

FORMULASI DAN EVALUASI MIKROEMULSI KALIUM DIKLOFENAK

FORMULATION AND EVALUATION OF MICROEMULSION POTASSIUM DICLOFENAC

Suci Wulan Sari^{1*}, Tita Hartiyana Sutarna², Achmad Ngadeni²

¹Jurusan Farmasi, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Indonesia

²Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Indonesia

*Corresponding author email: suci.sari@unsoed.ac.id

Abstrak

Kalium diklofenak merupakan obat yang digunakan untuk mengurangi peradangan, mengatasi rasa nyeri ringan hingga berat. Kalium diklofenak merupakan obat yang sering digunakan akan tetapi mempunyai kelarutan yang relatif rendah dalam air dan permeabilitas yang relatif tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi formulasi mikroemulsi yang mengandung kalium diklofenak secara *in vitro*. Mikroemulsi dibuat menjadi 3 formula dengan rasio pencampuran Tween 80 dan Span 80 (9:1) sebagai surfaktan dengan konsentrasi pada masing-masing formula 30%, 35%, dan 40%, asam oleat sebagai fase minyak, dan propilenglikol sebagai kosurfaktan. Evaluasi formulasi mikroemulsi kalium diklofenak meliputi penentuan kadar kalium diklofenak dan studi pelepasan *in vitro* dengan metode *flow-through* yang telah dimodifikasi dari sel difusi Franz dan sampel diukur dengan spektrofotometri *Ultaviolet (UV)*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar kalium diklofenak pada sediaan mikroemulsi secara berturut-turut adalah F1 (102,57%), F2 (101,38%), F3 (102,15%) dan rata-rata uji kecepatan difusi sediaan mikroemulsi pada F1 (0,1147 mg/cm²), F2 (0,1552 mg/cm²) dan F3 (0,1633 mg/cm²) dengan persentase obat terdifusi sebesar F1 (6,5%), F2 (8,8%) dan F3 (9,2%) selama 180 menit.

Kata kunci: Kalium diklofenak, mikroemulsi, asam oleat, propilenglikol.

Abstract

Diclofenac potassium is a drug used to reduce inflammation and relieve mild to severe pain. Diclofenac potassium is a commonly used drug but has relatively low water solubility and high permeability. This study aims to evaluate the in vitro formulation of a microemulsion containing diclofenac potassium. Microemulsions were prepared in three formulations with a mixing ratio of Tween 80 and Span 80 (9:1) as surfactants at concentrations of 30%, 35%, and 40% in each formulation, oleic acid as the oil phase, and propylene glycol as the cosurfactant. The evaluation of potassium diclofenac microemulsion formulations included determining the potassium diclofenac content and conducting in vitro release studies using a modified flow-through method from the Franz diffusion cell, with samples measured using ultraviolet (UV) spectrophotometry. The results of the study showed that the potassium diclofenac concentrations in the microemulsion formulations were F1 (102.57%), F2 (101.38%), and F3 (102.15%), and the average diffusion rate of the microemulsion formulations were F1 (0.1147 mg/cm²),

F2 (0.1552 mg/cm²) and F3 (0.1633 mg/cm²), with drug diffusion percentages of F1 (6.5%), F2 (8.8%), and F3 (9.2%) over 180 minutes.

Keywords: *Diclofenac potassium, microemulsion, oleic acid, propylene glycol.*

PENDAHULUAN

Kalium diklofenak merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang dapat mengurangi rasa nyeri ringan hingga berat, kalium diklofenak termasuk ke dalam obat yang banyak digunakan dalam golongan obat non steroid antiinflamasi yang dapat mengatasi demam, nyeri kepala, nyeri gigi, nyeri otot, nyeri sendi, bengkak, dan kemerahan (Demirtürk 2024). Pada penggunaan oral kalium diklofenak menunjukkan efek samping iritasi pada lambung, dan juga melalui metabolisme lintas pertama (Jens Van Den Abeele, Joachim Brouwers, Ruben Mattheus, Jan Tack 2016). Kalium diklofenak merupakan BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas II karena kelarutan dalam air kecil dan permeabilitas besar (Chairunisa *et al.* 2024).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Purnamasari *et al.* 2019), kalium diklofenak diformulasikan ke dalam bentuk sediaan patch agar terhindar dari efek samping saluran pencernaan dan didapatkan hasil bahwa kalium diklofenak yang dibuat kedalam bentuk patch dapat menjadi alternatif lain untuk menghindari efek samping saluran cerna dan dapat terpenetrasi dengan luas 1,3884 mg/cm² mendapatkan persentase 8,9% dengan waktu 180 menit pada kulit, akan tetapi sediaan patch ini memiliki sejumlah keterbatasan, antara lain potensi iritasi

