

# Kajian Pustaka Pengaruh Penambahan Surfaktan dan Kosurfaktan Terhadap Karakteristik Sediaan Mikroemulsi

Desianti Nur Caya, Ratih Aryani, Sani Ega Priani

*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia*

*email: desiantinc678912@gmail.com, ratih\_aryani@ymail.com, egapriani@gmail.com*

**ABSTRACT:** In the manufacture of pharmaceutical preparations that contain oil and water, microemulsion is an option that used because it has a clear physical appearance and thermodynamically stable due to the addition of surfactants and cosurfactants. So in this literature review aims to examine the mechanism of surfactants and cosurfactants in forming microemulsions, determine the effect of adding surfactants and cosurfactants on microemulsion characteristics, and examine the formulations and ways of making microemulsions. This literature review uses the Systematic Literature Review (SLR) method, which is compiled systematically with references from reputable and indexed national and international journals. Based on the literature review, it can be know that the mechanism of the surfactant is lowering the interface tension of the oil phase and the water phase also prevents coalescence while cosurfactants work to perfect the surfactant's work by increasing the interface fluidity. Surfactants and cosurfactants also affect three main characteristics of microemulsions namely particle size, polydispersity index, and zeta potential. A good microemulsion formula consists of four main components namely oil, water, surfactants, and cosurfactants which are assisted in constant stirring using magnetic stirers with the aid of temperature to accelerate their formation.

**Keywords:** Microemulsion, Surfactants, Cosurfactants.

**ABSTRAK:** Dalam pembuatan sediaan farmasi yang mengandung minyak dan air, mikroemulsi adalah salah satu pilihan yang sering digunakan karena memiliki penampilan fisik yang jernih dan stabil secara termodinamika karena adanya penambahan surfaktan dan kosurfaktan. Sehingga dalam kajian pustaka ini bertujuan untuk mengkaji mekanisme kerja dari surfaktan dan kosurfaktan dalam membentuk mikroemulsi, mengetahui pengaruh penambahan surfaktan dan kosurfaktan terhadap karakteristik mikroemulsi, dan mengkaji formulasi serta cara pembuatan mikroemulsi. Kajian pustaka ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR) yang disusun secara sistematis dengan acuan dari jurnal nasional maupun internasional yang bereputasi dan juga terindeks. Berdasarkan kajian pustaka yang sudah dilakukan maka dapat diketahui bahwa mekanisme kerja surfaktan yaitu dengan menurunkan tegangan antarmuka fase minyak dan fase air juga mencegah terjadinya koalesen sedangkan kosurfaktan bekerja untuk menyempurnakan kerja surfaktan dengan cara meningkatkan fluiditas antarmuka. Surfaktan dan kosurfaktan juga mempengaruhi tiga karakteristik utama mikroemulsi yaitu ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial. Sedangkan formula mikroemulsi yang baik terdiri dari empat komponen utama yaitu minyak, air, surfaktan, dan kosurfaktan dimana dalam pembuatannya dibantu oleh pengadukan yang konstan menggunakan magnetik stirer dengan bantuan suhu untuk mempercepat pembentukannya.

**Kata Kunci:** Mikroemulsi, Surfaktan, Kosurfaktan

## 1 PENDAHULUAN

Mikroemulsi adalah sediaan farmasi yang terdiri dari fase air, fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Walaupun terdiri dari fase air dan fase minyak, mikroemulsi memiliki penampilan dan karakteristik yang berbeda dari emulsi

konvensional karena memiliki bentuk fisik yang jernih atau transparan dan stabil secara termodinamika dengan ukuran globul 20-200 nm. Karakteristik tersebut dipengaruhi oleh jumlah surfaktan dan kosurfaktan dalam jumlah banyak. Surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan dalam pembuatan mikroemulsi sangat beragam.

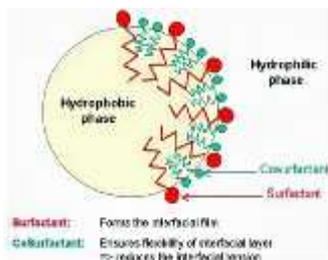
Kombinasi surfaktan dan kosurfaktan juga mempengaruhi berbagai karakteristik fisik dan stabilitas mikroemulsi. Surfaktan yang sering digunakan dalam berbagai penelitian yaitu tween 80, cremophor 40, dan Croduret-50-SS sedangkan kosurfaktan yang biasa digunakan adalah bentuk alkohol rantai pendek dan seperti span 80, PEG 400, dan gliserin (Fitriani *et al.*, 2016; Baitariza *et al.*, 2014).

