

PENGARUH VARIASI KOMBINASI KONSENTRASI SURFAKTAN NON IONIK (SPAN 60 DAN PEG-40 HCO) TERHADAP STABILITAS FISIK MIKROEMULSI KOENZYM Q10

Effect Of Combination Variation Of Non Ionic Surfactant Concentration (Span 60 And Peg-40 Hco) On The Physical Stability Of Koenzym Q10 Microemulsion

Silvi Ayu Wulansari^{1*}

Umarudin²

¹Akademi Farmasi Surabaya, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

²Akademi Farmasi Surabaya, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

*email: silviayu25@gmail.com

Abstrak

Koenzim Q10 merupakan senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan dengan berat molekul yang cukup besar 863,36 g/mol serta memiliki sifat lipofilik. Hal ini yang membuat koenzim Q10 perlu diformulasikan untuk memperbaiki kelarutan bahan dan sistem penghantaran di dalam kulit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi kombinasi konsentrasi surfaktan non ionik (span 60 dan PEG-40 HCO) terhadap stabilitas fisik mikroemulsi koenzim Q10. Pada penelitian ini Koenzim Q10 diformulasikan dalam sediaan mikroemulsi tipe minyak dalam air. Minyak yang digunakan sebagai fase minyak adalah *rice bran oil* dengan kombinasi surfaktan span 60 dan PEG-40 HCO dan ethanol 96 % sebagai kosurfaktan. mikroemulsi dibuat dalam 4 formula mikroemulsi yaitu F1, F2, F3 dan F4, Setiap formula dilakukan 3 replikasi. sediaan mikroemulsi dievaluasi setelah 24 jam setelah sediaan selesai dibuat, pengamatan yang dilakukan meliputi organoleptis (bentuk, warna dan fase yang terbentuk), pH, viskositas, ukuran droplet, zeta potensial dan *polydispersity index* pada sebelum dan sesudah uji sentrifugasi dengan 10.000 rpm selama 30 menit. Data penelitian diolah secara statistik dengan menggunakan analisis *kruskal-Wallis* dan uji lanjutan *Mann-Whitney*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi surfaktan berpengaruh terhadap karakteristik fisik (viskositas, ukuran droplet, zeta potensial dan *polydispersity index*) dengan hasil beda signifikan ($p < 0,05$) sedangkan konsentrasi surfaktan tidak berpengaruh nyata terhadap pH ($p > 0,05$).

Kata Kunci:

Mikroemulsi
Surfaktan
Koenzim Q10
Rice Brand Oil
Span 60

Keywords:

Microemulsion
Surfactan
Coenzyme
Rice Brand Oil
Span 60

Abstract

Coenzyme Q10 is a compound that functions as an antioxidant with a large molecular weight of 863.36 g / mol and has lipophilic properties. This makes coenzyme Q10 need to be formulated to improve the solubility of the material and the delivery system in the skin. This study aims to determine the effect of various combinations of non-ionic surfactant concentrations (span 60 and PEG-40 HCO) on the physical stability of microemulsions. In this study Coenzyme Q10 was formulated in oil-type microemulsion preparations in water. The oil used as the oil phase is rice bran oil with a combination of surfactant span 60 and PEG-40 HCO and 96% ethanol as a cosurfactant. microemulsion was made in 4 microemulsion formulas namely F1, F2, F3 and F4, each formula was made 3 replications. Microemulsion preparations were evaluated after 24 hours after the preparations were made, observations made included organoleptic (shape, color and phase formed), pH, viscosity, droplet size, zeta potential and polydispersity index before and after centrifugation test with 10,000 rpm for 30 minutes . The research data were processed statistically using the Kruskal-Wallis analysis and Mann-Whitney follow-up tests. The results showed that the surfactant concentration affected physical characteristics (viscosity, droplet size, zeta potential and polydispersity index) with a significantly different result ($p < 0.05$) but the surfactant concentration did not affect the pH with the results not significantly different ($p > 0, 05$).



