

Skrining Berbagai Jenis Surfaktan Dan Kosurfaktan Sebagai Dasar Pemilihan Formulasi Nanoemulsi

Ni Luh Putu Karunia Vidya Nirmalayanti

Universitas Udayana, Bali, Indonesia

karuniavidya223@gmail.com

Abstract

The main components for making nanoemulsions are oil, surfactants, and cosurfactants. Before formulating nanoemulsions, screening the surfactants and cosurfactants is necessary to produce an optimum formula. Thus, it carries out surfactants screening, namely (tween 20, tween 60, tween 80) and cosurfactants (propyleneglycol, PEG 400, glycerin). This study aimed to screen suitable selection and cosurfactants as the basis for making nanoemulsions. Then, the research method was carried out in two ways: surfactant screening and cosurfactant screening. The final results were analyzed using a pseudoternary phase diagram. The surfactant screening results were tween 20 (40 μ L), tween 60 (40 μ L), tween 80 (60 μ L); thereby, the best surfactant candidate was tween 80. The results of the surfactant screening on the pseudoternary phase diagram are the most optimal, namely tween 80 with propylene glycol because it has a large nanoemulsion formation area. The study proposed the ratio of oil: smix (tween 80 and propyleneglycol) (1:9) as the optimum formula used to make a nanoemulsion base.

Keywords: Nanoemulsion; Screening; Cosurfactant; Surfactant; Pseudoternary

Abstrak

Komponen utama dalam formulasi pembuatan nanoemulsi yaitu minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Skrining surfaktan dan kosurfaktan perlu dilakukan sebelum melakukan formulasi nanoemulsi agar menghasilkan formula yang optimum. Maka dilakukan skrining surfaktan yaitu (tween 20, tween 60, tween 80) dan kosurfaktan (propilenglikol, PEG 400, gliserin). Tujuan penelitian ini untuk melakukan skrining pemilihan dan kosurfaktan yang cocok sebagai basis pembuatan nanoemulsi. Metode penelitian dilakukan dengan dua acara yaitu skrining surfaktan dan skrining kosurfaktan. Hasil akhir dilakukan analisis menggunakan diagram fase *pseudoternary*. Hasil skrining surfaktan yaitu tween 20 (40 μ L), tween 60 (40 μ L), tween 80 (60 μ L), sehingga kandidat surfaktan terbaik yaitu tween 80. Hasil skrining kosurfaktan pada diagram fase *pseudoternary* yang paling optimal yaitu tween 80 dengan propilenglikol karena memiliki daerah pembentukan nanoemulsi yang luas. Perbandingan minyak: smix (tween 80 dan propilenglikol) (1:9) diajukan sebagai formula optimum yang digunakan dalam pembuatan basis nanoemulsi.

Kata Kunci : Nanoemulsi; Skrining; Surfaktan; Kosurfaktan; Pseudoternary

Pendahuluan

Nanoemulsi memiliki sifat yang stabil secara termodinamik, dispersi transparan dari minyak dan air yang distabilisasi oleh interfasial film molekul surfaktan dan kosurfaktan dan memiliki ukuran droplet kurang dari 100 nm (Hussain *et al.*, 2019). Pemilihan bahan seperti minyak dan surfaktan dalam pembuatan nanoemulsi nantinya akan dapat mempengaruhi stabilitas nanoemulsi (Saifullah *et al.*, 2016). Isopropil miristat merupakan minyak yang biasanya digunakan sebagai penyusun basis sediaan semi padat dan sebagai pelarut pada sediaan topikal dan aman bagi konsumen dengan kulit normal (Yusuf dan Fatmawaty, 2017). Surfaktan yang biasa digunakan dalam pembuatan nanoemulsi adalah golongan nonionik dikarenakan surfaktan nonionik memiliki sedikit sifat mengiritasi pada penggunaan topikal (Kakoty dan Gogoi, 2018). Contoh surfaktan nonionik adalah golongan *polyoxyethylene* yaitu tween 20, tween 60, tween 80. HLB dari ketiga jenis surfaktan tersebut sudah memenuhi persyaratan HLB yaitu berada pada rentang 8-18 untuk membuat emulsi minyak dalam air (M/A) (Rowe *et al.*, 2009).