Dari latar belakang tersebut maka rumusan masalahnya adalah bagaimana mekanisme kerja dari surfaktan dan kosurfaktan dalam membentuk mikroemulsi, bagaimana pengaruh penambahan surfaktan dan kosurfaktan terhadap karakteristik mikroemulsi, serta bagaimana formulasi dan cara pembuatan mikroemulsi yang baik. Selanjutnya, tujuan dari kajian pustaka ini diuraikan dalam pokok-pokok sbb:

1. Untuk mengkaji mekanisme kerja dari surfaktan dan kosurfaktan dalam membentuk mikroemulsi
2. Untuk mengetahui pengaruh penambahan surfaktan dan kosurfaktan terhadap karakteristik mikroemulsi
3. Untuk mengkaji formulasi serta cara pembuatan mikroemulsi. Dari tujuan tersebut maka diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh penambahan surfaktan dan kosurfaktan terhadap pembuatan mikroemulsi.

## 2 LANDASAN TEORI

mikroemulsi merupakan sediaan yang memiliki penampilan fisik transparan atau jernih dan juga stabil secara termodinamika. Mikroemulsi terbuat dari surfaktan, minyak dan air atau bisa juga dengan penambahan kosurfaktan agar memaksimalkan sediaan mikroemulsi sehingga didapatkan ukuran globul sebesar 20-200 nm.



Gambar 1. Struktur mikroemulsi (srikanth *et al.*, 2012).

Mikroemulsi yang stabil secara termodinamika berbeda dengan makroemulsi yang stabil secara kinetik. Mikroemulsi memiliki kapasitas pelarutan

yang tinggi sehingga memungkinkan untuk meningkatkan kelarutan suatu senyawa yang memiliki kelarutan rendah didalam air. Formulasi dari mikroemulsi dapat digunakan untuk pelepasan terkontrol dari zat aktif dan juga melindungi zat aktif terlarut dari degradasi yang tidak diinginkan (azeem *et al.*, 2008).

Menurut Sharma *et al* (2013), mikroemulsi terdiri dari 3 macam yaitu:

1. Mikroemulsi minyak dalam air (m/a)  
Mikroemulsi minyak dalam air adalah minyak sebagai fase dalam yang dikelilingi oleh lapisan film berupa surfaktan dan kosurfaktan yang terdispersi dalam air.
2. Mikroemulsi air dalam minyak (a/m)  
Mikroemulsi air dalam minyak adalah air sebagai fase dalam yang dikelilingi atau dibungkus oleh lapisan film berupa surfaktan dan kosurfaktan, umumnya dikenal sebagai “*reversemicelles*” karena kepala polar surfaktan menghadap ke fase air dengan ekor menghadap ke fase minyak di mana fase minyak adalah fase luarnya.
3. Mikroemulsi bikontinyu  
Disebut mikroemulsi bikontinyu karena fase air dan fase minyak dalam jumlah yang sama. Dalam hal ini, baik minyak maupun air berperan sebagai fase kontinyu.

Teori pembentukan mikroemulsi menurut Flanagan et al (2006) maupun Patel et al (2007) terdiri dari:

1. Teori interfacial  
Disebut juga sebagai teori film ganda. Pada pembentukannya, surfaktan dan kosurfaktan bersama-sama mengisi film complex pada permukaan minyak dan air sehingga membentuk tetesan mikroemulsi seperti pada gambar 1.2
2. Teori solubilisasi/kelarutan
3. Pada teori ini diasumsikan bahwa sistem misel akan mengalami pembengkakan dalam bentuk mikroemulsi. Dalam hal ini, minyak dilarutkan karena pembentukan misel normal dan air dilarutkan oleh pembentukan misel terbalik.
4. Teori termodinamika  
Ketika tegangan antarmuka antara dua fase yang saling tidak bercampur mendekati nol, maka akan menyebabkan pembentukan mikroemulsi secara spontan dan membentuk energi bebas negatif yang bisa

membantu membuat emulsi stabil secara termodinamika.

Dalam menentukan rasio antara air, minyak, surfaktan, dan kosurfaktan maka digunakanlah diagram *pseudoternary*

Gambar 2 Diagram fase pseudoternary (Chhatrani dan Shah, 2017).

Diagram fase *pseudoternary* merupakan diagram yang dibuat untuk dapat mengetahui kisaran konsentrasi air, minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dalam pembuatan mikroemulsi. Salah satu pendekatan untuk dapat mengkarakterisasi sistem multikomponen ini adalah dengan menggunakan diagram *ternary*. Surfaktan dan kosurfaktan teradsorpsi pada antarmuka, mengurangi energi antarmuka serta memberikan penghalang mekanis untuk koalesen. Sehingga, pemilihan fase minyak ataupun fase air terhadap surfaktan dan kosurfaktan berperan penting dalam pembentukan mikroemulsi (Chhatrani dan Shah, 2017).