© year The Authors. Published by Institute for Research and Community Services Universitas Muhammadiyah Palangkaraya. This is Open Access article under the CC-BY-SA License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>). DOI: <https://doi.org/10.33084/jsm.vxix.xxx>.

PENDAHULUAN

Koenzim Q10 merupakan senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan dengan berat molekul yang cukup

besar 863,36 g/mol serta memiliki sifat lipofilik. Koenzym Q10 dapat menangkal kerusakan akibat radikal bebas dan memberikan perlindungan yang signifikan terhadap kerusakan membrane sel akibat

UVA. Fungsi koenzym Q10 dapat membantu dalam mencegah kerusakan kolagen dan membantu proses produksi elastin untuk menghindari terjadinya keriput (Korkmaz *et al.*, 2013). Selain itu, penggunaan koenzym Q10 secara berkala mampu mengurangi garis halus pada kulit atau dapat berfungsi sebagai *antiaging* Q10 (Ramos-e-silva, *et al.*, 2013). Namun pemanfaatan koenzym Q10 belum banyak di Indonesia, salah satu yang dapat menyebabkan adalah Koenzym Q10 memiliki beberapa kekurangan untuk diformulasi dalam bentuk sediaan topikal, seperti kelarutan dalam air yang rendah (0,193 µg/ml), berat molekul yang besar (863,36 g/mol), dan memiliki sifat lipofilisitas yang tinggi yang membuat penetrasi Koenzym Q10 dikulit rendah (Lucangioli & Tripodi, 2012). Menurut hasil penelitian Korkmaz *et al.*, 2013 bahwa Koenzym Q10 membutuhkan formulasi yang tepat sehingga menghasilkan produk dengan bioavailabilitas baik, efektif, dan dapat berpenetrasi ke dalam lapisan kulit yang dituju. Salah satu cara untuk meningkatkan penetrasi koenzym Q10 kedalam kulit adalah membuat dalam sistem penghantaran nanoemulsi (Bhatt & Madhav, 2011). Kajian penelitian untuk sistem penghantaran sebagai pembawa yang efektif dari koenzim Q10 dilakukan untuk mendapatkan produk dengan bioavailabilitas baik, efektif, dan dapat meningkatkan daya penetrasi ke dalam lapisan kulit (Shoviantari *et al.*, 2017). Oleh karena itu perlu adanya penelitian formulasi mikroemulsi koenzym Q10.

Mikroemulsi merupakan salah satu bagian dari nanoteknologi yang banyak dikembangkan pada *nanomedicine* dan *nanodermatology* yang dapat meningkatkan kelarutan dan kinerja bahan obat baik sukar larut dalam air ataupun sebaliknya (Singh *et al.*, 2016). Mikroemulsi juga dapat memperbaiki penghantaran obat, karena dapat meningkatkan kelarutan dari obat yang sukar larut dalam air, hal ini dikarenakan ukuran partikel yang lebih kecil jika dibandingkan dengan emulsi konvensional (Erawati dkk, 2016). Mikroemulsi memiliki sifat yang stabil secara termodinamika dan transparan, serta merupakan

dispersi dari minyak dan air yang distabilkan oleh lapis tipis (film) molekul ampifilik (surfaktan dan kosurfaktan) (Talegaonkar *et al.*, 2008). Secara umum mikroemulsi tersusun dari fase air, fase minyak, kosurfaktan dan surfaktan (Dizaj, 2013). Pemilihan fase minyak sangat mempengaruhi terhadap stabilitas nanoemulsi yang dihasilkan, dimana minyak yang mempunyai rantai pendek sampai sedang lebih stabil bila dibandingkan dengan rantai panjang (Khor *et al.*, 2014). Hal ini dikarenakan minyak yang memiliki rantai pendek sampai sedang lebih mudah dalam proses pemutusan rantai dan menghasilkan droplet lebih kecil sehingga dapat menghasilkan sediaan yang lebih jernih bila dibandingkan dengan minyak yang memiliki rantai panjang. Pemilihan minyak pada penelitian ini dengan menggunakan *rice bran oil*.