kulit akibat bahan perekat, ketidaknyamanan penggunaan jangka panjang, dan efektivitas yang dapat terganggu oleh kondisi fisik kulit seperti keringat dan minyak. Formulasi mikroemulsi dikembangkan sebagai alternatif penggunaan topikal lainnya karena mikroemulsi memiliki bioavailabilitas lebih baik, lebih stabil secara termodinamika dan memiliki, penetrasi obat lipofilik dan hidrofilik yang lebih baik ke dalam kulit (Banh and Cave 2020). Formulasi mikroemulsi kalium diklofenak diharapkan mampu memberikan efek terapi yang setara atau lebih baik dibandingkan patch, namun dengan kenyamanan penggunaan dan efektivitas penetrasi yang lebih tinggi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan dan mengevaluasi formulasi mikroemulsi kalium diklofenak yang masuk pada kategori obat BCS Kelas II memiliki kelarutan rendah namun permeabilitas tinggi, dengan rendahnya kelarutan ini dapat menyebabkan bioavailabilitas oral yang terbatas, serta onset kerja yang tertunda, oleh karena itu, dalam pengembangan sistem penghantaran obat, dibutuhkan pendekatan teknologi sediaan yang mampu meningkatkan kelarutan obat tersebut agar tersedia dalam bentuk terlarut untuk penyerapan.

Salah satu pendekatan yang efektif adalah penggunaan sistem mikroemulsi, yang dibuat menggunakan Tween 80 : Span 80 (9:1) sebagai

surfaktan, asam oleat sebagai fase minyak, dan propilenglikol sebagai kosurfaktan. Karakterisasi in vitro dari formulasi tersebut meliputi penentuan kadar kalium diklofenak dan studi pelepasan in vitro.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Dalam penelitian, bahan yang diperlukan adalah Kalium Diklofenak (Sanbe Farma, Indonesia) sebagai zat utama, propilenglikol, tween 80, span 80, asam oleat, minyak kelapa, kolesterol, parafin cair, vaselin putih, asam palmitat, skualen, asam oleat, asam stearat, minyak zaitun, kalium fosfat monobasa, NaOH 0,2 M. Bahan-bahan yang digunakan menggunakan merek merck®, Indonesia.

Alat dalam penelitian menggunakan alat-alat gelas (Pyrex®) yang tersedia di laboratorium farmasetika termasuk perangkat untuk pengujian pelepasan dengan modifikasi sel difusi (modifikasi sel difusi franz), timbangan analitik (Sartorius BL 2105), dan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1601 PC).

Pemeriksaan Kualitatif Bahan Baku Kalium Diklofenak Secara FTIR (Fourier Transform Infrared Spectrofotometer)

Kalium diklofenak diukur dengan menggunakan FTIR. Dengan cara kalium diklofenak digerus bersamaan dengan kalium bromida hingga homogen kemudian dimasukan kedalam FTIR untuk dilihat spektrum yang terbentuk (Depkes RI 2020).

Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Serapan Kalium Diklofenak dalam Larutan Penyangga Fosfat pH 7,4

Sebanyak 50,0 mg kalium diklofenak ditimbang dan larutkan kedalam dapar fosfat dengan pH 7,4 kedalam gelas labu ukur 50 mL, lalu diencerkan hingga mencapai konsentrasi 1000 µg/mL. Sebanyak 5 mL campuran ini dipipet dan masukkan ke dalam labu ukur 50 mL kemudian diencerkan hingga mencapai konsentrasi 100 µg/mL. Selanjutnya, 2 mL dari campuran ini dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dengan cara dipipet, kemudian lakukan pengenceran hingga mencapai konsentrasi 20 µg/mL. Pengukuran serapan pada nilai panjang gelombang pada rentan 200-400 nm, dan hasil panjang gelombang maksimum diperoleh pada 275,80 nm (European 2013).

Pembuatan Kurva Kalibrasi Kalium Diklofenak dalam Larutan Penyangga Fosfat pH 7,4

Larutan induk disiapkan dengan melarutkan 50,0 mg kalium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 menggunakan gelas labu takar 50 mL, lakukan pengenceran hingga mencapai konsentrasi 1000 µg/mL. Serangkaian larutan standar dibuat dengan konsentrasi 8, 12, 16, 20, 24, dan 28 µg/mL. Absorbansi dari setiap larutan diukur pada nilai panjang gelombang maksimal serapan kalium diklofenak pada dapar fosfat pH 7,4, yaitu 275,80 nm.

Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Serapan Kalium Diklofenak dalam Etanol

Kalium diklofenak sebanyak 50,0 mg ditimbang dan dilarutkan dalam etanol menggunakan gelas labu takar 50 mL, lakukan pengenceran hingga mencapai konsentrasi 1000 µg/mL. larutan ini sebanyak 5 mL dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL dengan cara dipipet dan diencerkan hingga mencapai konsentrasi 100 µg/mL. selanjutnya, 2 mL larutan tersebut dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dengan cara dipipet dan diencerkan hingga mencapai konsentrasi 20 µg/mL. Pengukuran serapan dilakukan pada nilai panjang gelombang antara 200 - 400 nm, dan hasilnya menunjukkan bahwa nilai panjang gelombang maksimum kalium diklofenak adalah 282,0 nm (European 2013).

Pembuatan Kurva Kalibrasi Kalium Diklofenak dalam Etanol

Larutan induk yang mengandung 50,0 mg kalium diklofenak dilarutkan dalam etanol menggunakan gelas labu takar 50 mL dan dilakukan pengenceran hingga didapatkan konsentrasi 1000 µg/mL. Dari larutan ini, diambil 5 mL dan dipindahkan ke labu ukur 50 mL lalu dilakukan pengenceran hingga mencapai

konsentrasi 100 µg/mL. Dari larutan induk tersebut, dibuat serangkaian larutan standar pada konsentrasi 4, 8, 12, 16, 20, dan 24 µg/mL. Absorban dari setiap larutan dilakukan pengukuran pada panjang gelombang maksimal kalium diklofenak dalam larutan etanol, yaitu 282 nm (European 2013).

Prosedur Pembuatan Mikroemulsi

Water bath dipanaskan hingga mencapai suhu 70°C, tween 80 dan propilenglikol ditambahkan sambil dilakukan pengadukan hingga homogen dengan homogenizer dengan kecepatan 1200 rpm di dalam water bath. Asam oleat sebagai fasa minyak dihomogenkan dengan span 80 di dalam cawan, kemudian didispersikan sedikit demi sedikit kedalam campuran tween 80 dan propilenglikol, sementara itu, aduk terus hingga campuran menjadi homogen. Air ditambahkan secara bertahap menggunakan spuit (metode titrasi) hingga larutan menjadi jernih dan transparan. Kalium diklofenak dicampurkan ke dalam formula basis dengan cara ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam campuran sambil dilakukan pengadukan (Sonule *et al.* 2023). Formulasi sediaan mikroemulsi dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Formulasi sediaan mikroemulsi.

Bahan	Formulasi (gram)		
	F1	F2	F3
Kalium diklofenak	1	1	1
Asam oleat	12,22	11	9,802
Tween 80	33	34,65	35,287
Span 80	3,67	3,85	3,921
Propilenglikol	18,33	16,5	14,703
Air suling	31,78	33	35,287

Dikutip dari: (Sari and Wilapangga 2024) dengan modifikasi.

Penetapan Kadar Kalium Diklofenak dalam Sediaan Mikroemulsi

Mikroemulsi kalium diklofenak setara dengan 50,0 mg dilarutkan dalam etanol menggunakan gelas labu takar 50,0 mL, kemudian dilakukan pengenceran hingga didapatkan kadar 1000 µg/mL. Dari larutan ini, 5,0 mL dipipet dan dipindahkan ke gelas labu takar 50,0 mL, lalu dilakukan pengenceran hingga mencapai kadar 100 µg/mL. Selanjutnya, 2,0 mL dari larutan ini dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 mL dengan cara dipipet, kemudian diencerkan hingga mencapai konsentrasi 20 µg/mL. Absorbansi diukur pada nilai panjang gelombang maksimum etanol, yaitu 282 nm, dengan kadar formula 1 sebesar 102,57%, formula 2 sebesar 101,38%, dan formula 3 sebesar 102,15% (Andini *et al.* 2022).