### 3 METODOLOGI PENELITIAN

Metode yang digunakan pada penyusunan tugas akhir ini adalah *systematic literature review* (slr). *Systematic literature review* merupakan metode untuk mengidentifikasi, menilai, dan menginterpretasi seluruh temuan-temuan pada suatu topik penelitian, untuk menjawab pertanyaan penelitian (*research question*) yang telah ditetapkan sebelumnya. Metode slr ini dilakukan secara sistematis dengan mengikuti tahapan dan protokol yang memungkinkan proses *literature review* terhindar dari bias dan pemahaman yang bersifat subjektif dari penelitiannya (wahono, 2015).

Pada penyusunan *literature review* ini digunakan beberapa jurnal baik nasional maupun internasional yang terindeks dan bereputasi. Pada *literature review* ini akan dibahas mengenai

surfaktan dan kosurfaktan beserta fungsinya, pengaruh surfaktan dan kosurfaktan terhadap karakteristik mikroemulsi dimana karakteristik mikroemulsi ini yang dilihat berupa ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial, mekanisme kerja dari surfaktan dan kosurfaktan dalam membentuk mikroemulsi yang baik, dan bagaimana formulasi serta cara pembuatan mikroemulsi yang baik.

## 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

### Mekanisme kerja surfaktan dan kosurfaktan

Mikroemulsi adalah sistem yang stabil secara termodinamika, terdiri dari dua fase cair yaitu air dan minyak dengan hasil akhir membentuk fase tunggal. Maksud dari stabil secara termodinamika adalah sistem memiliki energi bebas antarmuka mendekati nol sesuai dengan teori termodinamika pada persamaan berikut:

$$G_f = \gamma \cdot A - T \cdot \Delta S$$

Dimana  $G_f$  adalah energi bebas antarmuka, adalah tegangan antarmuka minyak dan air,  $A$  adalah perubahan luas antarmuka,  $T$  adalah temperatur, dan  $\Delta S$  adalah perubahan entropi (besaran termodinamika) dari sistem yang efektif dalam dispersi (Ganta *et al.*, 2014).

Mikroemulsi yang stabil secara termodinamika akan terbentuk apabila tegangan antarmukanya kecil dan semakin kecil tegangan antarmuka, maka energi bebas antarmukanya juga akan semakin kecil. Semakin kecil energi bebas antarmuka maka sistem mikroemulsi yang terbentuk akan semakin stabil. Untuk menurunkan tegangan antarmuka mendekati nol maka diperlukan penambahan surfaktan dan kosurfaktan dalam jumlah banyak (Ganta *et al.*, 2014).

Peran surfaktan dalam pembentukan mikroemulsi adalah untuk menurunkan tegangan antarmuka dan memfasilitasi proses dispersi selama pembentukan mikroemulsi. Maka dari itu dapat diketahui mekanisme kerja surfaktan dalam pembuatan mikroemulsi adalah mempengaruhi permukaan droplet dengan cara mengurangi tegangan antarmuka fase air dan minyak sehingga menyebabkan energi bebas antarmuka turun untuk menghasilkan dispersi spontan agar sistem stabil secara termodinamika dan juga memberikan penghalang mekanik untuk mencegah koalesen (Pathan *et al.*, 2012; Pouton *et al.*, 2008).

Sedangkan mekanisme kosurfaktan dalam

membentuk mikroemulsi adalah dengan cara meningkatkan fluiditas antarmuka dengan menembus ke dalam film surfaktan. Selanjutnya, kosurfaktan mendistribusikan diri di antara fase air dan fase minyak sehingga mengubah komposisi kimianya dan berakhir dengan pembentukan mikroemulsi yang stabil. Perlu diketahui bahwa pada mikroemulsi, memungkinkan terbentuknya kristal cair ketika film surfaktan terlalu kaku sehingga fungsi lain kosurfaktan selain membantu untuk menurunkan tegangan antarmuka juga untuk mencegah terjadi pembentukan kristal cair (Date *et al.*, 2008).

