

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hasil Penelitian Terdahulu

- a. Pundir dan Pranay (2010) menyatakan bahwa ekstrak etanol buah lada hitam memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri gram positif *S. Aureus* dengan daya hambat >10 mm.
- b. Singh *et al.*, 2013 menyatakan bahwa minyak atsiri lada putih memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *S. Aureus* dengan diameter zona hambat sebesar $27,4 \pm 0,32$ pada dosis 5 μ L dan sebesar $29,3 \pm 0,20$ pada dosis 10 μ L.

Persamaan dengan penelitian terdahulu terletak pada penggunaan minyak atsiri lada putih sebagai antibakteri terhadap *S. aureus* yang digunakan oleh Singh *et al.*, (2013), sedangkan perbedaannya adalah minyak atsiri lada putih diformulasikan menjadi sediaan mikroemulsi.

2.2. Landasan Teori

2.2.1 Lada Putih (*Piperis albi fructus*)

- a. Sistematika (Klasifikasi) tanaman lada putih

Sistematika klasifikasi lada putih menurut Sarpian, 2003 adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae (tumbuh-tumbuhan)
Divisi : Spermatophyta (tumbuhan berbiji)
Kelas : Angiospermae
Sub-kelas : Monocotyledonae
Ordo : Piperales
Famili : Piperaceae
Genus : Piper
Spesies : *Piper nigrum* L.

- b. Morfologi tanaman lada putih

Batang tanaman lada beruas-ruas seperti batang tanaman tebu atau tanaman akar-akaran. Pada umumnya, panjang ruas buku lada berkisar antara 4-7 cm. Ruas buku pada pangkal batang lebih pendek dibandingkan dengan ruas buku pada pertengahan

dan ujung batang. Ukuran batang juga tidak sama, rata-rata berdiameter 6-25 mm.

Tanaman lada memiliki akar tunggang yang mirip dengan akar serabut, berukuran kecil-kecil dan tidak panjang sebagaimana lazimnya akar tunggang. Menurut jenisnya, akar tanaman lada dibedakan menjadi dua macam, yaitu akar lekat (tumbuh di atas tanah) dan akar tanah (tumbuh di dalam tanah)

Tanaman lada memiliki dua jenis cabang, yaitu cabang orthotrop dan cabang plagiotrop. Dahan tanaman lada tumbuh vertikal, namun akan berubah menjadi horisontal setelah buah tua dan masak serta terkadang menggantung karena dipengaruhi oleh bobot buah yang tumbuh pada dahan tersebut.

Daun lada berbentuk bundar lebar atau lonjong seperti daun talas. Bagian pangkal daun berbentuk bulat dan semakin ke ujung semakin meruncing. Sedangkan, bunga lada termasuk bunga berumah satu karena bunga jantan dan bunga betina terdapat dalam satu pohon, terletak berdekatan pada satu malai bunga. Di samping itu, bunga lada merupakan bunga duduk karena tumbuh di atas malai dan tidak memiliki tangkai yang terpisah dan panjang.

Bakal buah terbentuk ±15 hari setelah penyerbukan, sedangkan buah terbentuk 60 hari kemudian. Pada satu malai (tangkai) biasanya terdapat antara 30-50 buah (Sarpian, 2003)

c. Kandungan kimia lada putih

Kandungan kimia dari buah lada adalah minyak atsiri mengandung felandren, dipenten, kariopilen, enthoksilin, alkaloida piperina, dan kavisina (Novitasari, 2014).

2.2.2 Minyak Atsiri

Minyak atsiri atau minyak eteris atau minyak terbang adalah minyak yang mudah menguap dan diperoleh dari tanaman penghasilnya. Minyak atsiri banyak digunakan dalam industri

sebagai bahan pewangi atau penyedap. Beberapa jenis minyak atsiri dapat digunakan sebagai bahan antiseptik (Slamet, dkk., 2013).

Minyak atsiri dari suatu tanaman tertentu secara umum mempunyai komposisi kimia tertentu yang pada prinsipnya memberikan aktivitas anti mikroba yang spesifik khususnya untuk bakteri *S. aureus* dan *E. coli*. Komposisi dari minyak atsiri sangat bervariasi, dan terdiri dari beberapa komponen yang sangat kompleks. Tetapi sebagian besar minyak atsiri terdapat dalam bentuk terpena (Rosyad, 2009).

