

# Formulasi dan Evaluasi Mikroemulsi Minyak dalam Air Betametason 17-Valerat

\*Jessie Sofia Pamudji, Sasanti Tarini Darijanto, Selvy Rosa

Kelompok Keilmuan Farmasetika, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung,  
Jalan Ganesha 10 Bandung 40132

## Abstrak

Betametason 17-valerat merupakan kortikosteroid topikal dengan efek anti-inflamasi yang banyak digunakan dalam pengobatan dermatitis. Senyawa ini memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan mudah terurai menjadi betametason 21-valerat dalam suasana asam atau pun basa. Salah satu alternatif untuk meningkatkan stabilitas obat yang mudah terurai adalah membuatnya dalam bentuk mikroemulsi. Penelitian ini bertujuan untuk membuat formulasi mikroemulsi minyak dalam air yang mengandung betametason 17-valerat. Evaluasi mikroemulsi meliputi organoleptik, pH, viskositas, penentuan ukuran globul, uji stabilitas fisik menggunakan sentrifugasi dan metode freeze-thaw, dan penentuan kadar zat aktif yang disimpan pada suhu 40°C dan kelembaban 75%. Formula mikroemulsi M/A yang stabil dihasilkan dari komposisi yang terdiri dari air, isopropil miristat, Tween 80, etanol, dan propilen glikol, PEG 6000 dengan perbandingan 33 : 10 : 36 : 9 : 10 : 2. Mikroemulsi yang dihasilkan berwarna kuning jernih, dengan viskositas sediaan adalah 1193,52 ± 23,42 cPs dan pH adalah 3-4. Tidak ada perubahan yang signifikan dari warna, bau, viskositas dan pH mikroemulsi setelah pengamatan selama 28 hari. Uji *freeze-thaw* menunjukkan bahwa mikroemulsi stabil selama 6 siklus dan uji sentrifugasi pada 3750 rpm selama 5 jam memperlihatkan tidak adanya pemisahan fasa. Diameter rata-rata dari globul mikroemulsi adalah 18,79 ± 1,09 nm. Hasil uji stabilitas dipercepat menunjukkan tidak ada penurunan kadar yang berarti selama penyimpanan 28 hari pada suhu 40°C dan kelembaban 75%. Kadar betametason 17-valerat yang tersisa dalam mikroemulsi adalah 99,96 ± 0,16 µg/mL.

**Kata kunci** : mikroemulsi, betametason 17-valerat, stabilitas.

## Abstract

Betamethasone 17-valerate is a topical corticosteroid with anti-inflammatory effects that are widely used in the treatment of dermatitis. This compound has a low solubility in water and degrade into betamethasone 21-valerate in acid or alkaline condition. The aim of this study was to perform formulation of oil in water (o/w) microemulsion system that consist of betamethasone 17-valerate. The evaluations of microemulsion include of organoleptic, pH, viscosity, oil droplet size, physical stability test using centrifugation and freeze-thaw methods and content of active substance during storage at 40°C and RH 75%. The stable O/W microemulsion formula obtained from this study was the formula which consisted of water, isopropyl miristate, Tween 80, ethanol, propylene glycol, PEG 6000 with ratio of 35:10: 36:9:10:2 respectively. The microemulsion was clear and light yellow, the viscosity was 1193.52 ± 23.42 cPs and its pH was 3-4. There was no significant change in color, odor, viscosity and pH of this microemulsion after observation for 28 days. The freeze-thaw test showed that the microemulsion was stable until 6<sup>th</sup> cycles, and centrifugation test at 3750 rpm for 5 hours showed that there was no phase separation occurred. The mean diameters of the microemulsions were 18.79 ± 1.09 nm. The result from accelerated stability test revealed that there was no descent of betamethasone content after observation for 28 days at 40°C and 75% RH. The remaining concentration of betamethasone 17-valerate in microemulsion was 99.96 ± 0.16 µg/mL.