Penggunaan surfaktan saja tidak cukup untuk menurunkan tegangan permukaan antara fase minyak dan fase air sehingga diperlukan komponen kosurfaktan (Sarmah *et al.*, 2019). Contoh kosurfaktan yang biasanya digunakan dalam formulasi nanoemulsi yaitu propilenglikol, PEG 400, dan gliserin. Kelebihan dari kosurfaktan propilenglikol yaitu dapat membantu solubilisasi surfaktan hidrofilik dalam basis minyak (Rowe *et al.*, 2009). Kosurfaktan PEG 400 adalah *mid chain* hydrocarbon yang bisa ditempatkan di antara celah sistem nanoemulsion dengan pembentukan rantai hidrogen sehingga dapat memaksimalkan proses emulsifikasi dalam pembuatan sediaan nanoemulsi (Rismarika dkk., 2020). Penggunaan kosurfaktan gliserin pada beberapa formulasi karena sifatnya yang tidak rentan terhadap oksidasi pada saat penyimpanan dan dapat meningkatkan viskositas (Rowe *et al.*, 2009). Untuk memastikan perbandingan antara minyak, surfaktan, kosurfaktan, dan air yang dapat membentuk sistem nanoemulsi dilakukan dengan menggunakan diagram fase pseudoternary (Nurfauziah dan Rusdiana, 2018). Karena belum banyaknya penelitian mengenai skrining surfaktan dan kosurfaktan maka peneliti ingin melakukan skrining pemilihan jenis surfaktan (tween 20, tween 60, tween 80) dan skrining kosurfaktan (propilenglikol, PEG 400 dan gliserin). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk skrining surfaktan dan kosurfaktan yang cocok digunakan sebagai dasar pertimbangan dalam melakukan formulasi basis nanoemulsi.

Metode

1. Alat dan Bahan

Metode yang digunakan yaitu bersifat eksperimental dengan menggunakan cara skrining surfaktan dan kosurfaktan. Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain alat-alat gelas, batang pengaduk, botol vial, pipet mikrometer (*Eppendorf*), *magnetic stirrer* (*IKA RW 20 digital*), sonikator (*BRANSON*). Bahan yang digunakan yaitu minyak isopropil miristat (*PT. Bratachem*), tween 20 (*PT. Bratachem*), tween 60 (*PT. Bratachem*), tween 80 (*PT. Bratachem*), propilenglikol (*PT. Bratachem*), PEG 400 (*PT. Bratachem*), dan Gliserin (*PT. Bratachem*).

2. Skrining Surfaktan

Metode skrining surfaktan dengan menggunakan tiga jenis surfaktan. Surfaktan yang digunakan dalam penelitian yaitu yaitu tween 20, tween 60, dan tween 80. Pertama disiapkan larutan surfaktan sebanyak 20% dalam air. Diukur 2,5 mL larutan surfaktan dan dimasukkan ke dalam wadah. Ditambahkan 20 µL minyak ke dalam larutan surfaktan yang sudah disiapkan sebelumnya. Dicatat volume minyak yang membuat sistem menjadi berwarna keruh (*cloudy*).

3. Skrining Kosurfaktan

Skrining kosurfaktan dilakukan dengan diagram fase *pseudoternary*. Minyak yang digunakan yaitu isopropil miristat, dengan surfaktan tween 80 dan tiga variasi jenis kosurfaktan (propilenglikol, PEG 400, gliserin). Minyak dan rasio Smix (surfaktan dan kosurfaktan (1:1) dicampur dalam botol vial yang sudah disediakan, rasio perbandingan 1:9 (1 mL minyak dengan 9 mL Smix 1:1) sampai 9:1 untuk memperoleh 9 kombinasi yaitu 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1. Kemudian ditambahkan aquadest perlahan pada masing-masing campuran minyak dan Smix diatas *magnetic stirrer* pada suhu ruangan dengan kecepatan 1000 rpm. Dicatat volume air yang ditambahkan hingga menjadi keruh (*cloudy*). Kemudian dilakukan pembuatan diagram fase *pseudoternary*. Penjabaran perbandingan minyak dan smix dapat dilihat dalam tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan Minyak dan Smix