2.2.3 Metode Ekstraksi

Pada metode ini, bahan tumbuhan direbus dalam air mendidih dalam satu wadah. Minyak atsiri akan dibawa oleh uap air yang kemudian didinginkan dengan mengalirkannya melalui pendingin. Hasil destilasi adalah minyak atsiri yang belum murni. Perlakuan ini sesuai untuk minyak atsiri yang tidak rusak (Guenther, 2006).

2.2.4 Penyulingan (Destilasi)

Penyulingan didefinisikan sebagai pemisahan komponen suatu campuran dari 2 jenis cairan / lebih berdasarkan perbedaan tekanan uap dari masing-masing zat.

Dalam minyak atsiri, dikenal 3 metode penyulingan yaitu :

a. Penyulingan dengan air (*Water Distillation*)

Pada metode ini bahan yang akan disuling mengalami kontak langsung dengan air mendidih. Bahan mengapung diatas air / terendam sempurna tergantung dari bobot jenis dan jumlah bahan. Jika disuling dengan metode uap langsung bahan akan merekat dan membentuk gumpalan besar sehingga uap tidak dapat terpenetrasi ke dalam bahan.

b. Penyulingan dengan air dan uap (*Water and Steam Distillation*)

Penyulingan ini bahan diletakkan diatas rak-rak saringan berlubang. Ketel suling diisi air tidak sampai penuh (dibawah saringan). Air dipanaskan dengan uap jenuh yang basah dan bertekanan rendah. Ciri khas metode uap air selalu dalam

keadaan basah, jenuh, dan tidak terlalu panas, bahan yang disuling hanya berhubungan dengan uap dan tidak dengan air panas.

c. Penyulingan dengan uap langsung (*Steam Disilation*)

Metode ini sama dengan penyulingan dengan uap dan air, bedanya air tidak tidak diisikan dalam ketel, uap yang digunakan adalah uap jenuh/ uap kelewat panas pada tekanan lebih dari atmosfer. Uap dialirkan melalui pipa uap melingkar yang berpori yang terletak dibawah bahan dan uap yang bergerak ke atas melalui bahan terletak diatas saringan.

2.2.5 Kulit

Kulit adalah organ tubuh yang terletak paling terluar dan membatasinya dari lingkungan hidup manusia (Wasitaatmadja, 2011). Kulit menutupi dan melindungi permukaan tubuh, serta bersambung dengan selaput lendir yang melapisi rongga-rongga dan lubang-lubang masuk. Kulit di dalamnya terdapat ujung syaraf peraba mempunyai banyak fungsi, antara lain membantu mengatur suhu dan mengendalikan hilangnya air dari tubuh dan mempunyai sedikit kemampuan ekskretori, sekretori, dan absorpsi (Evelyn, 2009).

Secara garis besar kulit tersusun atas tiga lapisan utama yaitu lapisan epidermis atau kutikel, lapisan dermis, dan lapisan subkutis (hipodermis) (Wasitaatmadja, 2011).

- a. Lapisan epidermis terdiri atas : Stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basale.
- b. Lapisan dermis adalah lapisan di bawah epidrmis yang jauh lebih tebal dibanding epidermis. Lapisan ini terdiri atas lapisan elastik dan fibrosa padat dengan elemen-elemen selular dan folikel rambut. Secara garis besar dibagi menjadi dua bagian,yaitu :
 1. *Pars papillare*, yaitu bagian yang menonjol ke epidermis,berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah.

2. *Pars retikulare* ,yaitu bagian di bawahnya yang menonjol ke arah subkutan,bagian ini terdiri atas serabut-serabut penunjang antara lain serabut kolagen,elastin,dan retikulin.
- c. Lapisan subkutis adalah kelanjutan dermis, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak didalamnya. Sel-sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti tersedak ke pinggir sitoplasma lemak yang bertambah. Sel-sel ini membentuk kelompok yang dipisahkan satu dengan yang lain oleh trabekula yang fibrosa. Lapisan sel-sel lemak disebut panikulus adiposa, berfungsi sebagai cadangan makanan. Di lapisan ini terdapat ujung-ujung syaraf tepi, pembuluh darah, dan getah bening. Tebal tipisnya jaringan lemak tidak sama bergantung pada lokalisasinya.