**Keywords:** *microemulsion, betamethasone 17-valerate, stability.*

## Pendahuluan

Mikroemulsi sebagai suatu sistem penghantaran telah banyak dipakai selama beberapa tahun belakangan untuk meningkatkan penghantaran obat percutan. Sediaan mikroemulsi diketahui lebih baik dibandingkan sediaan emulsi atau hidrogel dalam menghantarkan obat secara dermal bagi senyawa obat hidrofilik dan lipofilik. Mikroemulsi adalah suatu campuran berukuran nano dari air, minyak dan surfaktan yang bersifat satu fasa, transparan, isotropik dan stabil secara termodinamika (Kreilgaard 2002; Jahn *et al.* 2002). Merupakan sistem kuaterner yang terdiri dari fasa hidrofilik dan lipofilik yang

distabilkan oleh molekul surfaktan dan kosurfaktan (Jahn *et al.* 2002). Sifat yang mudah untuk dibuat, stabilitas yang tinggi serta kemampuannya yang baik untuk solubilisasi zat yang hidrofilik maupun lipofilik membuat mikroemulsi banyak digunakan sebagai suatu bentuk sistem penghantaran obat (Heuschkel 2008). Mikroemulsi dapat menjaga kestabilan senyawa obat yang labil, mengontrol pelepasan obat, serta meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat dalam tubuh. Sistem ini dapat diaplikasikan pada berbagai rute sediaan, seperti oral, topikal, okular, pulmonar dan intravena (Subramanian 2005; Narang *et al.* 2007).

\*Penulis korespondensi. E-mail: jessie@fa.it.ac.id

Stabilitas obat merupakan kapasitas suatu sediaan farmasi untuk tetap berada pada batas spesifikasi yang telah ditentukan untuk menjamin agar obat yang diproduksi bermutu, aman dan berkhasiat. Data stabilitas suatu obat dapat digunakan sebagai acuan dalam pembuatan sediaan, formula sediaan, proses produksi dan pengemasan, serta waktu kadaluarsa dari sediaan atau pun zat aktif itu sendiri. Kestabilan obat dapat dilihat dari segi kimia, fisika atau pun mikrobiologi (Cartensen dan Rhodes 2000).

Betametason 17-valerat adalah kortikosteroid topikal dengan potensi kuat yang banyak digunakan dalam pengobatan dermatitis, terutama dermatitis yang tidak menunjukkan respon terhadap kortikosteroid dengan aktivitas lebih lemah. Permasalahan yang timbul dengan pemakaian betametason valerat adalah kelarutan dalam air yang rendah dan sifatnya yang tidak stabil, yaitu mudah terurai menjadi betametason 21-valerat dalam suasana asam maupun basa (Lund 2006).

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan sediaan mikroemulsi minyak dalam air yang mengandung betametason 17-valerat yang stabil baik secara fisika maupun kimia.

## Percobaan

### Bahan

Betametason Valerat (PT. Bernofarm), Isopropil Miristat, Tween 80, Etanol 95%, Propilen glikol, Asam sitrat, NaOH, Natrium benzoat, PEG 6000 diperoleh dari Bratachem, Metanol pro HPLC (Merck), HPMC, CMC-Na, metil selulosa diperoleh dari PT Lawsim.

### Alat

Timbangan elektronik (Sartorius), Viskometer (Brookfield DV I), Pengaduk Mekanik (Janke & Kunkel IKA-Labortechnik), Climatic chamber (Hotpack), Vortex, Delsa™ nano C *particle analyzer* Beckman Coulter, Sentrifuga (Hetich EBA 85), HPLC (Waters), Kolom Phenomenex C-18 dan peralatan gelas yang terdapat di laboratorium.

### Prosedur

#### Optimasi Formula

Penentuan perbandingan komposisi fasa minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang menghasilkan sediaan mikroemulsi jernih dan stabil secara termodinamik.

#### Optimasi jumlah surfaktan dan kosurfaktan

Formula mikroemulsi dibuat dengan menggunakan isopropil miristat 5% dan Propilen glikol 10% dan

perbandingan surfaktan dan kosurfaktan dalam berbagai variasi yaitu 2:1, 3:1 dan 4:1. Tween 80, propilen glikol, dan etanol sebagai fasa air dimasukkan ke dalam cawan I dan isopropil miristat sebagai fasa minyak ke dalam cawan II. Sebagian fasa air dan seluruh fasa minyak dicampurkan ke dalam matkan dan diaduk dengan pengaduk mekanik pada kecepatan 50 rpm selama 30 menit. Selama pengadukan ditambahkan air sedikit demi sedikit hingga diperoleh larutan mikroemulsi yang jernih.

