



FORMULASI DAN EVALUASI NANOEMULSI KETOKONAZOLE

FORMULATION AND EVALUATION OF NANOEMULSION KETOKONAZOLE

Ernoviya^{1*}, Adhistry Nurpermatasari²

^{1,2}Dosen Program Studi DIII Farmasi, Poltekkes Kemenkes Medan

ABSTRAK

Pendahuluan: Ketokonazol termasuk dalam klasifikasi *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yang berarti obat sukar larut dan sangat permeabel. Pemberian ketokonazol secara oral penyerapannya tidak maksimal karena masalah kelarutan dan efek samping yang ditimbulkan dapat menyebabkan kerusakan hati pada penggunaan lebih dari 1 bulan dan pasien usia diatas 60 tahun. Nanoemulsi salah satu bentuk sediaan yang dapat meningkatkan kelarutan dan penetrasi obat, penghantaran untuk obat yang sukar larut dan mengurangi efek samping pada pemberian secara oral.

Tujuan: Untuk mengetahui formulasi nanoemulsi ketokonazol menggunakan metode emulsifikasi energi tinggi dan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi tween 80, etanol, dan isopropilmiristat (IPM) terhadap ukuran partikel dan nilai indeks polidispersi (PDI) nanoemulsi ketokonazol. **Metode:** Formula nanoemulsi terdiri dari ketokonazol, tween 80, etanol, dan isopropilmiristat (IPM). Pembuatan sediaan dilakukan dengan metode emulsifikasi energi tinggi dan selanjutnya dilakukan evaluasi terhadap formula nanoemulsi yang meliputi karakterisasi sediaan, evaluasi fisik dan uji stabilitas. **Hasil:** Konsentrasi tween 80 yang tinggi menyebabkan tercapainya konsentrasi misel kritis (KMK) sehingga akan terbentuk misel (matriks) yang rapat dan menyebabkan ketokonazol terperangkap di dalam misel (matriks). **Kesimpulan:** Hasil evaluasi sediaan diperoleh formula yang paling baik adalah formula F3 dengan konsentrasi tween 80 36 %, isopropil miristat 5 % dan etanol 9 %.

Kata Kunci: Nanoemulsi, Ketokonazol, Stabilitas

ABSTRACT

Introduction: Ketoconazole included in the Class II Biopharmaceutical Classification (BCS) classification, which means a drug that is difficult to dissolve and is highly permeable. Giving ketoconazole orally the absorption is not optimal because of solubility problems and the side effects that can cause liver damage in use for more than 1 month and patients aged over 60 years. Nanoemulsion is a dosage form that can increase the solubility and penetration of drugs, delivery for drugs that are difficult to dissolve and reduce side effects in oral administration. **Objective:** The purpose of this study was to determine the ketoconazole nanoemulsion formulation using high energy emulsification methods and to determine the effect of concentrations of tween 80, ethanol, and isopropyl myristate (IPM) on particle size and value of Polidispersion index (PDI) of the ketoconazole nanoemulsion. **Method:** Nanoemulsion formula consists of ketoconazole, tween 80, ethanol, and isopropyl myristate (IPM). Preparation of preparations was carried out by the method of high energy emulsification and subsequently an evaluation of the nanoemulsion formula which included the characterization of the preparation, physical evaluation, and stability test. **Result:** Concentrations of tween 80 cause the achievement of critical micelle concentration (KMK) so that the micelles (matrix) will form tightly and cause ketoconazole to be trapped inside the micelle (matrix). **Conclusion:** The results of the preparation of the formula obtained the best formula are the F3 formula with 80 36% tween concentration, 5% isopropyl myristate, and 9% ethanol.