2.2.6 Jerawat

Jerawat adalah penyakit kulit akibat peradangan menahun dari folikel polisebasea yang ditandai dengan adanya erupsi komedo, papul, pustule, nodus dan kista. Adanya bahan comedogenik dalam beberapa kosmetik mungkin ada hubungannya dengan timbulnya jerawat tingkat ringan pada wanita umur 20-40 tahun. Jasad renik yang sering berperan dalam pembentukan jerawat adalah *Propionibacterium acne*, *Staphylococcus epidermis* atau *Pityrosporum ovale*, *S. aureus* dan *P. orbiculare*. Kadang-kadang akne menyebabkan rasa gatal yang mengganggu atau rasa sakit kecuali bila terjadi pustule atau nodus yang besar (Wasita atmadja,1997). Jika dibiarkan saja kebanyakan jerawat yang meradang bisa hilang berangsur-angsur pada usia awal dua puluh tahun pada pria, sedang pada wanita terjadi lebih lambat. Isi komedo adalah sebum yang kental dan padat. Isi kista biasanya pus darah. Isi papul adalah masa yang padat dan pustule berisi pus (Corwin, 2000). Klasifikasi bakteri *S. aureus* adalah sebagai berikut :

Domain : Bacteria

Kingdom : Eubacteria

Filum : Firmicutes
Kelas : Bacilli
Ordo : Bacillales
Famili : Staphylococcaceae
Genus : Staphylococcus
Spesies : *S. aureus*
Nama binomial : *Staphylococcus aureus*

2.2.7 Sediaan Mikroemulsi

A. Mikroemulsi

Konsep mikroemulsi diperkenalkan pertama kali pada tahun 1940 oleh Hoar dan Schulman. Mikroemulsi bersifat isotropik, sistem air, minyak, dan surfaktan yang stabil transparan (tembus cahaya) secara termodinamika, seringkali dikombinasikan dengan kosurfaktan, membentuk droplet yang ukurannya berkisar 20 – 200 nm. Sistem ini homogen, dapat dipreparasi dengan konsentrasi surfaktan dan perbandingan air-minyak beragam menghasilkan aliran dengan viskositas rendah.

Keunggulan mikroemulsi lainnya adalah mempunyai viskositas yang rendah dan preparasinya mudah (Flanagan dan Singh, 2006) serta menunjukkan kecepatan dan efisiensi dalam penetrasi ke dalam kulit. Hal tersebut menjanjikan untuk rute pengiriman transdermal dan dermal yang efisien (Kreilgaard, 2002; Rhee dkk., 2001; Kreilgaard dkk., 2000; Baboota Kohli, Dixit, Shakeel., 2007; Kamal dkk., 2007; Chen dkk., 2007). Beberapa mekanisme telah diusulkan untuk menjelaskan keuntungan dari mikroemulsi untuk rute pengiriman transdermal dan dermal. Pertama, termodinamika terhadap kulit meningkat karena sejumlah besar obat tergabung dalam formulasi. Kedua, peningkatan aktivitas termodinamika obat dapat mendukung partisi ke dalam kulit. Ketiga, sarana mikroemulsi dapat mengurangi penghalang difusi dari stratum korneum dan meningkatkan tingkat penetrasi obat melalui kulit dengan

bertindak sebagai peningkat permeasi sehingga memungkinkan sejumlah besar obat dapat berpenetrasi karena struktur dan formulasinya dibandingkan sediaan topikal lainnya (Zhu dan Gao, 2008 dan Shetye dkk, 2010).

Pada awalnya, minyak yang digunakan pada pembuatan mikroemulsi berupa hidrokarbon minyak mineral, terutama karena mudah membentuk mikroemulsi dan juga kemurnian sistem hidrokarbon (Flanagan dan Singh, 2006). Akan tetapi, minyak yang memiliki komposisi asam lemak jenuh dan asam lemak rantai sedang lebih banyak memiliki keuntungan tersendiri karena lebih stabil dan memerlukan jumlah surfaktan yang lebih sedikit untuk membentuk mikroemulsi (Yuwanti dkk, 2011).