#### Optimasi jumlah minyak

Formula mikroemulsi dibuat dengan konsentrasi Tween 80 dan etanol sebagai surfaktan dan kosurfaktan serta propilen glikol yang tetap, sedangkan isopropil miristat bervariasi dengan konsentrasi 5, 10, 15 dan 20%. Metode pembuatan yang dilakukan sama dengan optimasi jumlah surfaktan dan ko-surfaktan.

#### Pemilihan bahan peningkat viskositas

Bahan peningkat viskositas yang digunakan adalah HPMC, CMC-Na, Metil selulosa dan PEG 6000. Tiap bahan dikembangkan atau dilarutkan dalam pelarut yang sesuai. Bahan peningkat viskositas kemudian dicampur dengan sebagian fasa air dan ditambahkan fasa minyak isopropil miristat dan diaduk dengan pengaduk mekanik dengan kecepatan 50 rpm. Pengadukan dilakukan selama 30 menit sambil diteteskan sisa air hingga terbentuk mikroemulsi jernih.

#### Evaluasi Mikroemulsi

Evaluasi mikroemulsi yang dilakukan adalah evaluasi organoleptik, uji stabilitas fisik dengan metode sentrifugasi dan uji *freeze-thaw* selama 6 siklus, penentuan ukuran globul dan viskositas, serta uji stabilitas kimia dengan cara uji dipercepat pada suhu  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  dan kelembaban  $75\% \pm 5\%$  yang meliputi evaluasi pH, dan kadar zat aktif yang tersisa dalam sediaan selama 28 hari.

#### Evaluasi organoleptik

Meliputi pengamatan terhadap perubahan warna, bau dan kejernihan dari mikroemulsi pada suhu kamar ( $25^{\circ}\text{C}$ ) selama 28 hari.

#### Uji stabilitas fisik mikroemulsi

Pertama dilakukan uji sentrifugasi untuk mengetahui pengaruh gravitasi terhadap kestabilan sediaan mikroemulsi. Sebanyak 10 gram sediaan dimasukkan ke dalam tabung sentrifuga kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3750 rpm selama 5 jam (Lachman et al. 1988). Setiap interval waktu 1 jam diamati ada tidaknya pemisahan pada sediaan.

Selanjutnya dilakukan uji *freeze thaw* untuk mengetahui pengaruh perubahan suhu terhadap

kestabilan sediaan. Pengujian dilakukan selama 6 siklus, dengan menggunakan tiga *batch* untuk setiap formula. Satu siklus terdiri dari 48 jam disimpan pada suhu 4°C dan 48 jam pada suhu 40°C. Pengamatan ada tidaknya pemisahan fasa dilakukan pada setiap akhir siklus ke 1, 2, 3, 4, 5 dan 6.

Penentuan ukuran globul menggunakan alat Particle Size Analyzer. Sebanyak 5 gram sediaan dilarutkan dalam 5 mL akuades. Kemudian dimasukkan ke dalam kuvet kaca yang akan diukur serapannya yang digunakan untuk mengukur besar diameter globul. Penentuan dilakukan pada sediaan yang disimpan pada suhu kamar dan pada masing-masing betas tiap akhir siklus *freeze-thaw*.

Pengukuran viskositas dilakukan terhadap mikroemulsi yang disimpan dalam *climatic chamber* pada suhu 40°C±2°C dan kelembaban 75%±5% dengan menggunakan viskosimeter Brookfield DV I pada hari ke-0, 3, 7, 14, 21, dan 28.

#### **Uji stabilitas kimia**

Uji stabilitas kimia dilakukan dengan cara dipercepat dengan menyimpan sediaan mikroemulsi dalam *climatic chamber* pada suhu 40°C±2°C dan kelembaban 75%±5%. Selama penyimpanan dilakukan beberapa kali pengukuran pH, dan kadar betametason 17-valerat yang tersisa dalam sediaan yaitu pada hari ke-0, 3, 7, 14, 21, dan 28.

Pengukuran kadar zat aktif dalam sediaan menggunakan metode kromatografi cair kinerja tinggi yang dikembangkan oleh Smith *et al.* (1985) dengan kondisi uji sebagai berikut : kolom C-18, fasa gerak metanol : air (80:20), deteksi dengan detektor UV pada panjang gelombang 239 nm dan laju alir fasa gerak 1 mL/menit. Sebelum diukur kadar sediaan, dibuat terlebih dahulu kurva kalibrasi larutan standar betametason valerat dalam metanol terhadap luas puncak kromatogram. Larutan standar yang digunakan adalah 10, 25, 50, 75, 100, dan 150 µg/mL. Sediaan yang akan diukur kadarnya ditimbang sebanyak 1 g dan dilarutkan dalam 10 mL metanol. Larutan diinjeksikan sebanyak 100 µL dengan menggunakan syringe yang dilapisi kertas saring. Kadar sediaan dihitung menggunakan persamaan regresi linier dari kurva kalibrasi yang dibuat setiap kali penentuan kadar.