Keywords: Nanoemulsion, Ketoconazole, Stability

Alamat Korespondensi:

Ernoviya, Program Studi DIII Farmasi Poltekkes Kemenkes Medan. Jl. Airlangga No. 20 Medan, no. Hp: 0813-6145-6870, email: ernoviya_28@yahoo.com

PENDAHULUAN

Sifat fisika dan kimia dari bahan obat dipengaruhi oleh distribusi ukuran partikel, laju disolusi obat, bioavailabilitas, keseragaman isi, tekstur dan kestabilan. Ukuran partikel dari bahan obat dapat mempengaruhi formulasi dan kemanjuran produk (1). Salah satu sifat fisika obat adalah kelarutannya dalam air. Obat masuk kedalam sistem sirkulasi dan menghasilkan efek terapi terlebih dahulu harus berada dalam larutan. Bahan obat yang tidak/sukar larut sering kali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna, maka pertimbangan yang harus diberikan adalah memperbaiki kelarutannya (1).

Ketokonazol termasuk dalam klasifikasi *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yang berarti obat yang sukar larut dan sangat permiabel. BCS merupakan sistem klasifikasi biofarmasi yang membedakan obat berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya. Kelarutan merupakan kemampuan suatu zat terlarut untuk larut dalam suatu pelarut. Permeabilitas merupakan kemampuan suatu senyawa untuk menembus suatu membran (2).

Nanoemulsi adalah salah satu bentuk sediaan yang dapat meningkatkan kelarutan dan penetrasi obat, penghantaran untuk obat yang sukar larut dan mengurangi efek samping pada pemberian secara oral. Nanoemulsi cocok untuk penghantaran obat melalui kulit. Luas permukaan besar, tegangan permukaan rendah dan tegangan antar muka dari sistem emulsi o/w memungkinkan dapat meningkatkan penetrasi. Formula nanoemulsi terdiri dari minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang tidak toksin, tidak mengiritasi dan disetujui serta diakui aman oleh *Food and Drug Assosiation* (FDA) (3). Manfaat dari nanoemulsi telah dibuktikan pada penelitian tentang bioavailabilitas lasidipin melalui rute transdermal yaitu 3,5 kali lebih tinggi daripada oral yang diyakini karena menghindari metabolisme obat lintas pertama pada hati (4). Obat yang terperangkap dalam nanoemulsi dapat memberikan efek pelepasan berkelanjutan dan atau pelepasan terkontrol. Metode pembuatan nanoemulsi terbagi dua yaitu metode emulsifikasi energi tinggi dan energi rendah. Pembuatan emulsifikasi energi tinggi membutuhkan peralatan seperti *homogenizer* tekanan

tinggi, *microfluidizer*, dan *sonicator*. Metode pembuatan emulsifikasi energi rendah tergantung pada kelarutan zat aktif, yang termasuk metode pembuatan energi rendah adalah suhu inversi fase (PIT) dan komposisi inversi fase (PIC). Pembuatan nanoemulsi metode komposisi inversi fase (PIC) yang sering dilakukan untuk skala laboratorium adalah dengan cara emulsifikasi spontan (5).

Pembuatan formula nanoemulsi ketokonazol menggunakan minyak kelapa (2%) sebagai fase minyak, surfaktan tween 80 dan kosurfaktan etanol (45%) telah dilakukan oleh Patel menggunakan metode emulsifikasi energi rendah yaitu metode suhu inversi fase (PIT) (2). Optimasi formula nanoemulasi ketokonazol yang dilakukan oleh Ernoviya menggunakan metode energi rendah dengan cara emulsifikasi spontan menghasilkan formula dengan konsentrasi isopropilmiristat (minyak) 5%, tween 80 (surfaktan) 36%, dan etanol (kosurfaktan) 9%. Hasil pengukuran partikel sediaan nanoemulsi memiliki ukuran yang bervariasi dan nilai indeks polidispersi (PDI) menunjukkan sediaan masih polidispersi (sediaan heterogen) (6). Menurut Lee, nilai PDI lebih

rendah dari 0,3 menunjukkan bahwa sediaan homogen, sedangkan nilai lebih dari 0,3 menunjukkan sediaan yang heterogen (7).

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti tertarik untuk membuat sediaan nanoemulsi ketokonazol dengan metode formulasi energi tinggi. Pembuatan nanoemulsi menggunakan perbandingan konsentrasi tween 80, etanol, dan isopropilmiristat (IPM) yang telah dilakukan oleh Ernoviya dan selanjutnya dilakukan karakterisasi nanoemulsi, evaluasi fisik dan uji stabilitas.