### **Pengaruh penambahan surfaktan dan kosurfaktan**

Ketika surfaktan digunakan secara tunggal tanpa adanya penggunaan kosurfaktan maka surfaktan yang digunakan tidak mampu menurunkan tegangan antarmuka secara optimal. Kemudian, apabila surfaktan dan kosurfaktan ditambahkan dalam jumlah yang sama maka akan menurunkan tegangan antarmuka yang lebih baik daripada surfaktan tunggal. Kemudian apabila rasio surfaktan dan kosurfaktan berubah dimana jumlah surfaktan terus ditambahkan maka penurunan tegangan antarmuka semakin baik dan optimal juga menghasilkan mikroemulsi yang baik. Namun, apabila rasio surfaktan dan kosurfaktan semakin tinggi dimana surfaktan ditambahkan terus menerus maka tidak akan terjadi perubahan lagi karena sistem mikroemulsi menunjukkan bahwa emulsifikasi optimal telah dicapai atau dalam kata lain terjadi Konsentrasi Misel Kritis (KMK). Sebaliknya, apabila kosurfaktan yang ditambahkan dalam jumlah lebih banyak daripada surfaktan maka penurunan emulsifikasi akan terjadi sehingga rasio surfaktan dan kosurfaktan yang paling baik adalah seimbang atau surfaktan yang lebih banyak (Azeem *et al.*, 2009).

Misel akan terbentuk apabila konsentrasi surfaktan yang ditambahkan melebihi konsentrasi kritis misel atau *critical micelle concentration* (CMC). Sehingga, apabila surfaktan ditambahkan setelah melewati titik CMC maka tidak akan ada perubahan ukuran partikel namun ukuran partikel dapat terkontrol (Zana, 2005; Wijanarko *et al.*, 2006).

Gambar 3. konsentrasi misel kritis (Giffen et al., 2014).

### **Cara menentukan rasio surfaktan dan kosurfaktan, air, dan minyak**

Rasio surfaktan dan kosurfaktan merupakan kunci dari keberhasilan mikroemulsi. Ketika minyak, air, dan surfaktan-kosurfaktan dicampurkan, mikroemulsi merupakan salah satu dari sejumlah struktur (termasuk emulsi, misel, gel, heksagonal, dan dispersi berminyak) yang dapat terbentuk, tergantung pada komposisi kimianya dan konsentrasi dari masing-masing komponen. Diagram fase *pseudoternary* adalah pendekatan yang digunakan untuk menggambarkan interaksi yang dapat terjadi ketika komponen berbeda dicampurkan. Diagram *pseudoternary* juga sering digunakan untuk menemukan berbagai zona termasuk zona mikroemulsi dimana setiap sudut diagram mewakili 100% dari komponen tertentu (Ghosh *et al.*, 2006).

Dalam menentukan rasio antara surfaktan dan kosurfaktan, air, dan minyak digunakanlah pendekatan dengan diagram *pseudoternary* ini. Dalam menentukan rasio pada diagram *pseudoternary* ini ada dua cara. Yang pertama dengan mentitrasi surfaktan dan kosurfaktan kedalam fase air dan minyak hingga diperoleh sediaan yang jernih dan memenuhi persyaratan mikroemulsi yang baik. Kedua, dengan cara menyiapkan beberapa sampel dengan berbagai rasio kemudian dibuat sediaan lalu diambil sampel yang memang memenuhi karakteristik mikroemulsi baru kemudian dibuat diagram *pseudoternary* (Paul, *et al.*, 2001).

Diagram *pseudoternary* bisa digunakan untuk mendapatkan rasio antara surfaktan dan kosurfaktan, air, dan minyak. Pada sediaan mikroemulsi o/w, dibuat rasio Smix (surfaktan dan kosurfaktan) 1:1 kemudian dibuat rasio

minyak:Smix mulai dari 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 dan seterusnya sampai sample yang dihasilkan jernih. Dari rasio minyak dan Smix tersebut maka akan memudahkan tahap pembuatan mikroemulsi selanjutnya karena setelah mendapatkan rasio minyak:Smix yang paling optimal, kita tinggal memvariasikan rasio antara surfaktan dan kosurfaktan saja. Seperti penelitian oleh Jufri *et al* (2009) yang melakukan optimasi Smix dimulai dari perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:3. Kelebihannya adalah mikroemulsi yang dihasilkan pasti jernih karena rasio minyak dan Smix sudah tepat, langkah selanjutnya untuk mendapatkan sediaan mikroemulsi terbaik tergantung komposisi Smixnya (Paul, *et al.*, 2001; Jufri *et al.*, 2009).