Uji In Vitro Kalium Diklofenak Sediaan Mikroemulsi Kalium Diklofenak

Metode *flow-through* yang dimodifikasi dari sel difusi *Franz* digunakan untuk menguji kalium diklofenak secara in vitro. Uji ini melibatkan penggunaan sel difusi, pompa peristaltik, pengaduk, erlenmeyer, tangki air penampung reseptor, termometer, dan selang berdiameter 4 mm. Selama proses difusi, sediaan diletakkan pada membran dialisis dan dibiarkan berlangsung selama 180 menit pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ menggunakan cairan reseptor dengan volume 330 mL. Membran buatan digunakan untuk dialisis dan cairan reseptor berupa larutan penyangga fosfat pH 7,4. Sampel diambil secara berkala

dengan volume 3 mL dengan interval waktu yang telah ditetapkan, dan setiap kali cairan diambil, cairan digantidengan yang sama dengan volume sebanyak 3 mL. Pada menit ke-5, menit ke-10, menit ke-15, menit ke-30, menit ke-45, menit ke-60, menit ke-90, menit ke-120, dan menit ke-180 pengambilan sampel dilakukan. Sampel kemudian, dicek serapannya menggunakan spektrofotometri UV-Visible dengan nilai panjang gelombang 275,80 nm dengan menggunakan blanko cairan reseptor (Yati *et al.* 2017, Fonseca *et al.* 2019).

HASIL DAN PEMBAHASAN

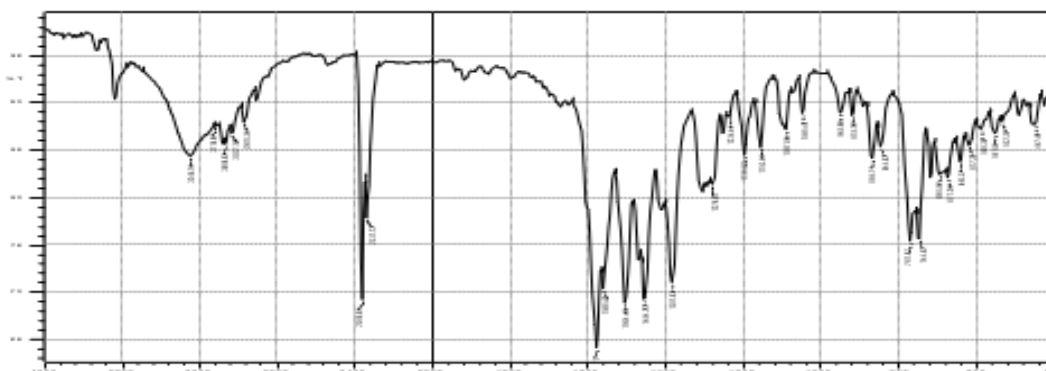
Pemeriksaan Kualitatif Bahan Baku Kalium Diklofenak

Gugus fungsi kalium diklofenak dianalisis dengan spektroskopi *fourier transform infrared* (FT-IR), dapat dilihat pada **Gambar 1**. FTIR digunakan karena merupakan analisis metode yang efektif digunakan pada pengujian senyawa organik dan anorganik, dengan interval gelombang dari 4000 cm^{-1} hingga 400 cm^{-1} . (Sulistiyani *et al.* 2021). Hasil dari pemeriksaan kalium diklofenak menggunakan FTIR (*Fourier Transform Infrared Spectrofotometer*), dibandingkan dengan literatur spektrum kalium diklofenak yang sudah ada (Barros *et al.* 2015) dan menghasilkan gambaran spektro yang sama, hal ini menunjukkan bahwa zat tersebut benar merupakan kalium diklofenak.

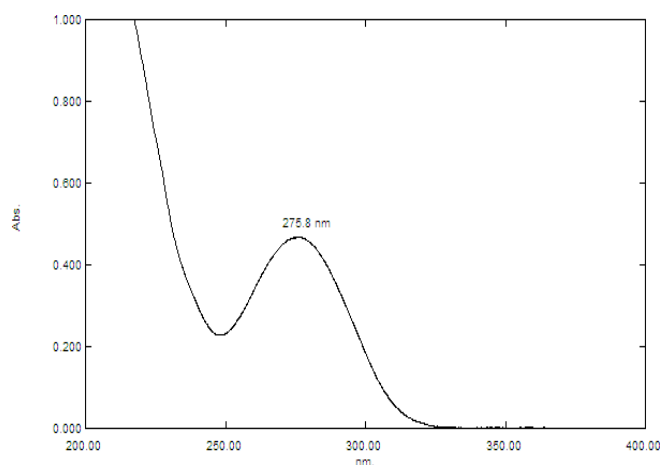
Penetapan nilai panjang gelombang pada kurva serapan dilakukan untuk memperoleh nilai absorbansi

yang menunjukkan kepekaan pengukuran yang paling tinggi sehingga akan mendapatkan hasil keakuratan yang baik, hasil disajikan pada **Gambar 2**. Nilai panjang

gelombang maksimal yang diperoleh 275,8 nm dengan absorban 0,35 nilai panjang gelombang ini sesuai dengan penelitian Dahria Fitri (Wahyuningsih *et al.* 2021).