METODE

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasi Fisika Jurusan Farmasi Poltekkes Medan, Laboratorium Terpadu Fisika FMIPA Universitas Sumatera Utara dan Laboratorium Kimia FMIPA Universitas Sumatera Utara yang dilaksanakan pada bulan April sampai dengan Oktober 2018.

Alat

Peralatan yang dipakai dalam penelitian ini adalah neraca analitik (Dickson), *Particle Size Analyzer* (PSA) (Vasco Corduan), *homogenizer*, *ultrasonic*, *viscosimeter*, piknometer

(Pyrex), pH meter (Hanna Instrument), *magnetic stirrer*, *centrifuge*.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah isopropil miristat (IPM), tween 80, etanol, butil hidroksi toluen (BHT), metilen biru, aqua demineralisata dan akuades.

Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah ketokonazol yang didapatkan dari PT. Kimia Farma Plant Tj. Morawa Medan

Pembuatan Nanoemulsi Ketokonazol

Rancangan formula nanoemulsi ketokonazol dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rancangan Formula Nanoemulsi Ketokonazol

Komposisi % (b/b)	Formula				
	F1	F2	F3	F4	F5
Ketokonazol	2	2	2	2	2
IPM	4,0	4,5	5,0	5,5	6
Etanol	7,2	8,1	9,0	9,9	10,8
Tween 80	28,8	32,4	36,0	39,6	43,2
BHT	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Aqua demineralisata ad	100	100	100	100	100

ultrasonik selama 60 menit (8).

Fase I (fase minyak)

Sebanyak 2 gram ketokonazol dimasukkan ke dalam wadah yang sudah berisi IPM dan diaduk sampai homogen, tambahkan BHT aduk sampai homogen

- Fase II (larutan smix)

Tween 80 dimasukkan kedalam wadah kemudian tambahkan etanol aduk sampai homogen, lalu tambahkan aqua demineralisata dan diaduk sampai homogen

- Fase I dan Fase II dicampur dan diaduk dengan *homogenizer* pada kecepatan 5000 rpm selama 5 menit. Sediaan di masukkan ke dalam

Evaluasi Formula Nanoemulsi Ketokonazol

Evaluasi karakteristik sediaan dengan melihat ukuran partikel dan nilai indeks polidispersi (PDI) ditentukan dengan menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) SZ-100. Evaluasi fisik sediaan nanoemulsi meliputi : pengamatan organoleptis, pengukuran pH, pengukuran bobot jenis, pengukuran viscositas, pengukuran tegangan permukaan dan pemeriksaan tipe nanoemulsi.

a. Uji Stabilitas

Penyimpanan pada suhu kamar

Sediaan disimpan pada suhu kamar selama 12 minggu, kemudian dilakukan pengamatan organoleptis (perubahan warna, bau dan pemisahan fase), pengukuran pH dan pengukuran viscositas dilakukan setiap 2 minggu. Pengukuran ukuran partikel dan indeks polidispersi (PDI) dilakukan pada minggu ke 0, 6 dan 12.

Uji sentrifugasi (uji mekanik)

Sediaan dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi kemudian masukkan ke dalam alat sentrifugator dengan kecepatan 3800 rpm selama 5 jam. Penampilan fisik sediaan sebelum dan sesudah percobaan dibandingkan secara visual lalu di amati apakah terjadi tanda-tanda pemisahan fase atau perubahan lainnya (9).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan susunan formula pada Tabel 1 di atas maka dilakukan pembuatan nanoemulsi ketokonazol dan semua formula nanoemulsi menghasilkan warna kuning lemah, jernih dan bau khas yang didominasi oleh bau tween 80, selain itu tidak adanya pemisahan fase (endapan). pH yang diinginkan dalam sediaan yaitu pH berada dalam kisaran pH kulit, yaitu