Kebalikannya, pada diagram *pseudoternary* kita bisa menentukan Smix terlebih dahulu baru selanjutnya menentukan rasio minyak dan Smix. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Halde *et al* (2019) mengenai mikroemulsi o/w yang menggunakan diagram *pseudoternary* untuk menentukan rasio Smixnya terlebih dahulu, rasio Smix yang digunakan adalah 1:1, 1:2, dan 1:3. Setelah dilihat kejernihannya, rasio Smix 1:1 adalah yang paling jernih sehingga dari data tersebut dibuatlah diagram *pseudoternary* lagi untuk menentukan rasio minyak:Smix. Rasio minyak dan Smix yang dibuat adalah 1:14, 1:4,7, dan 1:7 dan menghasilkan rasio minyak:Smix terbaik pada perbandingan 1:7 (Halde *et al.*, 2019).

### **Pengaruh surfaktan dan kosurfaktan terhadap karakteristik mikroemulsi**

Peran surfaktan dan kosurfaktan disini juga sangat berpengaruh pada hasil akhir mikroemulsi seperti ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial. Inti dari keberhasilan mikroemulsi adalah ukuran partikelnya. Ukuran partikel yang menandakan bahwa sistem mikroemulsi terbentuk adalah 10-200 nm dengan penampilan fisik yang jernih. Surfaktan disini akan teradsorpsi di permukaan droplet fase minyak dan membentuk misel. Pembentukan misel inilah yang dapat menurunkan tegangan antarmuka sehingga terbentuk mikroemulsi yang baik dengan ukuran partikel yang kecil. Selain itu, kosurfaktan akan membantu untuk mencegah pemisahan fase agar tidak bergabung kembali (Borhade *et al.*, 2012).

Selain ukuran partikel, surfaktan dan kosurfaktan juga berpengaruh pada indeks polidispersitasnya. *Polydispersity index* (PI)

menggambarkan variasi didalam sampel. Nilai PI yang kecil (kurang dari 0,5) mengindikasikan bahwa sampel adalah monodispersi. Untuk mendapatkan sediaan monodispersi dengan nilai PI kurang dari 0,5 maka diperlukan surfaktan dan kosurfaktan yang dapat membuat sistem mikroemulsi lebih homogen karena peran surfaktan dan kosurfaktan disini dapat mencegah *creaming* atau *cracking* yang menyebabkan sediaan tidak monodispersi. (Kamaria *et al.*, 2015; Urmaliya *et al.*, 2016).

sedang,  $\pm 40-60$  stabilitas baik, dan  $> 60$  mv memiliki stabilitas yang sangat baik. Artinya, semakin besar nilai zeta potensial maka semakin baik stabilitasnya. Nilai zeta potensial yang tinggi bisa disebabkan karena pengaruh surfaktan dan kosurfaktan. Surfaktan dan kosurfaktan seperti fungsinya, dapat menstabilkan sediaan secara termodinamika. Dimana apabila sediaan semakin stabil secara termodinamika maka akan meningkatkan nilai zeta potensialnya juga (kumar, 2017; halde *et al.*, 2019).

### **Formula Mikroemulsi**

#### **1. Fase air**

Fase air yang digunakan adalah aquadest. Aquadesti berbentuk cairan, tidak berasa, berwarna jernih atau tidak berwarna, dan tidak berbau. Aquadestilata memiliki berat molekul 18,02, bobot jenis  $1,00 \text{ gr/cm}^3$ , titik didih  $100^\circ\text{C}$ , dan pH larutan 7. Stabilitas aquadestilata lebih mudah terurai dengan adanya udara dari luar. Inkompatibilitas aquadestilata yaitu dengan bahan yang mudah terhidrolisis, bereaksi dengan garam-garam anhidrat menjadi bentuk hidrat, material-material organik dan kalsium koloidal (Rowe *et.al.*, 2009).

#### **2. Fase minyak**

Fase minyak sendiri merupakan kendaraan terpenting kedua setelah fase air karena sifat dan fungsinya untuk melarutkan molekul obat lipofilik dan membantu meningkatkan penyerapan melalui lapisan lipid. Minyak memiliki sifat penetrasi yang baik sehingga sangat berguna untuk penghantaran zat aktif yang bersifat lipofilik. Fase minyak yang sering digunakan adalah asam lemak jenuh, asam lemak tak jenuh, dan ester asam lemak. Kriteria fase minyak yang digunakan adalah tidak mengiritasi, tidak toksik dan yang terpenting dapat melarutkan zat aktif dengan baik (Tang *et al.*, 2007).

