

Buku Monograf

SISTEM NANOEMULSI UNTUK SEDIAAN KOSMETIK

Sistem emulsi untuk penggunaan eksternal atau topikal biasanya sering disebut dengan losion, krim, dan emulgel. Emulsi dapat didefinisikan sebagai sistem bifasik terdiri dari dua cairan yang tidak dapat bercampur, salah satunya (fase terdispersi) terdispersi secara halus dan seragam sebagai globules sepanjang fase kedua (kontinu fase). Karena emulsi secara sistem termodinamika tidak stabil, sehingga dibutuhkan agen ketiga, pengemulsi ditambahkan untuk menstabilkan sistem. Emulsifier menstabilkan sistem dengan membentuk film tipis di sekitar butiran fase -terdispersi. Aplikasi sistem emulsi dibidang kosmetik herbal sangat diminati belakangan ini sehingga bagaimana memformulasikan sediaan kosmetik bahan alam yang stabil dan baik akan dibahas pada buku ini, termasuk beberapa contoh sediaan emulsi dengan menggunakan agen bahan alam dan evaluasinya. Semoga buku ini dapat memberikan gambaran dalam pengembangan sediaan kosmetik bahan alam dengan sistem emulsi.

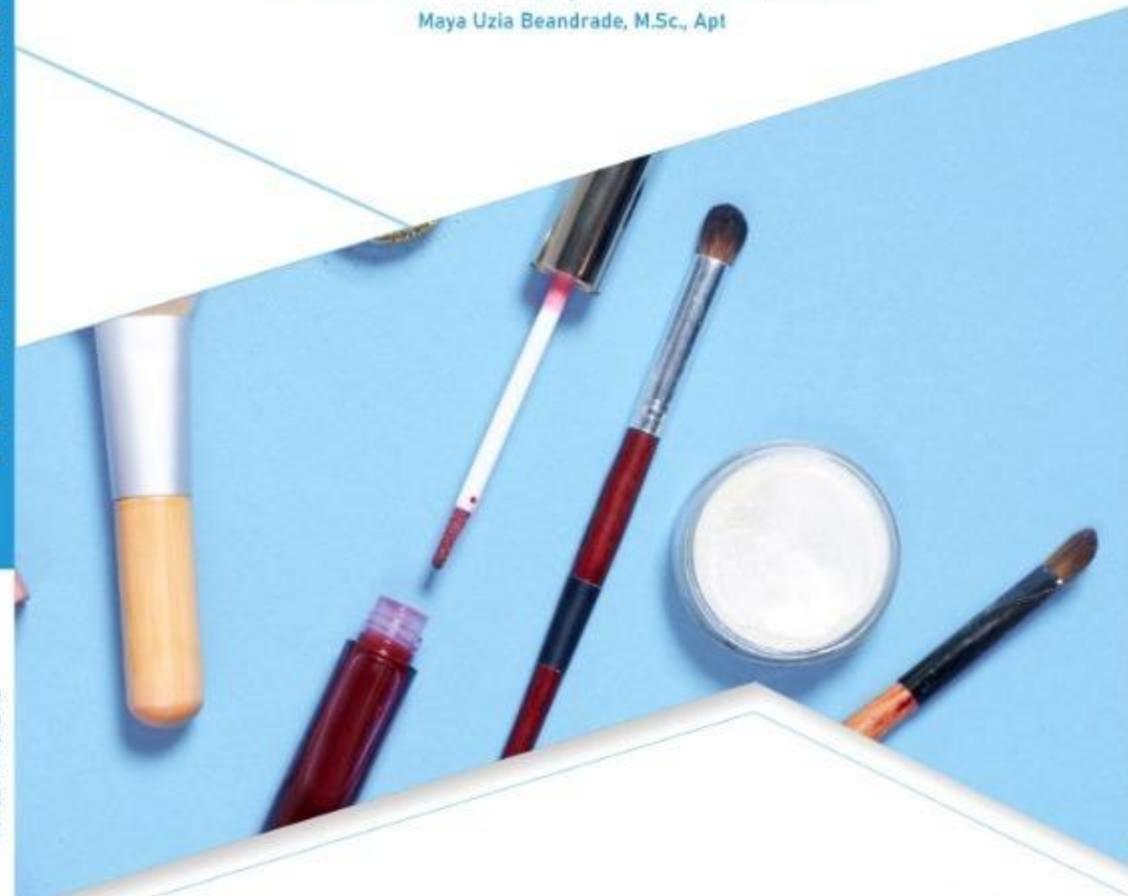


Dian Eka Ermawati, M.Sc., Apt
Sholichah Rohmani, M.Sc., Apt
Maya Uzia Beandrade, M.Sc., Apt

Buku Monograf

SISTEM NANOEMULSI UNTUK SEDIAAN KOSMETIK

Dian Eka Ermawati, M.Sc., Apt | Sholichah Rohmani, M.Sc., Apt
Maya Uzia Beandrade, M.Sc., Apt



BUKU MONOGRAF
Sistem Nanoemulsi Untuk Sediaan Kosmetik

Dian Eka Ermawati, M.Sc., Apt
Sholichah Rohmani, M.Sc., Apt
Maya Uzia Beandrade, M.Sc., Apt



PT. PENA PERSADA KERTA UTAMA

BUKU MONOGRAF
Sistem Nanoemulsi Untuk Sediaan Kosmetik

Penulis:

Dian Eka Ermawati, M.Sc., Apt
Sholichah Rohmani, M.Sc., Apt
Maya Uzia Beandrade, M.Sc., Apt

ISBN : 978-623-455-935-4

Design Cover :

Yanu Fariska Dewi

Layout :

Hasnah Aulia

PT. Pena Persada Kerta Utama

Redaksi:

Jl. Gerilya No. 292 Purwokerto Selatan, Kab. Banyumas
Jawa Tengah. Email: penerbit.penapersada@gmail.com

Website: penapersada.id. Phone: (0281) 7771388

Anggota IKAPI: 178/JTE/2019

All right reserved

Cetakan pertama: 2023

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang
memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa
izin penerbit

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT sehingga buku monograf **Sistem Nanoemulsi untuk Sediaan Kosmetik** dapat terselesaikan dengan baik. Rekan-rekan yang tergabung dalam penulisan ini dapat menyelesaikan dengan tepat waktu. Sehingga dapat bermanfaat bagi siapapun yang membutuhkan keilmuan sediaan farmasi berbasis nanoemulsi untuk sediaan kosmetik. Penulis menyadari tulisan ini belum sempurna, sehingga membutuhkan masukan dari publik pembaca sehingga menjadi lebih baik lagi. Terima kasih rekan-rekan penulis, penerbit dan rekan yang terlibat langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan buku referensi ini.

Penulis, Juni 2023

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
BAB I SISTEM EMULSI.....	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Jenis Emulsi	1
C. Mikroemulsi.....	4
D. Proses emulsifikasi	4
E. Metode Pembuatan Emulsi	5
F. Aplikasi emulsi farmasi	6
G. Stabilitas emulsi	7
BAB II SISTEM NANOEMULSI	11
A. Sistem penghantaran Zat Aktif	11
B. Keuntungan dan kekurangan nanoemulsi.....	13
C. Komponen Nanoemulsi	13
BAB III APLIKASI EMULSI DIBIDANG KOSMETIK.....	28
A. Nanoemulsi.....	28
B. Formula Krim	35
C. Emulgel	43
D. Nanoemulgel Vit E-Gold	51
DAFTAR PUSTAKA	59

BAB I

SISTEM EMULSI

A. Pendahuluan

Menurut Khan, dkk (2011) Istilah farmasi "emulsi" paling sering digunakan untuk menunjukkan penggunaan yang disiapkan untuk penggunaan internal. Emulsi untuk penggunaan eksternal biasanya diberi nama yang berbeda, bahwa fokusnya dapat menunjukkan penggunaannya, sebagai contoh losion dan krim (Christopher dan Fajar, 2008). Emulsi dapat didefinisikan sebagai sistem bifasik terdiri dari dua cairan yang tidak dapat bercampur, salah satunya (fase terdispersi) terdispersi secara halus dan seragam sebagai globules sepanjang fase kedua (kontinu fase). Karena emulsi secara system termodinamika tidak stabil, sehingga dibutuhkan agen ketiga, pengemulsi ditambahkan untuk menstabilkan sistem (Agarwal dan Rajesh, 2007). Emulsifier menstabilkan sistem dengan membentuk film tipis di sekitar butiran fase terdispersi (Javed et al., 2008). Baik fase terdispersi atau fase kontinu dapat bervariasi dalam konsistensi dari fase seluler cair menjadi setengah padat (Alfred, 2005). Dengan demikian, emulsi berkisar dari lotion (viskositas rendah) hingga krim (viskositas tinggi). Ukuran partikel fase terdispersi umumnya berkisar dari 0,1 hingga 100 μ m (Agarwal dan Rajesh, 2007).

B. Jenis Emulsi

1. Emulsi minyak dalam air

Emulsi farmasi biasanya terdiri dari campuran fase air dengan berbagai minyak dan lilin. Jika minyak tetesan tersebar di seluruh fase air, emulsi disebut minyak-dalam-air (O/W) seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1. Lemak atau minyak untuk pemberian oral, baik sebagai obat-obatan, atau sebagai pembawa untuk obat larut minyak, selalu diformulasikan sebagai emulsi minyak dalam air (O/W)

(Aulton, 1996). Mereka tidak berminyak dan mudah dilepas dari permukaan kulit dan mereka digunakan secara eksternal untuk memberikan efek pendinginan, dan internal dengan menutupi rasa pahit minyak. Obat larut air lebih cepat dilepaskan dari emulsi O/W. O/W emulsi memberikan uji konduktivitas positif sebagai air, fasa luar merupakan penghantar listrik yang baik (Javed et al., 2008).

2. Emulsi air dalam minyak

Suatu sistem di mana air terdispersi sebagai butiran-butiran dalam fase kontinu minyak disebut emulsi air dalam minyak (W/O) seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2. Emulsi air dalam minyak akan memiliki efek oklusif dengan menghidrasi stratum korneum dan menghambat penguapan sekresi ekrin. Hal ini mempengaruhi absorpsi obat dari emulsi W/O. Emulsi W/O juga berguna untuk membersihkan kulit dari kotoran larut minyak, meskipun teksturnya berminyak tidak selalu kosmetik dapat diterima (Aulton, 1996). Mereka berminyak dan tidak akan dapat dicuci dengan air dan digunakan secara eksternal untuk mencegah penguapan kelembaban dari permukaan kulit misalnya cold cream. Obat yang larut dalam minyak lebih cepat dilepaskan dari emulsi W/O. Mereka lebih disukai untuk diformulasi yang dimaksudkan untuk penggunaan luar seperti emulsi krim W/O, dimana tidak diberikan uji konduktivitas positif, karena minyak adalah fase eksternal yang merupakan konduktor listrik yang buruk (Javed et al., 2008).

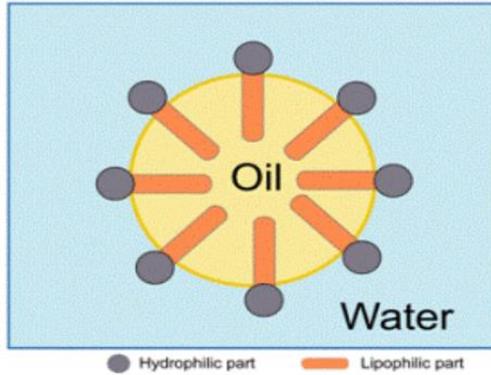


Figure 1. O/W emulsion.

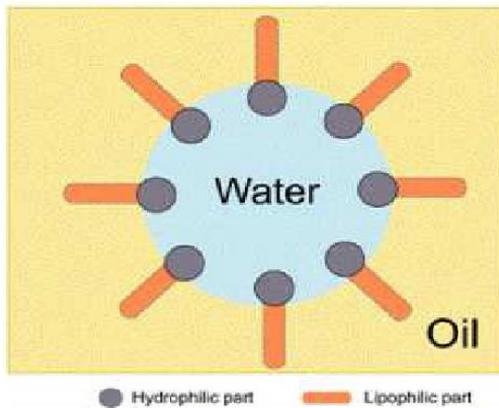


Figure 2. W/O emulsion.

Gambar 1. Sistem emulsi minyak/air dan air/minyak

3. Multiple Emulsi

Multiple emulsi adalah sistem yang kompleks. Mereka bisa menjadi dianggap sebagai emulsi emulsi, dan telah terbukti aman dalam farmasi kosmetik dan separate science (Figen dan Ozlem, 2005). Ini adalah jenis sistem emulsi yang kompleks di mana: emulsi minyak dalam air atau air dalam minyak terdispersi dalam media cair lainnya. Dengan cara ini minyak-dalam-air-dalam-minyak Emulsi (O/W/O) terdiri dari tetesan minyak yang sangat kecil terdispersi dalam butiran air dari emulsi air dalam minyak dan emulsi air-

dalam-minyak-dalam-air (W/O/W) terdiri dari: tetesan air yang terdispersi dalam fase minyak dari emulsi air (Agarwal dan Rajesh, 2007). Multiple emulsi telah diformulasikan sebagai: kosmetik, seperti pelembab kulit. Multiple emulsi memiliki keterbatasan karena ketidakstabilan termodinamika dan struktur kompleksnya (Figen dan Ozlem, 2005).

C. Mikroemulsi

Mikroemulsi adalah sistem yang terdiri dari air, minyak dan surfaktan, yang merupakan isotropik optik tunggal dan larutan cair yang stabil secara termodinamika. Ada dua jenis mikroemulsi, satu adalah mikroemulsi O/W dan yang kedua adalah W/O. Untuk pembuatan mikroemulsi O/W, kita mulai dengan emulsi w / o menggunakan surfaktan HLB rendah. Untuk emulsi ini, larutan berair dengan surfaktan HLB tinggi ditambahkan sambil diaduk pada jumlah tertentu Selain itu, fase 'gel' diproduksi dan penambahan lebih lanjut dari larutan surfaktan, akan terjadi inversi menjadi emulsi O/W. Untuk mikroemulsi W/O, dimulai dengan emulsi O/W yang distabilkan dengan surfaktan ionik atau nonionik. Emulsi ini dititrasi dengan co-surfaktan dan emulsi melewati fase gel, setelah itu selanjutnya penambahan co-surfaktan menghasilkan produksi mikroemulsi W/O. Namun, kelemahan mikroemulsi adalah kemungkinan terganggunya struktur kristal stratum korneum. Ini mengarah pada transdermal yang difasilitasi transportasi dan iritasi kulit (Tadros, 1992).

D. Proses emulsifikasi

Susu adalah emulsi alami yang terdiri dari butiran lemak dikelilingi oleh lapisan kasein dan tersuspensi dalam air. Teori emulsifikasi didasarkan pada studi susu. Ketika akan membuat sediaan emulsi farmasi maka pertimbangan utamanya sama dengan susu (Christopher dan Fajar, 2008).

E. Metode Pembuatan Emulsi

1. Metode umum

Umumnya, emulsi O/W dibuat dengan membagi fase minyak sepenuhnya menjadi butiran kecil mengelilingi setiap globul dengan terselimuti agen pengemulsi dan akhirnya mendispersikan butiran dalam fase air. Sebaliknya, emulsi W/O dibuat dengan membagi fase air sepenuhnya menjadi butiran-butiran kecil mengelilingi setiap globul dengan terselimuti agen pengemulsi dan akhirnya mensuspensikan butiran pada fase minyak (Christopher dan Dawn, 2008).

2. Metode inversi fase

Dalam metode ini, fase air pertama kali ditambahkan ke minyak fase sehingga membentuk emulsi W/O. Pada titik inversi, penambahan lebih banyak air menghasilkan inversi emulsi yang menimbulkan emulsi O/W (Herbert dkk., 1988).

3. Metode kontinental dan gum kering

Emulsi tanpa persiapan biasanya dibuat dengan metode gom kontinental atau kering. Dalam metode ini, emulsi dibuat dengan mencampur zat pengemulsi (biasanya akasia) dengan minyak yang kemudian dicampur dengan fase air. Metode kontinental dan gum kering berbeda dalam proporsi konstituen (Christopher dan Dawn, 2008).

4. Metode gum basah

Dalam metode ini, proporsi konstituennya sama seperti yang digunakan dalam metode gom kering; satu-satunya perbedaan adalah metode persiapan. Di sini, mucilago dari agen pengemulsi (biasanya akasia) terbentuk. Minyak kemudian ditambahkan ke mucilago setetes demi setetes dengan terus menerus (Christopher dan Dawn, 2008).