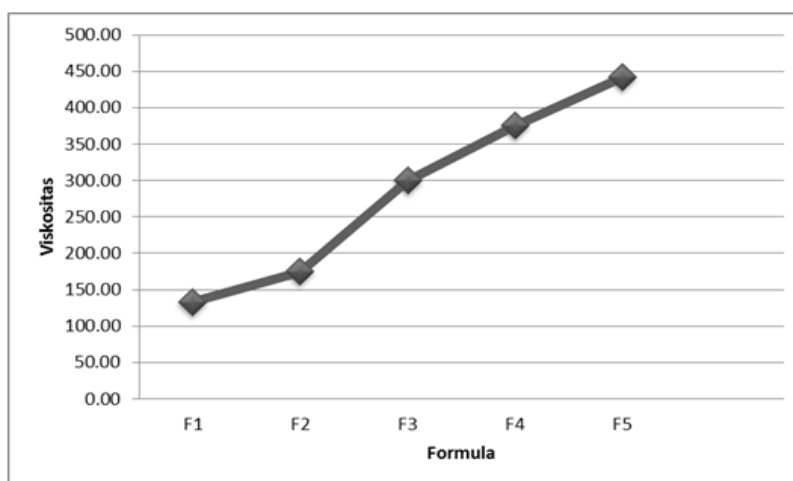
antara 4,5-6,5. pH tidak boleh terlalu asam karena dapat mengiritasi kulit, dan juga tidak boleh terlalu basa karena dapat menyebabkan kulit bersisik (Patil, et al., 2015). Semua formula nanoemulsi ketokonazol yang dibuat mempunyai pH yang masih dalam kisaran pH kulit, yaitu 4,5-6,5 (Tranggono dan Latifah, 2007). pH kelima sediaan dapat dilihat dalam Tabel 2.

Tabel 2. Hasil pengukuran pH Sediaan Nanoemulsi Ketokonazol

No.	Formula	pH
1	F1	6.5
2	F2	6.4
3	F3	6.2
4	F4	6.1
5	F5	5.9

Berdasarkan hasil pengukuran pH tersebut dapat disimpulkan bahwa peningkatan konsentrasi Tween 80 pada sediaan nanoemulsi menyebabkan terjadinya penurunan pH sediaan. Hasil pengukuran terhadap bobot jenis diperoleh bobot jenis nanoemulsi yaitu 1.0111-1.0152 gram/ml. Terjadi peningkatan bobot jenis yang disebabkan oleh konsentrasi tween 80 yang semakin meningkat dalam masing-masing formula.

Berdasarkan hasil pembuatan formula nanoemulsi ketokonazol, dengan meningkatnya konsentrasi isopropilmiristat dalam sediaan maka konsentrasi tween 80 sebagai surfaktan juga akan meningkat sehingga akan mempengaruhi viskositas seperti pada Gambar 1 terlihat bahwa semakin besar jumlah tween 80 dalam sediaan maka viskositas juga makin tinggi.



Gambar 1. Hubungan Konsentrasi Tween 80 dengan Viskositas

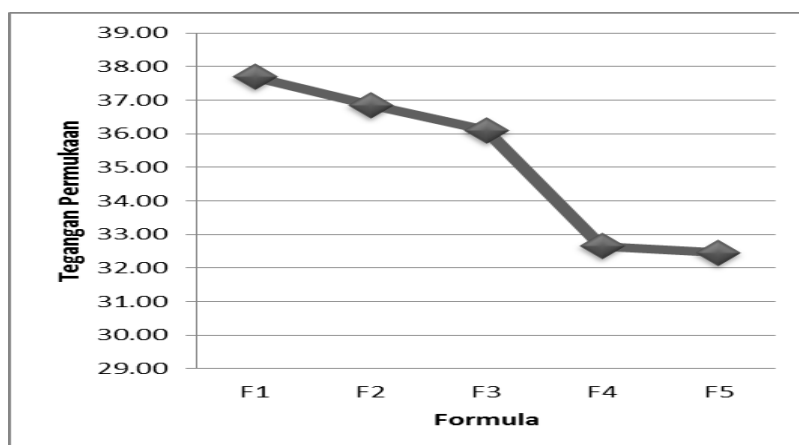
Konsentrasi tween 80 dalam sediaan mempengaruhi tegangan permukaan, seperti terlihat pada Gambar 2 semakin tinggi konsentrasi surfaktan dalam sediaan maka tegangan permukaan akan makin turun. Awalnya tegangan permukaan turun secara perlahan mulai dari formula F1 sampai F2, kemudian turun secara cepat dari formula F3 sampai F4 dan kemudian mulai konstan (F4 dan F5), ini disebabkan telah tercapainya titik