Gambar 1. Hasil kualitatif bahan baku kalium diklofenak secara FTIR.



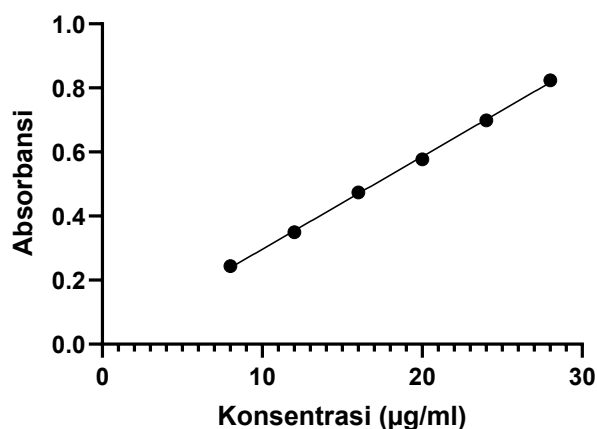
Gambar 2. Kurva serapan larutan kalium diklofenak 20 µg/mL dalam dapar fosfat pH 7,4, panjang gelombang serapan maksimum kalium diklofenak 275,8 nm.

Pada kurva kalibrasi kalium diklofenak (**Gambar 3**) didapatkan persamaan garis linier $y=0,0289x + 0,0073$ dengan nilai koefisien relasi $r = 0,9992$. Nilai r disebut baik dengan hasil dekat 0,99 hal tersebut menunjukan kurva kalibrasi yang dihasilkan adalah valid, karena persamaan garis lurus yang

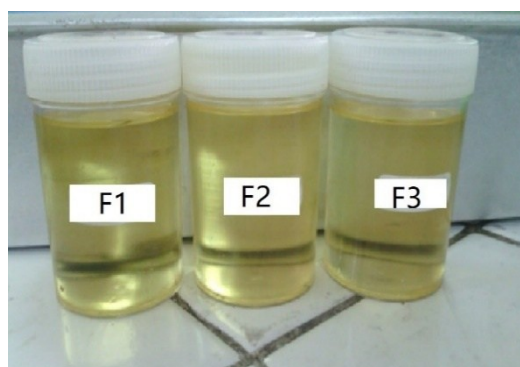
ditemukan pada kurva kalibrasi lebih linear menunjukkan tingkat validasi yang tinggi (Sulistiyani *et al.* 2021). Penetapan Panjang gelombang dan kurva kalibrasi digunakan untuk menghitung kadar kalium diklofenak. Kalium diklofenak yang diperiksa menggunakan spektro UV-Vis

didapatkan kemurnian sebesar 100,6 %. Nilai ini sama dengan yang tercantum pada Farmakope Indonesia edisi 6, yang menetapkan bahwa kalium diklofenak

harus terkandung tidak boleh lebih kecil dari 99% dan tidak boleh lebih besar dari 101% $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ (Depkes RI 2020).



Gambar 3. Kurva kalibrasi larutan kalium diklofenak pada larutan penyangga fosfat pH 7,4 pada nilai panjang gelombang 275,8 nm.



Gambar 4. Sediaan mikroemulsi kalium diklofenak.

Pembuatan sediaan mikroemulsi dengan cara menambahkan kalium diklofenak ke dalam formula basis sedikit demi sedikit kedalam campuran surfaktan -ko-surfaktan, minyak dan air sambil dikocok dengan kecepatan 1200 rpm menggunakan *homogenizer* di dalam *water bath* pada suhu 70 °C. Ketiga formulasi tersebut tetap jernih setelah ditambahkan kalium diklofenak, hal ini menunjukkan jumlah surfaktan – ko- surfaktan dapat mengurangi