5. Metode emulsifikasi membran

Metode ini didasarkan pada konsep tentang menghasilkan tetesan "tetes demi setetes" untuk menghasilkan emulsi. Di sini, tekanan diterapkan langsung ke fase terdispersi yang terdispersi melalui membran berpori ke dalam fase kontinu dan dengan cara ini tetesan yang

terbentuk kemudian terlepas dari permukaan membran karena gerakan geser relatif antara fase kontinu dan permukaan membran (Nita et al., 2009).

F. Aplikasi emulsi farmasi

Baik makroemulsi dan mikroemulsi umumnya didokumentasikan dengan baik sebagai pembawa obat hidrofilik dan lipofilik. Baru-baru ini, perhatian pada pengendalian distribusi ukuran dan pemahaman fenomena stabilisasi menciptakan cakrawala baru yang menghasilkan perhatian besar untuk sistem dispersi cair ini. Keuntungan utama dari sistem tersebut adalah bahwa mereka meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat terapeutik serta kemampuan untuk mendukung transportasi obat topikal hidrofilik. Beberapa emulsi, terutama emulsi W/O/W adalah kandidat yang baik untuk pelepasan obat yang terkontrol dan berkelanjutan. Beberapa emulsi digunakan sebagai alternatif untuk liposom sebagai sistem pengantaran. Mikroemulsi adalah campuran isotropik dari minyak, air dan surfaktan sering juga dengan kosurfaktan. Mikroemulsi dapat terbentuk spontan dan secara termodinamika stabil, dimana pada satu tangan akan meningkatkan kelarutan obat dan bioavailabilitas, dan di sisi lain, mereka bertindak sebagai penghantaran obat yang potensial dengan mengintegrasikan berbagai molekul obat. Emulsi O/W dan W/O/W umumnya digunakan untuk rute intravena. Emulsi lipid digunakan untuk nutrisi parenteral, pemberian obat intravena dan sebagai pembawa oksigen. Emulsi telah digunakan untuk banyak berabad-abad untuk mengobati penyakit kulit lokal. Keuntungan utama menggunakan emulsi topikal adalah untuk: hindari lingkungan gastrointestinal dan first pass efek metabolisme. Emulsi juga tersedia untuk rute oral. Pada umumnya digunakan untuk nutrisi enterik atau persiapan pencahar (Gilberte dan Francoise, 2002). Di Selain aplikasi yang disebutkan di atas, emulsi juga dapat digunakan, untuk menstabilkan yang rentan secara hidrolitik obat untuk pelepasan berkelanjutan, pengurangan

iritasi atau toksisitas, kemungkinan pengiriman obat yang ditargetkan ke berbagai organ dan kemungkinan efek farmakologis yang ditingkatkan (Nasirideen et al., 1998).

G. Stabilitas emulsi

Parameter yang sangat penting untuk produk emulsi adalah stabilitas. Namun, evaluasi stabilitas emulsi adalah tidak mudah (Myung, 2000). Stabilitas emulsi farmasi ditandai dengan tidak adanya koalesensi fase terdispersi, tidak adanya creaming dan penahan karakter fisiknya seperti tampilan, bau, warna dan penampilan. Ketidakstabilan emulsi dapat diklasifikasikan menjadi empat fenomena: Flokulasi, creaming, koalesensi dan pemecahan seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3 (Alfred et al., 2005).

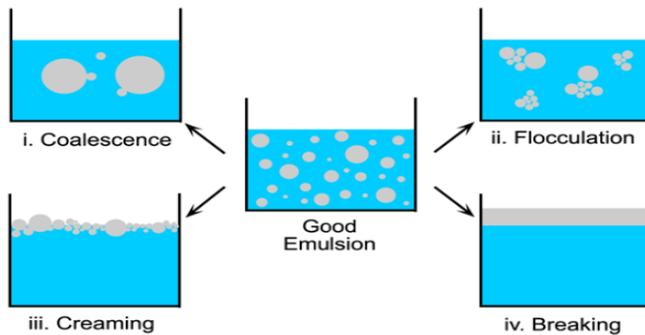


Figure 3. Instability types of emulsion.

Gambar 2. Proses ketidakstabilan sistem emulsi

1. Flokulasi

Flokulasi merupakan asosiasi partikel emulsi kecil untuk membentuk agregat besar yang dapat terdispersi kembali pada saat pengocokan, dimana pada proses reversibel maka tetesan tetap utuh. Flokulasi dianggap sebagai prekursor dari koalesensi (Gilbert dan Christopher, 2002). Flokulasi terjadi karena adanya surfaktan berlebih di fase kontinu dari emulsi sehingga dapat menyebabkan flokulasi dari tetesan emulsi. Flokulasi tetesan emulsi terjadi

oleh surfaktan berlebih dan disebut "efek deplesi" atau efek penipisan. Mekanisme penipisan dapat dijelaskan sebagai sistem yang mengandung surfaktan berlebih dalam bentuk misel, ketika tetesan emulsi terdispersi mendekati satu sama lain dengan jarak lebih dekat dari diameter misel surfaktan, terjadi segregasi misel dari ruang antar partikel yang karena hilangnya entropi konfigurasi misel. Fenomena ini menghasilkan gaya tarik menarik antara tetesan karena penurunan tekanan osmotik di wilayah antara tetesan, dan karenanya, flokulasi tetesan terjadi (Rajinder, 1997).

2. Creaming

Fenomena di mana fase terdispersi memisah, membentuk lapisan di atas fase kontinu. Perlu dicatat bahwa dalam pembuatan krim, fase terdispersi tetap dalam bentuk globul sehingga dapat didispersikan kembali pada pengocokan. Creaming dapat diminimalkan jika viskositas fase kontinu meningkat (Christopher dan Fajar, 2008). Tingkat creaming adalah ditentukan oleh hukum Stoke sebagai berikut:

$$V = \frac{D^2 (\rho_s - \rho_o) g}{18\eta}$$

Keterangan rumus dimana V adalah kecepatan dalam cm/s, D adalah diameter partikel fase terdispersi dalam cm, ρ_s adalah terdispersi kerapatan fasa, ρ_o adalah kerapatan fasa kontinu, η adalah viskositas fase kontinu dan g adalah gravitasi percepatan. Emulsi O/W umumnya creaming ke atas ketika butiran fase terdispersi kurang padat daripada fase kontinu. Sebaliknya, emulsi W/O mengalami creaming ke bawah ketika butiran terdispersi fase lebih padat daripada fase kontinu (Agarwal dan Rajesh, 2007).

3. Penggabungan/ *Coalescence* (sinonim: *breacking* atau *cracking*)

Jenis ketidakstabilan emulsi yang lebih halus, koalesensi terjadi ketika penghalang mekanik atau listrik adalah tidak cukup untuk mencegah pembentukan secara progresif tetesan yang lebih besar (Gilbert dan Christopher, 2002). Stabilisasi terhadap koalesensi dapat dicapai dengan penambahan titik didih tinggi atau berat molekul tinggi pada komponen ke fase kontinu (Herbert et al., 1996). Newman (1914) dan Schulman dan Cockbain (1940) secara eksperimental menyimpulkan bahwa emulsi W/O terbentuk hanya ketika film zat pengemulsi dalam antarmuka tidak bermuatan dan kaku sebagai akibat dari kompleks pembentukan. Mereka berpandangan bahwa emulsi W/O tidak dapat distabilkan terhadap flokulasi dengan muatan pada fase terdispersi dari tetesan air, karena listrik lapisan difus tidak dapat dibangun karena minyak menjadi tidak terionisasi. Potensi permukaan jauh lebih tinggi dari 25 mV tidak cukup untuk menstabilkan fase tetesan yang tersebar dengan radius $\geq 1 \mu$ terhadap flokulasi. Hal ini karena kecepatan sedimentasi yang tinggi (Albers dan Overbeek, 1959).

Menurut Newman (1914) dan Schulman and Cockbain (1940) film bermuatan tidak mampu mencegah koalesensi, karena adanya gaya tolak menolak antara molekul pengemulsi di antarmuka, tidak ada padatan yang saling terkait film tebal dapat terbentuk (Albers dan Overbeek, 1959). Persiapan emulsi W/O yang stabil sangat penting untuk produksi yang efisien dari bentuk sediaan akhir. Parameter penting yang dapat mempengaruhi stabilitas emulsi adalah intensitas pengadukan. Disimpulkan bahwa luas antarmuka meningkat dengan meningkatnya kecepatan rotasi dan diameter pengaduk. Suhu secara tidak langsung mempengaruhi emulsifikasi sebagai akibat dari perubahan tegangan antarmuka, adsorpsi bahan pengemulsi dan viskositas. Suhu yang lebih tinggi adalah hal yang menguntungkan untuk emulsifikasi baik sebagai viskositas

dan penurunan tegangan antarmuka dengan meningkatnya suhu. Telah dibuktikan bahwa penurunan suhu tiap menit dapat menyebabkan koagulasi partikel sehingga mengakibatkan memburuknya emulsi (Gonglun dan Daniel, 2005).

BAB II

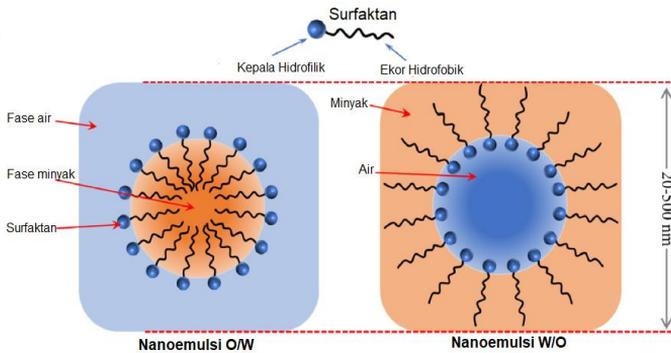
SISTEM NANOEMULSI

A. Sistem penghantaran Zat Aktif

Sistem penghantaran obat dirancang untuk mencapai kemanjuran terapeutik obat yang maksimal sekaligus mengurangi toksisitasnya. Bentuk sediaan obat modern telah menjadi hasil penelitian ilmiah yang panjang dengan menggunakan teknologi canggih serta mengeksplorasi eksipien baru dengan sifat fisikokimia untuk obat modern sekarang ini (Chime et al., 2014) Emulsi merupakan sediaan bersifat bifasik yaitu sistem yang memiliki satu fase terdispersi dalam fase lain dalam bentuk tetesan dengan diameter mulai dari 0,1 hingga 100 μm . Secara termodinamika, sistem emulsi tidak stabil, tetapi dapat dibuat menjadi stabil dengan adanya tambahan agen pengemulsi. Fase terluar disebut fase eksternal, fase kontinyu, atau medium dispersi. Fase yang terdispersi dalam fase internal disebut fase dalam atau diskontinu. Sedangkan, surfaktan yang digunakan sebagai pengemulsi disebut sebagai interfase atau intermediet (Jaiswal et al., 2015).

Istilah “Nanoemulsi” yaitu campuran dari dua fase atau lebih yang stabil secara termodinamik, seperti sistem minyak dan air yang distabilkan oleh lapisan film antar muka dari molekul surfaktan. Nanoemulsi ini merupakan sistem penghantaran obat dimana fase minyak diemulsikan pada sistem air dalam bentuk tetesan dengan diameter antara 20-500 nm (Hou & Sheng, 2023). Sistem ini bisa berupa air dalam minyak (W/O) atau minyak dalam air (O/W) (Gambar 1). Pada emulsi minyak dalam air, fase air tersipersi sebagai tetesan pada fase minyak, sedangkan emulsi minyak dalam air yaitu fase minyak terdispersi dalam fase air. Nanoemulsi ini diharapkan sebagai penghantaran obat yang ideal karena kompatibilitasnya dan kemampuan untuk meningkatkan kelarutkan obat lipofilik

ketika melindungi obat dari degradasi enzimatik dan hidrolisis (Chime et al., 2014; Jaiswal et al., 2015).



Gambar 3. Tipe nanoemulsi (Hou & Sheng, 2023)

Nanoemulsi memiliki karakteristik yang mudah berinteraksi pada permukaan substrat secara seragam, serta lebih mudah menyebar dan mampu menurunkan tegangan antar muka antara fase minyak dan air. Ukuran nanoemulsi yang kecil juga berperan pada stabilitas sistem sediaan obat yang lebih baik. Gerakan Brown pada nanoemulsi berperan kuat dalam melawan tekanan gravitasi pada sistem sehingga mencegah terjadinya *creaming* dan sedimentasi selama penyimpanan obat. Flokulasi pada sistem juga dapat dicegah karena ukurannya yang kecil sehingga sistem lebih stabil dan tersebar merata. Koalesensi pada sediaan ini juga dapat dicegah karena ukuran tetesan yang kecil karena elastisitas permukaan tetesan yang menghasilkan penurunan fluktuasi permukaan. Nanoemulsi juga dapat digunakan melalui berbagai rute seperti penghantaran melalui kulit karena sediaan ini memiliki area permukaan yang luas sehingga meningkatkan penetrasi obat. Nanoemulsi juga bersifat nontoksik dan tidak mengiritasi membran mukus dan jaringan kulit (Chime et al., 2014).

B. Keuntungan dan kekurangan nanoemulsi

Keuntungan:

1. Nanoemulsi mudah diberikan pada membran mukus dan kulit karena tidak beracun dan tidak mengiritasi
2. Ukuran nanoemulsi yang kecil memungkinkan untuk masuk melalui permukaan kulit dan meningkatkan penetrasi zat aktif
3. Formulasi nanoemulsi mengandung surfaktan yang biokompatibel sehingga dapat digunakan secara per oral
4. Nanoemulsi memiliki area permukaan yang luas dan energi bebas yang rendah sehingga meningkatkan efektivitas transport zat aktif
5. Dapat menurunkan resiko dari kerusakan emulsi seperti creaming, flokulasi, koalesensi, dan sedimentasi
6. Nanoemulsi dapat diaplikasikan menjadi banyak sediaan seperti krim, sediaan cair, dan spray.

Kekurangan:

1. Pemilihan surfaktan dan ko-surfaktan harus sesuai dalam formula dan hal ini mempengaruhi harga dari sediaan menjadi lebih mahal.
2. Pengecilan ukuran tetesan nanoemulsi memerlukan sejumlah instrumen dengan harga yang mahal
3. Pembuatan formula nanoemulsi lebih mahal, terutama dalam bidang kosmetik
4. Proses pengecilan ukuran partikel membutuhkan waktu yang lebih panjang
5. Produksi nanoemulsi membutuhkan surfaktan dalam jumlah yang banyak sehingga berpengaruh terhadap harga lebih mahal (Yadav et al., 2022).

C. Komponen Nanoemulsi

Penentuan eksipien adalah langkah utama pada formulasi nanoemulsi. Eksipien utama pada formulasi nanoemulsi yaitu minyak, air, dan Smix yaitu merupakan campuran antara surfaktan dan ko-surfaktan. Studi kelarutan obat dapat membantu ketika pemilihan fase minyak dan surfaktan untuk

pengembangan formula nanoemulsi. Diagram fase pseudoterner terutama digunakan untuk menentukan rasio actual dari air: minyak: Smix pada formula nanoemulsi. Kelarutan obat maksimum, efisiensi enkapsulasi, dan banyaknya kandungan obat tergantung dari sistem terner dari formulasi. Karakter spesifik dari tiga komponen (minyak, air, Smix) diperlihatkan pada gambar 2 (Harwansh et al., 2019).

1. Minyak

Fase minyak pada nanoemulsi dapat terdiri dari triasilgliserol, diasil gliserol, monoasilgliserol, dan asam lemak bebas lainnya. Fase minyak lainnya juga dapat menggunakan minyak esensial, minyak mineral, lemak wax, vitamin larut minyak, dan komponen lipofilik lainnya. Viskositas, indeks bias, densitas, dan tegangan permukaan dari minyak dapat mempengaruhi pembentukan, stabilitas, dan karakteristik dari nanoemulsi. Triasilgliserol rantai panjang bisa digunakan karena biayanya murah, banyak tersedia di pasaran, serta memiliki fungsi nutrisi yang baik (Aswathanarayan & Vittal, 2019). Fase minyak juga digunakan untuk melarutkan obat yang bersifat lipofilik serta mampu meningkatkan tranportasi obat ketika di abosrbsi. Pemililihan komponen minyak dapat mempengaruhi pembentukan nanoemulsi O/W atau W/O (Lonappan et al., 2018). Contoh minyak yang dapat digunakan yaitu minyak alpukat, minyak biji bunga matahari, minyak kelapa, Captex, Myritol, atau Isopropil Miristat (Changediya et al., 2019; Dasgupta et al., 2018).