Rice bran oil merupakan minyak yang memiliki rantai sedang sehingga memungkinkan menghasilkan sediaan mikroemulsi yang stabil (Wulansari *et al.*, 2019). Selain pemilihan minyak yang digunakan, pemilihan surfaktan yang digunakan juga mempengaruhi stabilitas sediaan mikroemulsi (Saifullah. *et al.*, 2016). Surfaktan yang biasa digunakan merupakan golongan nonionik dikarenakan surfaktan nonionik memiliki sedikit sifat mengiritasi pada penggunaan topikal (Kakoty dan Gogoi, 2018). Pada penelitian ini dilakukan pembuatan mikroemulsi tipe air dalam minyak (*water in oil*) menggunakan minyak *rice bran oil* dengan variasi konsentrasi surfaktan non ionik sapan 60 dan PEG-40 HCO dan etanol 96 sebagai kosurfaktan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi surfaktan non ionik sapan 80 dan PEG-40 HCO terhadap karakteristik fisik mikroemulsi (organoleptis, pH, persen transmitan, ukuran droplet, zeta potensial dan polysidpersity index) dan stabilitas fisik mikroemulsi.

METODOLOGI

Metode penelitian ini dengan desain *true experimental* dengan jenis rancangan acak lengkap. Penelitian ini

dilakukan di laboratorium teknologi farmasi Akademi Farmasi Surabaya. Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Koenzim Q10 (Chemco), Span 60 (Rochem), PEG-40 Hydrogenated castor oil (Rochem), Etanol 96% (Merck), Rice Bran Oil (Rochem), Asam Asetat Glisial (Merck), Sodium Asetat (Merck). Sedangkan alat yang digunakan pada penelitian ini berupa Timbangan analitik (ACIS AD-300i), pH meter, Gelas ukur (Pyrex), Beaker glass (Pyrex), Erlenmayer (Pyrex), Hotplate magnetic stirrer (SCIOLOGEX MS-H280-Pro), Spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10S UV-Vis), Kaca arloji, Cawan porselen, Pipet tetes, Partikel Size Analyzer. Berikut prosedur kerja pada penelitian ini adalah:

1. Pembuatan Mikroemulsi

Pembuatan mikroemulsi dengan cara minyak dedak (*Rice bran oil*) dan Koenzim Q10 dimasukkan kedalam *beaker glass* aduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm suhu 50°C selama 10 menit, tambahkan ethanol 96 % aduk dengan kecepatan 500 rpm suhu 50°C selama 5 menit, kemudian tambahkan PEG-40 *Hydrogenated castor oil* dan Span 60 aduk dengan kecepatan 700 rpm suhu 50°C selama 10 menit sampai campuran homogen (campuran 1). Masukkan dapar asetat pH 4,2 ± 0,2 kedalam *beaker glass* Campuran 1 di *stirrer* dengan kecepatan 700 rpm suhu 50°C selama 10 menit sampai homogen. Jika campuran telah homogen suhu dimatikan dengan tetap diaduk kecepatan 700 rpm selama 10 menit. Berikut formula sediaan mikroemulsi Q10 yang terlihat dibawah ini.

Tabel 1. Formula Sediaan Mikroemulsi Q10

Bahan	Fungsi	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
Q10	Bahan Aktif	0,3	0,3	0,3
Rice Brand Oil	Fase Minyak	3,5	3,5	3,5
PEG-40 HCO	Surfaktan	16	18	20
Span 60	Surfaktan	34	36	38
Ethonal 96 %	Kosurfaktan	3	3	3
Dapar Acetat pH 4,2 ± 0,2	Fase Air	Ad 100		