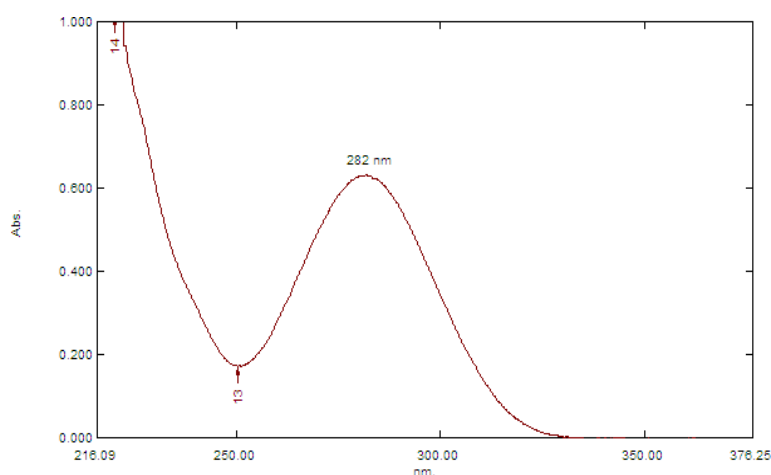
tegangan permukaan antara fasa minyak dan fasa air. Mikroemulsi yang jernih juga menunjukkan bahwa sediaan tersebut stabil secara termodinamika karena tidak ada pemisahan fase (Hendradi *et al.* 2012). Pada **Gambar 4** menunjukkan mikroemulsi pada formula 1, formula 2 dan formula 3 terbentuk dengan baik tanpa ada perbedaan penampilan.

Penetapan Kadar Sediaan

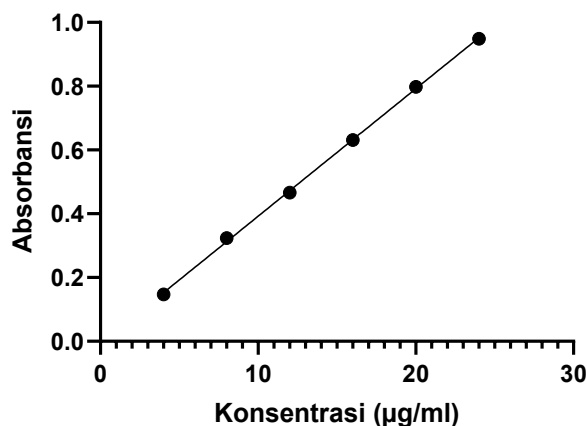
Mikroemulsi Kalium Diklofenak

Petapan nilai panjang gelombang maksimum dalam etanol dapat dilihat pada **Gambar 5**, diperlukan untuk memperoleh nilai absorban dan Panjang gelombang yang selanjutnya akan digunakan untuk penetapan kadar kalium diklofenak pada sediaan mikroemulsi yang larut pada etanol. Berbeda dengan kurva kalibrasi larutan kalium diklofenak sebelumnya yang

menggunakan larutan penyangga fosfat pH 7,4 yang digunakan dalam pengukuran natrium diklofenak murni yang larut dalam larutan penyangga fosfat pH 7,4. Persamaan garis linear $y = 0,04x - 0,0072$ diperoleh pada kurva kalibrasi kalium diklofenak dengan koefisien korelasi (r) = 0,9994. Kurva kalibrasi yang dibuat digunakan untuk menghitung kadar kalium diklofenak pada sediaan mikroemulsi (**Gambar 6**).



Gambar 5. Kurva serapan larutan kalium diklofenak dalam etanol, pada nilai panjang gelombang maksimum 282 nm.



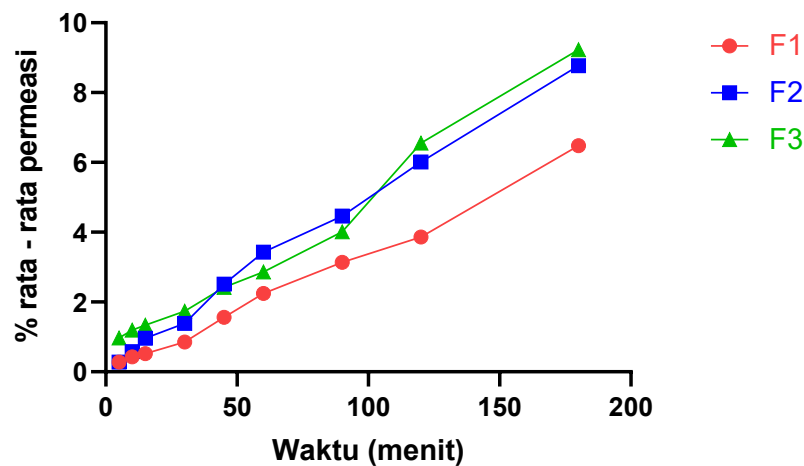
Gambar 6. Kurva kalibrasi kalium diklofenak dalam etanol, pada panjang gelombang maksimum 282 nm.

Tabel 2. Hasil penetapan kadar sediaan mikroemulsi kalium diklofenak.