2. Surfaktan

Surfaktan merupakan bahan yang berfungsi untuk menurunkan tegangan permukaan antara fase minyak dan air pada sediaan emulsi. Jenis surfaktan yang dapat digunakan yaitu surfaktan tipe non-ionik, zwitterionik, kationik, dan anionik. Surfaktan memiliki bagian yang hidrofilik dan hidrofobik sehingga mampu berguna sebagai agen pengemulsi selama pembuatan nanomulsi. Nilai keseimbangan hidrofilikl-hidrofilik (HLB atau *Hydrophilic-*

lipophilic balance) merupakan nilai yang penting dalam formulasi nanoemulsi. Nilai HLB 3-8 untuk pembentukan nanoemulsi W/O dan nilai HLB 8-18 untuk pembentukan nanoemulsi O/W. Konsentrasi surfaktan sebesar 30-60% juga digunakan untuk membentuk emulsi yang stabil (Harwansh et al., 2019). Beberapa contoh tipe surfaktan yaitu:

a. Anionik

Surfaktan jenis ini yang banyak digunakan adalah sodium bis-2etilheksilsulfosuksinat, dimana bisa digunakan untuk pembuatan nanoemulsi tipe W/O. Jenis lain yang dapat digunakan yaitu alkilbenzen sulfonate, alkil sulfat, alkil eter sulfat, dan sabun.

b. Kationik

Garam alkil ammonium kuartener merupakan salah satu contoh surfaktan jenis ini yang banyak digunakan dengan heksadesilmetilamonium bromida. Jenis lain dari surfaktan ini yaitu:

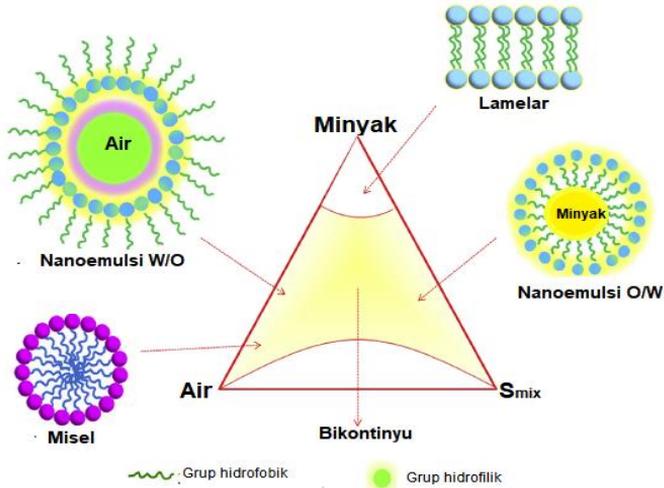
- 1) Sistem monoalkil kuartener: ion ammonium dan sistem alkil kuartener
- 2) esterquat

c. Non-ionik

Surfaktan polioksietilen seperti Brij 35 dan ester gula seperti sorbitan monooleat (Span 80) merupakan contoh surfaktan jenis ini. Surfaktan non-ionik distabilkan oleh interaksi ikatan hidrogen dan dipol. Surfaktan jenis ini banyak digunakan karena resiko toksisitas paling kecil. Surfaktan dengan nilai HLB antara 3-6 digunakan dalam pembuatan nanoemulsi W/O, sedangkan nilai HLB surfaktan pada rentang 8-18 dapat digunakan sebagai pembuatan nanoemulsi O/W. surfaktan dengan nilai HLB >20 biasanya digunakan sebagai ko-surfaktan untuk mengurangi konsentrasi dari batas jumlah surfaktan yang digunakan dalam pembentukan nanoemulsi yang stabil. Contoh lain dari surfaktan ini yaitu: Span 20, Span 40, Tween 20, Tween 80, Brij 58, Kolliphor EL.

d. Zwitterionik

Contoh dari jenis ini adalah fosfolipid dan asam amino seperti leusin dan isoleusin yang bersifat aman dan efisien. Selain itu, contoh lainnya adalah dodesil betaine, lauromidopropil betaine, cocoamido2-hidroksipropilsulfobetaine (Ali et al., 2017).



Gambar 4. Diagram fase pseudoterner pada proses emulsifikasi (minyak:air:Smix) 2 (Harwansh et al., 2019).

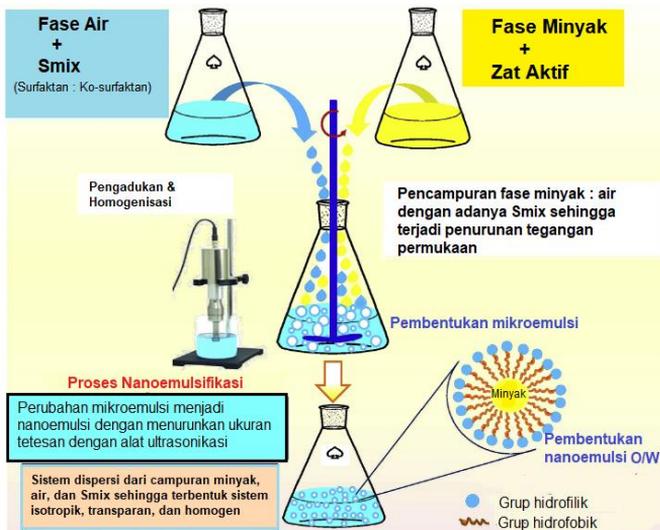
3. Ko-surfaktan

Surfaktan tunggal tidak dapat menurunkan tegangan permukaan antara fase minyak dan air dalam pembuatan nanoemulsi sehingga membutuhkan suatu ko-surfaktan atau kosolven yang dapat dikombinasikan dengan surfaktan dalam pembuatan formula nanoemulsi. Ko-surfaktan biasanya digunakan dalam jumlah kecil untuk menurunkan resiko toksisitasnya. Biasanya yang digunakan adalah alkohol rantai C3-C8 yang dapat meningkatkan fluiditas dengan cara menurunkan tegangan antar muka fase minyak dan fase air. Kemampuan penetrasi fase minyak dapat ditingkatkan juga dengan adanya penambahan ko-surfaktan

akibat dari adanya peningkatan mobilitas ekor hidrokarbon. Alkohol sendiri dapat masuk pada fase minyak dan air sehingga dapat menggabungkan antar fase. Ko-surfaktan dapat meningkatkan fluiditas antar muka karena secara simultan dapat merusak struktur gel atau kristal cair dari ikatan tak jenuh adanya grup fluidisasi seperti ikatan tak jenuh, lalu merusak struktur gel atau kristal cair dan mengubah nilai HLB untuk membentuk nanoemulsi secara spontan. Contoh ko-surfaktan yang biasanya digunakan adalah polietilen glikol 400, propilen glikol, gliserin, etanol, isopropyl alkohol, etilen glikol, transcutool P (Ali et al., 2017; Kale & Deore, 2017).

4. Smix

Smix adalah campuran antara surfaktan dan ko-surfaktan yang berpengaruh pada pembuatan nanoemulsi. Smix ini dimulai dengan pemilihan fase minyak yang sesuai pada diagram fase (Harwansh et al., 2019). Emulsi sendiri merupakan sistem kompleks terdiri dari misel, koloid, dan gel. Diagram fase digunakan untuk menentukan area nanoemulsi dapat terbentuk. Untuk membentuk diagram ini, fase minyak dicampur dengan Smix lalu dititrasi dengan air suling sehingga terbentuk dispersi isotropik yang stabil secara termodinamik serta viskositasnya rendah. Sistem nanoemulsi mudah diidentifikasi dari tampilannya yang transparan (Dasgupta et al., 2018).



Gambar 5. Skema pembuatan sistem nanoemulsi (Harwansh et al., 2019).

1. Metode pembuatan nanoemulsi

Nanoemulsi merupakan formulasi yang tidak seimbang, sehingga membutuhkan surfaktan dan energi dalam jumlah besar dalam pembuatannya sehingga menjadi emulsi dengan ukuran nano. Secara umum, pembuatan nanoemulsi melibatkan proses nanoemulsifikasi yang spontan, teknik dengan energi tinggi, dan teknik dengan energy rendah untuk membentuk formulasi nanoemulsi (Theaj Prakash & Thiagarajan, 2011). Skema pembuatan nanoemulsi dapat dilihat pada gambar 5.

Metode pembuatan nanoemulsi yaitu:

a. Teknik dengan energi rendah

1) Metode emulsifikasi spontan

Pada metode ini, mikroemulsi disiapkan dengan metode emulsifikasi spontan dan mengencerkan mikroemulsi dengan fase air berlebih untuk membentuk nanoemulsi pada suhu yang konstan.

Pertama, fase air dicampur perlahan dengan fase air (yang sudah mengandung surfaktan dan ko-surfaktan dengan konsentrasi tinggi) menggunakan *magnetic stirrer* untuk membentuk fase mikroemulsi bikontinyu (atau bisa juga memasukkan fase air ke dalam fase minyak). Selama proses pengenceran, komponen yang larut air seperti surfaktan atau ko-surfaktan akan berdifusi dan melepaskan energi kimia. Hal ini menyebabkan sifat termodinamik dari fase mikroemulsi akan terganggu dan akan terbentuk nanoemulsi (Haziqah et al., 2019). Konsentrasi dan rasio surfaktan, ko-surfaktan, fase minyak, dan yang lain dalam mikroemulsi harus kompatibel dan dikontrol dalam teknik ini karena dapat mempengaruhi diameter dan distribusi tetesan nanoemulsi yang terbentuk. Penelitian pernah dilakukan sebelumnya oleh Komaiko & McClements, (2015) ukuran nanoemulsi menjadi lebih kecil ketika surfaktan dicampurkan pada fase air, serta ukuran nanoemulsi dapat menurun dengan adanya peningkatan dari rasio antara minyak : surfaktan. Penelitian ini juga menemukan bahwa nilai HLB dari surfaktan merupakan faktor kunci yang mempengaruhi ukuran nanoemulsi. Penelitian lain yang pernah dilakukan oleh Guttoff et al., (2015) berdasarkan pembuatan nanoemulsi dengan cara emulsifikasi spontan menemukan bahwa nanoemulsi dapat stabil selama 30 hari ketika disimpan pada suhu ruang, tetapi tidak stabil pada penyimpanan 80°C.

2) Teknik PIT (*Phase Inversion Temperature*)

Metode PIT menggunakan sifat lipofilisitas dari surfaktan non-ionik yang meningkat dengan peningkatan suhu sehingga membentuk nanoemulsi (Hou & Sheng, 2023). Metode PIT menggunakan karakteristik dari sifat lipofilik surfaktan non-ionik

yang meningkat pada suhu tertentu untuk membentuk nanoemulsi (Gadhawe, 2014). Pada suhu rendah, grup bagian kepala surfaktan non-ionik (seperti etoksil) yang bersifat hidrofobik akan membentuk emulsi O/W. Sedangkan pada suhu tinggi, hidrofilisitas surfaktan non-ionik akan turun menjadadi lebih lipofilik sehingga terbentuk emulsi W/O (Espitia et al., 2019). Mikroemulsi bikontinyu dapat didinginkan secara cepat untuk membentuk nanoemulsi O/W atau memanaskannya untuk membentuk nanoemulsi W/O (Marzuki et al., 2019). Metode PIT ini tidak cocok untuk skala produksi besar karena harus sangat selektif dalam pemilihan surfaktan dan kesulitan mengontrol suhu yang presisi selama produksi. Ukuran nanoemulsi yang dapat dibentuk dengan teknik ini sekitar 50 - 130 nm, selain itu ditemukan bahwa suhu HLB dapat menurun dengan adanya peningkatan surfaktan. Ukuran nanoemulsi dengan metode PIT ini dapat menurun ketika konsentrasi surfaktan meningkat serta nanoemulsi yang terbentuk dapat stabil dalam waktu 1 bulan (Chuesiang et al., 2018).

3) Teknik PIC (*Phase Inversion Composition*)

Disebut juga emulsi titik inversi, dimana pada teknik ini melakukan perubahan karakteristik sifat hidrofilik-lipofilik bahan pengemulsi. Ketika garam ditambahkan pada nanoemulsi O/W dengan surfaktan ionic, muatan elektrik dari surfaktan akan berubah dan terbentuk system emulsi W/O (Aswathanarayan & Vittal, 2019). Teknik ini membutuhkan energi yang sangat lemah sehingga waktu preparasinya lebih panjang dibandingkan teknik emulsifikasi spontan. Surfaktan seperti kasein, protein whey, sukrosa monoester, dan saponin tidak cocok digunakan pada teknik ini (Mayer et al., 2013).

b. Teknik dengan energi tinggi

1) Homogenizer tekanan tinggi

Pada metode ini, makroemulsi akan masuk pada sebuah lubang inlet yang kecil dan dengan adanya vibrasi serta laju geser yang kuat maka dapat diperoleh nanoemulsi (Qian & McClements, 2011). Tekanan homogenizer biasanya sekitar 50 - 100 MPa, tetapi tekanan dapat ditingkatkan mencapai 350 MPa. Globul nanoemulsi yang dapat terbentuk dengan teknik ini sangat ekstrem, yaitu dapat mencapai 1 nm dengan cara laju geser yang sangat kuat dan penggunaan molekul rantai panjang (termasuk polimer, surfaktan, dan lain sebagainya). Penelitian oleh Qian & McClements (2011) menemukan bahwa efek komposisi dan kondisi homogenisasi akan mempengaruhi ukuran nanoemulsi. Hasilnya yaitu semakin tinggi tekanan serta viskositas fase dispersi yang kecil maka akan semakin kecil ukuran nanoemulsi yang terbentuk.

2) Ultrasonikasi

Alat ultrasonikasi menggunakan gelombang suara frekuensi tinggi dengan menggunakan energi untuk mendispersikan satu cairan ke fase lainnya (Marzuki et al., 2019). Sonikasi dimasukkan pada system makroemulsi, dengan adanya energi dapat terbentuk vibrasi dan kavitasi akan memecah globul minyak yang berukuran besar menjadi nanoemulsi. Pembentukan nanoemulsi dengan sonikasi melalui dua mekanisme, yaitu yang pertama adalah gelombang suara frekuensi tinggi menginduksi gelombang antar muka sehingga menghasilkan disperse emulsi makroskopis menjadi fase kontinyu. Mekanisme kedua yaitu, dibawah tekanan fluktuasi gelombang ultrasonic, dapat terjadi kavitasi pada cairan tersebut sehingga membentuk banyak busa mikro lalu pecah, hal ini mengakibatkan turbulensi

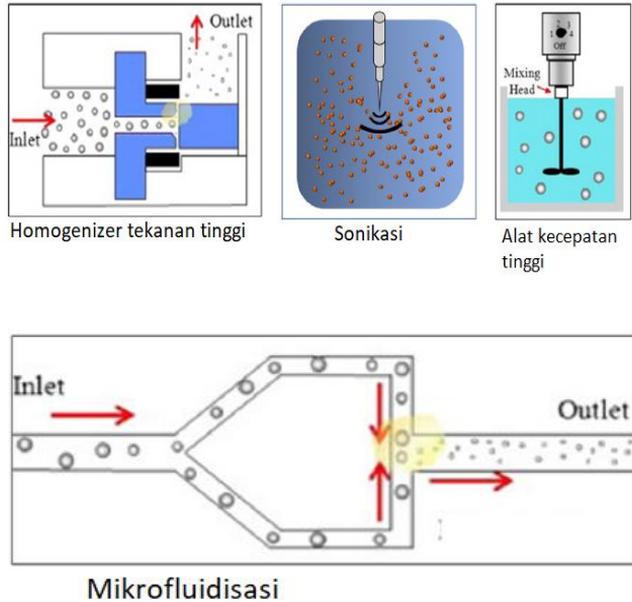
yang sangat kuat pada antar permukaan fase minyak dan air. Kedua mekanisme inilah yang menyebabkan globul minyak berukuran besar membentuk nanoemulsi (Espitia et al., 2019). Tetapi metode ini tidak efisien bagi sistem dengan viskositas tinggi dan tidak cocok pada industri besar (Dasgupta et al., 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Páez-Hernández et al., (2019) menemukan bahwa terdapat pengaruh proses sonikasi dengan diameter globul yang terbentuk. Hasilnya yaitu ukuran globul nanoemulsi menurun dengan peningkatan waktu sonikasi, peningkatan amplitude dan power. Ukuran nanoemulsi yang dapat terbentuk dengan teknik ini adalah sekitar 100 nm.

