. Hasil Pengukuran Bobot Jenis Mikroemulsi	37
Lampiran 6. Pengamatan Evaluasi	38
Lampiran 7. Gambar Alat	39
Lampiran 8. Hasil Pengukuran PSA Formula 1	41
Lampiran 9. Hasil Pengukuran PSA Formula 2	43
Lampiran 10. Hasil Pengukuran PSA Formula 3	45
Lampiran 11. Hasil Pengukuran PSA Formula 4	47
Lampiran 12. Sertifikat Analisis Flukonazol	49
Lampiran 13. Sertifikat Analisis Minyak Kelapa Sawit	50
Lampiran 14. Sertifikat Analisis Tween 80	51
Lampiran 15. Sertifikat Analisis Sorbitol	52
Lampiran 16. Sertifikat Analisis Nipagin	54
Lampiran 17. Sertifikat Analisis Nipasol	56
Lampiran 18. Hasil Analisis Data Statistik pH	58
Lampiran 19. Hasil Analisis Data Statistik Viskositas	62
Lampiran 20. Hasil Analisis Data Statistik Ukuran Partikel dan Potensial Zeta	64



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Salah satu golongan obat antijamur yang ditunjukkan untuk *candida* adalah golongan azol, beberapa contoh dari golongan tersebut yaitu imidazol, ketokonazol, flukonazol, itrakonazol (Yugo dkk. 2013). Flukonazol adalah obat antijamur triazol sensitif pada jamur dengan menghambat enzim tergantung sitokrom P450 yang mengakibatkan kerusakan sintesis ergosterol pada membran sel jamur. Flukonazol aktif melawan *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton* spp, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium* spp, dan *Trichopyton* spp (Sweetman 2002).

Pada sediaan oral, efek samping flukonazol paling umum terjadi di saluran gastrointestinal, yang meliputi sakit perut, diare, perut kembung, mual dan muntah (Sweetman 2002). Salah satu cara untuk menghindari efek samping yang terjadi pada oral adalah dengan pemberian obat secara topikal, salah satu sediaan secara topikal adalah sediaan mikroemulsi. Mikroemulsi merupakan sediaan yang stabil secara termodinamika, transparan, dispersi dari minyak dan air distabilkan oleh lapisan antarmuka dari molekul surfaktan. Surfaktan mungkin murni, campuran atau kombinasi dengan zat tambahan lain (Swarbrick *et al.* 1995). Mikroemulsi telah banyak dipelajari untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang sukar larut. Mikroemulsi memiliki tegangan permukaan yang rendah dan ukuran yang kecil sehingga menghasilkan permeasi yang tinggi (Sahu *et al.* 2015). Mikroemulsi memiliki ukuran droplet kisaran 10 sampai 200 nm dan dapat diklasifikasikan sebagai minyak dalam air (m/a), air dalam minyak (a/m) atau sistem *bicontinuous* tergantung pada struktur mereka (Lawrence *et al.* 2000).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Yati 2016), pembuatan mikroemulsi dengan menggunakan minyak kelapa sawit sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan dan sorbitol sebagai kosurfaktan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mikroemulsi stabil dan memenuhi persyaratan farmasetika pada konsentrasi tween 80 dan sorbitol yang masing-masing sejumlah 27%, 28%, 29% dan 30%. Minyak kelapa sawit memiliki kandungan tokoferol yang tinggi

yang berguna untuk antioksidan. Tween 80 digunakan secara luas dalam kosmetik, produk makanan dan formulasi farmasetika secara oral, parenteral atau topikal karena dianggap tidak bersifat toksik dan tidak menimbulkan iritasi (Rowe 2006). Selain itu pada penelitian sebelumnya (Yati 2011) telah membuktikan bahwa penggunaan tween 80 sebagai surfaktan menghasilkan mikroemulsi yang transparan. Sorbitol adalah golongan alkohol berantai sedang (atom C-6) yang memenuhi persyaratan sebagai kosurfaktan yaitu untuk meningkatkan solubilisasi atau kelarutan.