Peningkatan konsentrasi tween 80 ini dapat menurunkan ukuran globul sehingga akan meningkatkan jumlah partikel, terkait usaha yang dilakukan suatu sistem untuk menjaga massa yang stabil. Jumlah globul kecil yang lebih banyak tersebut akan meningkatkan interaksi antar globul sehingga terjadi peningkatan viskositas (10,11).

konsentrasi misel kritis (KMK). Beberapa literatur menyatakan bahwa setelah tercapainya titik konsentrasi misel kritis (KMK) yang ditandai dengan penurunan tegangan permukaan yang cepat (drastis) dan tegangan permukaan masih akan turun sedikit atau konstan, karena pembentukan misel berjalan sangat cepat, sehingga pada awalnya tidak saja molekul-molekul surfaktan di dalam sistem yang beragregasi tapi juga molekul surfaktan

pada permukaan sistem. Sementara ada daerah permukaan yang tidak ditempati oleh molekul surfaktan yang menyebabkan tegangan permukaan

kembali naik, setelah posisi ini ditempati lagi maka tidak akan ada lagi penurunan tegangan permukaan (12–14).



Gambar 2. Hubungan Konsentrasi Tween 80 dengan Tegangan Permukaan

Pemeriksaan tipe nanoemulsi dilakukan dengan cara dengan meneteskan biru metilen pada masing-masing sediaan. Hasil menunjukkan bahwa kelima sediaan memiliki tipe nanoemulsi minyak dalam air (m/a). Hal ini disebabkan sebagian besar dari komponen yang terdapat di dalam formula bersifat hidrofilik atau polar sehingga walaupun terdapat komponen yang bersifat hidrofob, tipe nanoemulsi tetap bersifat minyak dalam air (m/a). Hasil tersebut sesuai dengan yang diinginkan, karena nanoemulsi tipe m/a mudah dihilangkan dari kulit (15).

Karakterisasi sediaan dilakukan dengan pengukuran partikel sediaan menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA) dan hasilnya dapat dilihat pada

tabel 3. Karakterisasi sediaan dilakukan dengan pengukuran partikel sediaan nanoemulsi. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa sediaan F1 dan F2 memiliki ukuran yang bervariasi, hal ini disebabkan sulitnya menghomogenkan dua sistem yang berbeda, selain itu beberapa faktor lain seperti lama maupun kecepatan pengadukan juga menyebabkan sediaan memiliki ukuran yang bervariasi. Sediaan F3, F4 dan F5 sudah memiliki ukuran yang seragam. Suatu sediaan mempunyai kestabilan yang tinggi bila nilai PDI kurang dari 0,7 (7). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai PDI untuk formula F1 dan F2 lebih kecil dari 0,7 yang berarti bahwa formula tersebut memiliki distribusi

ukuran partikel yang luas (polidispersi) dan termasuk sediaan yang stabil. Nilai PDI untuk formula F3, F4 dan F5

adalah dibawah 0,3 yang termasuk kategori sediaan monodispersi dan sediaan yang stabil.