3) *Alat kecepatan tinggi*

Rotor kecepatan tinggi atau alat stator digunakan pada metode ini untuk memberikan tenaga hidrodinamik dan mengaduk fase minyak dan air dengan kuat. Metode ini tidak dapat membentuk dispersi yang baik pada diameter dropletnya jika dibandingkan metode energi tinggi yang lainnya. Selain itu alat ini dapat menghasilkan panas dari energi yang dihasilkan sehingga dapat mempengaruhi formula nanoemulsi. Salah satu alat ini adalah ultraturax homogenizer (Hou & Sheng, 2023).

4) *Mikrofluidisasi*

Secara prinsip, alat mikrofluidisasi dan homogenizer tekanan tinggi memiliki kemiripan, yang berbeda hanya desain alatnya. Prinsip alat ini yaitu melewati cairan pada suatu lubang dan menggunakan laju geser yang intens dan kavitas sehingga menghasilkan nanoemulsi yang berkualitas tinggi. Dibandingkan dengan homogenizer, alat mikrofluidisasi lebih efisien dalam menghasilkan ukuran nanoemulsi yang lebih kecil dan distribusi partikelnya lebih seragam (Pavoni et al., 2020).



Gambar 6. Metode energi tinggi dalam pembuatan nanoemulsi (Hou & Sheng, 2023)

Pada penelitian Salvia-Trujillo et al., (2013) menemukan bahwa ukuran globul nanoemulsi yang dibuat dengan mikrofluidisasi akan menurun dengan adanya kenaikan tekanan dan jumlah siklus pembuatan. Ukuran nanoemulsi yang terbentuk yaitu dengan ukuran minimum 6 nm pada tekanan 150 MPa pada 10 siklus. Perbedaan alat pada metode energi tinggi dapat dilihat pada gambar 6.

2. Karakterisasi nanoemulsi

a. Ukuran partikel dan indeks polidispersitas

Ukuran partikel dan indeks polisipersitas pada nanoemulsi dianalisis dengan metode spektroskopi korelasi foton (*Photon Correlation Spectroscopy/PCS*)

menggunakan zetasizer, dimana alat ini dapat memonitor variasi dari hamburan cahaya akibat pergerakan Brown pada partikel sebagai fungsi waktu. PCS berdasarkan prinsip yaitu partikel dengan ukuran kecil akan memiliki kecepatan tinggi dibandingkan dengan partikel yang ukurannya lebih besar. Sinar laser akan dapat mendifraksikan partikel mikron/sub-mikron yang ada pada cairan. Akibat difusi partikel, terjadi fluktuasi yang cepat pada intensitas hamburan laser di sekitar nilai rata-rata partikel, dan hal ini tergantung dari ukuran partikel yang dievaluasi. Fungsi korelasi waktu dan fotoelektron memberikan hasil berupa histogram yang berelasi dengan ukuran partikel dari sampel. Untuk mengukur ukuran partikel, sejumlah formula didispersikan dengan air suling dan dihomogenkan untuk memperoleh nilai ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Nilai indeks polidispersitas antara 0 hingga 1, dengan nilai 0 (nol) yang berarti sistemnya berupa monodisperse, atau bernilai 1 (satu) yang berarti sistem tersebut polidisperse. Indeks polidispersitas juga menyatakan keseragaman ukuran globul dari formulasi nanoemulsi. Nilai indeks polidispersitas $< 0,22$ merupakan nilai yang ditargetkan karena bebas dari adhesi dan agregasi. Nilai indeks polidispersitas yang tinggi merupakan hal yang tidak diinginkan karena ukuran globul menjadi tidak seragam. Selain itu, nilai indeks polidispersitas $< 0,25$ mengindikasikan jika emulsinya memiliki stabilitas yang baik (Marzuki et al., 2019). Penelitian oleh Dordević et al., (2015) mengevaluasi ukuran partikel dan indeks polidispersitas dari nanoemulsi risperidon menemukan hasil rata-rata ukuran partikel sebesar 160 nm dengan rata-rata distribusi partikel sebesar 0,15. Ukuran nanoemulsi biasanya ada pada kisaran 50 – 200 nm (Zhou, 2022).

b. Potensial zeta

Potensial zeta merupakan metode untuk mengukur muatan permukaan partikel yang digunakan untuk memprediksi stabilitas dispersi. Nilai potensial zeta ini tergantung dari karakteristik fisikokimia obat, polimer, sistem emulsi, adanya elektrolit, dan sifat adsorpsinya. Nilai potensial zeta diukur dengan alat zetasiser dengan cara nanoemulsi dicampurkan dengan air suling dan nilainya diperkirakan dari pergerakan elektroforetik dari tetesan minyak nanoemulsi. Nilai potensial zeta sebesar ± 30 mV merupakan nilai yang cukup untuk kestabilan secara fisik pada sediaan nanoemulsi. Nilai potensial zeta > 30 mV menunjukkan stabilitas dari formula dan meningkatkan keseragaman ukurannya, serta dapat mencegah agregasi dari nanoemulsi (Marzuki et al., 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Dordević et al., (2015) menghasilkan nilai potensial zeta antara -50 mV menggunakan zetasiser pada sediaan nanoemulsi risperidone.

c. Studi morfologi nanoemulsi

Uji morfologi nanoemulsi dilakukan dengan menggunakan transmission electron microscopy (TEM). Pada alat ini, terdapat elektron dalam alatnya untuk mendeteksi bentuk dari tetesan nanoemulsi. Globul nanoemulsi berinteraksi dengan specimen elektron di dalamnya lalu bertransformasi menjadi elektron yang tidak dihamburkan, elektron yang dihamburkan secara elastis atau elektron yang dihamburkan secara inelastis. Jarak antara lensa objek dan spesimen dapat meregulasi penampakan tetesan yang terlihat. Mekanisme dari metode ini yaitu nanoemulsi atau liofilisasi nanopartikel disuspensikan lalu dilarutkan pada air suling dan dimasukkan pada kisi film yang berlubang pada alat tersebut. Nanoemulsi atau nanopartikel yang diberikan warna lalu diuji pada voltase secara partikular. Beberapa penelitian menemukan hasil analisis TEM pada

nanoemulsi dapat terlihat bentuk bulat sferis dengan permukaan tetesan yang halus (Gurpreet & Singh, 2018).

d. Uji stabilitas

Uji stabilitas merupakan pengujian stabilitas dari sediaan obat di bawah pengaruh faktor lingkungan yang bervariasi seperti suhu, kelembapan, dan cahaya. Uji stabilitas nanoemulsi bisa dilakukan selama penyimpanan 24 bulan berdasarkan ketentuan Internasional. Kondisi penyimpanan yang biasanya dilakukan adalah dengan menggunakan tiga suhu, yaitu suhu ruang ($25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%$ RH), suhu dingin ($5\pm 3^{\circ}\text{C}$), dan suhu beku ($-20\pm 5^{\circ}\text{C}$). Penelitian uji stabilitas ini biasanya dilakukan selama 3 bulan untuk menentukan bahwa sediaan nanoemulsi dapat stabil selama penyimpanan (Changediya et al., 2019).

e. Uji stabilitas termodinamika

Uji stabilitas termodinamika dapat dilakukan dengan 3 cara. Cara yang pertama yaitu siklus panas/dingin, yaitu nanoemulsi disimpan antara suhu 4°C lalu dipindah ke suhu 40°C selama 6 siklus dengan waktu tidak kurang 48 jam setiap satu siklus. Formula yang stabil lalu dilanjutkan dengan uji sentrifugasi. Uji sentrifugasi dilakukan pada kecepatan 5000 rpm selama 30 menit, kemudian diobservasi jika terjadi pemisahan fase, *creaming*, atau *cracking*. Formula yang stabil pada tahap ini, lalu dilanjutkan dengan langkah yang ketiga yaitu siklus beku/cair (*freeze/thaw cycle*) dengan cara formula nanoemulsi disimpan pada suhu antara -21°C dan $+25^{\circ}\text{C}$. Formula yang tetap stabil pada langkah ketiga ini berarti memiliki stabilitas termodinamika yang baik (Gurpreet & Singh, 2018).

f. Uji viskositas

Uji viskositas merupakan salah satu parameter pengujian yang penting pada sediaan nanoemulsi. Alat yang dapat digunakan untuk menguji viskositas yaitu viskometer Ostwald, viskometer bola jatuh Hoesppler,

viskometer Stormer, viskometer Brookfield, dan viskometer Ferranti/Shirley. Dari beberapa pilihan alat viskometer tersebut, viskometer Brookfield merupakan alat yang banyak digunakan untuk pengujian viskositas nanoemulsi. Sistem nanoemulsi mempengaruhi nilai viskositas yang diperoleh. Hasil viskositas rendah biasanya ditunjukkan oleh tipe nanoemulsi O/W dan hasil viskositas yang tinggi ditunjukkan oleh nanoemulsi W/O. penelitian yang dilakukan oleh Shafiq et al., (2007) memberikan hasil viskositas pada nanoemulsi Ramipril menggunakan viskometer Brookfield yaitu antara 10,68 – 21 cP.

g. Uji pH

pH meter digunakan untuk mengevaluasi nilai pH dari sediaan nanoemulsi. pH sediaan nanoemulsi dapat dipengaruhi oleh beberapa hal dalam formulasi, seperti total dan jenis surfaktan yang digunakan dalam sediaan (Handayani et al., 2018).

h. Uji transmittan

Persentase transmittan sediaan nanoemulsi merupakan salah satu uji untuk memprediksi kejernihan dari sediaan. Uji ini dapat dilakukan dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 650 nm. Hasil formula terbaik untuk nanoemulsi adalah jika nilai transmittan >99% (Singh et al., 2021). Meski demikian, hasil persentase transmittan sebesar 89,5% dan 91,5% pernah diperoleh pada penelitian yang dilakukan oleh Arshad et al., (2021).

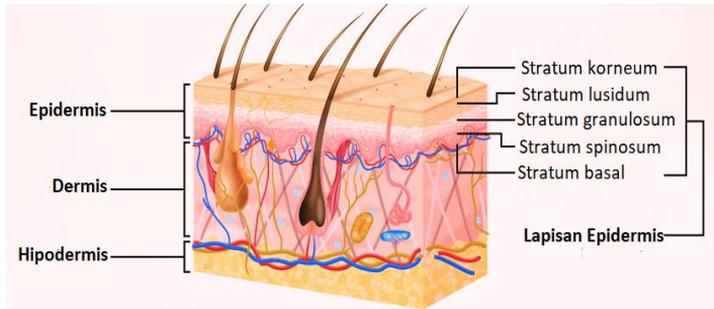
BAB III

APLIKASI EMULSI DIBIDANG KOSMETIK

A. Nanoemulsi

1. Mekanisme penghantaran zat aktif nanoemulsi

Kulit merupakan sistem penghalang yang efektif untuk melindungi tubuh dari penetrasi molekul asing dan mikroorganisme dari luar tubuh, serta untuk menghindari kehilangan air yang berlebihan untuk menjaga homeostasis tubuh. Penghalang kulit utama yaitu stratum korneum, berupa struktur berlapis unik yang terdiri dari korneosit berbentuk pipih. Stratum korneum ini dikelilingi oleh lapisan ganda lipid yang terdiri dari seramida. Penetrasi obat yang diberikan secara topikal mengikuti rute dari lapisan lipid stratum korneum secara interseluler. Rute transeluler melalui korneosit juga berkontribusi pada beberapa keadaan. Selain itu terdapat rute melalui folikel rambut (yang berkaitan dengan kelenjar sebacea) serta kelenjar keringat dengan total sekitar 0,1% dari total area permukaan kulit, yang penting pada penghantaran obat topikal secara sistem nano. Senyawa yang berhasil berdifusi melalui stratum korneum biasanya berukuran kecil (sekitar 500 Da), bersifat lipofilik (Log P antara 1-3), dan dapat larut air. Sistem mikro dan nano telah diteliti merupakan sistem pembawa obat yang berpotensi dapat meningkatkan penetrasi obat melalui kulit (Nastiti et al., 2017).



Gambar 7. Lapisan kulit (Elmowafy, 2021)

Kulit terdiri dari 3 lapisan utama yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis, serta terdapat bagian lain yaitu folikel rambut dan kelenjar keringat (gambar 7). Bagian terluar kulit yaitu epidermis merupakan lapisan yang terdiri dari keratinosit, yaitu bagian yang bertanggung jawab terhadap produksi keratin dan proses deskuamasi yaitu pengelupasan kulit dari tubuh. Epidermis terdiri dari 5 lapisan lagi yaitu stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basal (gambar 7). Stratum korneum memiliki ketebalan antara 10-20 μm yang terdiri dari keratinosit yang terdiferensiasi penuh, non nukleasi, dan bersifat mati, tau yang disebut korneosit. Korneosit ini sebagai hasil dari keratinosit yang telah terapoptosis, yang terbentuk dari lapisan basal yang terangkat ke permukaan. Secara keseluruhan, korneum stratum merupakan matriks lipid berlapis ganda yang terdiri dari seramida, kolesterol, asam lemak bebas, trigliserida, sulfat kolesterol, dan sterol (Elmowafy et al., 2019).

Sekitar 80% bagian kulit bersifat nonpolar, dimana bagian hidrofiliknya yang mengandung struktur -OH dapat berinteraksi dengan lipid dan molekul air. Bagian stratum korneum ini merupakan bagian penentu dari difusi molekul obat yang diberikan melalui kulit. Permeabilitas obat yang bersifat lipofilik akan lebih mudah menembus stratum korneum jika dibandingkan obat yang bersifat hidrofilik

(Bouwstra & Ponec, 2006). Bagian dermis pada kulit (ketebalan dermis antara 3-5 mm) juga merupakan komponen utama pada kulit manusia yang mengandung jaringan kapiler, yang nantinya akan terhubung pada sirkulasi sistemik. Dermis ini membentuk sebagian besar kulit dan memberikan elastisitas pada kulit (Valenzuela & Simon, 2012).

Beberapa parameter yang dapat meningkatkan absorpsi di kulit oleh sistem pembawa nano yaitu:

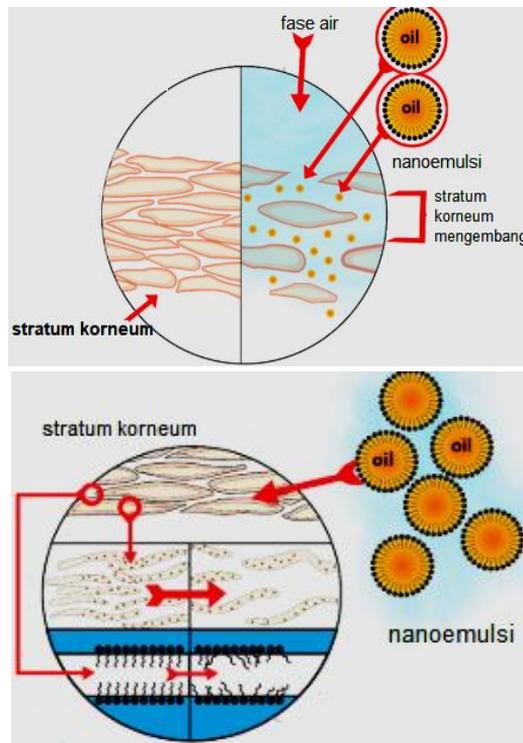
a. Hidrasi kulit

Nanoemulsi dapat membentuk lapisan film lipid bersifat hidrofobik pada permukaan kulit, di mana hal ini dapat menginduksi efek oklusif atau mengunci kelembapan kulit serta mencegah pengeluaran air berlebih dari kulit. Mekanisme ini dapat mengakibatkan ikatan antar korneosit menjadi lebih jarang sehingga absorpsi zat aktif akan semakin besar (gambar 6) (Elmowafy et al., 2019). Sistem nano sendiri juga dapat mengganggu pengepakan interseluler di sekitar keratinosit dan korneosit melalui aksi korneodesmosom atau lipid interseluler sehingga dapat merenggangkan ikatan *tight junction* pada stratum korneum (Zhai & Zhai, 2014). Selain itu beberapa penggunaan bahan tambahan lain juga dapat mempengaruhi kelembapan kulit, seperti penggunaan gliserol sebesar 10% dapat meningkatkan hidrasi pada stratum korneum. Gliserol dapat mengabsorpsi air dari lingkungan sekitar dan menyimpan pada struktur molekulnya. Gliserol dapat berperan sebagai humektan yang juga dapat mengikat air pada stratum korneum (Abdellatif et al., 2017).

b. Mekanisme fusi/pencampuran dengan lipid pada kulit

Sistem berbasis fosfolipid pada nanoemulsi dapat bercampur dengan lipid pada kulit sehingga dapat meningkatkan permeasi obat (gambar 8). Penelitian yang dilakukan oleh Ayuningtias et al., (2017) membuat sistem nanoemulsi dengan lesitin sebagai sistem fosfolipid yang

dinilai mampu meningkatkan permeasi melalui stratum korneum. Sistem berbasis fosfolipid ini memiliki struktur mirip seperti membran sel sehingga dapat berfusi atau bercampur dengan komponen lipid pada stratum korneum sehingga molekul obat dapat berdifusi melalui lapisan kulit yang tebal (Laouini et al., 2013). Mekanisme fusi ini menghasilkan pembentukan lamella lipid interseluler dan meningkatkan pergerakan molekul bermuatan hidrofobik pada stratum korneum (Elmowafy, 2021).