2. Uji Stabilitas Mikroemulsi

Uji stabilitas dipercepat dilakukan dengan menggunakan metode sentrifugasi. Pada pengujian sentrifugasi kecepatan yang digunakan adalah 10.000 rpm selama 30 menit yang ekuivalen dengan efek gravitasi selama satu tahun. Setelah disentrifugasi dilakukan pengamatan karakteristik fisik mikroemulsi yang meliputi:

a. Uji Organoleptis

Pengujian dilakukan secara visual, mengamati bentuk, warna, dan fase yang terbentuk dari sediaan nanoemulsi.

b. Uji pH

Pengujian pH dilakukan dengan menggunakan pH meter Laqua Horiba Scientific yang telah dikalibrasi terlebih dahulu menggunakan dapar pH 4,00 dan 7,00 sebelum digunakan untuk mengukur mikroemulsi.

c. Uji Persen Transmittan

Pengujian persen transmittan dilakukan dengan spektrofotometer Uv-Vis.

d. Uji Ukuran Droplet, Zeta Potensial dan Polidispersity index

Pengujian ukuran droplet, zeta potensial dan polidispersity index mikroemulsi dilakukan dengan menggunakan alat Partikel Size Analyzer. 2 ml Sampel mikroemulsi dimasukkan dalam tabung reaksi kemudian diencerkan menggunakan aqua bidestilata sampai 10 ml, setelah itu di fortex terlebih dahulu selama 2 menit sebelum diamati. Data yang diamati menggunakan alata adalah diameter droplet rata-rata, zeta potensial dan *Polydispersity index* (PI).

Analisis data yang digunakan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi surfaktan nonionik terhadap stabilitas fisik mikroemulsi menggunakan analisis kruskal-Wallis dengan uji lanjutan Mann-Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

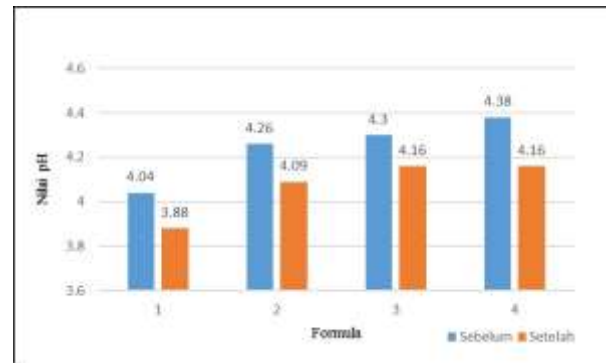
Pengembangan sediaan farmasi dengan koenzym Q10 diformulasikan menjadi mikroemulsi untuk meningkatkan kelarutan bahan koenzym Q10 yang sukar larut dalam air (Bank et al, 2011) Pembuatan mikroemulsi dengan bahan aktif 0,3 % koenzym Q10 menggunakan rice bran oil sebagai fase minyak untuk melarutkan koenzym Q10. Pada penelitian ini dilakukan variasi kombinasi konsentrasi surfaktan untuk menentukan formula mikroemulsi yang paling stabil pada uji stabilitas dipercepat, karena pemilihan jenis dan konsentrasi dari surfaktan, kosurfaktan, dan minyak sangat menentukan stabilitas dari mikroemulsi (Date and Nagarsenker, 2008). Uji stabilitas dipercepat mikroemulsi dilakukan dengan menggunakan metode sentrifugasi dengan kecepatan 10.000 rpm selama 30 menit. Uji organoleptis meliputi bentuk, warna dan fase yang terbentuk dilakukan pada masing – masing formula sebelum dan setelah diuji stabilitas dipercepat menggunakan metode sentrifugasi. Berikut hasil uji organoleptis yang terlihat pada Tabel dibawah ini.

Tabel 2. Hasil Uji Organoleptis

Pada Tabel diatas bahwa pengujian organoleptis sebelum disentrifugasi formula F1 dan F2 memiliki organoleptis yang sama yaitu cairan berwarna kuning muda pucat, keruh, opak dan 1 fase. Pada formula F3 dan F4 memiliki organoleptis kuning muda pucat, jernih, transparent 1 fase. Namun sesudah disentrifugasi hanya formula F2 dan F3 saja yang tidak mengalami terjadi perubahan pemisahan fase. Beriku hasil uji pH yang terlihat dibawah ini.