Minyak	Smix	
	Tween 80	Propilenglikol /PEG 400/ Gliserin
1	4,5	4,5
2	4	4
3	3,5	3,5
4	3	3
5	2,5	2,5
6	2	2
7	1,5	1,5
8	1	1
9	0,5	0,5

Hasil dan Pembahasan

1. Dasar Pemilihan Bahan

Pembuatan sediaan anoemulsi dapat membantu obat lipofilik agar terabsorpsi lebih cepat dan lebih baik dibandingkan dengan larutan minyak (Vatsraj *et al.*, 2014). Luas permukaan besar, tegangan permukaan rendah dan tegangan antar muka dari sistem emulsi minyak dalam air (M/A) atau *oil in water* (o/w) dapat meningkatkan penetrasi (Nurpermatasari, 2020). Sehingga dalam penelitian ini dilakukan skrining untuk memperoleh bahan yang akan menghasilkan nanoemulsi minyak dalam air (M/A) atau *oil in water* (W/O).

Komponen minyak dalam nanoemulsi dibutuhkan dalam melarutkan bahan aktif yang bersifat lipofilik. Pemilihan penggunaan minyak isopropil miristat karena sudah banyak digunakan sebagai basis sediaan semipadat yang mudah diserap oleh kulit (Yusuf dan Fatmawaty, 2017). Selain itu, isopropil miristat digunakan sebagai bahan peningkat penetrasi karena salah satu enhancer dapat meningkatkan absorbs (Eichner *et al.*, 2017; Ng, 2018).

2. Skrining Surfaktan

Komponen nanoemulsi selanjutnya yaitu penggunaan surfaktan. Fungsi dari surfaktan adalah untuk dapat menurunkan tegangan antarmuka dari dua zat yang tidak saling campur, sehingga nantinya fase internal dapat terdispersi merata serta dapat menahan agar dispersi fase internal tidak bisa menyatu kembali (Herbianto, 2018). Nilai HLB dari suatu emulsi akan menentukan sifat atau tipe emulsi yang terbentuk. Tipe minyak dalam air (M/A) yang umumnya mempunyai nilai HLB 8-18 dan tipe emulsi air

dalam minyak (A/M) dengan nilai HLB 3-6 (Ansel, 2005). Dalam penelitian ini dilakukan skrining surfaktan dengan menggunakan tween 20, tween 60, dan tween 80 yang merupakan surfaktan nonionik. Pemilihan surfaktan jenis nonionik karena diketahui kurang terpengaruh oleh pH, perubahan kekuatan ionik dan umumnya dianggap aman dan biokompatibel (Rowe *et al.*, 2009). Skrining dilakukan agar mendapatkan surfaktan yang cocok dengan isopropil miristat dan menghasilkan tetesan volume minyak yang lebih banyak. Hasil dari skrining surfaktan dapat dilihat pada gambar 1 dan tabel 2.



Gambar 1. Hasil Skrining Surfaktan (Tween 60, Tween 20, Tween 80)

Tabel 2. Tabel Hasil Skrining Surfaktan

Minyak	Surfaktan	Volume Minyak Dipipet Hingga Menjadi Keruh (μL)
Isopropil Miristat	Tween 20	40 μL
	Tween 60	40 μL
	Tween 80	50 μL

Hasil yang didapatkan yaitu pada tween 20 dilakukan penambahan minyak sebanyak 40 μL , tween 60 (40 μL), dan tween 80 sebanyak (40 μL) hingga dapat berubah warna menjadi keruh (*cloudy*). Penambahan minyak bertujuan untuk melihat kelarutan surfaktan pada minyak. Karena tween 80 melarutkan minyak lebih banyak, maka surfaktan tersebut dipilih untuk melakukan formulasi nanoemulsi. Kelarutan surfaktan dengan minyak dapat memberikan kemungkinan terbentuknya sistem nanoemulsi. Selain itu tween 80 dikatakan sebagai *solubilizing agent* karena memiliki sifat lipofil sehingga dapat bercampur dengan minyak serta memiliki HLB 15 yang stabil membentuk emulsi tipe minyak dalam air (M/A) (Syaputri dan Patricia, 2019).