Gambar 8. Mekanisme absorpsi nanoemulsi melalui hidrasi kulit (Shaker et al., 2019); Disrupsi lapisan lipid stratum korneum oleh nanoemulsi (Shaker et al., 2019)

c. Mengganggu lapisan stratum korneum kulit

Mengganggu lapisan stratum korneum adalah salah satu mekanisme sistem pembawa nano untuk meningkatkan penetrasi molekul obat (gambar 9). Zat yang dapat digunakan untuk mengganggu lapisan stratum korneum adalah surfaktan, asam lemak, alkanol, dan terpen. Etanol dapat berinteraksi pada bagian polar dan meningkatkan permeabilitas dari kulit. Selain itu etanol dapat berdifusi melalui sistem lipid dan berinteraksi dengan stratum korneum yang akhirnya mengganggu fungsi barrier kulit. Terpen juga dilaporkan dapat meningkatkan penetrasi obat dengan cara mengganggu pengepakan lipid stratum korneum (Elmowafy, 2021).

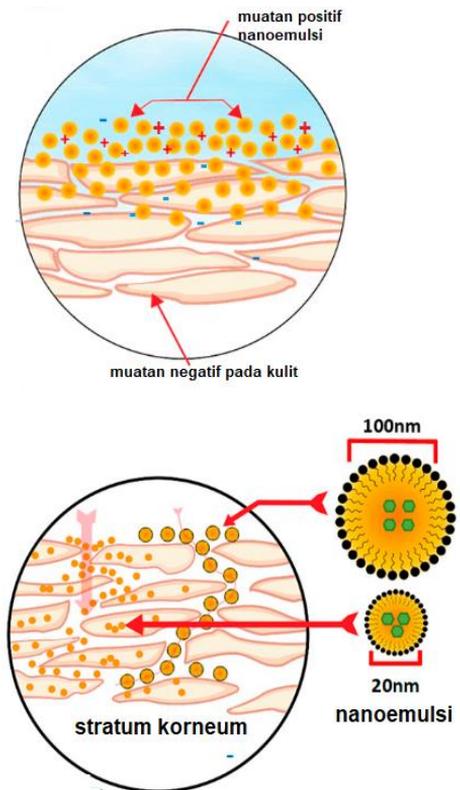
Surfaktan non-ionik dapat meningkatkan absorpsi obat dengan cara membuat lipid stratum korneum lebih fleksibel. Terdapat dua mekanisme, yang pertama surfaktan memasuki area interseluler dari stratum korneum lalu memfluidisasi, melarutkan, dan mengekstraksi komponen lipid dari stratum korneum. Lalu mekanisme selanjutnya adalah surfaktan terpenetrasi melalui matriks interseluler, berinteraksi dan mengikat filament keratin yang akhirnya dapat mengganggu ikatan korneosit. Surfaktan anionic memiliki kemampuan penetrasi molekul obat lebih baik dibandingkan non-ionik karena dapat berinteraksi dengan lipid dan keratin lebih kuat. Rantai alkil sodium lauril sulfat (SLS) diketahui dapat berinteraksi hidrofobik dengan kulit, yaitu gugus sulfatnya dapat berikatan dengan membrane sehingga meningkatkan hidrasi kulit. Surfaktan kationik juga dapat berinteraksi dengan keratin dan mengganggu matriks lipid sel serta dapat merubah muatan elektronik dari stratum korneum melalui interaksi dengan komponen anioniknya, sehingga dapat meningkatkan obat yang bersifat anionik masuk ke dalam kulit (gambar 9) (Shaker et al., 2019).

Fase minyak pada nanoemulsi juga dapat meningkatkan penetrasi melalui kulit. Asam lemak dilaporkan sebagai penguat penetrasi molekul obat karena dapat berinteraksi dengan lipid pada stratum korneum. Struktur kimia dari asam lemak, panjang rantai alkil, serta derajat saturasi merupakan faktor dari asam lemak yang mempengaruhi efek peningkatan penetrasi obat ke kulit. Asam lemak tidak jenuh dilaporkan dapat meningkatkan penetrasi obat per kutan dibandingkan asam lemak jenuh dengan panjang rantai yang sama. Hal ini akibat dari rantai alkil dari asam lemak tak jenuh yang tertekuk untuk mengganggu ikatan stratum korneum lebih baik dibandingkan asam lemak jenuh. Penggunaan asam lemak dengan cara dikombinasi antara asam lemak jenuh dan tidak jenuh dari beberapa minyak ternyata dapat berefek sinergis dan meningkatkan absorpsi molekul obat (Nanayakkara et al., 2005). Asam oleat merupakan fase lemak yang dapat digunakan dalam pembuatan nanoemulsi karena dapat menyebabkan stratum korneum untuk mengabsorpsi air lebih tinggi. Fase minyak lain yang memiliki efek seperti ini adalah capryol 90 dan isopropyl miristat (Shaker et al., 2019).

d. Ikatan antara nanoemulsi

Nanoemulsi yang bermuatan positif dengan kulit yang bermuatan negative, mekanisme ini berdasarkan mekanisme nanoemulsi yang bermuatan positif dapat berinteraksi dengan kulit yang bermuatan negatif sehingga menyebabkan waktu kontak antara nanoemulsi menjadi lebih lama dan dapat menembus lapisan kulit lebih baik (Hoeller et al., 2009). Selain itu, muatan positif dari nanoemulsi ini dapat mencegah terjadinya penggabungan globul nanoemulsi menjadi ukuran lebih besar akibat adanya efek stearik. Muatan positif dari nanoemulsi sendiri juga berpengaruh pada peningkatan interaksi dan adsorpsi dengan korneosit yang

terkeratinisasi pada stratum korneum (gambar 9) (Baspinar & Borchert, 2012).



Gambar 9. Ikatan nanoemulsi bermuatan positif dengan kulit yang bermuatan negatif (Shaker et al., 2019); Ukuran nanoemulsi mempengaruhi permeasi molekul obat (Shaker et al., 2019)

e. Ukuran partikel

Ukuran partikel dan potensial zeta dapat mempengaruhi sistem nano dalam hal penghantaran obat. Secara umum, ukuran partikel yang lebih kecil dapat meningkatkan adhesi dan oklusi antar partikel dan kulit dibandingkan partikel yang ukurannya lebih besar

sehingga absorpsi obat menjadi lebih baik (gambar 9) (Choi et al., 2010). Terdapat penelitian bahwa ukuran partikel dengan diameter 20 nm dapat terdeposit di area folikular rambut terdalem dibandingkan partikel ukuran 200 nm (Alvarez-Román et al., 2004). Terdapat penelitian lain yaitu ukuran partikel yang kurang dari 100 nm dapat meningkatkan permeasi molekul obat (Aljuffali et al., 2014). Ukuran globul nanoemulsi yang kecil memiliki kesempatan lebih baik untuk menempel pada membran, bersamaan dengan mekanisme pelapisan area permukaan yang luas sehingga dapat menghantarkan obat dalam nanoemulsi lebih baik (Lai et al., 2020). Ukuran nanoemulsi yang kecil juga menyediakan area permukaan yang lebih luas bagi obat untuk dapat terpenetrasi ke kulit. Ukuran yang kecil ini juga dikaitkan dengan tegangan permukaan yang lebih rendah sehingga kelarutan obat menjadi lebih baik (Akbari et al., 2020). Faktor yang dapat mempengaruhi ukuran partikel adalah teknik pembuatan nanoemulsi harus tepat, persentase air dalam nanoemulsi dimana semakin banyak air maka ukuran nanoemulsi semakin besar, kecepatan pencampuran nanoemulsi (kecepatan rotasi alat semakin tinggi maka semakin kecil ukuran globul nanoemulsi yang diperoleh), suhu pembuatan, serta banyaknya konsentrasi surfaktan yang digunakan dalam pembuatan nanoemulsi (Pandey et al., 2021).

B. Formula Krim

Krim adalah bentuk sediaan setengah padat, berupa emulsi dengan kandungan air tidak kurang dari 60% dan dimaksudkan untuk pemakaian luar. Berdasarkan fase internalnya, krim dibagi menjadi 2 yaitu krim minyak dalam air (*o/w*) dan krim air dalam minyak (*w/o*). Krim *w/o* mengandung air kurang dari 25% dengan minyak sebagai medium pendispersi. Krim *o/w* mengandung air lebih dari 31%. Krim *o/w* merupakan bentuk yang paling sering dipilih dalam

dermatoterapi karena mudah diaplikasikan pada kulit, mudah dicuci, kurang berminyak, dan relatif lebih mudah dibersihkan (Bergstorm & Strober, 2008), dan memiliki daya pendingin lebih baik. Krim *w/o* kurang disukai secara kosmetik karena komponen minyak yang lama tertinggal di permukaan kulit dengan daya emolien lebih besar dari krim *o/w* (Sharma, 2008).

1. Metode pembuatan

Pada pembuatan krim perlu digunakan zat pengemulsi atau emulgator. Emulgator didefinisikan sebagai senyawa yang dapat menurunkan tegangan permukaan (*surface tension*) antar cairan-cairan yang terdapat dalam suatu sistem karena mempunyai aktivitas permukaan (*surface active agent*). Kemampuan menurunkan tegangan permukaan yang dimiliki emulgator terkait dengan struktur kimianya yang mampu menyatukan dua senyawa dengan polaritas yang berbeda (Ansel, 2008).

Menurunnya tegangan permukaan antar permukaan akan meningkatkan dispersi cairan yang satu ke dalam cairan yang lain. Emulsi yang stabil didapatkan jika emulgator membentuk lapisan tipis (*film*) antar permukaan, yaitu lapisan yang menjaga agar butiran-butiran tidak bergabung kembali dengan butiran lainnya dengan cara mengelilingi tiap butiran yang terdispersi (Lachman dkk., 1994). Salah satu komponen yang berpengaruh terhadap stabilitas fisik krim adalah emulgator. Pemilihan jenis dan konsentrasi emulgator akan menentukan kestabilan emulsi yang terbentuk (Swarbrick dkk., 2000). Xanthan gum termasuk emulgator hidrokoloid yang membentuk emulsi tipe *o/w*. Yuniaty (2010) melaporkan bahwa konsentrasi xanthan gum mempengaruhi stabilitas fisik krim ekstrak etanol biji kemiri. Penelitian Setyaningrum (2013) menyatakan variasi konsentrasi xanthan gum berpengaruh pada sifat fisik dan aktivitas antibakteri krim ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*. Emulgator ini mempunyai stabilitas dan viskositas yang baik pada rentang pH dan suhu

yang luas (Singh, 2006). Penstabilan emulsi oleh emulgator hidrokoloid termasuk xanthan gum dilakukan dengan pembentukan lapisan kaku-viskoelastik pada permukaan minyak-air dan peningkatan viskositas krim yang terbentuk (Swarbrick dkk., 2000).

Hal penting yang harus diperhatikan dalam pembuatan krim adalah seleksi terhadap basis yang cocok karena basis dapat mempengaruhi efek terapi krim. Basis tidak boleh merusak atau menghambat aksi terapi obat dan dapat melepas obat pada daerah yang diinginkan. Basis harus dapat campur secara fisika dan kimia dengan obat. Basis yang digunakan tidak boleh merusak kestabilan krim selama masih digunakan, stabil pada suhu kamar dan kelembaban udara, serta tidak inkompatibilitas dengan bahan lain (Joenoos, 1998).

2. Kontrol sifat fisika kimia krim

a. Daya sebar

Daya sebar suatu krim dilakukan untuk mengetahui kecepatan penyebaran krim pada kulit yang sedang diobati dan untuk mengetahui kelunakan dari sediaan tersebut untuk dioleskan pada kulit. Uji ini menggambarkan kemampuan menyebar pada kulit. Penentuannya dilakukan dengan ekstensometer. Sejumlah tertentu krim dengan volume tertentu diletakkan di antara dua lempeng kaca dan dalam interval waktu tertentu dibebani oleh anak timbangan. Penyebaran yang dihasilkan dapat dilihat dari kenaikan pembebanan yang menggambarkan karakteristik daya sebar krim tersebut (Voigt, 1994).

b. Daya lekat

Pengujian terhadap daya lekat dilakukan untuk mengetahui kemampuan krim melekat pada kulit. Waktu kontak yang cukup memungkinkan krim telah bekerja dengan efektif terhadap kulit sehingga kegunaan krim

dapat dirasakan sebagaimana seharusnya (Betageri & Prabhu, 2002).

c. Viskositas

Pengujian viskositas dilakukan untuk mengetahui besarnya tahanan suatu cairan untuk mengalir. Semakin tinggi viskositas maka akan semakin besar tahanannya. Viskositas dipengaruhi oleh suhu, yang untuk cairan akan menurun bila suhu dinaikkan (Sinko, 2006). Viskositas dapat dijadikan kontrol kualitas fisik krim yang bersifat kuantitatif (Betageri & Prabhu, 2002). Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi stabilitas emulsi adalah viskositas medium dispers. Peningkatan viskositas medium dispers dapat menghambat gerakan droplet, sehingga dapat mencegah terjadinya ketidakstabilan fisik krim (Friberg dkk., 1996). Selain itu, peningkatan viskositas akan menyebabkan penurunan jumlah dan laju difusi (Baines & Morris, 1987).

d. pH

Uji pH digunakan untuk mengetahui pH krim apakah sesuai dengan pH kulit yang akan mempengaruhi kenyamanan dan keamanan penggunaannya. Selain itu pH dapat mempengaruhi difusi obat dari sediaan (Astuti dkk., 2012).

3. Formulasi Krim

Tabel 1. Formula Krim *o/w* Ekstrak Etil Asetat Daun Pandan Wangi

Komponen	Bobot (gram)		
	F1	F2	F3
Ekstrak	1,1	1,1	1,1
Asam Stearat	18,0	18,0	18,0
Trietanolamin	1,0	1,0	1,0
Gliserin	2,5	2,5	2,5
Lanolin	2,0	2,0	2,0
Xanthan gum	0,5	0,75	0,10
Propil paraben	0,2	0,2	0,2
Metil paraben	0,1	0,1	0,1
Aquadest ad	100	100	100

Keterangan:

F1 : Formula 1 (kadar xanthan gum 0,50%)

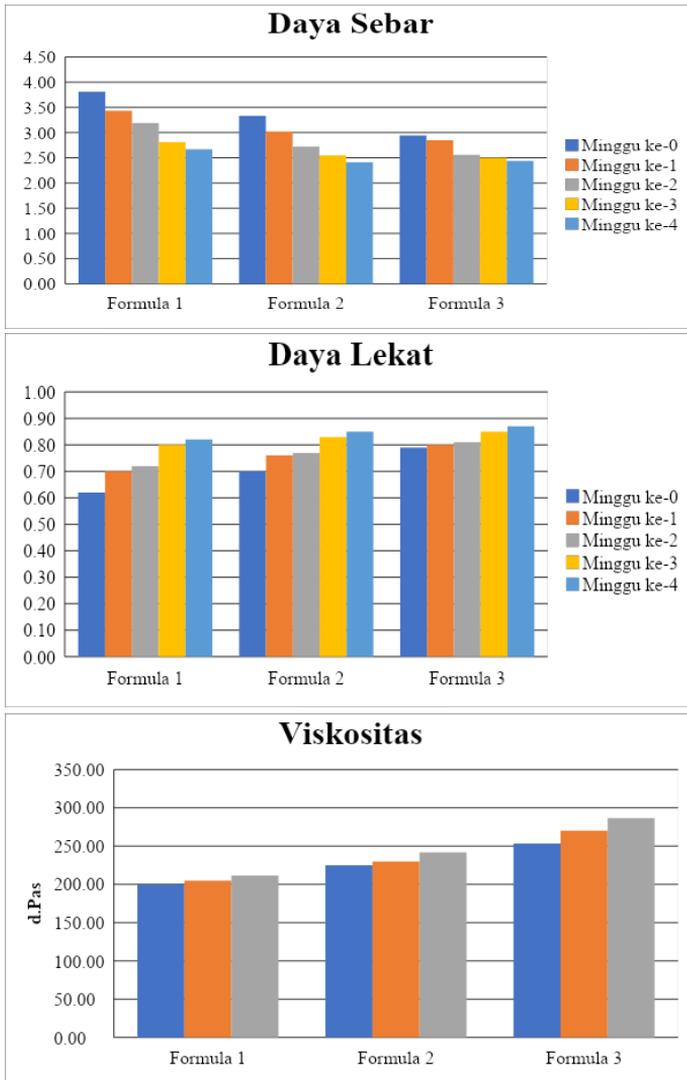
F2 : Formula 2 (kadar xanthan gum 0,75%)

F3 : Formula 3 (kadar xanthan gum 1,00%)

Uji daya sebar

Pengujian ini berfungsi untuk mengetahui kemampuan krim menyebar saat diaplikasikan pada kulit. Semakin luas daya sebar, maka akan semakin luas pula kontak zat aktif di dalam krim dengan kulit (Ansel, 2008). Berdasarkan gambar 10, diketahui nilai daya sebar mengalami perubahan tiap minggunya. Daya sebar berkaitan dengan konsistensi dan nilai viskositas suatu sediaan, jika semakin kecil konsistensi dan nilai viskositas krim maka daya sebarannya semakin besar, begitu juga sebaliknya. Luas penyebaran krim berbanding lurus dengan kenaikan beban yang ditambahkan sehingga semakin besar beban yang ditambahkan maka luas penyebarannya semakin cepat. Dari gambar 10 terlihat bahwa penambahan konsentrasi xanthan

gum mempengaruhi kemampuan daya sebar krim menjadi lebih kecil.



