

PENERAPAN DESAIN EKSPERIMEN DALAM OPTIMASI FORMULA MIKROEMULSI TEA TREE OIL

Implementation Of Factorial Design In The Optimization Of Tea Tree Oil Micoemulsion

Raditya Weka Nugraheni¹, Uswatun Chasanah¹

Universitas Muhammadiyah Malang, Jalan Bendungan Sutami 188-A,

Malang, Jawa Timur 1

Email : radityawn@umm.ac.id

Abstract. *Microemulsion is a transparent, isotropic and thermodynamically stable preparation. Tea tree oil (TTO) is an essential oil extracted from the leaves of Melaleuca alternifolia by steam distillation which has been proven to have antibacterial and fungal uses. Optimization of microemulsion preparations to obtain preparations with small and stable droplet size is also a challenge. The design of an experiment is to design an experiment with a certain pattern, with a combination of certain input variables that allow to shorten the number of experiments. Based on the research results, it is known that the most influential factor on the microemulsion particle size is the combination of surfactants polysorbate 80 with co-surfactants propyleneglycol.*

Key words: *microemulsions, tea tree oil, polysorbate 80, propyleneglycol.*

I. PENDAHULUAN

Mikroemulsi merupakan sediaan transparan, isotropic dan stabil secara termodinamika yang terbuat dari surfaktan, minyak dan air atau tanpa kosurfaktan. Mikroemulsi terdiri dari globul-globul yang memiliki diameter 10-200 nm (Talegaonkar dkk.,2008). Bila dibandingkan dengan emulsi biasa, mikroemulsi ini menarik untuk digunakan sebagai salah satu system penghantaran obat (*drug delivery system*) yang mempunyai kestabilan dalam jangka waktu yang lama secara termodinamika, jernih dan transparan, biaya pembuatan relatif murah serta mempunyai daya larut yang sangat tinggi (Kale, dkk.,2016)

Tea tree oil (TTO) merupakan minyak esensial yang di ekstraksi dari daun *Melaleuca alternifolia* dengan destilasi uap yang sudah terbukti memiliki kegunaan sebagai antibakteri dan jamur. *Tea Tree Oil* memiliki aktivitas terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* dengan nilai MIC berkisar antara 0.05% sampai dengan 0.63% (Carson dkk.,2006)

Optimasi sediaan mikroemulsi agar diperoleh sediaan dengan ukuran droplet yang kecil dan stabil juga merupakan suatu tantangan tersendiri. Bila

percobaan tidak dirancang dengan baik, maka waktu dan biaya yang dibutuhkan untuk optimasi menjadi besar dan tidak efisien. Oleh karena itu, diperlukan suatu strategi optimasi yang dapat memprediksi pengaruh variabel bebas dalam formulasi terhadap profil produk akhir dengan baik, sehingga dapat dirancang suatu sediaan berdasarkan profil kualitas target berdasarkan desain yang rasional (*Quality by Design*) bukan kebetulan semata. Desain eksperimen adalah merancang percobaan dengan pola tertentu, dengan kombinasi variable input/masukan tertentu yang memungkinkan menyingkat jumlah percobaan (Muis, 2014)

II. TINJAUAN PUSTAKA

Mikroemulsi merupakan sistem yang stabil secara termodinamika dan transparan, merupakan dispersi dari minyak dan air yang distabilkan oleh lapis tipis (film) molekul ampifilik (surfaktan dan kosurfaktan) (Talegaonkar dkk.,2008). Mikroemulsi ini dapat menghantarkan obat lebih baik dibandingkan dengan emulsi konvensional karena dapat meningkatkan kelarutan dari obat - obat yang sukar larut dalam air sebab ukuran partikelnya yang lebih kecil (Shalviri dkk., 2011). Secara umum,

mikroemulsi tersusun dari fase minyak, fase air, surfaktan dan kosurfaktan (Maleki, 2013)

Tea Tree Oil adalah minyak esensial atsiri terutama berasal dari tanaman asli *Melaleuca alternifolia* dari Australia. Sebagian besar di gunakan sebagai antimikroba, dan di gunakan sebagai bahan aktif dalam formulasi sediaan topikal yang di gunakan untuk mengobati infeksi kulit di Negara Australia, Eropa, dan Amerika Utara (Carson dkk.,2006).