Formula	Kadar%
F1	102,57%±0,743
F2	101,38%±0,868
F3	102,15%±0,584

Pada penetapan kadar kalium diklofenak dipilih etanol sebagai pelarut karena etanol dapat melarutkan kalium diklofenak (**Tabel 2**). Pengukuran kadar kalium diklofenak dalam sediaan mikroemulsi menggunakan spektrofotometri UV. Kadar yang dihasilkan pada ekstraksi cair-cair ini adalah formula 1: 102,57%

± 0,743 formula 2: 101,38% ± 0,858 , formula 3: 102,15 ± 0,684. Hasil tersebut memenuhi persyaratan kadar dalam sediaan mikroemulsi yang tidak boleh lebih kecil dari 90% dan tidak boleh lebih besar dari 110%.



Gambar 7. Grafik laju difusi sediaan mikroemulsi kalium diklofenak.

Evaluasi sediaan secara *in vitro* yaitu dengan pengujian laju difusi selama 180menit (**Gambar 7**). Tujuan dari uji laju difusi ini adalah untuk mengetahui kapasitas mikroemulsi. sebagai alternatif dalam sistem penghantaran obat karena mikroemulsi memiliki daya penetrasi yang baik (Setyopratiwi *et al.* 2022). Hasil pengukuran menunjukan laju difusi 3 sediaan formulasi mikroemulsi kalium diklofenak setelah 180 menit adalah F3 > F2 > F1. Dari hasil tersebut zat yang

paling banyak terdifusi adalah formula 3 meskipun dalam penetapan kadar sediaan formula 1 lebih besar dibandingkan dengan formula 3, hal ini karena pada formula 3 lebih banyak mengandung campuran surfaktan yaitu sebesar 40% dan jumlah air yang digunakan pun lebih banyak sebesar 35,287 sehingga kulit akan terhidrasi dengan penuh dan dapat memaksimalkan permeabilitas air (Hidayat *et al.* 2020). Surfaktan juga bersifat menurunkan tegangan

permukaan antara minyak dan air (Wardana *et al.* 2019) sehingga dapat meningkatkan kelarutan dari kalium diklofenak, sehingga kadar zat terdifusi pun menjadi lebih besar sebanding dengan peningkatan jumlah surfaktan (Hardani and Dkk 2021). Dalam penetapan uji pelepasan *in vitro* kalium diklofenak data yang diperoleh dianalisa dengan menggunakan metode statistika berdasarkan Uji T sampel berpasangan. Berdasarkan hasil Uji T sampel berpasangan nilai probabilitas yang didapat antara perbandingan F1 dengan F2, F1 dengan F3, F2 dengan F3 secara berturut-turut adalah 0,279 ; 0,205 dan 0,813 ketiga nilai ini lebih dari 0,05 dengan kata lain ketiga formula tidak ada perbedaan secara nyata, dari hasil tersebut dapat dikatakan bahwa formula 1 lebih baik dari formula 2 dan formula 3, karena dengan penambahan jumlah surfaktan yang lebih kecil sebesar 40% dapat memberikan hasil yang sama dengan formula 2 dan formula 3.

KESIMPULAN

Hasil penelitian pada pembuatan sediaan mikroemulsi kalium diklofenak dari ketiga formulasi tersebut yang terbaik adalah formula 1 dengan penambahan campuran surfaktan tween 80 : span 80 (9:1) sebanyak 30%, karena dengan penambahan sedikit jumlah surfaktan dapat memberikan hasil kestabilan sediaan yang setara dengan formula lainnya.

KONFLIK KEPENTINGAN

Dalam penulisan jurnal atau publikasi artikel ini tidak ada konflik kepentingan terkait dengan penulisan.