3. Skrining Kosurfaktan

Penggunaan surfaktan tunggal tidak cukup mengurangi tegangan permukaan sehingga ditambahkan kosurfaktan yang dapat meningkatkan fleksibilitas dari film (Priya *et al.*, 2015). Selain itu fungsi dari kosurfaktan yaitu untuk menurunkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk merusak globul serta menghasilkan ukuran globul yang lebih kecil (Silva dkk., 2011).

Kosurfaktan ditambahkan untuk mendapatkan sistem nanoemulsi pada konsentrasi surfaktan yang rendah. Kosurfaktan alkohol dengan rantai panjang, pendek, hingga menengah (C3-C8) dapat berfungsi mengurangi tegangan antarmuka dan meningkatkan fluiditas antarmuka (Attwood, 1994). Golongan alkohol juga dapat meningkatkan

kelarutan fase air dan fase minyak dikarenakan adanya partisi antara fase-fase tersebut. Jenis kosurfaktan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu propilenglikol, PEG 400, dan gliserin.

Penggunaan propilenglikol memiliki kelebihan yaitu tidak menyebabkan toksisitas dan dapat membantu solubilisasi surfaktan hidrofilik dalam basis minyak (Rowe *et al.*, 2009). PEG 400 adalah polimer bersifat stabil yang banyak digunakan dalam formulasi dan memiliki sifat yang tidak beracun dan tidak mengiritasi (Rowe *et al.*, 2009). Alasan penggunaan kosurfaktan gliserin yaitu kelarutannya besar dalam air sehingga nantinya akan berpartisi kedalam fase air kemudian sebagian lagi masuk ke bagian polar dari surfaktan sehingga membantu menurunkan tegangan antarmuka air dengan minyak menjadi lebih rendah (Martin *et al.*, 1993).

Diagram fase *pseudoternary* adalah diagram yang dibuat untuk menentukan konsentrasi komponen yang dihasilkan pada daerah nanoemulsi. *Pseudoternary diagram* juga digunakan untuk mengetahui daerah dimana komponen-komponen bahan dapat membentuk nanoemulsi dalam air. Pembuatan diagram *pseudoternary* dilakukan dengan membuat perbandingan minyak, surfaktan, dan kosurfaktan untuk mendapatkan rasio maksimum yang menggambarkan batas pembentukan fase secara presisi (Nurfauziah dan Rusdiana, 2018). *Pseudoternary* ditandai dengan diagram fase *pseuda three component* yaitu pada satu sumbu menunjukkan fase air, kemudian sumbu kedua fase minyak serta sumbu ketiga menunjukkan smix (campuran surfaktan dan kosurfaktan) pada rasio perbandingan tertentu. Gambar hasil skrining kosurfaktan dapat dilihat pada gambar 2,3,4.