Sistem mikroemulsi yang stabil membutuhkan surfaktan dengan nilai keseimbangan hidrofilik-lipofilik (Hydrophilic Lipophilic Balance) atau HLB yang tepat. HLB suatu surfaktan adalah skala empiris berdasarkan pada persentase relatif kelompok fungsional hidrofilik dan lipofilik dalam molekul surfaktan. Nilai HLB ini berkisar antara 1 sampai 20, dimana angka yang lebih rendah pada umumnya menunjukkan kelarutan dalam minyak (lipofilik) dan angka yang lebih tinggi menunjukkan kelarutan dalam air (hidrofilik) (Griffin, 1949)

Surfaktan HLB rendah memudahkan pelarutan komponen larut minyak, surfaktan HLB tinggi akan memudahkan pelarutan komponen larut air. Surfaktan HLB sedang mempunyai polaritas sedang diharapkan dapat berinteraksi dengan kedua surfaktan lainnya, tegangan antar muka menjadi lebih rendah dan memungkinkan pembentukan droplet baru dengan ukuran lebih kecil sehingga diperoleh mikroemulsi yang lebih stabil (Yuwanti dkk, 2011). Campuran penggunaan surfaktan hidrofobik dan hidrofilik dapat memperkecil tegangan antar muka dan ukuran droplet mikroemulsi sehingga memperbaiki stabilitas

mikroemulsi yang dihasilkan (Cho Kim, Bae, Mok, dan Park, 2008).

Mikroemulsi dibagi menjadi tiga jenis, yaitu mikroemulsi air dalam minyak (a/m), mikroemulsi minyak dalam air (m/a), dan mikroemulsi *bicontinuous*. Jenis mikroemulsi yang terbentuk bergantung pada komposisi pembentuknya. Mikroemulsi minyak dalam air terbentuk karena fraksi dari minyak rendah. Sedangkan mikroemulsi air dalam minyak terjadi ketika fraksi dari air rendah. Sistem mikroemulsi *bicontinuous* mungkin terjadi jika jumlah air dan minyak hampir sama (Lawrence, 2000).

Menurut Flanagan dan Singh (2006) maupun Patel et al. (2007), terdapat tiga teori tentang pembentukan mikroemulsi, yaitu : 1. Teori antar muka atau mixed film, 2. Teori kelarutan, dan 3. Teori termodinamik. Pada teori antar muka, lapisan antar muka dianggap sebagai sebuah lapisan yang mempunyai dua sisi berbeda, yaitu sisi air dan sisi minyak dari antar muka. Teori kelarutan menganggap mikroemulsi sebagai pembengkakan sistem miselar yang larut dalam air atau hidrokarbon membentuk sistem satu-fase. Sedangkan teori termodinamik mendasarkan pada energi bebas dalam pembentukan mikroemulsi yang terdiri dari energi bebas antar muka, energi dari interaksi di antara droplet, serta entropi. Mikroemulsi akan terbentuk jika energi bebas mempunyai nilai sangat rendah atau negatif. Penurunan energi bebas antar muka hingga mencapai nilai sangat rendah merupakan titik kritis dalam pembentukan mikroemulsi (Flanagan dan Singh, 2006).

Mikroemulsi yang stabil ditandai dengan dispersi globul yang seragam dalam fase *continue*. Namun dapat terjadi penyimpangan dari kondisi tersebut. Disamping itu suatu mikroemulsi mungkin sangat dipengaruhi oleh kontaminasi dan pertumbuhan mikroba serta perubahan fisika dan kimia lainnya.

Seperti emulsi, ketidakstabilan mikroemulsi bisa digolongkan sebagai berikut (Fauzy, 2012):

a. *Creaming*

Agregat dari bulatan fase dalam mempunyai kecenderungan yang lebih besar untuk naik ke permukaan mikroemulsi atau jauh ke dasar mikroemulsi tersebut daripada partikel-partikelnya sendiri (Fauzy, 2012).

b. Flokulasi

Flokulasi adalah agregasi globul menjadi kelompok besar (Fauzy, 2012).

c. *Coalescence (breaking, cracking)*

Coalescence merupakan penggabungan bulatan-bulatan fase dalam (*coalescence*) dan pemisahan fase tersebut menjadi suatu lapisan. Sedangkan pemisahan fase dalam dari mikroemulsi tersebut disebut “pecah” atau “retak” (*cracked*). Hal ini bersifat *irreversible* karena lapisan pelindung di sekitar bulatan-bulatan fase terdispersi tidak ada lagi (Djajadisastra, 2004).