Tabel 3. Hasil Uji pH
pH (Rata – rata)

Formula	Replikasi	Sebelum Sentrifugasi	Setelah Sentrifugasi
F1	1,2,3	4,04	3,88
F2	1,2,3	4,26	4,09
F3	1,2,3	4,30	4,16
F4	1,2,3	4,38	4,16



Gambar 1. Histogram rerata pH mikroemulsi pada formula F1, F2,F3,dan F4 data merupakan rerata 3 kali replikasi

Pada uji pH dilakukan pada masing – masing formula sebelum dan setelah diuji stabilitas dipercepat menggunakan metode sentrifugasi dapat dilihat pada tabel 3. Hasil pengukuran pH mikroemulsi formula F1 saat awal terbentuk memiliki rerata pH 4,04 dan sesudah sentrifugasi memiliki rerata pH sebesar3,88. Formula F2 saat awal terbentuk memiliki rerata pH 4,26 dan sesudah sentrifugasi memiliki rerata pH 4,09. Formula F3 saat awal terbentuk memiliki rerata pH 4,30 dan sesudah sentrifugasi memiliki rerata pH 4,16. Formula F4 saat awal terbentuk memiliki rerata pH 4,38 dan sesudah sentrifugasi memiliki rerata pH 4,16, dari

Pengamatan Visual

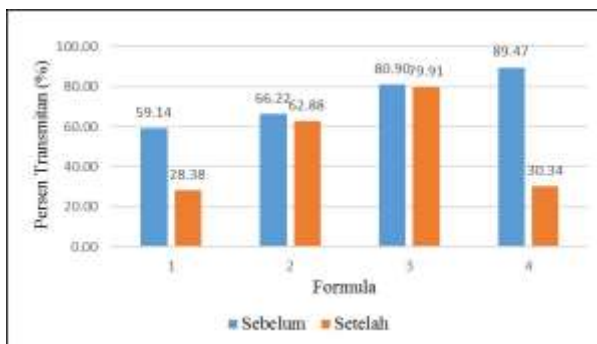
Formula	Replikasi	Sebelum Sentrifugasi	Setelah Sentrifugasi
F1	1,2,3	Kuning muda pucat, keruh, opak, 1 fase	Kuning muda pucat, keruh, opak, 2 fase
F2	1,2,3	Kuning muda pucat, keruh, opak, 1 fase	Kuning muda pucat, keruh, opak, 1 fase
F3	1,2,3	Kuning muda pucat, jernih, transparant, 1 fase	Kuning muda pucat, jernih, transparant, 1 fase
F4	1,2,3	Kuning muda pucat, jernih, transparant, 1 fase	Kuning muda pucat,keruh, opak, 2 fase

semua formula (F1-F4) mengalami penurunan pH namun hasil masih masuk dalam spesifikasi pH sediaan kulit (pH 4-8) (Danimayostu dkk., 2017). Hasil nilai pH berdasarkan uji statistik $0,022 \leq 0,05$ (beda signifikan) kruskal-wallis dan hasil sentrifugasi terhadap nilai pH Hasil statistik $0,034 \leq 0,05$ (beda signifikan) Wilcoxon.

Berikut hasil uji persen tranmitan yang terlihat dibawah ini.

Tabel 4. Hasil Uji Persen Tranmitan

Formula	Replikasi	Persen Transmittan (% Rata – rata)	
		Sebelum Sentrifugasi	Setelah Sentrifugasi
F1	1,2,3	59,14	28,38
F2	1,2,3	66,22	62,88
F3	1,2,3	80,90	79,91
F4	1,2,3	89,47	30,34