## **Hasil dan Pembahasan**

Tahap kritis dalam formulasi mikroemulsi M/A ataupun A/M adalah pada saat pemilihan surfaktan dan kosurfaktan. Mikroemulsi membutuhkan surfaktan dalam jumlah besar sehingga penting untuk memilih surfaktan yang tidak mengiritasi. Surfaktan

yang dipilih adalah surfaktan non-ionik Tween 80 karena sifatnya yang tidak toksik dan mengiritasi bila dibandingkan dengan surfaktan anionik dan kationik. Keuntungan lain dengan memilih surfaktan non-ionik adalah karena sifatnya yang tidak bermuatan sehingga resisten terhadap efek elektrolit. Nilai HLB Tween 80 sesuai untuk digunakan sebagai surfaktan mikroemulsi M/A karena memiliki nilai HLB 15 (Rowe 2006). Etanol sebagai kosurfaktan berfungsi melarutkan zat aktif dengan kelarutan rendah dalam air dan berpenetrasi pada lapisan surfaktan dan minyak sehingga menurunkan tegangan antarmuka hingga ke nilai terendah.

Sebagai fasa minyak dipilih isopropil miristat (IPM) karena tahan terhadap oksidasi dan hidrolisis. IPM merupakan bahan peningkat penetrasi dan penghantaran transdermal sehingga diharapkan dapat meningkatkan absorpsi obat ke dalam kulit (Rowe 2006). Propilen glikol berfungsi sebagai humektan yang akan mengontrol penguapan air dari sediaan.

Pada tahap awal optimasi, mikroemulsi dibuat dengan menggunakan jumlah fasa minyak isopropil miristat sebesar 5%, propilen glikol 10 % dan perbandingan surfaktan Tween 80 dan etanol yang bervariasi dari 2:1, 3:1, dan 4:1 seperti yang terlihat pada Tabel 1. Dari tabel terlihat bahwa bahwa mikroemulsi M/A jernih dihasilkan melalui perbandingan Tween 80 dan etanol sebesar 3:1 dan 4:1 dengan konsentrasi total yang lebih besar dari 40%. Formula A, B, dan C menghasilkan larutan keruh akibat kurangnya jumlah surfaktan dan kosurfaktan yang membentuk lapisan film disekeliling globul. Formula D, E, dan F jernih karena surfaktan dapat mengakomodasi jumlah globul fasa minyak yang terdispersi.

Dalam penelitian ini komponen-komponen mikroemulsi dicampur menggunakan pengaduk mekanik dengan kecepatan 50 rpm selama 30 menit. Pengadukan dengan kecepatan rendah ini bertujuan untuk mempercepat proses emulsifikasi dan menghindari terbentuknya busa akibat jumlah surfaktan yang banyak.

Langkah selanjutnya adalah meningkatkan jumlah fasa minyak sehingga didapat jumlah maksimal minyak yang dapat diakomodasi oleh surfaktan dan kosurfaktan. Formula E digunakan sebagai dasar dalam peningkatan jumlah fasa minyak. Alasan pemilihan formula E dengan jumlah Tween 80 36% dan etanol 9% adalah karena jumlah surfaktan yang cukup rendah untuk mencegah terjadinya iritasi pada kulit. Formula E, dioptimasi dengan membuat 4 formula dengan fasa minyak sebesar 5%, 10%, 15%, dan 20%. dan hasilnya dapat dilihat pada Tabel 2.

Dari Tabel 1 dapat dilihat bahwa mikroemulsi M/A jernih dihasilkan melalui perbandingan Tween 80 dan etanol sebesar 3:1 dan 4:1 dengan konsentrasi total yang lebih besar dari 40%. Formula A, B, dan C menghasilkan larutan keruh akibat kurangnya jumlah surfaktan dan kosurfaktan yang membentuk lapisan film disekeliling globul. Formula D, E, dan F jernih karena surfaktan dapat mengakomodasi jumlah globul fasa minyak yang terdispersi.