B. Preformulasi mikroemulsi

1. Minyak atsiri lada putih

Pada formulasi ini, minyak atsiri lada putih digunakan sebagai zat aktif yang memiliki khasiat sebagai antibakteri.

a. **Surfaktan terpilih (Tween 20 / Tween 80)**

Tween 20 memiliki nama kimia polyoxyethylene 20 sorbitan monolaurat dengan rumus kimia $C_{58}H_{114}O_{26}$. Tween 20 memiliki nilai HLB sebesar sekitar 16,7 (Bouchemal et al., 2004; Singh et al., 2009). Tween 20 juga terbukti dapat memperbaiki disolusi dan absorpsi molekul obat lipofilik (Bandivadekar et al., 2013).

Tween 80 disebut juga sebagai polisorbitat 80 (polioksietilen 80 sorbitan monooleat). Tween 80 memiliki karakteristik cairan berminyak berwarna kuning

pada suhu 25°C dan suhu hangat, serta berasa pahit. Tween 80 larut dalam etanol dan air, tidak larut dalam minyak mineral dan minyak nabati. Tween 80 berfungsi sebagai pengemulsi, surfaktan nonionik, *solubilizing agent*, agen pensuspensi, dan agen pembasa.

Tween 80 stabil untuk elektrolit dan asam serta basa lemah, saponifikasi terjadi dengan asam dan basa kuat. Tween 80 higroskopis dan harus disimpan dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya, dingin, dan kering (Athiyah, 2015).

b. Kosurfaktan terpilih (PEG 400 / Propilen glikol)

PEG 400 berwujud cairan kental, jernih, tidak berwarna atau berwarna sedikit kuning. PEG 400 sedikit berbau serta berasa pahit dan sedikit membakar. PEG 400 memiliki berat molekul 380-420, titik leleh 6-8 °C, pH 4,0-7,0 (larutan 5% w/v), massa jenis 1,120 g/cm³ pada suhu 25 °C. PEG 400 larut dalam air, aseton, alkohol, benzena, gliserin, dan glikol. PEG 400 stabil secara kimia dalam udara dan dalam larutan. PEG 400 inkompatibel dengan beberapa agen pewarna. Aktivitas antibakteri dari antibiotik dikurangi dalam basis polietilen glikol (penisillin dan basitrasin). PEG 400 dapat bereaksi dengan golongan sulfonamida dan sorbitol (Athiyah, 2015).

Propilen glikol (PG) memiliki nama kimia 1,2-propanediol dengan struktur kimia C₃H₈O₂ memiliki nilai HLB sebesar 3,4. PG termasuk dalam kategori generally regarded as a relatively nontoxic material (Rowe *et al.*, 2009)

c. Aquadest

Pemerian : Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau

Kegunaan : Pelarut (DepKes RI, 2014)

C. Kontrol sifat fisik

a. Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan pengamatan visual terhadap bau, warna, dan bentuk mikroemulsi (Wilhelmina, 2011).

b. Pengukuran Derajat Keasaman

Pengukuran pH sediaan mikroemulsi minyak atsiri lada putih dilakukan menggunakan alat pH meter (Wilhelmina, 2011).

c. Uji Viskositas

Uji viskositas dilakukan dengan alat viskometer (Wilhelmina, 2011).

d. Uji Persen Transmittans

Transparansi formulasi mikroemulsi ditentukan dengan mengukur persentase transmittans menggunakan Spektrofotometer UV-Vis. Persentase transmittans sampel diukur pada panjang gelombang 680nm dengan basis formula yang memiliki kejernihan terbaik dijadikan sebagai blanko (Wilhelmina, 2011).

e. Penentuan Ukuran Partikel Mikroemulsi

Pengukuran ukuran partikel mikroemulsi diukur menggunakan Particle Size Analyzer (PSA) Beckman Coulter (Wilhelmina, 2011).

f. Uji Stabilitas Mikroemulsi

Sediaan mikroemulsi yang sudah jadi kemudian dilakukan rangkaian uji stabilitas selama 28 hari pada suhu ruangan yaitu 27 derajat celsius. Pengujian dilakukan pada hari ke 0, 1, 3, 7, 11, 21, dan 28 untuk melihat kestabilan dari mikroemulsi minyak atsiri lada putih (Wilhelmina, 2011).