Tea Tree Oil terdiri dari senyawa hidrokarbon yaitu terpen, terutama monoterpen, seskuioterpen, dan alkohol. Terpen merupakan senyawa volatile, hidrokarbon aromatik dapat dianggap sebagai polimer dari isoprena yang memiliki rumus molekul C₅H₈ (Carson et al., 2006). Terpinen-4-ol adalah komponen utama tea tree oil yang mengandung sekitar 40% yang ternyata memiliki aktivitas anti mikroba dan anti inflamasi yang kuat (Modello, 2006). Sifat anti inflamasi yang dihasilkan oleh tea tree oil ini dapat menekan produksi superoksida dan sitokin proinflamasi yang telah dibuktikan hasilnya dengan terjadinya pengurangan peradangan. Produk komersial tea tree oil biasanya menggunakan kandungan chemotype terpinen-4-ol (Carson dkk., 2006).

III. METODE PENELITIAN

3.1. Alat dan Bahan Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: neraca analitik (Shimadzu, Japan), Homogenizer (Heidolph, Germany), Particle Size Analyzer (Malvern Zetasizer Nano, US). Bahan-bahan yang digunakan antara lain: Tea Tree Oil (Nusaroma®), Polisorbat 80 (Bratachem®), Propilenglikol (Bratachem®)

3.2. Rancangan Formulasi

Formulasi dirancang dengan desain factorial level^{factor=2}. Level yang digunakan adalah kadar *low* dan *high* (10% dan 20%), dengan 2 faktor yaitu surfaktan Polisorbat 80 dan ko-surfaktan propilenglikol.

Tabel 1. Formulasi Mikroemulsi Tea Tree Oil

Nama Bahan	Fungsi	Persentase bahan (%b/v)			
		F1	F2	F3	F4

Tea Tree Oil	Bahan Aktif	3,33	3,33	3,33	3,33
Polisorbat 80	Surfaktan	10	20	10	20
Propilenglikol	Ko-surfaktan	10	10	20	20
Aquades	Fase air	76,7	66,7	66,7	55,7

3.3. Metode Pembuatan Mikroemulsi

Mikroemulsi dibuat dengan cara mencampurkan polisorbat 80 dan air menggunakan homogenizer. Setelah tercampur homogen, kecepatan dinaikkan perlahan hingga 750 rpm dan diaduk selama 5 menit. Selanjutnya, dimasukkan PG, dan aduk selama 5 menit. Matikan *hot plate* dan turunkan suhu menjadi 50°C. *Tea tree oil* diteteskan secara perlahan pada kecepatan 200 rpm dan dinaikkan perlahan hingga 750 rpm, aduk selama 10 menit.

3.4. Evaluasi Ukuran Partikel dan Potensial Zeta dengan Particle Size Analyzer

Rerata ukuran partikel, indeks polidispersi, dan nilai potensial zeta (mV) diukur menggunakan NanoQ Zetasizer (Malvern Instrument Ltd, Inggris). Indeks polidispersi merupakan suatu kondisi pada distribusi partikel yang menggambarkan tingkat keseragaman ukuran partikel pada suatu komponen. Sedangkan potensial zeta merupakan parameter muatan partikel yang terdapat pada permukaan suatu sistem.

3.5. Analisis Data

Analisis data rancangan eksperimental dengan metode *full-factorial* ($\alpha=0,05$) dilakukan dengan perangkat lunak statistika Minitab®17

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

Secara organoleptis, keempat formula menunjukkan tampilan berwarna kehijauan yang jernih. Berikut ini merupakan hasil pengujian ukuran droplet, indeks polidispersi, serta zeta potensial keempat formula yang dioptimasi.

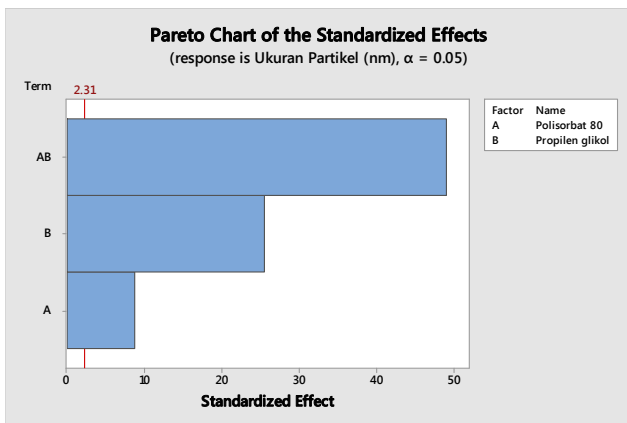
Tabel 2. Hasil Evaluasi Sediaan Mikroemulsi

Poli-sorb at 80 (%b/v)	Propi-len-glikol (%b/v)	Uku-ran Dro-plet (nm)	Re-rata \pm sd	Indeks Polidis-persi	Re-rata \pm sd	Pote-n-sial Zeta (mV)	Re-rata \pm sd
10	10	18.9 0	18.8 1 \pm 0.	0.257	0.26 \pm 0.0	-0.65	- 0.54 \pm 0.