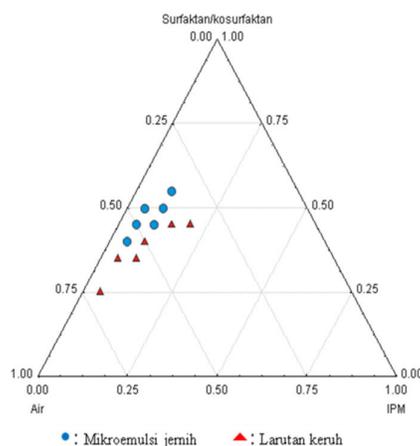
Dalam penelitian ini komponen-komponen mikroemulsi dicampur menggunakan pengaduk mekanik dengan kecepatan 50 rpm selama 30 menit. Pengadukan dengan kecepatan rendah ini bertujuan untuk mempercepat proses emulsifikasi dan menghindari terbentuknya busa akibat jumlah surfaktan yang banyak.

Langkah selanjutnya adalah meningkatkan jumlah fasa minyak sehingga didapat jumlah maksimal minyak yang dapat diakomodasi oleh surfaktan dan kosurfaktan. Formula E digunakan sebagai dasar dalam peningkatan jumlah fasa minyak. Alasan pemilihan formula E dengan jumlah Tween 80 36% dan etanol 9% adalah karena jumlah surfaktan yang cukup rendah untuk mencegah terjadinya iritasi pada kulit. Formula E, dioptimasi dengan membuat 4 formula dengan fasa minyak sebesar 5%, 10%, 15%, dan 20%. dan hasilnya dapat dilihat pada Tabel 2.

Tween dengan jumlah 36% dan etanol 9% hanya dapat mengakomodasi fasa minyak IPM hingga 10%. Pada formula E<sub>3</sub> dan E<sub>4</sub> dengan jumlah IPM masing-masing 15% dan 20% surfaktan dan kosurfaktan tidak mampu membentuk lapisan antarmuka yang stabil pada permukaan globul sehingga dihasilkan mikroemulsi yang keruh. Oleh karena itu, ditetapkan jumlah IPM yang digunakan adalah 10% agar dapat melarutkan dan mengakomodasi 0,1% betametason valerat dengan baik, sehingga akan meningkatkan ketersediaan obat dalam sediaan.

Formula dari tahap optimasi jumlah minyak dan surfaktan diplot ke dalam diagram tiga fasa menggunakan program STATISTICA7. Berdasarkan formula E<sub>2</sub>, dibuat suatu seri formula dengan

memvariasikan jumlah surfaktan dan kosurfaktan sehingga dapat dibentuk suatu daerah mikroemulsi. Diagram tiga fasa merupakan pendekatan yang berguna dalam menggambarkan suatu interaksi kompleks yang terjadi saat komponen minyak, air dan surfaktan dicampur dalam rasio berbeda (Swarbrick dan Boylan 1994). Secara umum, diagram tiga fasa dibuat untuk menentukan komposisi dari fasa air, minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang akan menghasilkan suatu mikroemulsi jernih. Formula yang digunakan dalam pembuatan diagram tiga fasa dapat dilihat pada Tabel 3.



Gambar 1. Diagram tiga fasa mikroemulsi M/A.

Dari diagram tiga fasa, formula E<sub>2</sub> dengan jumlah IPM 10%, Tween 80 36%, dan etanol 9% berada dalam daerah mikroemulsi M/A. Atas dasar inilah dipilih formula E<sub>2</sub> untuk dikembangkan menjadi sediaan mikroemulsi M/A betametason valerat.

Sediaan mikroemulsi mengandung air sehingga perlu ditambahkan pengawet. Pengawet yang dipilih adalah natrium benzoat yang memiliki kelarutan 1,8 bagian dalam air. Natrium benzoat aktif dalam larutan asam pada pH 2-5 sehingga sesuai untuk digunakan dalam mikroemulsi M/A betametason valerat yang didapar pada pH 3,5.