D. Design Expert

Salah satu software yang dapat digunakan dalam penentuan formulasi secara optimal adalah *Design Expert*. *Design Expert* digunakan untuk optimasi produk atau proses dalam respon

utama yang diakibatkan oleh beberapa variable dan tujuannya adalah optimasi respon tersebut. *Design Expert* merupakan program yang populer untuk studi optimasi pada akhir-akhir ini. *Design Expert* menyediakan beberapa pilihan desain dengan fungsinya masing-masing, desain tersebut adalah sebagai berikut:

- a. *Factorial*, digunakan untuk mengidentifikasi faktor-faktor penting yang mempengaruhi proses atau produk. Kemudian dapat dilakukan perbaikan.
- b. *Respon Surface* (RSM), digunakan untuk pengaturan proses yang ideal sehingga akan dicapai kinerja yang optimal.
- c. Teknik desain Campuran (*Mixture*) digunakan untuk menentukan atau menemukan formulasi yang optimal.
- d. Gabungan desain (Combined) yaitu campuran variabel proses, digunakan untuk menggabungkan variabel proses, komponen campuran dan faktor kategori dalam satu desain.

Syarat dalam pemilihan *mixture* design antara lain :

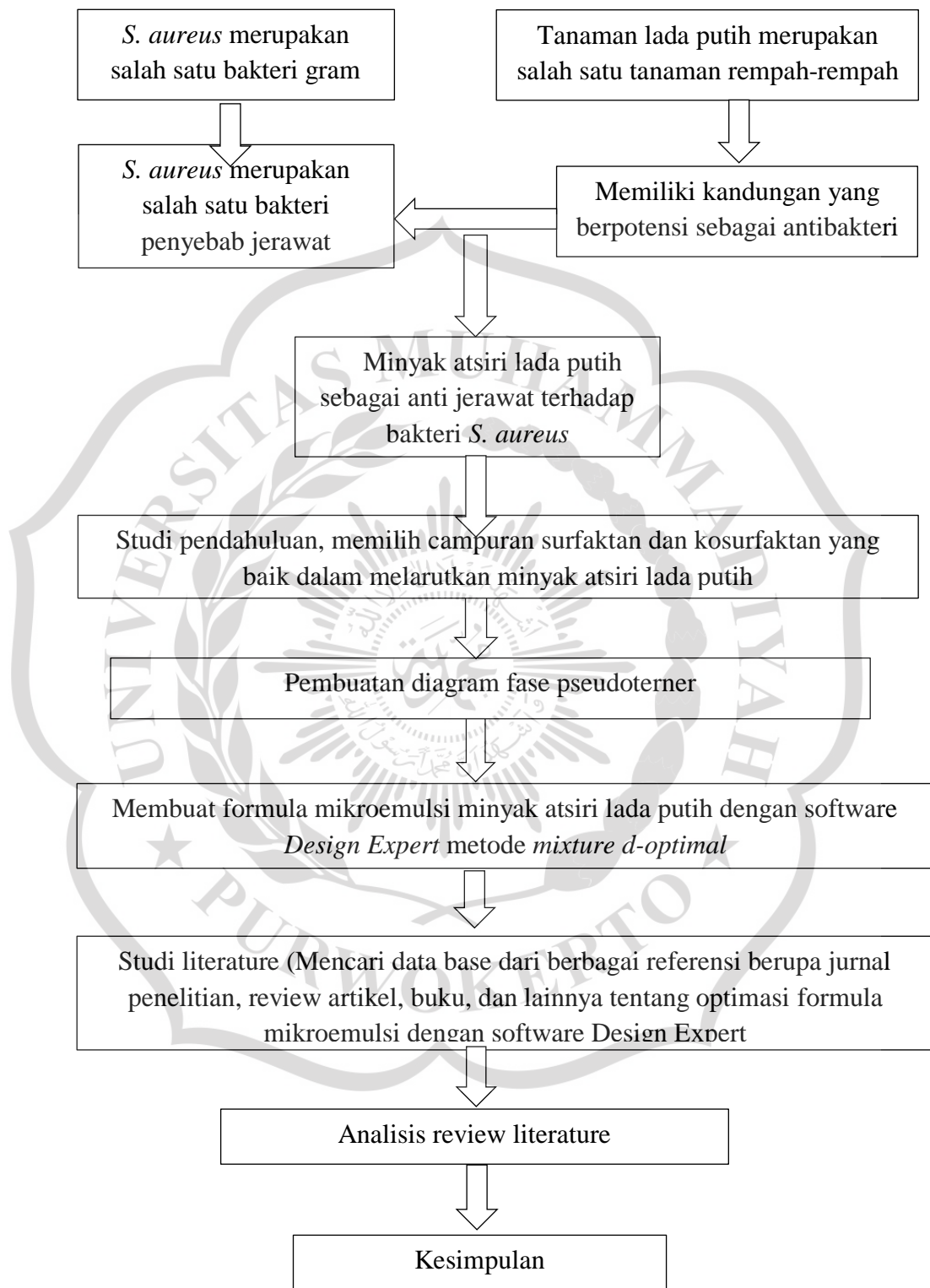
- a. Komponen menambah pada total tetap. Misalnya A merupakan 10% dari campuran, B 30%, dan C merupakan 60% sisanya. Jika persentase dari salah satu komponen meningkat, maka persentase satu atau lebih dari komponen lain harus dikurangi. Jika jumlah komponen tidak bergantung satu sama lain, maka dapat melakukan percobaan menggunakan response surface design daripada *mixture* design.
- b. Respon harus menjadi fungsi dari proporsi komponen. Misalnya rasa cookies tergantung pada proporsi relative dari bahan, bukan pada jumlah total cookies. Jika jawaban tidak berhubungan dengan proporsi bahan, maka harus menggunakan Response Surface design (Handayani,2016).