Dari hasil penelitian ini dapat dikembangkan lagi dengan penambahan zat aktif flukonazol ke dalam sistem mikroemulsi tersebut. Diharapkan dengan penambahan flukonazol sebagai bahan aktif ke dalam sistem mikroemulsi tersebut masih menghasilkan mikroemulsi yang memenuhi persyaratan farmasetika yang sama.

B. Permasalahan Penelitian

Pada sediaan oral, efek samping flukonazol paling umum terjadi di saluran gastrointestinal, yang meliputi sakit perut, diare, perut kembung, mual dan muntah (Sweetman 2002). Pada sediaan injeksi dapat menimbulkan rasa tidak nyaman pada pasien. Mikroemulsi merupakan salah satu alternatif sediaan yang mampu berpenetrasi secara transdermal. Komponen mikroemulsi diantaranya adalah surfaktan dan kosurfaktan. Tween 80 sebagai surfaktan yang berfungsi untuk menurunkan tegangan permukaan dari minyak dan air yang menghasilkan mikroemulsi yang jernih serta menjaga kestabilan sediaan, sedangkan sorbitol sebagai kosurfaktan untuk meningkatkan solubilisasi atau kelarutan. Permasalahan dalam penelitian ini adalah berapakah konsentrasi tween 80 dan sorbitol yang menunjukkan stabilitas fisik yang baik pada mikroemulsi flukonazol?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui konsentrasi yang stabil dari tween 80 dan sorbitol sebagai surfaktan dan kosurfaktan terhadap stabilitas fisik mikroemulsi flukonazol.

D. Manfaat Hasil Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai formula mikroemulsi flukonazol yang baik dan memenuhi persyaratan serta memberikan informasi tentang pemanfaatan sediaan mikroemulsi sebagai alternatif penghantaran sediaan obat.



DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 2017. *Aids Info : Fluconazol*. US : U.S Department of Health and Human Service (Diunduh : Rabu, 18 Oktober 2017)
- Ansel HC, Allen LV, Popovich NG. 2013. *Bentuk Sediaan Farmasetis & Sistem Penghantaran Obat*. Edisi 9. Terjemahan : Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Danei M, M. Dehghankhold, S. Ataei, F. Hasanzedeh D, R. Javanmard, A. Dhokhani, S. Khorasani and MR Mozafari. 2018. *Impact of Particl Size and Polydispersity Index on the Clinical Applicatioms of Lipidic Nanocarrier Systems*. Dalam : MDPI, Australia. Hlm. 7-10
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia III*. Jakarta
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia V*. Jakarta
- Deshmukh PD, Salunkhe KS, Patil SR, Davange RM. 2016. *Microemulsion : a Novel Approach for Drug Delivery System* Vol. 3. Dalam : *Journal of Advanced Drug Delivey*. Hlm. 54-60
- Elya B, Rosmala D, Muhammad HB. 2013. *Antioxidant Cream of Solanum Lucopersicum L*. Dalam : *International Journal of PharmTech Research*. Vol 5, No 1. Universitas Indonesia
- Grampurohit N, Padmini R, Rashmi M. 2014. *Microemulsions for Topical Use-A Review*. Dalam : *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, India
- Gusman I. 2013. *Pengujiaan Organoleptis*. Semarang : Universitas Muhammadiyah Semarang
- Koochehi, A and Kadkhodae, R. 2011. *Effect of Alyssum Homolocarpum Seed Gum, Tween 80 and NaCl on Droplets Characteristics, Flow Properties and Physical Stability of Ultrasonically Prepared Corn Oil in Water Emulsion*. Dalam : *Food Hydrocolloid*. Hlm. 1149-1157
- Lachman L, Lieberman HA, Kaning JL. 1987. *The Theory and Particle of Industri*. Third Edition. Bombay : Verghese Publishing House. Hlm. 526-532, 1061, 1083
- Lawrence MJ, G.D. Rees. 2000. *Mikroemulsion-based media as novel drug delivery systems*. *Advance Drug Delivery Reviews*. Dalam : Elsevier, UK
- Liberman HMM, Rieger and G.S Banker. 1988. *Pharmaceutical Dossage Forms Disperse Systems Volume 1*, Dalam : *Marcel Dekker Inc*, New York and Basel. Hlm.239-240