### 3. Surfaktan

Surfaktan terbagi atas 4 macam yaitu nonionik, anionik, kationik, dan amfoter. Pada surfaktan ionik tidak terlalu direkomendasikan dan surfaktan amfoter merupakan surfaktan yang jarang digunakan. Surfaktan ionik juga lebih toksik dibandingkn surfaktan nonionik karena dipengaruhi konsentrasi garam juga sifatnya yang sensitif terhadap stabilitas sehingga surfaktan ionik tidak direkomendasikan dan lebih baik untuk menggunakan surfaktan nonionik. Dari paparan di atas maka dapat diketahui bawa kriteria surfaktan yang digunakan pada pembuatan mikroemulsi adalah tidak mengiritasi, bisa menurunkan tegangan antarmuka dengan baik, dan merupakan surfaktan noionik. (Talegaonkar et al., 2008; Ghosh et al., 2006).

### 4. Kosurfaktan

Kosurfaktan disini berfungsi sebagai zat yang membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan antarmuka karena seperti yang sudah dibahas sebelumnya bahwa surfaktan sendiri tidak cukup untuk menghasilkan mikroemulsi yang baik sehingga diperlukan penambahan kosurfaktan yang merupakan alkohol rantai pendek yaitu C2-C10 dengan sifat ampifilik yang memungkinkan mereka untuk berinteraksi dengan lapisan tunggal surfaktan pada antarmuka sehingga mempengaruhi penampilan mikroemulsi tersebut (Lawrence et al., 2000; Vandamme, 2002).

### 5. Kosolven

Kosolven yang digunakan dalam pembuatan mikroemulsi adalah pelarut organik seperti etanol, propilenglikol, PEG dimana kosolven ini membantu untuk melarutkan surfaktan dalam konsentrasi tinggi serta membantu melarutkan obat yang larut dalam lemak. Oleh karena itu, kosolven juga sering disebut sebagai kosurfaktan (Kale et al., 2017)

### Pembuatan Mikoemulsi

Perbedaan antara emulsi dan mikroemulsi terdapat dalam cara pembuatannya. Terdapat 2 metode dalam pembuatan mikroemulsi. Yang pertama Metode fase titrasi dimana mikroemulsi dibuat dengan mendispersikan obat/zat aktif kedalam pelarutnya (fase air/minyak). Campuran tersebut kemudian dihomogenkan kemudian ditambahkan campuran surfaktan dan kosurfaktan dan di aduk hingga homogen. Campuran tersebut dicampur dengan seksama menggunakan pengaduk magnetik kemudian tambahkan air

setetes demi setetes dan tetap lakukan pengadukan terus menerus sekitar 10 menit dimana kecepatan pengadukan dioptimalkan sesuai kebutuhan ukuran partikel. Pengadukan yang optimal adalah pengadukan yang konstan menggunakan bantuan *magnetic stirrer* dan juga adanya penggunaan suhu untuk mempercepat pembentukan mikroemulsi. Namun perlu diketahui bahwa lamanya pengadukan juga dapat mempengaruhi hasil akhir mikroemulsi. Jika terlalu lama, mikroemulsi akan menjadi keruh karena tetesan yang terdapat di dalam mikroemulsi saling berbenturan dan membentuk tetesan-tetesan yang lebih besar. Sehingga, emulsi atau mikroemulsi menjadi tidak stabil dan terjadi pemisahan fase. Jika pengadukan terlalu singkat, mikroemulsi juga menjadi keruh karena terjadi penggumpalan bahan-bahan yang tidak homogen (Kale et al., 2017; Jufri et al., 2009).

Selanjutnya adalah metode suhu inversi fase. Inversi fase dari mikroemulsi berarti konversi sistem O/W ke W/O dengan cara menambahkan kelebihan fase terdispersi atau dengan naiknya suhu ketika surfaktan non-ion digunakan untuk mengubah lengkungan spontan surfaktan yang membawa sistem mendekati tegangan permukaan minimal dan untuk membentuk tetesan minyak terdispersi dengan baik. Metode ini menunjukkan perubahan ekstrim dalam ukuran partikel yang selanjutnya mengarah pada perubahan pelepasan obat *in-vivo* dan *in-vitro* (Kale et al., 2017).

## 5 KESIMPULAN

1. Mekanisme kerja surfaktan dalam pembuatan mikroemulsi adalah dengan cara mengurangi tegangan antarmuka fase air dan minyak sehingga menyebabkan energi bebas antarmuka turun sedangkan mekanisme kosurfaktan dalam membentuk mikroemulsi adalah dengan cara meningkatkan fluiditas antarmuka dengan menembus ke dalam film surfaktan.
2. Surfaktan dan kosurfaktan mempengaruhi karakteristik mikroemulsi seperti ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial. Karakteristik tersebut dipengaruhi oleh variasi surfaktan dan kosurfaktan dimana variasi disini dalam bentuk rasio. Apabila rasio surfaktan dan kosurfaktan sesuai dengan zona

mikroemulsi pada diagram *pseudoternary* maka sediaan yang dibuat akan memenuhi karakteristik mikroemulsi yang baik.