10	10	18.6 7	12	0.253	02	-0.39	13
10	10	18.8 6		0.256		-0.59	
20	10	26.1 0	26.2 3±0.	0.466	0.48 ±0.0	-0.70	- 0.70±0.
20	10	26.4 0	15	0.496	16	-0.80	10
20	10	26.2 0		0.473		-0.60	
10	20	28.3 6	28.4 4±0.	0.241	0.24 ±0.0	-0.60	- 0.45±0.
10	20	28.4 2	09	0.242	06	-0.49	18
10	20	28.5 4		0.231		-0.25	
20	20	23.6 0	23.2 3±0.	0.462	0.44 ±0.0	-0.20	- 0.20±0.
20	20	22.8 0	40	0.412	26	-0.20	00
20	20	23.3 0		0.440		-0.20	

Banyak penelitian yang menggunakan sistem nanoemulsi dalam penghantaran transdermal untuk meningkatkan penetrasi obat melalui kulit. Ukuran droplet yang kecil diharapkan dapat memfasilitasi penembusan membran biologis dengan baik (Musa, 2013).

Semakin kecil nilai indeks polidispersi maka distribusi partikel dalam suatu komponen memiliki tingkat keseragaman ukuran yang seragam (Ferdiansyah dkk., 2017).

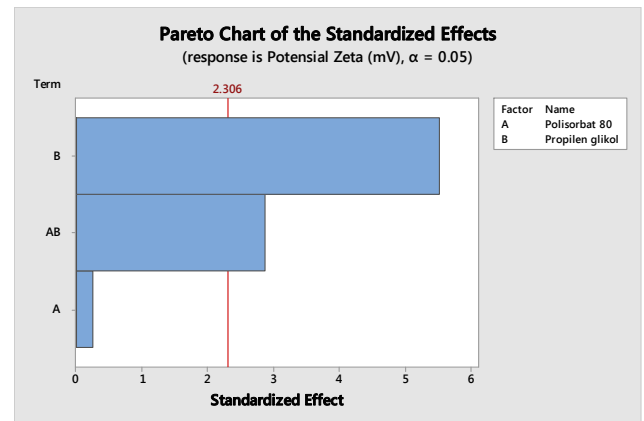


Gambar 1. Diagram Pareto Pengaruh Faktor terhadap Ukuran Partikel Mikroemulsi

Melalui grafik pareto dapat diketahui pengaruh factor-faktor terhadap respon yang diukur (Muis, 2017). Dalam penelitian ini, respon yang diukur adalah ukuran partikel serta potensial zeta. Faktor yang nilainya melampaui garis referensi

(merah) berarti penting secara postensial. Berdasarkan data di atas, dapat diketahui bahwa faktor kombinasi polisorbate 80 dan propilenglikol (AB) merupakan faktor terpenting. Hal ini menunjukkan bahwa pembentukan mikroemulsi tea tree oil membutuhkan surfaktan dan ko-surfaktan sekaligus.

Surfaktan dan ko-surfaktan berperan untuk menurunkan tegangan antarmuka minyak dengan air. Ko-surfaktan dapat menurunkan fluiditas antarmuka karena adanya gugus fungsi berupa ikatan-ikatan tak jenuh sehingga memungkinkan pembentukan mikroemulsi secara spontan. Ketika tegangan antarmuka diantara kedua cairan yang tidak saling campur mendekati nol maka akan terbentuk mikroemulsi yang stabil secara termodinamika (Kale dkk.,2017).

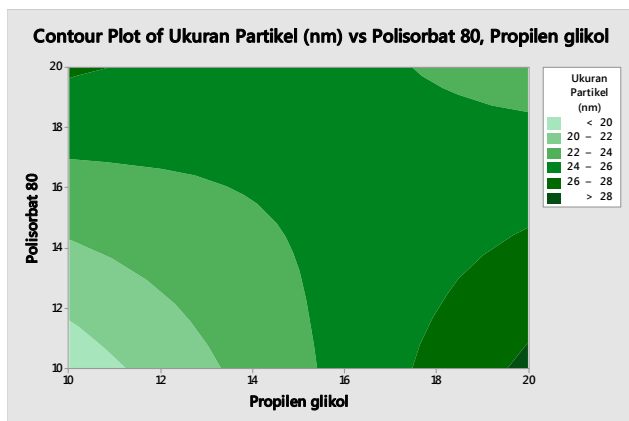


Gambar 2. Diagram Pareto Pengaruh Faktor terhadap Potensial Zeta Mikroemulsi

Potensial zeta merupakan muatan elektrik yang terbentuk pada antarmuka permukaan padat atau koloidal dengan medium cairnya yang diukur dengan satuan millivolt (mV). Zeta potensial menunjukkan beda potensial antara medium pendispersi dengan lapisan stasioner cairan yang melingkupi partikel terdispersi. Pengukuran zeta potensial merupakan cara paling mudah dan sederhana untuk mengkarakterisasi muatan pada permukaan koloid secara langsung (Honary dan Zahir, 2013).