Gambar 10. Hasil Uji Daya Sebar, Daya Lekat dan Viskositas selama 4 Minggu

Uji daya lekat

Pengujian daya lekat dilakukan untuk mengetahui kemampuan sediaan melekat pada kulit. Semakin lama daya lekat suatu sediaan semakin lama pula kontak sediaan dengan kulit, sehingga penyerapannya semakin besar dan kemampuan basis melepas bahan aktif semakin optimal. Dilihat dari gambar 10, kemampuan daya lekat krim semakin meningkat dengan peningkatan lama penyimpanan. Semakin tinggi daya lekat, semakin tinggi pula viskositas, dan daya sebarannya semakin menurun.

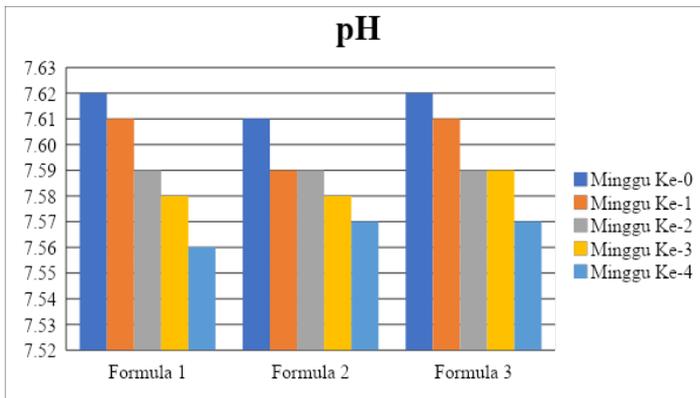
Uji viskositas

Pengujian viskositas dilakukan untuk mengetahui kekentalan krim. Viskositas merupakan parameter penting dalam suatu emulsi karena kestabilan emulsi dipengaruhi oleh viskositas emulsi tersebut. Semakin tinggi viskositas, maka laju pemisahan fase terdispersi dan fase pendispersi semakin kecil. Hal ini menyebabkan produk semakin stabil (Suryani *et al.*, 2000). Namun apabila viskositas krim terlalu tinggi akan membuat krim menjadi terlalu kental dan daya sebar berkurang sehingga sulit terdispersi dalam kulit. Berdasarkan gambar 10, ketiga formula memenuhi syarat viskositas krim yang baik, dimana syarat krim yang baik menurut SNI 16-4399-1996 adalah 2.000-50.000 cP atau setara dengan 20-500 d.Pas. Data rata-rata replikasi tiap minggu menunjukkan tiap formula dari minggu ke minggu mengalami peningkatan. Hal ini disebabkan karena konsentrasi xanthan gum yang meningkat pada tiap formula sehingga semakin tinggi konsentrasi xanthan gum, krim akan semakin kental. Xanthan gum berfungsi sebagai emulgator hidrokoloid dan sebagai *thickening agent*. *Thickening agent* adalah kemampuan untuk meningkatkan viskositas medium dispers (Singh, 2006). Sediaan krim memiliki sifat alir non-Newtonian dengan xanthan gum bertipe pseudoplastik. Viskositas zat pseudoplastis meningkat dengan berkurangnya *rate of shear* atau *shear-thinning system* (Sinko,

2006). *Shear-thinning system* adalah kemampuan pemulihan viskositas akibat pendiaman, dengan berkurangnya gaya maka viskositas menjadi meningkat.

Uji pH

Pemeriksaan pH merupakan salah satu kriteria pemeriksaan sifat kimia dalam memprediksi kestabilan sediaan krim. Dimana profil pH menentukan stabilitas bahan aktif dalam suasana asam atau basa (Lachman dkk., 1994). Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui derajat keasaman sediaan sehingga aman diaplikasikan ke dalam kulit.



Gambar 11. Hasil pH selama 4 Minggu

Dari hasil pengujian, ketiga formula krim memenuhi syarat pH krim yang baik untuk bisa diterima oleh kulit, dimana krim yang baik menurut SNI (1996) memiliki rentang pH 4,5 - 8 untuk bisa diterima dengan baik oleh kulit yang memiliki pH normal 4,5 - 6,5 (Utami, 2015). PH yang stabil akan membantu mencegah kerusakan produk selama penyimpanan. Grafik menunjukkan pH sediaan krim cenderung turun dalam penyimpanan. Penurunan pH dapat terjadi karena wadah krim yang tidak tertutup kedap udara sehingga dapat memicu masuknya gas CO_2 , yang mana gas tersebut bila beraksi dengan fase air (H_2O) akan membentuk

asam bikarbonat (H_2CO_3) yang menyebabkan pH krim menjadi turun. Semakin banyak CO_2 yang berikatan dengan fase air maka semakin banyak pula senyawa asam yang terbentuk dan menyebabkan pH sediaan terus menurun (Riyandika, 2013).

C. Emulgel

Gel merupakan merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan (Depkes RI,1995). Gel didefinisikan sebagai suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu dispers yang tersusun baik dari partikel anorganik yang terkecil atau molekul organik yang besar dan saling diresapi cairan (Ansel, 1989). Formulasi gel membutuhkan senyawa *gelling agent* sebagai bahan pembentuk gel. *Gelling agent* bermacam-macam jenisnya, diantaranya adalah CMC Na, karbopol dan tragakan. CMC Na merupakan basis gel golongan polimer semi sintetik, karbopol termasuk basis golongan sintetik sedangkan tragakan termasuk basis gel golongan gom alam (Swarbrick dan Boylan, 1989). Suatu basis atau pembawa diperlukan di dalam pembuatan sediaan gel, dimana basis tersebut akan mempengaruhi waktu kontak dan kecepatan pelepasan zat aktif untuk dapat memberikan efek. Idealnya, suatu basis gel harus dapat diaplikasikan dengan mudah, tidak mengiritasi kulit dan nyaman saat digunakan, serta dapat melepaskan zat aktif yang terkandung di dalamnya (Wyatt et al., 2001).

Gelling agent

Gelling agent adalah bahan tambahan yang digunakan untuk mengentalkan dan menstabilkan berbagai macam sediaan obat, dan sediaan kosmetik. Beberapa bahan penstabil dan pengental juga termasuk dalam kelompok bahan pembentuk gel. Jenis-jenis bahan pembentuk gel biasanya merupakan bahan berbasis polisakarida atau protein. Contoh dari *gelling agent* antara lain Na CMC, metil selulosa, asam alginat, sodium alginat, kalium alginat, kalsium alginat, agar, karagenan, locust bean gum, pektin dan gelatin. *Gelling agent* merupakan

komponen polimer dengan bobot molekul tinggi yang merupakan gabungan molekul-molekul dan lilitan-lilitan dari molekul polimer yang akan memberikan sifat kental dan gel yang diinginkan. Molekul polimer berikatan melalui ikatan silang membentuk struktur jaringan tiga dimensi dengan molekul pelarut terperangkap dalam jaringan (Clegg, 1995). Pemilihan *gelling agent* dalam sediaan farmasi dan kosmetik harus inert, aman, tidak bereaksi dengan komponen lain. Penambahan *gelling agent* dalam formula perlu dipertimbangkan yaitu tahan selama penyimpanan dan tekanan tube selama pemakaian topikal. Beberapa gel, terutama polisakarida alami peka terhadap penurunan derajat mikrobial. Penambahan bahan pengawet perlu untuk mencegah kontaminasi dan hilangnya karakter gel dalam kaitannya dengan mikrobial (Lieberman dkk., 1996). Macam-macam *gelling agent* antara lain:

Karbopol

Karbopol berwarna putih berbentuk serbuk halus, bersifat asam, higroskopik, dengan sedikit karakteristik bau. Karbopol dapat larut di dalam air, di dalam etanol (95%) dan gliserin, dapat terdispersi di dalam air untuk membentuk larutan koloidal bersifat asam, sifat merekatnya rendah. Karbopol bersifat stabil dan higroskopik, penambahan temperatur berlebih dapat mengakibatkan kekentalan menurun sehingga mengurangi stabilitas. Karbopol mempunyai viskositas antara 40.000 – 60.000 cP digunakan sebagai bahan pengental yang baik memiliki viskositasnya tinggi, menghasilkan gel yang bening. Karbopol digunakan untuk bahan pengemulsi pada konsentrasi 0,1 - 0,5 % B, bahan pembentuk gel pada konsentrasi 0,5 - 2,0 % B, bahan pensuspensi pada konsentrasi 0,5-1,0 % dan bahan perekat sediaan tablet pada konsentrasi 5 - 10 % (Rowe *et. al.*, 2009). TEA (Trietanolamina) adalah campuran dari trietanolamina, dietanolamina dan monoetanolamina. Mengandung tidak kurang dari 99,0 % dan tidak lebih dari 107,4 % dihitung terhadap zat anhidrat sebagai trietanolamina. Penggunaan Trietanolamina sebagai penghalus gel adalah 2 - 4% (Rowe *et al.*, 2009). Trietanolamina berupa cairan kental, tidak

berwarna hingga kuning pucat, bau lemah mirip amoniak, higroskopik. Trietanolamina mudah larut dalam air dan etanol 95 % P, larut dalam kloroform (Depkes RI, 1979).

CMC-Na

Natrium CMC adalah garam natrium polikarboksimetil eter selulosa, mengandung tidak kurang dari 6,5 % dan tidak lebih dari 9,5 % Na dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Kekentalan larutan 2 gr dalam 100 mL air, untuk zat yang mempunyai kekentalan 100 centipoise (cP) atau kurang, tidak kurang dari 80% dan tidak lebih dari 120% dari ketentuan yang tertera pada etiket, untuk zat yang mempunyai kekentalan lebih dari 100 cP, dan tidak kurang dari 75 % dan tidak lebih dari 140 % dari ketentuan yang tertera dietiket. Natrium CMC berupa serbuk atau butiran, putih atau putih gading, tidak berbau, higroskopik. Natrium CMC mudah mendispersi dalam air, membentuk suspensi koloidal, tidak larut dalam etanol 95 % P, dalam eter P, dan pelarut organik lain. Khasiat dan kegunaan sebagai zat tambahan (Depkes RI, 1979). Penggunaan Na CMC sebagai gelling agent adalah 4 - 6 % (Rowe et al.,2009).

Tragakan

Tragakan adalah eksudat gom kering yang diperoleh dengan penorehan batang *Astrogalus gummifer Labill* dan spesies *Astragalus* lain. Tidak berbau dan hampir tidak berasa, kelarutan dalam air agak sukar larut, tetapi mengembang menjadi masa homogen, lengket, dan seperti gelatin (Depkes RI, 1979).

. Uji Kualitas Gel

Swelling

Pada saat gelling agent berhubungan dengan cairan yang melarutkannya, maka sejumlah besar cairan diambil sehingga terjadi peningkatan volume. Prosedur ini disebut sebagai *swelling*. Ikatan gel-gel digantikan oleh ikatan pelarut gel. Tingkat *swelling* bergantung pada jumlah ikatan antara partikel *gelling agent*.

Sineresis

Banyak gel sering berkontraksi dan mengeluarkan beberapa cairan. Dampak ini dikenal sebagai sineresis. Se jauh mana sineresis terjadi, akan bertambah seiring dengan berkurangnya kinerja pembentuk gel. Peristiwa sineresis menunjukkan bahwa gel pertama tidak aman secara termodinamika.

Struktur

Sifat gel yang tidak lentur muncul dari kedekatan sistem yang dibingkai oleh interlinking partikel gel. Cara molekul dan jenis kekuatan yang bertanggung jawab atas ikatan struktur sistem dan sifat gel.

Reologi

Susunan pembentuk gel dan flokulasi adalah termasuk aliran Non-Newton, digambarkan dengan penurunan ketebalan dengan ekspansi laju geser.

C.3. Sifat reologi

Biasanya gel menunjukkan sifat aliran non-Newton. Biasanya dikelompokkan menjadi 3 kelompok:

Gel plastik

Misalnya. - Badan Bingham, flokulasi suspensi Aluminium hidroksida menunjukkan aliran plastik dan plot reogram memberikan estimasi hasil gel yang di atasnya gel fleksibel berubah bentuk dan mulai mengalir.

Gel pseudoplastik

Misalnya. - Cairan tragacanth, natrium alginat, Na CMC dan sebagainya menunjukkan aliran pseudo-plastik. Konsistensi gel ini berkurang dengan meningkatnya tingkat geser.

Gel tiksotropik

Ikatan antar partikel dalam gel ini sangat lemah dan dapat dipisahkan dengan pengocokan. Selanjutnya susunan akan kembali menjadi gel karena partikel-partikel tersebut saling bertabrakan dan saling berhubungan lagi. Contoh : Kaolin, bentonit dan agar.

Kekurangan dan Kelebihan Sediaan Gel

Beberapa kelebihan sediaan gel (Voigt, 1994). Adalah sebagai berikut:

- Kemampuan penyebarannya baik pada kulit
- Efek dingin, yang dijelaskan melalui penguapan lambat dari kulit
- Tidak ada penghambatan fungsi rambut secara fisiologis
- Kemudahan pencuciannya dengan air yang baik

Kekurangan Sediaan Gel:

- Gel dengan kandungan alkohol yang tinggi dapat menyebabkan pedih pada mata
- penampilan yang buruk pada kulit bila terkena pemaparan cahaya matahari
- alkohol akan menguap dengan cepat dan meninggalkan film yang berpori atau pecah pecah sehingga tidak semua area tertutupi atau kontak dengan zat aktif.

Formulasi Gel Ekstak Daun Jambu

Daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) mengandung flavonoid dan tanin yang memiliki aktivitas bakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Penggunaan ekstrak sebagai antibakteri dirasa tidak praktis untuk digunakan sehingga dibuat dalam bentuk gel. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi ekstrak etanol daun jambu biji terhadap sifat fisik gel dan mengetahui zona hambat yang dihasilkan dari gel ekstrak etanol daun jambu biji.

Ekstrak diperoleh dari maserasi dengan etanol 70%, dan selanjutnya dibuat dalam bentuk gel. Formula gel dibuat dalam basis CMC-Na dan kadar ekstrak etanol daun jambu biji yang digunakan 1, 5, dan 7%. Evaluasi gel meliputi uji daya lekat, viskositas, pH, daya sebar, dan *cycling test* yang selanjutnya dilakukan uji antibakteri menggunakan bakteri *Staphylococcus aureus* (Rohmani dan Sebayang, 2019).

Tabel 2. Formulasi Gel Ekstrak Etnaol Daun Jambu (Rohmani dan Sebayang, 2019).