Gambar 2. Hasil Skrining Kosurfaktan Propilenglikol

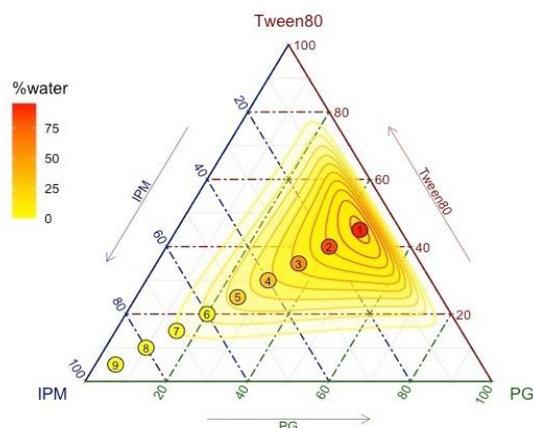


Gambar 3. Hasil Skrining Kosurfaktan PEG 400

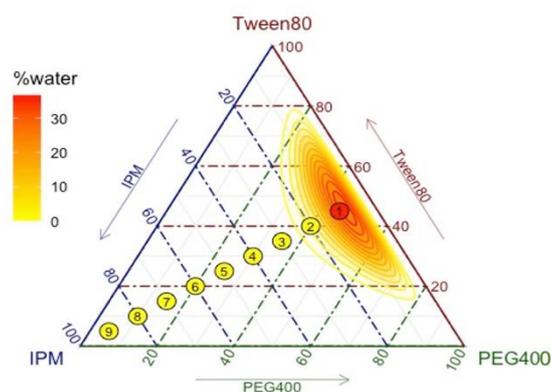


Gambar 4. Hasil Skrining Kosurfaktan Gliserin

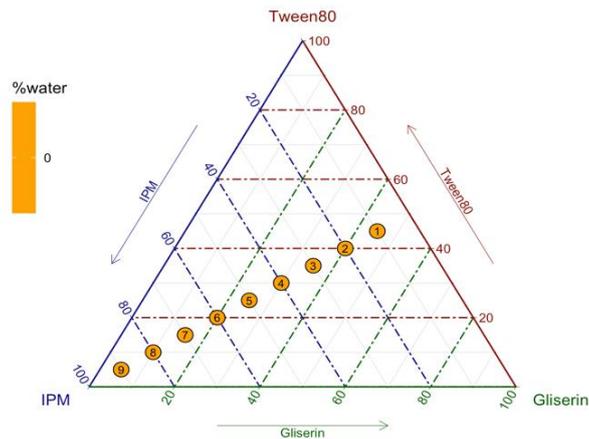
Hasil skrining dari ketiga jenis surfaktan diperoleh dengan menggunakan rasio perbandingan minyak dan smix yaitu 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1. Kemudian sampel diletakkan diatas *magnetic stirrer* kemudian ditambahkan akuadest hingga warna campuran berubah menjadi warna keruh (*cloudy*). Penggunaan *magnetic stirrer* tidak boleh terlalu cepat ataupun terlalu lambat. Jika waktunya terlalu cepat maka akan menyebabkan terjadi turbulensi sehingga ukuran globul yang terdispersi menjadi tidak rata dan mengakibatkan ukuran partikelnya menjadi lebih besar, selain itu *magnetic stirrer* berfungsi untuk membuat sampel atau sediaan menjadi lebih homogen (Listyorini dkk., 2018). Setelah penambahan aquadest, dicatat volume aquadest yang dipipet kemudian dibuatkan diagram fase pseudoternery. Hasil diagram fase pseudoternery dapat dilihat pada gambar 5,6, dan 7.



Gambar 5. Diagram Fase *Pseudoternery* Tween 80, Propilenglikol



Gambar 6. Diagram Fase *Pseudoternery* Tween 80, PEG 400



Gambar 7. Diagram Fase *Pseudoternery* Tween 80, Gliserin

Keberadaan zona pembentukan nanoemulsi dapat diilustrasikan dengan diagram fase *pseudoternery*. Diagram fase dibangun menggunakan isopropil miristat sebagai fase minyak, surfaktan tween 80 dan variasi kosurfaktan (propilenglikol, PEG 400, gliserin). Formulasi diamati dengan teliti sehingga sistem metastabil tidak terpilih. Keuntungan metode ini karena mudah dilakukan dalam skala laboratorium, tidak memerlukan peralatan canggih atau penggunaan suhu tinggi dan menghasilkan formulasi ukuran tetesan kecil. Pemilihan kosurfaktan berpengaruh terhadap efisiensi emulsifikasi sistem. Area nanoemulsi pada diagram fase *pseudoternery* digunakan sebagai kriteria penilaian dalam melakukan evaluasi kosurfaktan. Ukuran wilayah nanoemulsi pada diagram fase *pseudoternery* dibandingkan pada Smix dengan perbandingan (1:1) dengan surfaktan tetap sama (yaitu tween 80) dengan variasi kosurfaktan (propilenglikol, PEG 400, gliserin). Diagram fase *pseudoternery* dengan kosurfaktan propilenglikol terdapat pada gambar 5. Perbandingan rasio minyak dengan smix yang digunakan yaitu 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1. Pada diagram tertera diatas, komponen-komponen bahan dapat membentuk nanoemulsi dalam air. Penambahan air maksimal yaitu 75% untuk membentuk daerah nanoemulsi. Semakin besar ukuran bidang atau daerah pembentukan nanoemulsi maka semakin besar efisiensi nanoemulsifikasi sistem. Penggunaan kosurfaktan propilenglikol menghasilkan daerah nanoemulsi yang besar. Perbandingan yang paling optimal untuk membentuk sistem nanoemulsi menggunakan minyak dan smix (tween 80 dan propilenglikol) 1:9. Pada area perbandingan 8:2 dan 9:1 tidak dapat membentuk nanoemulsi.