DAFTAR PUSTAKA

- Andini, M.P., Nisa, M., Citra, M.K., Rachman, M.R., Oktavia, R., Nisa, S., Afri, S.N., Dewi, S.K., Razni, S., Salimah, S., and Rahmadani, R., 2022. Analisis Bahan Kimia Obat Natrium Diklofenak pada Jamu Asam Urat yang Beredar di Kota Banjarmasin. *Dalton : Jurnal Pendidikan Kimia dan Ilmu Kimia*, 5 (2), 37.
- Banh, H.L. and Cave, A., 2020. Determination of Efficacy and Toxicity of Diclofenac Microemulsion Formulation for Musculoskeletal Pain: An Observational Study. *BMC Research Notes*, 13 (1), 1–4.
- Barros, N.R. de, Chagas, P.A.M., Borges, F.A., Gemeinder, J.L.P., Miranda, M.C.R., Garms, B.C., and Herculano, R.D., 2015. Diclofenac Potassium Transdermal Patches Using Natural Rubber Latex Biomembranes as Carrier. *Journal of Materials*, 2015, 1–7.
- Chairunisa, U., Kurniawan, M.A., and Effendy, S., 2024. Evaluation and Formulation of Diclofenac Potassium Nanoemulsion. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*, 9 (4), 38–43.
- Demirtürk, E., 2024. In Vitro Evaluation of Emulgel Formulation for Topical Application of Diclofenac Potassium. *Cukurova Medical Journal*, 49 (2), 371–381.
- Depkes RI, 2020. *Farmakope Indonesia edisi VI*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Kementrian Kesehatan Indonesia.

- European, 2013. *European Pharmacopeia*. 8th ed. Europe: Secretariat of the European Pharmacopoeia for the quality of medicine.
- Fonseca, V.R., Bhide, P.J., and Joshi, M.P., 2019. Formulation, Development and Evaluation of Etoricoxib Nanosize Microemulsion Based Gel for Topical Drug Delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 53 (4), S571–S579.
- Hardani, M.S. and Dkk, 2021. *Buku Ajar Farmasi Fisika*. Yogyakarta: Penerbit Samudra Biru.
- Hendradi, E., Purwanti, T., and Suryanto, A.A., 2012. Karakterisasi Diklofenak dengan Sistem Mikroemulsi Dalam Basis Gel Hpc-M. *PharmaScientia*, 1 (2), 17–30.
- Hidayat, F.A., Aryani, R., Sani, &, and Priani, E., 2020. Studi Literatur Sistem Mikroemulsi Gel pada Pengobatan Jerawat. *Prosiding Farmasi*, 6 (2), 278–284.
- Jens Van Den Abeele, Joachim Brouwers, Ruben Mattheus, Jan Tack, P.A., 2016. Gastrointestinal Behavior of Weakly Acidic BCS Class II Drugs in Man—Case Study of Diclofenac Potassium. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105 (2).
- Purnamasari, N., Alatas, F., and Gozali, D., 2019. Formulasi dan Evaluasi Transdermal Patch Kalium Diklofenak. *Kartika : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7 (1), 43.
- Sari, S.W. and Wilapangga, A., 2024. Formulasi dan Uji Stabilitas Sediaan Mikroemulsi Kalium Diklofenak Menggunakan Tween 80 : Span 80. *Jurnal Ilmiah Farmasi Akademi Farmasi*, 7 (1), 118–126.
- Setyopratiwi, A., Titiek, H., and Hanifah, U., 2022. Formulasi dan Stabilitas Mikroemulsi Minyak dalam Air dengan Virgin Coconut Oil (VCO) Sebagai Fase Minyak Menggunakan Metode Emulsifikasi Formulation and Stability of Oil In Water With Virgin Coconut Oil (VCO) as The Oil Phase Using The Emulsification. *Prosiding Seminar Nasional Kimia (SNK)*, (November), 108–123.
- Sonule, M., Devhare, L.D., Babu, M.N., Gunjal, S.D., and Varalaxmi, S., 2023. Microemulgel Based Hydrogel of Diclofenac Sodium using Lipidium sativum as a Gelling Agent. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 13 (4), 1235–1239.
- Sulistiyani, M., Kusumastuti, E., Huda, N., and Mukhayani, F., 2021. Method Validation on Functional Groups Analysis of Geopolymer with Polyvinyl Chloride (PVC) as Additive Using Fourier Transform Infrared (FT-IR). *Indonesian Journal of Chemical Science*, 10 (3), 198–205.
- Wahyuningsih, D.F., Yuliana, T.P., and Azim, M., 2021. Analisis Kualitatif dan Kuantitatif Natrium Diklofenak pada Jamu Pegal Linu yang Beredar di Kecamatan Keruak. *Jurnal Farmasi Klinis dan Sains Bahan Alam*, 1 (2), 33–40.
- Wardana, D., Ramadhan, A., Prihatini,

D., and Amne, F., 2019. Utilization of Glycerol from Used Oil as an Ester Glycerol Surfactant. *Indonesian Journal of Chemical Science and Technology State*, 2 (2), 111–120.

Yati, K., Situmorang, A., and Umoro, A., 2017. Artikel Penelitian Uji Difusi Mkroemulsi Nitrogliserin Menggunakan Tween 80 Sebagai Surfaktan. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 11 (1), 1–8.