Nama Bahan	Fungsi Bahan	Formula dan Komposisi (gram)		
		F1	F2	F3
Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (<i>Psidium guajava L.</i>)	Zat Aktif	1	5	7
Na- CMC	<i>Gelling Agent</i>	2	2	2
Gliserin	Humektan	10	10	10
Propilenglikol	Humektan	5	5	5
Air	Pelarut	82	78	76

Uji pH bertujuan untuk melihat tingkat keasaman sediaan gel untuk menjamin gel tidak menyebabkan iritasi pada kulit. pH sediaan yang memenuhi kriteria pH kulit yaitu dalam interval 5 hingga 10 (Suhery dkk., 2016). Peningkatan nilai pH pada setiap formula setelah dilakukannya *cycling test*, hal ini mungkin disebabkan karena penyimpanan sediaan pada suhu rendah dan tinggi sehingga pH dapat berubah. Hasil uji menunjukkan $p < 0,05$ yang artinya terdapat pengaruh dilakukannya *cycling test* terhadap nilai pH formula I,II, dan III dan adanya perbedaan yang signifikan pada nilai pH antar formula.

Tabel 3. Rata-rata uji sifat fisikakimia Gel Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji Sebelum Dan Sebelum *Cycling Test*

Formula	Hasil uji sifat fisikakimia sebelum <i>cycling test</i>			
	pH	Daya Lekat (detik)	Daya Sebar (cm)	Viskositas (d.Pas)
Formula 1	$6,82 \pm 0,015$	$1,43 \pm 0,021$	$6,90 \pm 0,020$	160 ± 0
Formula 2	$6,75 \pm 0,010$	$1,77 \pm 0,021$	$6,34 \pm 0,010$	300 ± 0
Formula 3	$6,24 \pm 0,010$	$2,03 \pm 0,020$	$6,23 \pm 0,025$	310 ± 0

Tabel 4. Rata-rata uji sifat fisikakimia Gel Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji Sebelum Dan Sesudah *Cycling Test*

Formula	Hasil uji sifat fisikakimia setelah <i>cycling test</i>			
	pH	Daya Lekat (detik)	Daya Sebar (cm)	Viskositas (d.Pas)
Formula 1	7,72 ± 0,010	1,40 ± 0,015	6,90 ± 0,015	100 ± 0
Formula 2	7,11 ± 0,015	1,77 ± 0,015	6,46 ± 0,015	300 ± 0
Formula 3	6,84 ± 0,015	1,98 ± 0,025	6,32 ± 0,020	310 ± 0

Keterangan:

F1 : Formula 1 (kadar ekstrak 1%)

F2 : Formula 2 (kadar ekstrak 5%)

F3 : Formula 3 (kadar ekstrak 7%)

Pengujian daya lekat bertujuan untuk mengetahui ikatan antara gel dengan kulit. Semakin tinggi daya lekat gel menunjukkan semakin kuatnya ikatan antara gel dengan kulit sehingga memungkinkan absorpsi obat yang lebih tinggi oleh kulit. Sebaliknya jika ikatan antara gel dengan kulit kurang optimal obat akan mudah terhapus dari kulit (Yati dkk., 2018).

Daya lekat berbanding lurus dengan viskositas, dimana semakin besar viskositas atau semakin kental suatu sediaan maka daya lekatnya semakin besar. Hasil uji menunjukkan $p > 0,05$ yang artinya tidak ada pengaruh dilakukannya *cycling test* terhadap nilai daya lekat formula I,II, dan daya lekat antar formula memiliki perbedaan yang signifikan karena nilai $p < 0,05$. Konsentrasi ekstrak etanol daun jambu biji yang semakin tinggi maka daya lekat yang didapatkan semakin besar.

Hasil daya sebar gel yang baik adalah 5-7 cm atau 5,54-6,08 cm (berdasarkan standar SNI). Semakin besar daya sebar sediaan menunjukkan kemampuan zat aktif untuk menyebar dan kontak kulit semakin luas (Yati dkk., 2018). Nilai viskositas sediaan tinggi maka luas daya sebar yang dihasilkan rendah, dan sebaliknya. Hal tersebut karena viskositas yang tinggi menyebabkan gel sulit mengalir sehingga luas area yang dihasilkan kecil (Arista dkk., 2013). Hasil dari ketiga formula dapat dilihat bahwa adanya perbedaan konsentrasi ekstrak etanol daun jambu biji memberikan pengaruh penurunan daya sebar gel antar formula, semakin tinggi konsentrasi ekstrak etanol maka semakin kecil daya sebar yang dihasilkan. Hasil uji menunjukkan $p > 0,05$ yang artinya tidak ada pengaruh dilakukannya *cycling test* terhadap nilai daya sebar formula I dan III sedangkan adanya pengaruh *cycling test* terhadap nilai daya sebar formula II dan daya sebar antar formula memiliki perbedaan yang signifikan karena nilai $p < 0,05$.

Pengujian viskositas bertujuan untuk menentukan nilai kekentalan suatu zat. Nilai viskositas yang semakin tinggi maka tingkat kekentalan sediaan semakin tinggi. Viskositas berpengaruh terhadap laju penyerapan obat, semakin kental akan semakin lama penyerapan obatnya. Nilai viskositas sediaan gel yang baik yaitu 200-400 dPas. Hasil pengujian viskositas menunjukkan bahwa formula III memiliki nilai viskositas paling besar dan formula I memiliki nilai viskositas paling kecil. Hasil dari pengujian viskositas menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi dari ekstrak etanol, maka nilai viskositasnya semakin besar. Konsistensi dari ekstrak etanol yang kental berpengaruh pada viskositas dari gel. Formula I tidak memenuhi syarat dari viskositas gel yang baik.

Formula I setelah dilakukannya *cycling test* viskositasnya menurun, hal tersebut dapat disebabkan sediaan gel menunjukkan karakteristik sineresis yang merupakan proses keluarnya cairan yang terjatoh dalam gel sehingga memungkinkan cairan untuk bergerak menuju ke permukaan, oleh karena itu sediaan mengalami penurunan viskositas. Berkurangnya kekentalan gel dapat juga disebabkan karena suhu tinggi. Suhu tinggi akan memperbesar jarak antar partikel sehingga gaya antar partikel akan berkurang. Jarak yang semakin besar menyebabkan viskositas semakin menurun (Suryani dkk., 2017).

D. Nanoemulgel Vit E-Gold

Vitamin E merupakan suatu senyawa antioksidan alami yang dapat mengurangi pembentukan sel sunburn, mengurangi kerusakan kulit karena UV dan menghambat foto karsinogenik. Selain itu, vitamin E dapat mencerahkan kulit karena dapat menghambat enzim tyrosinase dalam proses melanogenesis (Shabat dkk., 2012).

Vitamin E bersifat lipofilik, sehingga ia tidak mudah larut dalam air. Pada penelitian ini, emas dan vitamin E akan dikombinasikan dalam suatu formula menggunakan teknik *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). Tujuannya adalah untuk memperkecil ukuran partikel emas dan vitamin E sehingga dapat memperbaiki absorpsi ke kulit. SNEDDS adalah suatu metode penghantaran obat dengan pembuatan campuran isotropik 3 komponen yaitu fase minyak, surfaktan, ko-surfaktan. Apabila campuran tersebut didispersikan ke dalam suatu media air, maka akan terbentuk nanoemulsi minyak dalam air secara spontan dan menghasilkan tetesan yang berukuran nanometer (Makadia dkk., 2013).

Fase minyak yang dipilih harus memenuhi syarat yaitu mengandung banyak asam lemak rantai menengah dan panjang (Patel dkk., 2011). Pada penelitian kali ini digunakan minyak zaitun karena mengandung asam oleat (80%) sehingga memiliki kemampuan self-emulsifying yang tinggi dan memiliki kapasitas drug loading yang besar (Nugraheni, 2012), selain itu

minyak zaitun juga memiliki rantai C panjang (C18) sehingga memenuhi syarat sebagai fase minyak dalam SNEDDS. Surfaktan yang dipilih pada penelitian ini adalah tween 80. Tween 80 dipilih karena memiliki nilai HLB 15 dan bersifat hidrofilik, selain itu penggunaan tween 80 juga menghasilkan sediaan SNEDDS yang memiliki nilai transmisi di atas 80% (Diba dkk., 2014). Ko-surfaktan yang digunakan adalah propilen glikol. Propilen glikol dipilih karena memiliki kemampuan untuk membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan antarmuka. Pemilihan perbandingan fase minyak, surfaktan dan ko-surfaktan disesuaikan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Nurdianti dkk., (2017) dimana dilakukan kombinasi fase minyak:surfaktan:ko-surfaktan dengan perbandingan 1:1:1, 1:2:1, 1:4:1, 1:6:1, 1:8:1, 1:1:8, 1:1:6, 1:1:4, 1:1:2 dan dilihat berdasarkan kemampuannya menghasilkan larutan yang jernih. Dari hasil optimasi tersebut, diperoleh data bahwa kombinasi fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan dan propilen glikol sebagai ko-surfaktan dengan perbandingan 1:8:1 mampu menghasilkan globul-globul emulsi yang terdispersi secara baik didalam media air.

1. Pembuatan Nanoemulgel Emas terinkorporasi dalam matrix hydrogel

Carbopol dikembangkan terlebih dahulu dalam sebagian aquadest hangat, kemudian ditambahkan sebagian TEA dan diaduk hingga terbentuk massa gel. Nipagin yang telah dilarutkan dalam propilen glikol kemudian dimasukkan ke dalam gel bersamaan dengan gliserin. Sebagian TEA dimasukkan kemudian diaduk hingga homogen, setelah itu, ditambahkan sisa aquadest dan diaduk kembali hingga homogen. Setelah itu, ditambahkan SNEDDS emas dan diaduk hingga homogen.

2. Evaluasi Formula Optimum SNEDDS dan Nanoemulgel Emas

Karakteristik nanoemulsi

Evaluasi formula optimum SNEDDS dilakukan dengan analisis ukuran partikel dan potensial zeta. Analisis

ukuran partikel dan potensial zeta SNEDDS dilakukan dengan alat *Particel Size Analyzer* (PSA). Sebanyak 100 μ L SNEDDS dilarutkan dengan aquadest hingga 5 mL. Kemudian larutan tersebut dianalisis dengan alat PSA. Pengukuran zeta potensial, dilakukan dengan menggunakan alat yang sama, namun pada pengaturan menu analisis pada alat PSA diubah dari "*particle size*" menjadi "*zeta*" (Qureshi dkk., 2015).

Evaluasi Stabilitas Fisik Nanoemulgel Emas

Nanoemulgel disimpan selama 30 hari dalam suhu kamar dan diuji stabilitas sebagai berikut:

a. Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan untuk melihat tampilan fisik nanoemulgel dengan cara melakukan pengamatan terhadap bentuk, warna dan bau dari sediaan yang telah dibuat (Ida dan Noer, 2012).

b. Uji Homogenitas

Nanoemulgel dioleskan pada kaca transparan dan dilihat menggunakan mikroskop. Homogenitas ditunjukkan dengan tidak adanya butiran kasar (Mappa dkk., 2013).

c. Uji pH

Uji pH sediaan gel dilakukan untuk mengetahui nilai pH dari sediaan. Gel dilarutkan kedalam *aquadest* kemudian dicek menggunakan pH meter (Naibaho dkk., 2013).

d. Uji Viskositas

Sebanyak 100 mL gel dimasukkan ke dalam gelas piala 250 mL kemudian viskositasnya diukur dengan viscometer menggunakan *spindle* dan kecepatan yang sesuai (Warnida dkk., 2016).

e. Uji Daya Sebar

Sampel seberat 0,5g diletakkan di atas kaca dan dibiarkan selama 1 menit. Diameter sebar sampel diukur. Selanjutnya ditambah 150 g beban dan didiamkan selama 1 menit lalu diukur diameter yang konstan. Daya sebar 5-

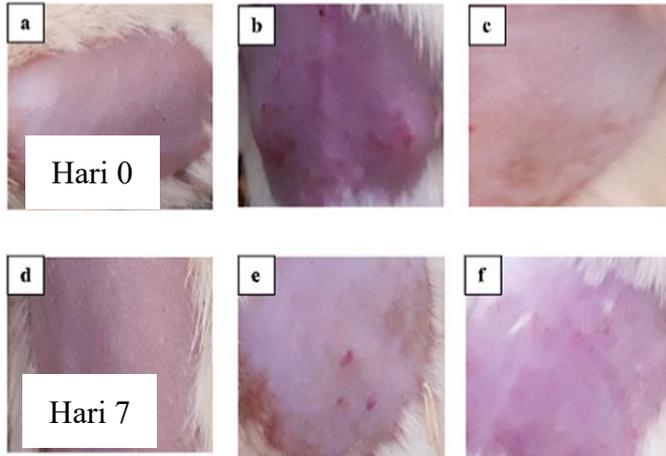
7 cm menunjukkan konsistensi semisolid yang sangat nyaman dalam penggunaan (Garg dkk.,2002).

3. Uji *In Vivo*

Tikus putih jantan galur wistar usia 2-3 bulan dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kontrol positif, kontrol negatif dan kelompok uji, masing-masing berisi 3 tikus tiap kelompok. Rambut pada punggung tikus dicukur dengan ukuran 2x2 cm dan dibersihkan dengan alkohol 70%. Ketiga kelompok tikus disinari oleh sinar UV selama 24 jam. Hari berikutnya, kelompok kontrol positif dioles dengan sediaan sejenis yang beredar di pasaran, kelompok uji dioles dengan nanoemulgel sesuai dosis optimum dan kelompok kontrol negatif tidak diberi apapun. Skor eritema yang digunakan adalah 0-4 yang menunjukkan tidak ada kemerahan (skor = 0) sampai merah menyala dengan perluasan daerah (skor = 4) (Darwis, 2013). Edema pada kulit tikus diamati dan dicatat berapa lama waktu yang dibutuhkan masing-masing kelompok hingga edema menghilang.

Tabel 5. Hasil uji in vivo menggunakan tikus

Kelompok Uji	Nilai Eritema (hari ke-)						
	1	2	3	4	5	6	7
Kontrol produk	4	4	3	3	2	2	1
Kontrol negatif	4	4	4	4	4	3	3
Nanoemulgel gold	4	3	3	3	2	1	1



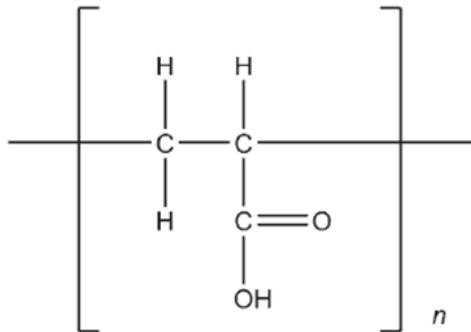
Gambar 12. Hasil uji in vivo perlakuan sediaan untuk menghilangkan eritema dalam 7 hari, dimana a (kontrol produk), b (kontrol negative), dan c (nanoemulgel gold)

Pengujian in vivo digunakan untuk mengetahui efektivitas nanoemulgel emas dalam meregenerasi kulit hewan uji. Pada pengujian ini digunakan hewan uji tikus putih dengan tiga kelompok perlakuan yaitu kontrol positif, kontrol negatif dan kelompok uji. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar yang telah dicukur bulunya karena permeabilitas kulit tikus yang telah dicukur mirip dengan permeabilitas kulit manusia. Kontrol positif yang digunakan produk serum wajah gold 24K essence yang akan dibandingkan dengan nanoemulgel emas pada kelompok uji. Pengamatan dilakukan selama 7 hari untuk mengamati perubahan kulit tikus setelah disinari oleh lampu exoterra selama 24 jam. Hasil pengamatan selama 7 hari dinyatakan dalam bentuk skor = 0 yang menunjukkan tidak terjadi eritema hingga skor = 4 yang menunjukkan terdapat eritema dengan kerak dan warna merah menyala. Pada hari pertama, seluruh kelompok pengujian memiliki nilai eritema 4 karena memiliki eritema dengan diameter 10 mm.