Kelebihan yang dimiliki program *Design Expert* metode *mixture d-optimal* dari program optimasi lainnya yaitu dapat secara otomatis menampilkan jumlah formulasi yang sesuai

dengan batasan-batasan yang telah ditentukan. *Design Expert* metode *mixture d-optimal* juga memiliki ketelitian yang tinggi secara numeric hingga mencapai 0,001, penentuan formulasi optimal berdasarkan respon yang diinginkan sesuai dengan standar produk yang ada membantu pemakai membuat formulasi yang dapat diterima masyarakat dan sesuai standar. *Design Expert* metode *mixture d-optimal* menyediakan fitur lengkap seperti ANOVA yang sangat berguna bagi peneliti. Selain fitur ANOVA *Design Expert* metode *mixture d-optimal* menyediakan summary atau rangkuman dari data yang telah didapat lengkap dengan standar deviasi, nilai minimum, maximum, dan mean. *Design Expert* menyediakan fitur solution, di mana fitur ini bertujuan memberikan informasi tentang formulasi yang terpilih. Formulasi optimal yang terpilih memiliki derajat ketepatan atau desirability. Semakin mendekati nilai satu maka semakin tinggi nilai ketepatan optimasi (Nugroho, 2012).

2.3. Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian dapat dilihat pada gambar 2.1



Gambar 2.1 Kerangka Konsep

2.4. Hipotesis

- a. Minyak atsiri lada putih dapat diformulasikan menjadi sediaan mikroemulsi.
- b. Formula yang memungkinkan untuk menghantarkan minyak atsiri lada putih menjadi sediaan mikroemulsi merupakan formula dengan komposisi tween 20, PG, dan aquadest pada formula optimum sehingga menghasilkan sifat fisik dan stabilitas fisik yang baik selama penyimpanan.
- c. Desain eksperimen dan teknik optimasi formula yang paling sesuai dan dapat diterapkan secara praktis menggunakan teknik *Design Expert metode d-optimal*.