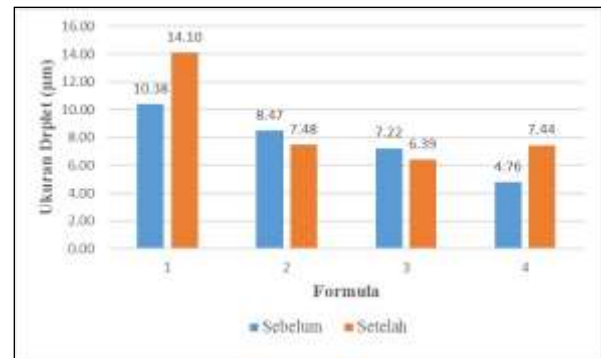
Gambar 2. Histogram rerata Persen Tranmitan mikroemulsi pada formula F1, F2,F3,dan F4 data merupakan rerata 3 kali replikasi

Pada pengujian persen transmittan dilakukan pada masing – masing formula sebelum dan setelah diuji stabilitas dipercepat menggunakan metode sentrifugasi dengan menggunakan 3 replikasi, data dapat dilihat pada tabel 4. Hasil keempat formula (F1-F4) mengalami penurunan nilai persen transmittan. Dimana penurunan nilai mengindikasikan sediaan mengalami penurunan kejernihan setelah proses sentrifugasi. Pengaruh formula terhadap persen transmittan Hasil statistik $0,000 \leq 0,05$ (beda signifikan) anova oneway. Pengaruh sentrifugasi terhadap persen transmittan Hasil statistik $0,008 \leq 0,05$ (beda signifikan) t-paired .Berikut hasil uji ukuran droplet yangn terlihat dibawah ini.

Tabel 5. Hasil Uji Ukuran droplet Ukuran Droplet (Rata – rata) (μm)

Formula	Replikasi	Sebelum Sentrifugasi	Setelah Sentrifugasi
F1	1,2,3	10,38	14,10
F2	1,2,3	8,47	7,47

F3	1,2,3	7,22	6,39
F4	1,2,3	4,76	7,44

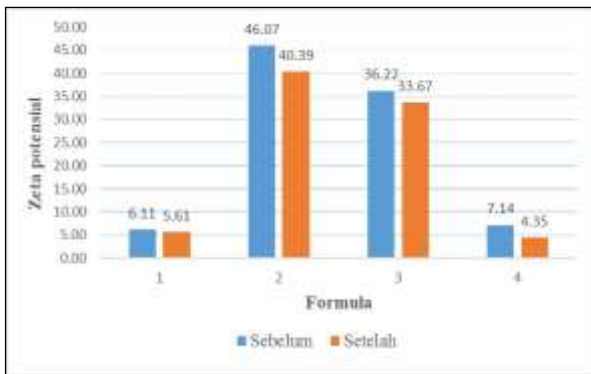


Gambar 3. Histogram rerata Ukuran droplet mikroemulsi pada formula F1, F2,F3,dan F4 data merupakan rerata 3 kali replikasi

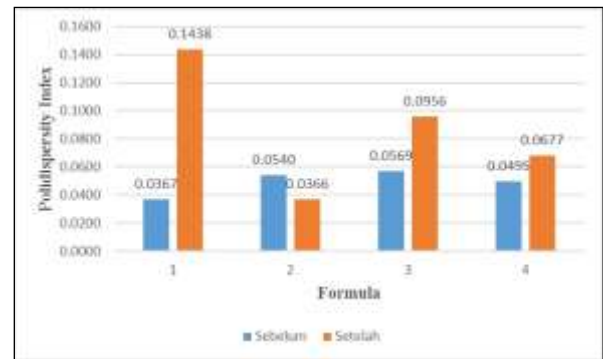
Pengujian ukuran droplet dapat digunakan sebagai salah satu cara untuk mengetahui pemilihan surfaktan serta kombinasi dari surfaktan yang digunakan sudah sesuai untuk menghasilkan sediaan sesuai spesifikasi (Wulansari et al., 2019). Pengujian dilakukan pada masing – masing formula sebelum dan setelah diuji stabilitas dipercepat menggunakan metode sentrifugasi hasil dapat dilihat pada tabel 5. Hasil pengujian Ukuran Droplet mikroemulsi formula F1-F4 sebelum sentrifugasi memiliki rentang nilai (4,76-10,38) dan sesudah sentrifugasi (6,39-14,10). Dari hasil diatas dapat diketahui ukuran droplet sesuai spesifikasi mikroemulsi yang memiliki ukuran retang antara 10-100 nm (Guan, et al., 2016). Pengaruh formula terhadap ukuran droplet Hasil statistik $0,000 \leq 0,05$ (beda signifikan) anova oneway. Pengaruh sentrifugasi terhadap ukuran droplet Hasil statistik $0,158 \geq 0,05$ (tidak beda signifikan). wilcoxon