3. Untuk membuat mikroemulsi yang baik maka dalam formulasinya harus terdiri dari fase air, fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan atau bisa ditambahkan kosolven, dimana kriteria minyak yang digunakan adalah bisa melarutkan zat aktif dengan baik. Surfaktan yang digunakan adalah surfaktan nonionik dan memiliki hlb yang sesuai dengan bentuk sediaan dan kosurfaktan yang digunakan adalah alkohol rantai pendek. Pada pembuatan mikroemulsi harus dilakukan pengadukan yang konstan yaitu dengan menggunakan magnetik stirer pada kecepatan tertentu dan bantuan suhu untuk mempercepat pembentukan mikroemulsi.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F.J., Khan, Z.I., Khar, R.K., Aqil, M. (2008). 'Emerging role of micro emulsions in cosmetics', *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, Vol.2 (3): 275-289.
- Azeem, A., Khan, Z.I., Aqil, M., Ahmad, F.J., Khar, R.K., Talegaonkar, S. (2009). 'Micro emulsions as a surrogate carrier for dermal drug delivery', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol.35 (5): 525-547.
- Aulton, M.E., Diana, M.C. (1991). *Pharmaceutical Practice*, Longman Singapore Publisher, Singapore.
- Biswal, B., Karna, N., Nayak, J., Joshi, V. (2014). 'Formulation and Evaluation Based Topical Hydrogel Containing Loraxicam', *JAPS*, Vol 4 (12): 77-84.
- Borhade, V., Pathak, S., Sharma, S., Patrayale, V. (2012). 'Clotrimazole Nanoemulsion fo Malaria Chemoterapy', *JPI*, Vol 431: 149-160.
- Chhatrani, H. (2017). 'A Review on Microemulsion Based Gel: A Novel Approach for Enhancing Topical Delivery of Hydrophobic Drug', *IJPPR*, Vol 8 (4): 19-35.
- Date, A.A., Nagarsenker, M.S. (2008). 'Parenteral Microemulsion: An Overview', *International Journal of Pharmaceutics*,
- Fitriani, E.W., Imelda, E., Cornelis, C., Avanti, C. (2016). 'Karakterisasi dan Stabilitas Fisik Mikroemulsi Tipe A/M dengan Berbagai Fase Minyak', *PSR*, Vol 3 (1): 31-43.
- Flanagan, J., Singh, H. (2006). 'Microemulsion: a Potential Delivery System for Bioactives in Food', *Food Science and Nutrition*, Vol.46: 221-237.
- Friberg, S.E., Kyali, L. (1991). 'Surfactant Association Structure, Microemulsion, and Emulsion in Foods', *American Chemical Society*, Vol 448: 7-24.
- Gevarsio, G.C. (1996). *Detergency*, Wiley Interscience Publisher, New York.
- Ghosh, P.K., Murthy, R.S.R. (2006). 'Microemulsion: A Potential Drug Delivery System', *Current Drug Delivery*, Vol 3: 167-180.
- Halde, B.r., Darekar, A.B., Saudagar, R. (2019). 'Design Development and Evaluation of Agomelatine Microemulsion for Intranasal Delivery', *JDDT*, Vol 9 (1): 132-138.
- Hayati, R., Darijanto, S.T., Tjahjono, D.H. (2017). 'Formulasi Mikroemulsi Glukosamin Hidroklorida', *Pharmacy*, Vol 14 (1): 11-21.
- Jufri, M., Djajadisastra, J., Maya, L. (2009). 'Pembuatan Mikroemulsi dari Minyak Buah Merah', *Majalah ilmu kefarmasian*, Vol 4 (1): 18-27.
- Kale, S.N., Deore, S.L. (2017). 'Emulcion Micro Emulsion and Nano Emulsion: A Review', *Systematic Review in Pharmacy*, Vol 8 (1): 39-47.
- Kamaria, P., Patwa, A., Sxena, A., Gaur, K., Garg, R, Agrawal, P., Dashora, A. (2015). 'Design and Development of Hydrogel Based Microemulsion of Valacyclovir Hydrochloride', *JOCPR*, Vol 7 (12): 926-937.
- Kumar, A., Dixit, C.k. (2017). 'Methods For Characterization of Nanoparticles', *Advances in Nanomedicine for the Delivery of Therapeutik Nukleic Acids*, Hal.43-58.
- Lawrence, M.J., Rees, G.D. (2000). 'Microemulsion Based Media as Novel Drug Delivery Systems', *Advance Drug Delivery Reviews*. Vol 45 (1): 89-121.
- Myers, D. (2006). *Surfactant Science an Technology*, John Wiley and Sons Inc, New