Tabel 1. Optimasi Jumlah Surfaktan dan Kosurfaktan

Nama Bahan	Jumlah bahan dalam formula (%)					
	A	B	C	D	E	F
IPM	5	5	5	5	5	5
Tween 80	16,7	20	26,25	30	36	40
Etanol	8,3	10	8,75	10	9	10
Propilen Glikol	10	10	10	10	10	10
Akuades	60	55	50	45	40	35
Pengamatan	Keruh	Keruh	Keruh	Jernih	Jernih	Jernih

**Tabel 2.** Optimasi Jumlah Fasa Minyak

Nama Bahan	Jumlah bahan dalam formula(%)			
	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	E <sub>4</sub>
IPM	5	10	15	20
Tween 80	36	36	36	36
Etanol	9	9	9	9
Propilen Glikol	10	10	10	10
Akuades	40	35	30	25
Pengamatan	Jernih	Jernih	Keruh	Keruh

**Tabel 3.** Formula untuk Pembuatan Diagram Tiga Fasa

Nama Bahan	Jumlah bahan dalam formula (%)											
	A	C	D	E	F	E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	E <sub>4</sub>	E <sub>5</sub>	E <sub>6</sub>	E <sub>7</sub>	E <sub>8</sub>
IPM	5	5	5	5	5	10	15	20	10	10	10	10
Tween 80	16,7	26,25	30	36	40	36	36	36	28	32	40	44
Etanol	8,3	8,75	10	9	10	9	9	9	7	8	10	11
Propilen Glikol	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Akuades	60	50	45	40	35	35	30	25	45	40	30	25
Pengamatan	K	K	J	J	J	J	K	K	K	K	J	J

Keterangan : K = keruh; J = jernih

**Tabel 4.** Formula untuk optimasi bahan peningkat viskositas mikroemulsi M/A

Nama Bahan	Jumlah bahan dalam formula(%)				
	E <sub>2A</sub>	E <sub>2B</sub>	E <sub>2C</sub>	E <sub>2D</sub>	E <sub>2E</sub>
IPM	10	10	10	10	10
Tween 80	36	36	36	36	36
Etanol	9	9	9	9	9
Propilen Glikol	10	10	10	10	10
Natrium Benzoat	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
CMC-Na	0,5	-	-	-	-
HPMC	-	0,1	-	-	-
Metil Selulosa	-	-	1	-	-
PEG 6000	-	-	-	2	5
Akuades	34,3	34,7	33,8	32,8	32,8
Pengamatan	Keruh, ada endapan	Keruh, terbentuk gumpalan	Keruh	Jernih	Keruh

Evaluasi viskositas mikroemulsi menunjukkan bahwa formula E<sub>2</sub> mempunyai viskositas 500 cPs, sehingga viskositas mikroemulsi ini perlu ditingkatkan untuk kemudahan pengaplikasian sediaan secara topikal. Peningkatan viskositas dilakukan dengan cara penambahan bahan pembentuk gel seperti CMC-Na, HPMC, metil selulosa, dan peningkat viskositas PEG 6000. Dari masing-masing bahan ini akan dipilih bahan peningkat viskositas yang tidak mengganggu kestabilan dan pembentukan spontan mikroemulsi. Formula yang dibuat dan hasil yang diperoleh dari percobaan ini dapat dilihat pada Tabel 4.

Penambahan CMC-Na, HPMC dan metil selulosa menghasilkan mikroemulsi yang keruh. CMC-Na dan metil selulosa tidak kompatibel dengan dapar dan pengawet natrium benzoat, sehingga pada saat dicampurkan terbentuk endapan putih pada mikroemulsi. HPMC 10.000 cPs pada awal pencampuran menghasilkan larutan jernih dengan viskositas 3300 cPs. Namun setelah didiamkan selama 3 hari, mikroemulsi menjadi keruh dan terbentuk gumpalan di dasar wadah.

PEG dilarutkan terlebih dahulu dalam etanol sebelum dicampurkan ke dalam basis mikroemulsi. Hanya penambahan PEG 6000 sebesar 2% yang

menghasilkan mikroemulsi jernih. Konsentrasi PEG 5% memberikan mikroemulsi yang keruh karena etanol sebagai pelarut PEG dan kosurfaktan tidak dapat mengakomodasi jumlah PEG yang ditambahkan sehingga merusak sistem mikroemulsi. Penambahan PEG 6000 hanya dapat meningkatkan viskositas mikroemulsi hingga dua kali dari viskositas semula, yaitu 1500 cPs. Formula E<sub>2D</sub> ini yang dipilih sebagai basis mikroemulsi.