Tabel 6. Hasil Uji Zeta Potensial Zeta Potensial (Rata – rata)

Formula	Replikasi	Sebelum Sentrifugasi	Setelah Sentrifugasi
F1	1,2,3	(-) 6,11	(-) 5,61
F2	1,2,3	(-) 46,07	(-) 40,39
F3	1,2,3	(-) 36,22	(-) 33,67
F4	1,2,3	(-) 7,14	(-) 4,35



Gambar 4. Histogram rerata Zeta Potensial mikroemulsi pada formula F1, F2,F3,dan F4 data merupakan rerata 3 kali replikasi



Gambar 5. Histogram rerata Polidispersity Index mikroemulsi pada formula F1, F2,F3,dan F4 data merupakan rerata 3 kali replikasi

Nilai zeta potensial jika lebih besar dari $| +25 \text{ mV} |$ atau $| -25 \text{ mV} |$ menunjukkan stabilitas sistem dari sistem sediaan mikroemulsi, jika zeta potensial rendah akan mendekati titik kritis flokulasinya dan menyebabkan fase yang terbentuk akan mudah mengalami perubahan menjadi 2 fase / pecah (Haidar, et al., 2017). Hasil pengujian zeta potensial mikroemulsi dapat dilihat pada tabel 6. Formula F1-F4 sebelum sentrifugasi memiliki rentang nilai $| -6,11$ sampai $-46,07 \text{ mV} |$ dan sesudah sentrifugasi $| -4,35$ sampai $-40,39 \text{ mV} |$. Semua hasil pengujian zeta potensial menunjukkan angka negatif (-), hal ini mengindikasikan bahwa mayoritas muatan permukaan droplet adalah anionik sehingga mengakibatkan penurunan muatan permukaan droplet menjadi negatif (Chuacharoen et al., 2019). Dari hasil diatas dapat diketahui F2 dan F3 memiliki nilai zeta potensial sesuai spesifikasi sediaan mikroemulsi yang baik, lebih besar dari $| -25 \text{ mV} |$ (Haidar, et al., 2017). Pengaruh formula terhadap zeta potensial Hasil statistik $0,016 \leq 0,05$ (beda signifikan) kruskal-wallis. Pengaruh sentrifugasi terhadap zeta potensial Hasil statistik $0,015 \leq 0,05$ (beda signifikan). Wilcoxon.

Tabel 7. Hasil Uji Polidispersity Index Polidispersity Index (Rata – rata)

Formula	Replikasi	Sebelum Sentrifugasi	Setelah Sentrifugasi
F1	1,2,3	0,0367	0,1438
F2	1,2,3	0,0540	0,0366
F3	1,2,3	0,0569	0,0956
F4	1,2,3	0,0495	0,0677

Kriteria sediaan mikroemulsi yang baik adalah sediaan yang terbentuk 1 fase / monodisperse (Saifullah, et,al., 2016). Hasil pengujian Polidispersity Index (PI) dari keenam formula dapat dilihat pada tabel 7 diperoleh rentang nilai PI (0,0367-0,569) dan sesudah sentrifugasi (0,1438-0,0956).Dimana formula F2,F3,F4 memiliki nilai $PI \leq 0,1$, hal ini mengindikasikan bahwa sampel merupakan monodisperse / 1 fase. Sedangkan F1 memiliki nilai $PI \geq 0,1$. Nilai PI yang lebih dekat ke 1 menunjukkan adanya berbagai ukuran droplet dalam sediaan yang mengindikasikan bahwa sampel bukan monodisperse (Tang, et al., 2012)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa konsentrasi surfaktan berpengaruh terhadap karakteristik fisik (viskositas, ukuran droplet, zeta potensial dan polydispersity index) dengan hasil beda signifikan ($p < 0,05$) namun konsentrasi surfaktan tidak berpengaruh terhadap pH dengan hasil tidak berbeda nyata ($p > 0,05$).