Diagram fase kosurfaktan PEG 400 terdapat pada gambar 6. Jika dibandingkan dengan penggunaan propilenglikol, PEG 400 memiliki pembentukan daerah nanoemulsi yang sempit atau terbatas. Penambahan air maksimal yaitu 75%. Daerah pembentukan nanoemulsinya hanya berada pada rasio 1:9, 2:8. Diagram fase *pseudoternery* dengan kosurfaktan gliserin terdapat pada gambar 7. Pada penggunaan kosurfaktan gliserin, tidak terdapat daerah pembentukan nanoemulsi. Penurunan tingkat minyak dapat menyebabkan peningkatan pada area pembentukan nanoemulsi. Fakta tersebut menunjukkan bahwa minyak merupakan fase dalam dari tetesan nanoemulsi yang konsisten dengan struktur tipe o/w langsung (Attwood, 1994). Rasio perbandingan atau daerah yang tidak dapat terbentuk nanoemulsi kemungkinan karena konsentrasi surfaktan. Semakin sedikit konsentrasi surfaktan yang digunakan, maka semakin berkurang pembentukan misel yang berperan dalam menyatukan fase minyak dan air dalam nanoemulsi. Surfaktan dan kosurfaktan teradsorpsi pada antarmuka, dapat mengurangi energi antarmuka, dan memberikan penghalang mekanis agar dapat mengantisipasi adanya koalesensi. Kemudian kosurfaktan

membuat dan mengisi celah kosong yang terdapat pada molekul surfaktan (Villar *et al.*, 2012). Penambahan kosurfaktan dapat menyebabkan penetrasi yang lebih besar dari fase minyak pada daerah hidrofobik dari monomer surfaktan sehingga dapat menurunkan tegangan antarmuka. Smix dengan perbandingan 1:1 menunjukkan luas maksimum dibandingkan dengan rasio lainnya (Attwood, 1994).

Kesimpulan

Dalam melakukan formulasi, jenis surfaktan dan kosurfaktan dapat mempengaruhi pembentukan daerah fase nanoemulsi. Skrining surfaktan dilakukan dengan menggunakan tiga jenis surfaktan yaitu tween 20, tween 60, dan tween 80. Hasil yang diperoleh yaitu tween 80 dapat melarutkan minyak lebih banyak, maka surfaktan tersebut dipilih untuk melakukan formulasi nanoemulsi. Skrining kosurfaktan menggunakan tiga jenis kosurfaktan yaitu propilenglikol, PEG 400 dan gliserin. Hasil perbandingan yang paling optimal untuk membentuk sistem nanoemulsi yaitu menggunakan minyak dan smix (tween 80 dan propilenglikol) 1:9 karena memiliki daerah pembentukan nanoemulsi yang luas. Perbandingan tersebut dapat dijadikan pertimbangan dalam melakukan formulasi pembuatan basis nanoemulsi.