Betametason 17-valerat mempunyai sifat yang mudah terurai menjadi 21-valerat dalam suasana asam ataupun basa, sehingga pH sediaan harus diatur pada pH stabilitasnya. Betametason valerat mengalami laju penguraian minimum pada pH 3,5 yaitu  $0,21 \times 10^{-2}$  per-jam. (Lund 2006). Oleh karena itu, dipilih sistem dapar yang memiliki nilai pKa dekat dengan pH target dan kompatibel dengan komponen lain dalam mikroemulsi. Dapar yang digunakan adalah dapar sitrat dengan nilai pKa<sub>1</sub> 3,13 dan kapasitas dapar 0,5. Kapasitas dapar 0,5 agar pada saat pengaplikasian tidak dibutuhkan waktu yang lama untuk beradaptasi dengan pH kulit yaitu 5,5-6,5 (Lund 2006). Penambahan dapar tidak mempengaruhi stabilitas fisik mikroemulsi karena komponen dapar yang digunakan dapat larut dalam air yang digunakan. Penambahan zat aktif betametason valerat sebanyak 0,1% juga tidak berpengaruh pada stabilitas mikroemulsi yang dibuat karena zat tersebut dapat larut dengan baik dalam IPM sehingga terbentuk mikroemulsi yang jernih.

Formula akhir sediaan mikroemulsi M/A betametason valerat (Tabel 5) dibuat dalam 3 bets dan dievaluasi kestabilan fisik dan kimianya. Setiap bets dievaluasi perubahan warna, bau, pemisahan fasa dan ukuran globul selama 28 hari dengan penyimpanan pada suhu kamar. Pengamatan selama evaluasi organoleptik tidak ditemukan adanya perubahan warna, bau, pemisahan fasa dan perubahan kejernihan larutan.

Selanjutnya dilakukan adalah uji sentrifugasi selama 5 jam pada kecepatan 3750 rpm. Pengujian ini bertujuan untuk melihat apakah terjadi pemisahan fasa selama sentrifugasi dan menjadi indikasi kestabilan sediaan selama 1 tahun bila disimpan pada suhu kamar (Lachman *et al.* 1976). Setelah sentrifugasi selama 5 jam, sediaan tetap stabil tanpa ada pemisahan fasa. Kemudian dilakukan uji *freeze-thaw* untuk mengetahui kestabilan sediaan terhadap pengaruh suhu yang berubah-ubah, yaitu pada suhu 4°C dan 40°C. Sediaan dievaluasi selama 6 siklus dan pada akhir tiap siklus ditentukan ukuran globul fasa terdispersi. Pengukuran ukuran globul juga diamati pada sediaan yang disimpan pada suhu ruangan. Selama pengujian tidak ditemukan adanya pemisahan fasa dan perubahan kejernihan dari mikroemulsi M/A betametason

valerat. Ukuran globul tiap akhir siklus dibandingkan, dan hasilnya dapat dilihat pada Tabel 6.

**Tabel 5.** Formula Akhir Mikroemulsi

Nama Bahan	Jumlah Bahan dalam Formula (%)
Betametason Valerat	0,1
Isopropil Miristat	10
Tween 80	36
Etanol	9
Propilen Glikol	10
Akuades	32,7
Natrium benzoat	0,2
Poliethilen Glikol 6000	2
NaOH	0,8 g
Asam sitrat	6,14 g

**Tabel 6.** Evaluasi Ukuran Globul pada Suhu 25°C dan *Freeze-thaw*

Evaluasi	Ukuran globul (nm)
Suhu kamar (25 °C)	17,87 ± 1,70
Siklus 1	20,83 ± 2,92
Siklus 2	17,83 ± 0,75
Siklus 3	19,47 ± 1,76
Siklus 4	18,77 ± 2,49
Siklus 5	17,97 ± 0,51
Siklus 6	18,80 ± 0,46

Berdasarkan data ukuran globul mikroemulsi pada suhu kamar dan pengujian *freeze-thaw* tidak terdapat perubahan diameter globul yang signifikan. Diameter rata-rata globul fasa minyak adalah  $18,79 \pm 1,09$  nm, yang masih berada dalam rentang ukuran normal mikroemulsi (10-100 nm). Hal ini menunjukkan bahwa mikroemulsi stabil terhadap pengaruh suhu, yang berubah-ubah. Lapisan film antarmuka yang fleksibel menjaga agar tidak terjadi penggabungan globul mikroemulsi.