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih ditujukan pada Akademi Farmasi Surabaya yang telah memberikan dukungan pendanaan dalam skema penelitian internal.

REFERENSI

1. E. Korkmaz, E. Gokche, Ozer, 2013. "Development and Evaluation of Coenzym Q10 Loaded Solid Lipid Nanoparticle Hydrogel for Enhanced Dermal Delivery", *Acta Pharm*, 63, 517-529.
2. S. Lucangioli, V. Tripodi, 2012. "The Importance Of The Formulation In The Effectiveness Of Coenzyme Q10 Supplementation In Mitochondrial Disease Therapy", *Der Pharmacia Sinica*, 3(4), 406-407.
3. P. Bhat and S. Madhav, 2011. "A detailed review on nanoemulsion drug delivery system", *international Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(9), 2292- 2298.
4. F. Shoviantari, E. Triatiana and S. Widji, 2007. "Skin Penetration of Coenzym Q10 in Nanostructure Lipid Carriers Using Olive Oil and Cetyl Palmitate", *International Journal of Pharmaceutical and clinical Research*, 9(2), 142-145.
5. Singh, Thakur Gurjeet, and Sharma, Neha, 2016. Nanobiomaterials in cosmetics: current status and future prospects Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics, in *Applications of Nanobiomaterials*, 149-174.
6. S.M. Dizaj, 2013. "Preparation and study of vitamin A palmitate microemulsion drug delivery system and investigation of co-surfactant effect". *Journal Of Nanostructure in Chemistry*, 3, 59.
7. Y.P. Khor, S.P. Koh and K. Long, 2014. "A Comparative Study of the hysicochemical Properties of a Virgin Coconut Oil Emulsion and Commercial Food Supplement Emulsions", *Journal Molecules*, 19, 9187-9202.
8. Wulansari, S.A, R.Sumiyani and N.L.D. Aryani, 2019. Pengaruh Konsentrasi Surfaktan Terhadap Karakteristik Fisik Nanoemulsi Dan Nanoemulsi Gel Koenzim Q10. *Jurnal Kimia Riset*, Volume 4 No. 2.
9. M. Saifullah, A. Ahsan, M.R.I. Shishir, 2016. Production, stability and application of micro- and nanoemulsion in food production and the food processing industry, *In Emulsions; Academic, Press: Cambridge, MA, USA*, 405-442.
10. M. Kakoty, S.B. Gogoi, 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.
11. Guan, Y J.Wu and Q.Zhong, 2016. Eugenol improves physical and chemical stabilities of nanoemulsions loaded with β - carotene, *Food Chem*, 194, 787- 796.
12. Haidar, I, I.H. Harding, I.C. Bowater, D.S. Eldridge and W.N. Charman, 2017. "The role of lecithin degradation on the pH dependent stability of halofantrine encapsulated fat nano-emulsions", *Int. J. Pharm.*, 528, 524-535.
13. Chuacharoen, T, P. Sehanat and M.S. Cristina, 2019. "Effect of surfactant concentrations on physicochemical properties and functionality of curcumin nanoemulsions under conditions relevant to commercial utilization", *Journal Molecules*, 24, 2744.
14. Tang, S.Y, S. Manickam, T.k. Wei and B. Nashiru, 2012. "Formulation development and optimization of a novel Cremophore EL-based nanoemulsion using ultrasound cavitation", *Ultrason, Sonochem*, 19, 330-345.