Tabel 3. Hasil Pengukuran Partikel dan Distribusi Ukuran

No.	Formula	Ukuran Partikel	Nilai PDI
1.	F1	51,23	0,67
		343,31	
2.	F2	28,86	0,49
		234,15	
3.	F3	145,56	0,27
4.	F4	96,76	0,27
5.	F5	77,75	0,27

Uji stabilitas pada semua formula stabil pada penyimpanan sampai minggu kedelapan, tidak mengalami perubahan warna, bau, bentuk dan tidak terdapat pemisahan fase/endapan, tetapi pada minggu keduabelas sediaan F1 terdapat partikel-partikel halus yang mengendap

di dasar wadah. Hal ini disebabkan karena tween 80 belum efektif untuk melarutkan ketokonazol dan efektifitasnya dalam sediaan juga menurun sehingga molekul ketokonazol cenderung berdekatan yang akhirnya bersatu dan mengendap pada dasar wadah (10).

Tabel 4. Hasil Uji Stabilitas Pengamatan Secara Organoleptis

Lama penyimpanan (minggu)	Organoleptis																			
	Warna					Bau					Bentuk					Pemisahan Fase/endapan				
	F1	F2	F3	F4	F5	F1	F2	F3	F4	F5	F1	F2	F3	F4	F5	F1	F2	F3	F4	F5
0	KL	KL	KL	KL	KL	Kh	Kh	Kh	Kh	Kh	J	J	J	J	J	-	-	-	-	-
2	KL	KL	KL	KL	KL	Kh	Kh	Kh	Kh	Kh	J	J	J	J	J	-	-	-	-	-
4	KL	KL	KL	KL	KL	Kh	Kh	Kh	Kh	Kh	J	J	J	J	J	-	-	-	-	-
6	KL	KL	KL	KL	KL	Kh	Kh	Kh	Kh	Kh	J	J	J	J	J	-	-	-	-	-
8	KL	KL	KL	KL	KL	Kh	Kh	Kh	Kh	Kh	J	J	J	J	J	-	-	-	-	-
10	KL	KL	KL	KL	KL	Kh	Kh	Kh	Kh	Kh	J	J	J	J	J	-	-	-	-	-
12	KL	KL	KL	KL	KL	Kh	Kh	Kh	Kh	Kh	J	J	J	J	J	+	-	-	-	-

Keterangan:

KL : Kuning lemah

Kh : Khas

J : Jernih

Kr : Keruh

(-) : Tidak terdapat pemisahan fase/endapan

(+) : Terdapat pemisahan fase/endapan

Semua formula dari sediaan yang disimpan pada suhu kamar selama 12 minggu menunjukkan sedikit penurunan pH, namun pH sediaan masih sesuai dengan pH kulit yaitu antara 4,5-6,5 sehingga aman digunakan dan tidak menyebabkan iritasi pada kulit (16). Pengukuran Viskositas dan ukuran partikel mengalami peningkatan, hal tersebut dikarenakan konsentrasi Tween 80 menyebabkan terjadinya peningkatan viskositas sediaan dan seiring lamanya penyimpanan menyebabkan viskositas meningkat, sehingga partikel yang terdispersi memflokulasi menyebabkan peningkatan viskositas sediaan yang berumur dua atau tiga bulan (14).

Sebagian tween 80 juga mengalami hidrolisis sehingga mengurangi keefektifan lapisan film antarmuka globul nanoemulsi. Penyimpanan sediaan nanoemulsi dalam waktu yang lama juga dapat menyebabkan penurunan efektifitas surfaktan sehingga droplet minyak cenderung berdekatan dan akhirnya droplet tersebut bersatu menghasilkan droplet yang lebih besar.

Uji sentrifugasi dilakukan untuk menguji kestabilan mekanik dari

sediaan, pada uji ini kecepatannya 3800 rpm selama 5 jam yang dianalogikan sama dengan gaya gravitasi yang akan dialami nanoemulsi selama 1 tahun. Hasil dari uji sentrifugasi ini semua sediaan nanoemulsi tetap stabil dan tidak terjadi pemisahan fase, yang berarti sediaan stabil terhadap gaya gravitasi yang dialami selama 1 tahun (14).

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diperoleh kesimpulan pembuatan nanoemulsi ketokonazol menggunakan metode emulsifikasi energi tinggi diperoleh sediaan yang baik dan stabil adalah formula F2, F3, F4, F5. Sementara hasil evaluasi formula diperoleh formula yang paling baik adalah formula F3 dengan konsentrasi tween 80 36 %, isopropil miristat 5 % dan etanol 9 %.