Pada pengujian stabilitas dipercepat dilakukan pengukuran pH, viskositas dan kadar betametason 17-valerat yang tersisa selama 28 hari. Hasil pengamatan viskositas menunjukkan tidak ada perubahan yang berarti selama penyimpanan dan viskositas rata-rata sediaan setelah penyimpanan hari ke 28 adalah  $1166,67 \pm 217,94$  cPs. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan relatif stabil selama penyimpanan yaitu berada dalam rentang pH 3-4. Penentuan kadar betametason valerat yang tersisa dalam sediaan mikroemulsi dilakukan menggunakan metode KCKT

seperti yang dikembangkan oleh Smith *et al.* (1985). Kadar rata-rata sediaan setelah penyimpanan 28 hari pada suhu 40°C dan kelembaban 75% adalah 99,96 ± 0,16 µg/mL. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa sediaan stabil dan dapat mencegah betametason 17-valerat terdegradasi menjadi 21-valerat.

**Tabel 7.** Evaluasi viskositas sediaan mikroemulsi M/A

Waktu (hari)	Viskositas (cPs)
0	1166,67 ± 158,11
3	1188,89 ± 183,33
7	1211,11 ± 252,21
14	1205,56 ± 158,99
21	1222,22 ± 222,36
28	1166,67 ± 217,94

**Tabel 8.** Evaluasi Kadar Betametason Valerat dalam Sediaan

Waktu (hari)	Kadar (µg/mL)
0	100,01 ± 0,45
3	99,74 ± 1,00
7	99,86 ± 0,74
14	100,16 ± 0,79
21	100,09 ± 0,27
28	99,91 ± 0,20

## Kesimpulan

Formulasi mikroemulsi M/A betametason 17-valerat 0,1% yang stabil secara fisika dan kimia dapat diformulasikan dengan menggunakan fasa minyak isopropil miristat 10%, Tween 80 36% dan etanol 9% sebagai surfaktan dan kosurfaktan, peningkat viskositas PEG 6000 2%, propilen glikol 10%, natrium benzoat 0,2% serta dapar sitrat pH 3,5. Mikroemulsi inistabil terhadap proses sentrifugasi dan uji *freeze and thaw*. Tidak terjadi perubahan kadar yang berarti selama penyimpanan 28 hari pada suhu 40°C dan kelembaban 75%

## Daftar Pustaka

Cartensen JT, Rhodes C, 2000, Drug Stability: Principles and Practices, 3<sup>rd</sup> Ed, Revised and Expanded, Marcell Dekker Inc, New York, 12.

Heuschkel S, Goebel A, Neubert RH, 2008, Microemulsions – modern colloidal carrier for dermal and transdermal drug delivery, J. Pharm. Sci. 97(2): 603-31.

Jahn K, Neubert RHH, Wohlrab J, 2002, Microemulsions as Drug Vehicles for Dermal Application, In: Trends in Dermatopharmacy, Vol 1, Shaker Verlag, 181-183.

Kreilgaard M, 2002, Influence of Microemulsion on Cutaneous Drug Delivery, Adv. Drug Del. Rev. 54.

Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, 1976, The Theory and Practice in Industrial Pharmacy, Lea & Febiger, Philadelphia, 210.

Lund W, 1994, The Pharmaceutical Codex Principles and Practice of Pharmaceutics, 12<sup>th</sup> ed, The Pharmaceutical Press, London, 765-768.

Narang AS, Delmarre D, Gao D, 2007, Stable Drug Encapsulation in Micelles and Microemulsion, Int. J. Pharm. 345: 9-25.

Rowe RC, 2006, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5<sup>th</sup> ed., The Pharmaceutical Press, London, 185-187, 374-375, 545-550, 580-584, 624-626, 662-664, 683-684.

Smith EW, Haigh JM, Kanfer I, 1985, A Stability-indicating HPLC Assay with On-line Clean-up for Betamethasone 17-valerate in Topical Dosage Forms, Int. J. Pharm. 27:185-192.

Subramanian, 2005, Formulation and Physico-chemical Characterization of Microemulsion System Using Isopropyl Miristate, Medium Chain Glyceride, Polysorbate 80 and Water, Chem. Pharm. Bull. 53(12).

Swarbrick J, Boylan JC, 1995, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol.IX, Marcel Dekker Inc., New York, 375-399.