- Mardiyati E, Sjaikhurizal EM, Damai RS, Idah R, Sriningsih. 2012. Preparasi dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan Sebagai Sistem Penghantaran Insulin Secara Oral. Dalam : *Prosiding IaSINas*, Jakarta
- Martin A, Swarbrick J, Cammarata A. 1993. *Farmasi Fisik II*. Edisi 3. UI Press. Terjemahan: Yoshita. Jakarta. Hlm. 989, 1014
- Mescher AL. 2010. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. New York : Mc Graw Hill Medical. Hlm. 381
- Pathan M, Zikriya A, Quazi A. 2012. *Microemulsion : As Excellent Drug Delivery System* Vol 1. Dalam : *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars* (IJPRS), Jakarta
- Rowe, Paul J dan Sian C. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. American Pharmacist Association Washington. Hlm. 550, 679
- Sastrhamidjojo H. 2005. *Kimia Dasar*. Yogyakarta : UGM Press
- Shah R, Daniel E, Enzo P, Ian H. 2014. *Optimisation and Stability Assessment Of Solid Lipid Nanoparticles using Particle Size and Zeta Potential*. Dalam : *Journal of Physical Science*, Vol 25(1), Australia. Hlm. 59-75
- Singh V, SS Bushettii, Raju Appala, Ahmad R, Singh Mamta, Bisht A. 2011. *Microemulsions as Promising Delivery Systems : A Review*. Dalam : *Indian Journal of Pharmaceutical and Research*, India. Hlm. 392-398
- Swarbrick J, Boylan CJ. 1995. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 9. New York: Marcel Dekker, Inc. Hlm. 378
- Sweetman, S.C. 2002. *Martindale : The Complete Drug Reference. Thirty-third edition*. London : *Pharmaceutical Press*. Hlm. 383
- Syaifuddin. 2011. *Anatomi Fisiologi untuk Keperawatan dan Kebidanan* Ed 4. Jakarta : Buku Kedokteran EGC
- Tungadi, R. 2014. *Teknologi Sediaan Liquida dan Semisolida*. Gorontalo: Sagung Seto. Hlm. 66
- Voigt R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Terjemahan: Soendani Noerono. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada Press. Hlm. 75
- Weiner, BB, Walther W, Tschanuter, David F. 1993. *Zeta Potential: A New Approach*. Dalam : *Brookhaven Instrumen Corporation Holtsville*, New York
- Yati K. 2011. Formulasi Mikroemulsi Minyak Kelapa Murni (*Virgin Cococnut Oil*) dengan Tween 80 sebagai Surfaktan. *Laporan Penelitian*. Jakarta : FMIPA UHAMKA

- Yati K. 2016. Pengaruh Peningkatan Konsentrasi Tween 80 dan Sorbitol Sebagai Surfaktan dan Kosurfaktan Terhadap Stabilitas Sifat Fisik Mikroemulsi Minyak Kelapa Sawit. *Laporan Penelitian*. Jakarta : FMIPA UHAMKA
- Yulianto M.E, Zainal Abidin, Nugraheni S, Vita P. 2010. *Pengembangan Proses Enzimatis Gelombang Mikro untuk Produksi Asam Lemak dari Buah Sawit Secara In Situ*. Semarang: Universitas Diponegoro
- Yugo M.R, Ridhawati. 2013. *Pola Kepekaan Candida albicans terhadap Flukonazol dan Itrakonazol secara In Vitro : Tinjauan pada Bahan Klinik Laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi FKUI Periode 2010.2011*. Jakarta : FKUI
- Yuwanti S, Triana L, Renny DA. 2018. *Stabilitas, Total Polifenol dan Aktivitas Antioksidan Mikroemulsi Ekstrak Cascara (Teh Kulit Kopi) Menggunakan Minyak Kelapa dan Minyak Kelapa Sawit*. Tegal : Universitas Jember