Semakin tinggi konsentrasi bahan pembentuk nanoemulsi yaitu tween 80, etanol, dan isopropilmiristat (IPM) maka akan mempengaruhi kondisi fisik sediaan terutama tegangan permukaan, dimana penurunan tegangan permukaan disebabkan oleh konsentrasi tween 80 yang semakin tinggi dalam sediaan. Konsentrasi tween 80 yang makin tinggi akan menyebabkan

tercapainya konsentrasi misel kritis (KMK) sehingga akan terbentuk misel (matriks) yang rapat dan menyebabkan ketokonazol terperangkap di dalam misel (matriks).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Poltekkes Kemenkes Medan yang telah membiayai penelitian ini dan kepada pihak-pihak yang membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ansel H. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. IV. Jakarta: UI-Press; 1989. 387-388 p.
2. Patel HC, Parmar G, Seth AK, Patel JD, Patel SR. Formulation and Evaluation of o/w Nanoemulsion of Ketoconazole. *Int J Pharm Sci.* 2013;4(4):338–51.
3. Gupta PK, Pandit JK, Kumar A, Swaroop P, Gupta S. Pharmaceutical Nanotechnology Novel Nanoemulsion-high Energy Emulsification Preparation, Evaluation and Application. *Pharma Res.* 2010;3(3):117–38.
4. Chellapa P, Mohamed AT, Keleb EI, Elmahgoubi A, Eid AM, Issa YS, et al. Nanoemulsion and Nanoemulgel as Topical Formulation. *IOSR J Pharm.* 2015;5(10):43–7.
5. Chime SA, Kenechukwu FC, Attama AA. Nanoemulsions—Advances in Formulation, Aharacterization and applications in Drug Delivery. Vol. 3. Chapter; 2014.
6. Ernoviya E, Masfria M, Sinaga KR. Optimization and Evaluation of Topical Ketoconazole Nanoemulsion. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11(5):143–6.
7. Lee KW, bin Omar D, bt Abdan K, Wong MY. Physiochemical Characterization of Nanoemulsion Formulation of Phenazine and their Antifungal Efficacy against *Ganoderma Boninense* PER71 in vitro. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2016;7(6):3056–66.
8. Aulia Y. Pengaruh Variasi Konsentrasi Tween 80 dan Sorbitol Terhadap Aktivitas Antioksidan Minyak Alpukat (Avocado oil) Dalam Formulasi Nanoemulsi. 2017;
9. Jufri M, Natalia M. Physical Stability and Antibacterial Activity of Black Cumin Oil

- (*Nigella sativa* L.) Nanoemulsion Gel. *Int J Pharm Tech Res.* 2014;1(6):1162–9.
10. Fletcher J, Hill A. Making The Connection-particle Size, Size Distribution and Rheology. *Chemie Inf Serv* Retrieved Oct. 2007;11.
 11. Saberi AH, Fang Y, McClements DJ. Fabrication of Vitamin E-Enriched Nanoemulsions: Factors Affecting Particle Size Using Spontaneous Emulsification. *J Colloid Interface Sci.* 2013;391:95–102.
 12. Febriyenti F, Halim A, Nelvianti N. Pengaruh Ukuran Partikel terhadap Solubilisasi Metronidazol dengan Menggunakan Brij 35. *Andalas J Pharm.* 1(1).
 13. Martin A, Swarbrick J, Cammarata A. *Farmasi Fisik Jilid 2 Edisi III.* Terj dari *Phys Pharmacy, Phys Chem Princ Pharm Sci* oleh Yoshita, UI-Press Jakarta. 1993;940–1010.
 14. Lachman L. dkk.,(1994),” *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*”, Edisi III, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi. UI Press, Jakarta;
 15. Sinko PJ. *Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika Edisi 5.* Jakarta Buku Kedokt EGC. 2011;
 16. Latifah F, Iswari R. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik.* Gramedia Pustaka Utama; 2013.