Daftar Pustaka

- Ansel, H. C., Allen, L. V., and Popovich, N.G. (2005). *Pharmaceuticals Dosage Forms and Drug Delivery System*. Lippincott Williams dan Willems. Philadelphia.
- Attwood, D. Microemulsions. (1994). In: *Kreuer J, Ed. Colloidal Drug Delivery Systems*. Marcel Dekker. New York. Hal 31-71.
- Eichner A., Stahlberg S., Sonnenberger S., Lange S., Dobner B., Ostermann A., *et al.* (2017). Influence of The Penetration Enhancer Isopropyl Myristate on Stratum Corneum Lipid Model Membranes Revealed by Neutron Diffraction and ²H NMR Experiments. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 1859(5):745-755.
- Herbianto, A. S. (2018). Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Surfaktan terhadap Karakter Fisik dan pH Nanoemulsi Pencerah Kulit. *CALYPTRA*. 7(1):736-746.
- Hussain, A., Shakeel, F., Singh, S. K., Alsarra, I. A., Faruk, A., Alanazi, F. K., and Christopher, G. P. (2019). Solidified SNEDDS for The Oral Delivery of Rifampicin: Evaluation, proof of Concept, in vivo Kinetics, and in Silico GastroPlus™ simulation. *International journal of pharmaceutics*, 566, 203-217.
- Kakoty M., Gogoi S.B. (2018). Evaluation of Surfactant Formulation for EOR in Some Depleted Oil Fields of Upper Assam. In: Sustainability Issues in Environmental Geotechnics, Springer Nature. *Proceedings of the 2nd GeoMEast: International Congress and Exhibition*. 57-75.
- Listyorini, N. M. D., Wijayanti, N. L. P. D., dan Astuti, K. W. (2018). Optimasi Pembuatan Nanoemulsi *Virgin Coconut Oil*. *Jurnal Kimia*. 12(1): 8-12.
- Martin, A., Swabrick, J ., and Cammarata, A. (1993). *Farmasi Fisika*. Edisi III. Jakarta: UI-Press.
- Ng, K. W. (2018). Penetration Enhancement of Topical Formulations. *Pharmaceutics*. 10(2):51.
- Nurfauziah, R., dan Rusdiana, T. (2018). Formulasi Nanoemulsi Untuk Meningkatkan Kelarutan Obat Lipofilik : Article Review. *Farmaka*. 16(1):352-360.
- Nurpermatasari, A., dan Ernoviya, E. (2020). Formulasi dan Evaluasi Nanoemulsi Ketokonazole. *Jurnal Dunia Farmasi*. 4(3):138-148.

- Priya, S., Koland, M., and Suchetha Kumari N. (2015). Nanoemulsion Components Screening Of Quetiapine Fumarate: Effect Of Surfactant And Co Surfactant. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 8(6):136-140.
- Rismarika., Indri, M., Yusneli. (2020). Pengaruh konsentrasi PEG 400 Sebagai Kosurfaktan Pada Formulasi Nanoemulsi Minyak Kepayang. *Chempublish*. 5(1):1-14.
- Rowe, R.C., Sheskey, P. J., and Quinn, M. E. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition*. London: The Pharmaceutical Press.
- Saifullah, M., Ahsan, A., and Shishir, M.R.I. (2016). *Production, Stability and Application of Micro and Nanoemulsion in Food Production and The Food Processing Industry, In Emulsions*. Cambridge USA: Academic Press.
- Sarmah, S., Subrata B.G., Fan, X., and Annanya A.B. (2019). Characterization and Identification of The Most Appropriate Nonionic Surfactant For Enhanced Oil Recovery. *Journal of Petroleum Exploration and Production Technology*. 10(1):115-123.
- Silva, H. D., Cerqueira, M. A., Souza, B. W., Ribeiro, C., Avides, M. C., Quintas, M. A., Coimbra, J. S. R., Carneiro-da-Cunha, M. W., and Vicente, A. A. (2011). Nanoemulsions of B-Carotene Using a High Energy Emulsification Evaporation Technique. *Journal Of Food Engineering*, 102:130-135.
- Syaputri, F. N., dan Patricia, V. M. (2019). Pengaruh Penambahan Emulgator Tween Dan Span Terhadap Stabilitas Krim. *Journal of Science, Technology and Entrepreneur*. 1(2):140-146.
- Vatsraj, S., Chauhan, K., and Pathak, H. (2014). Formulation of a Novel Nanoemulsion System for Enhanced Solubility of a Sparingly Water Soluble Antibiotic, Clarithromycin. *Journal of Nanoscience*. 1-7.
- Villar, A. M. S., Naveros, B. C., Campmany, A. C. C., Trenchs, M. A., Rocabert, C. B., and Bellowa, L. H. (2012). Design and Optimization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) for Enhanced Dissolution of Gemfibrozil. *International Journal of Pharmaceutics*. 431(1-2):161-175.
- Yusuf, N. A., dan Fatmawaty, A. (2017). Pengaruh Isopropil Mirisrat Sebagai Bahan Peningkat Penetrasi Terhadap Laju Difusi Krim Pemutih Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus alba* L). *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 3(1):43-51.