Faktor yang paling berpengaruh terhadap nilai zeta potensial adalah ko-surfaktan propilenglikol. Sedangkan polisorbate 80 yang merupakan surfaktan non-ionik tidak berpengaruh secara bermakna. Potensial zeta yang tinggi

menunjukkan gaya tolak kantar partikel, sehingga semakin tinggi nilainya, peluang untuk terjadinya flokulasi semakin kecil (Ferdiansyah dkk., 2013). Akan tetapi dalam penelitian ini nilai potensial zeta yang didapatkan masih mendekati nol, sehingga kecenderungan flokulasi relatif besar. Untuk meningkatkan potensial zeta, dapat digunakan kombinasi dengan surfaktan kationik maupun anionik dalam jumlah minimal.



Gambar 3. Diagram *Contour Plot* Ukuran Droplet

Diagram *contour plot* merupakan alat yang bermanfaat untuk memprediksi berapa kombinasi optimal faktor-faktor untuk mencapai nilai suatu target. Berdasarkan Gambar 3, dapat diketahui bahwa area yang memiliki ukuran partikel minimal adalah area berwarna hijau muda. Sehingga untuk mendapatkan ukuran partikel yang kecil digunakan kadar polisorbat 80 dan propilenglikol masing-masing sebesar 10%.

V. PENUTUP

Penelitian ini merupakan upaya optimasi formula mikroemulsi tea tree oil yang selanjutnya akan dikembangkan menjadi sediaan topikal. Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa faktor yang paling berpengaruh terhadap ukuran partikel mikroemulsi adalah kombinasi surfaktan dengan ko-surfaktan.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] S. Talegaonkar, A. Azeem, F.J. Ahmad, R.K. Khar, S.A. Pathan, Z.I. Khan, Microemulsions: a novel approach to enhanced drug delivery, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2 (2008) 238–257.
- [2] S.N. Kale, S.L. Deore, Emulsion Micro Emulsion and Nano Emulsion: A Review, *Syst. Rev. Pharm.* 8 (2016) 39–47. doi:10.5530/srp.2017.1.8.
- [3] C.F. Carson, K.A. Hammer, T.V. Riley, Melaleuca alternifolia (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties, *Clin. Microbiol. Rev.* 19 (2006) 50–62. doi:10.1128/CMR.19.1.50-62.2006.
- [4] S. Muis, Teori Design of Experiments (DOE): Implementasi Perangkat Lunak Minitab, Teknosain, Yogyakarta, 2017.
- [5] A. Shalviri, A.C. Sharma, D. Patel, A. Sayani, Low-Surfactant Microemulsions for Enhanced Topical Delivery of Poorly Soluble Drugs, *J. Pharm. Pharm. Sci.* 14 (2011) 315. doi:10.18433/J38P4V.
- [6] S. Maleki Dizaj, Preparation and study of vitamin A palmitate microemulsion drug delivery system and investigation of co-surfactant effect, *J. Nanostructure Chem.* 3 (2013) 59. doi:10.1186/2193-8865-3-59.
- [7] S.H. Musa, M. Basri, H.R.F. Masoumi, R.A. Karjiban, E.A. Malek, H. Basri, A.F. Shamsuddin, Formulation optimization of palm kernel oil esters nanoemulsion-loaded with chloramphenicol suitable for meningitis treatment, *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 112 (2013) 113–119. doi:10.1016/j.colsurfb.2013.07.043.
- [8] F. Ferdiansyah, H. Heriyanto, C.H. Wijaya, L. Limantara, Pengaruh Metode Nanoenkapsulasi terhadap Stabilitas Pigmen Karotenoid dan Umur Simpan Minyak dari Buah Merah (*Pandanus conoideus* L) Influence of Nanoencapsulation Method on The Stability of Carotenoid Pigment and Shelf life, 37 (2017).
- [9] S. Honary, F. Zahir, Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-Drug Delivery Systems - A Review (Part 1), *Trop. J. Pharm. Res.* 12 (2013) 255-264–264. doi:10.4314/tjpr.v12i2.19.