- Jersey.
- Patel, M.R., Patel, R.B., Parikh, J.R., Bhatt, K.K., Kundawala, A.J. (2007). 'Microemulsion: as Novel Drug Delivery Vehicle', *Pharmaceutical Review*.
- Patel, P., Monpara, M., Mandal, S., Patel, N.S.R. (2013). 'Formulation and Evaluation of Microemulsion Based Gel of Itraconazole', *JPI*, Vol 1 (2): 243-253.
- Paul, B.K., Moulik, S.P. (2001). 'Uses and applications of microemulsions', *Current Science*, Vol 80 (8): 990-1001.
- Pathan, M., Zikriya, A., Quazi, A. (2012). 'Microemulsion: As Excellent Drug Delivery System', *IJPRS*, Vol 1 (3): 199-210.
- Pouton, C.W., Porter, C.J. (2008). 'Formulation of Lipid Based Delivery System for Oral Administration: Materials, Method and Strategies', *Advance Drug Delivery Reviews*, Vol 60 (6): 625-637.
- Rowe, R.C., P.J Sheskey and Quinn., Marian, E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 6th ed, The Pharmaceutical Press, London.
- Shalviri, A., Sharma, A., Patel, D., et al. (2011). 'Low-surfactant microemulsions for enhanced topical delivery of poorly soluble drugs', *JPPS*, 14(3), 315-324.
- Singh, P.K., Iqbal, M.K., Shukla, V.K., Shuaib, M. (2014). 'Microemulsions: Current Trends in Novel Drug Delivery Systems', *RJPBCS*, Vol 1 (1): 39-51.
- Sharma, N., Antil, V., Jain, s. (2013). 'Microemulsion: A Review', *AJPRD*, Vol 1 (2): 23-36.
- Srikant, K., Gupta, V.R.M., Manvi, S.R., Devanna, N. (2012). 'Particulate Carrier System: A Review', *IRJP*, Vol 3(11): 22-26
- Tadros, T., Izquierdo, P., Solans, J.E. (2004). 'Formation and Stability of Nano-Emulsions', *Advances in Colloid and Interface Science*, Vol 108: 303-313.
- Talegaonkar, S., Azeem, A., Ahmad, F.J. (2008). 'Microemulsions: A Novel Approach to Enhanced Drug Delivery', *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, Vol. 2: 238-257.
- Tang, J.L., Sun, J., He, Z.G. (2007). 'Self-Emulsifying Drug Delivery Systems: Strategy For Improving Oral Delivery of Poorly Soluble Drugs', *Current Drug Therapy*, Vol 2 (1): 85-93.
- Urmaliya, H., Gupta, M.k., Agrawal, A., Jain, N.K., Dubey, A. (2016). 'Formulation Development and Evaluation of Microemulsion Gel of Ketokonazole as An Antifungal Agent', *IJPPS*, Vol 2 (3): 120-130.
- Vandamme, T.F. (2002). 'Microemulsions as Ocular Drug Delivery Systems: Recent Developments and Future Challenges', *Progress in Retinal and Eye Research*, Vol 21: 15-34.
- Varadharajan, R., Leermakers, F.A.M. (2018). 'Microemulsion Sponge Phase a Manifestation of The Superflexibility Critical Point of Tension Balanced Liquid-Liquid Interfaces' *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol 20 (20): 1-7.
- Wahono, R.S. (2015). 'A Systematic Literature Review of Software Defect Prediction: Research Trends, Datasets, Methods and Frameworks', *JSE*, Vol 1 (1): 1-10.
- Wijanarko, A., Wulan, P.P.D.K., Chandra, W., Dianursanti, Koo, S.S., Sudibandriyo, M., Gozan, m. (2006). 'Adsorption of Alkyl Benzene Sulfonate Surfactant on Activated carbon For Biobarrier Purpose', *ICNRET*, Vol 1: 584-590.
- Yuwanti, S., Raharjo, S., Hastuti, P., Supriyadi. (2011). 'Formulasi Mikroemulsi Minyak Dalam Air (O/W) Yang Stabil Menggunakan Kombinasi Tiga Surfaktan Non Ionik Dengan Nilai Hlb Rendah, Tinggi dan Sedang', *AGRITECH*, Vol 31 (1): 21-27.
- Zana, R. (2006). *Dynamics of : Micelles, Microemulsions, Vesicles, and Lyotropic Phases*, CRC Press, Boca Raton.