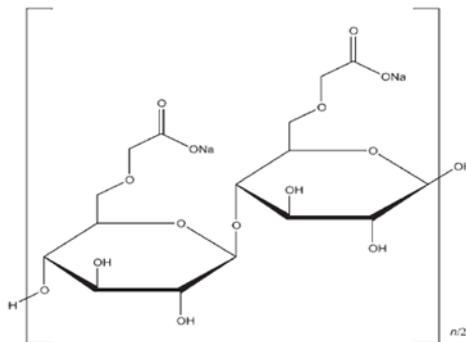
Setelah diamati selama 7 hari, diketahui bahwa ketiga kelompok mengalami penurunan nilai eritema, namun yang membedakan dari ketiga kelompok tersebut adalah kecepatan kulit tikus dalam meregenerasi sel-sel kulit yang telah rusak (eritema) tersebut. Pada kelompok kontrol negatif hingga hari ke-7 tidak terjadi perubahan nilai eritema yang signifikan. Hal ini dapat disebabkan karena pada kelompok kontrol negatif tidak diberi sediaan apapun sehingga regenerasi kulit berjalan dengan normal tanpa bantuan dari senyawa apapun. Sedangkan untuk kelompok uji dan kontrol positif, keduanya memiliki kemampuan yang hampir sama yaitu mampu memperkecil ukuran diameter eritema dikulit tikus secara signifikan. Namun, dari kedua kelompok tersebut, kelompok uji memiliki kecepatan yang lebih baik dalam mengurangi ukuran diameter eritema pada kulit tikus. Hal ini dapat dilihat yaitu pada hari ke-6, kelompok uji memiliki nilai eritema 1 sedangkan untuk kelompok kontrol positif memiliki nilai eritema 2, selain itu pada hari ke-7 kelompok kontrol positif memiliki diameter eritema sebesar $21,88 \pm 0,56$ mm (nilai eritema=1), sedangkan kelompok uji memiliki diameter eritema sebesar $19,54 \pm 0,54$ mm (nilai eritema = 1). Sehingga dapat disimpulkan bahwa tikus yang diberi nanoemulgel emas memiliki kecepatan regenerasi sel kulit yang lebih cepat jika dibandingkan dengan tikus yang diberi gel pembanding yang telah beredar di pasaran. Pengujian statistik dilakukan untuk mengetahui perbedaan nilai eritema yang signifikan antara kelompok pengujian. Hasil uji normalitas (Shapiro-Wilk) menunjukkan data yang terdistribusi normal dengan p-value $<0,05$ dan uji homogenitas menunjukkan data yang homogen dengan p-value $<0,05$. Berdasarkan kedua hasil tersebut menunjukkan bahwa syarat uji One Way ANOVA terpenuhi. Hasil uji One Way ANOVA menunjukkan data dengan p-value $<0,05$ yang berarti terdapat perbedaan nilai eritema dari ketiga kelompok pengujian. Agar diketahui kelompok mana yang memiliki perbedaan yang signifikan, maka analisis dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Least Significance Different* (LSD). Hasil LSD menunjukkan bahwa antar kelompok

pengujian memiliki perbedaan nilai eritema yang signifikan setiap harinya sehingga dapat diketahui perbedaan perlakuan pada hewan uji.

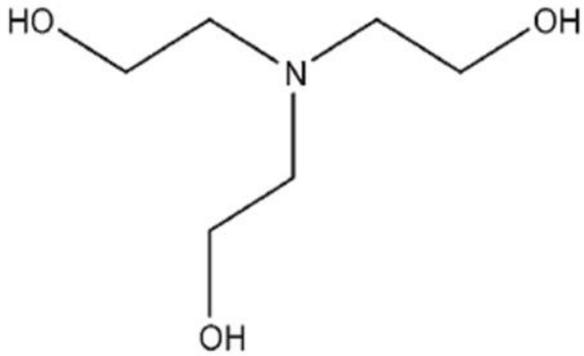
Daftar Struktur Molekul Polimer



Struktur molekul karbopol (Rowe *et al*, 2009)



Struktur molekul CMC-Na



Struktur molekul TEA (Rowe *et al*, 2009)

DAFTAR PUSTAKA

- Abdellatif, M. M., Khalil, I. A., & Khalil, M. A. F. (2017). Sertaconazole nitrate loaded nanovesicular systems for targeting skin fungal infection: In-vitro, ex-vivo and in-vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 527(1-2), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.029>.
- Afifi, R., Erlin, E., 2017, Uji Antibakteri Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L) Terhadap Zona Hambat Bakteri Jerawat *Propionibacterium acnes* Secara Invitro, *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 17(2): 321-330.
- Agarwal SP, Rajesh K (2007). *Physical Pharmacy*. CBS Publisher, Delhi, India, pp. 177-186.
- Akbari, J., Saeedi, M., Enayatifard, R., Morteza-Semnani, K., Hassan Hashemi, S. M., Babaei, A., Rahimnia, S. M., Rostamkalei, S. S., & Nokhodchi, A. (2020). Curcumin Niosomes (curcuses) as an alternative to conventional vehicles: A potential for efficient dermal delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60(August), 102035. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102035>.
- Albers W, Overbeek JTG (1959). Stability of Emulsions of Water in Oil, the Correlation between Electrokinetic Potential and Stability. *J. Colloid. Sci.*, 14: 501-509.
- Alfred M, Pilar B, Chun AHC (1993). *Physical pharmacy*. Lea and febiger, New York, USA, pp. 487-490.
- Ali, A., Ansari, V. A., Ahmad, U., Akhtar, J., Jahan, A., Pradesh, U., Res, D., Ahmad, U., Microscopy, A. F., Scattering, D. L., Infrared, F. T., Tract, G. I., Balance, H. L., Resonance, N. M., Temperature, P. I., Acid, P. L., Scattering, Q. L., Scattering, S. A. X., Microscopy, T. E., & Diffraction, X. (2017). Nanoemulsion: An Advanced Vehicle For Efficient Drug Delivery Authors Components Required for Nanoemulsion. *Drug Research*. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115124>
- Aljuffali, I. A., Sung, C. T., Shen, F. M., Huang, C. T., & Fang, J. Y. (2014). Squarticles as a lipid nanocarrier for delivering diphenycprone and minoxidil to hair follicles and human

- dermal papilla cells. *AAPS Journal*, 16(1), 140–150.
<https://doi.org/10.1208/s12248-013-9550-y>
- Alvarez-Román, R., Naik, A., Kalia, Y. N., Guy, R. H., & Fessi, H. (2004). Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, 99(1), 53–62.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.06.015>.
- Anggraeni, T,M,R., 2008, Optimasi Formula Gel *Sunscreen* Ekstrak Kering Polifenol The Hitam (*Camellia sinensis* L.) Basis Carbopol Dengan Humektan.
- Ansel, H.C., 2008, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi IV, UI Press, Jakarta.
- Aprilia Zuhrotun Nisa, 2016, Pengaruh Penggunaan *Gelling Agent* Pada Formulasi Gel Ekstrak Etil Asetat Daun Pandan (*Pandanus Amaryllifolius Roxb.*) Terhadap Uji Sifat Fisik Dan Kimia, *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Arshad, R., Tabish, T. A., Kiani, M. H., Ibrahim, I. M., Shahnaz, G., Rahdar, A., Kang, M., & Pandey, S. (2021). A hyaluronic acid functionalized self-nano-emulsifying drug delivery system (Snedds) for enhancement in ciprofloxacin targeted delivery against intracellular infection. *Nanomaterials*, 11(5).
<https://doi.org/10.3390/nano11051086>.
- Astuti, K.W., Sumirtapura, Y.C., & Wiwik, N.N., 2012, Difusi Natrium Diklofenak dalam Gel Methocel 400 pada Berbagai pH, *Jurnal Kimia*, Universitas Udayana, Bali.
- Aswathanarayan, J. B., & Vittal, R. R. (2019). Nanoemulsions and Their Potential Applications in Food Industry. In *Frontiers in Sustainable Food Systems* (Vol. 3). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fsufs.2019.00095>.
- Aulton ME (1996). *Pharmaceutics the science of dosage form design*. Charchil Livingston, London, United Kingdom, pp. 282-299.
- Ashok KG (2005). *Introduction to pharmaceutic-1*. CBS Publishers, Delhi, India, pp. 116-120.
- Ayuningtias, D. D. R., Nurahmanto, D., & Rosyidi, V. A. (2017). Optimasi komposisi Propilen Glikol dan Lesitin sebagai kombinasi surfaktan pada sediaan nanoemulsi kafein. *E-*

- Jurnal Pustaka Kesehatan*, 5(1), 157-163.
- Baines, Z. V. & Morris, F. R., 1987, Flavour Tastes Perception in Thickened Systems; The Effect of Guar Gum Above and Below, *Food Hydrocolloids*, 1(3): 197-205.
- Barkat Ali Khan, Naveed Akhtar, Haji Muhammad Shoaib Khan, Khalid Waseem, Tariq Mahmood, Akhtar Rasul, Muhammad Iqbal and Haroon Khan. 2011. *Basics of pharmaceutical emulsions: A review*. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 5(25), pp. 2715-2725.
- Baspinar, Y., & Borchert, H. H. (2012). Penetration and release studies of positively and negatively charged nanoemulsions - Is there a benefit of the positive charge? *International Journal of Pharmaceutics*, 430(1-2), 247-252. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.03.040>.
- Bergstrom, K.G. & Strobber, B.E., 2008, Principles of Topical Therapy, dalam Wolff, K., Goldsmith, L.A., Katz, S.I., Gilchrist, B.A., Paller, A.S., Leffel, D.J., *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th Edition, 2091-6, McGraw Hill, New York.
- Betageri, G. & Prabhu, S., 2002, Semisolid Preparation, dalam Swarbrick, J. & Boyland, J. C., (Eds.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed, 3: 2452-2456, Marcel Dekker, Inc., New York.
- Bokti, S,B,K., Saputri,F,A., 2018, Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel Dari Ekstrak Seledri (*Apium graveolens Linn.*) Sebagai Anti inflamasi, *Farmaka*, 16(1): 63-71.
- Candradireja, K,C,M., 2014, Pengaruh Penambahan Konsentrasi CMC-Na Sebagai Gelling Agent Pada Sediaan Sunscreen Gel Ekstrak Temugiring (*Curcuma heyneana Val.*) Terhadap Sifat Fisik Dan Stabilitas Sediaan Dengan Propilen Glikol Sebagai Humectant, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, 2-4
- Carter SJ (2005). Tutorial Pharmacy. CBS Publishers, Delhi, India, pp. 65-66.

- Christopher AL, Dawn B (2008). Pharmaceutical compounding and dispensing. RPS, Cambridge, UK, pp. 65-70
- Changediya, V. V, Jani, R., & Kakde, P. (2019). A Review on Nanoemulsions : A Recent Drug Delivery Tool. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(5), 185–191.
- Chime, S. A., Kenechukwu, F. C., & Attama, A. A. (2014). Nanoemulsions – Advances in Formulation, Characterization and Applications in Drug Delivery. In *Application of Nanotechnology in Drug Delivery*. In Tech. <https://doi.org/10.5772/58673>
- Choi, W. S., Cho, H. I., Lee, H. Y., Lee, S. H., & Choi, Y. W. (2010). Enhanced Occlusiveness of Nanostructured Lipid Carrier (NLC)-based Carbogel as a Skin Moisturizing Vehicle. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 40(6), 373–378. <https://doi.org/10.4333/kps.2010.40.6.373>
- Chuesiang, P., Siripatrawan, U., Sanguandeeikul, R., McLandsborough, L., & Julian McClements, D. (2018). Optimization of cinnamon oil nanoemulsions using phase inversion temperature method: Impact of oil phase composition and surfactant concentration. *Journal of Colloid and Interface Science*, 514, 208–216. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.11.084>.
- Clegg, 1995, Bahan-bahan Pembentuk Gel. <http://www.Gellingagentsfile.pdf>., Diakses 2 Maret 2016.
- Dasgupta, N., Ranjan, S., & Gandhi, M. (2018). Nanoemulsion ingredients and components. *Environmental Chemistry Letters*. <https://doi.org/10.1007/s10311-018-00849-7>.
- Depkes RI, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Dordević, S. M., Cekić, N. D., Savić, M. M., Isailović, T. M., Randelović, D. V., Marković, B. D., Savić, S. R., Stamenić, T. T., Daniels, R., & Savić, S. D. (2015). Parenteral nanoemulsions as promising carriers for brain delivery of risperidone: Design, characterization and in vivo pharmacokinetic evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 493(1–2), 40–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.007>.

- Elmowafy, M. (2021). Skin penetration/permeation success determinants of nanocarriers: Pursuit of a perfect formulation. In *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (Vol. 203). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111748>
- Elmowafy, M., Shalaby, K., Ali, H. M., Alruwaili, N. K., Salama, A., Ibrahim, M. F., Akl, M. A., & Ahmed, T. A. (2019). Impact of nanostructured lipid carriers on dapsone delivery to the skin: in vitro and in vivo studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 572, 118781. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118781>
- Espitia, P. J. P., Fuenmayor, C. A., & Otoni, C. G. (2019). Nanoemulsions: Synthesis, Characterization, and Application in Bio-Based Active Food Packaging. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(1), 264–285. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12405>.
- Fie Y, Liu S, Xu J, Lan Q, Wei F, Sun D (2006). Pickering Emulsion Stabilized Solely By Layered Double Hydroxides Particles: The Effect of Salt on Emulsion Formation Stability. *J. Colloid. Interface. Sci.*, 302: 159-169.
- Figen T, Ozlem K (2005). A topical w/o/w multiple emulsions prepared with Tetronic 908 as a hydrophilic surfactant: Formulation, characterization and release study. *J. Pharma. Pharmaceut. Sci.*,8(2): 299-315.
- Friberg, S.E., Quencer, L.G., & Hilton, M.L., 1996, Theory of Emulsion, dalam Rieger, M.M., Lieberman, H.A., & Banker, G.S., (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Form Dispersed Systems*, 1: 53-87, Marcel Dekker, Inc., New York.
- Gadhawe, A. (2014). Nanoemulsions: Formation, Stability and Applications . *International Journal for Research in Science & Advanced Technologies*, 2(3), 38–43.
- Gilbert SB, Christopher RT (2002). Modern pharmaceutics. CRC Press, London, UK, pp. 265-268.
- Gilberte MM, Franscoise N (2002). Emulsions in health care applications- An Overview. *J. Disp. Sci. Technol.*, 23 (1-3): 419-439.

- Gliserol dan Propilenglikol Menggunakan Metode Desain Faktorial, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, 2-3
- Gonglun C, Daniel T (2005). An Experimental Study of Stability of Oil-In-Water Emulsion, *Fuel. Proc. Technol.*, 86: 499-508
- Gurpreet, K., & Singh, S. K. (2018). Review of nanoemulsion formulation and characterization techniques. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80(5), 781-789.
- Guttoff, M., Saberi, A. H., & McClements, D. J. (2015). Formation of vitamin D nanoemulsion-based delivery systems by spontaneous emulsification: Factors affecting particle size and stability. *Food Chemistry*, 171, 117-122. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.087>
- Handayani, F. S., Nugroho, B. H., & Munawiroh, S. Z. (2018). Optimasi formulasi nanoemulsi minyak biji anggur energi rendah dengan d-optimal mixture design (DMD). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1), 17-34. <https://doi.org/10.20885/jif.vol14.iss1.art03>
- Harwansh, R. K., Deshmukh, R., & Rahman, M. A. (2019). Nanoemulsion: Promising nanocarrier system for delivery of herbal bioactives. In *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (Vol. 51, pp. 224-233). Editions de Sante. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.03.006>
- Haziqah, N., Marzuki, C., Wahab, R. A., & Hamid, M. A. (2019). An overview of nanoemulsion: concepts of development and cosmeceutical applications. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 33(1), 779-797. <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1620124>.
- Herbert AL, Martin MR, GILBERT SB (1996). *Pharmaceutical Emulsions and Microemulsions, Pharmaceutical Dosage Forms Disperse Systems*. Marcel Dekker, INC, New York and Basel, USA, pp. 67-95.
- Hoeller, S., Sperger, A., & Valenta, C. (2009). Lecithin based nanoemulsions: A comparative study of the influence of non-ionic surfactants and the cationic phytosphingosine on physicochemical behaviour and skin permeation.

- International Journal of Pharmaceutics*, 370(1-2), 181-186.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.11.014>
- Hou, X., & Sheng, J. J. (2023). Properties, preparation, stability of nanoemulsions, their improving oil recovery mechanisms, and challenges for oil field applications – A critical review. *Geoenery Science and Engineering*, 221, 211360.
<https://doi.org/10.1016/j.geoen.2022.211360>
- Jaiswal, M., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2015). Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech*, 5(2), 123-127. <https://doi.org/10.1007/s13205-014-0214-0>.
- Javed A, Sanjula B, Alka A (2008). *Emulsion*. Available at : <http://JavedAli.Tripod.Com>. John EH (1976). *Dispensing of Medication*, Mack Publishing Company, Pennsylvania, USA. pp. 345-358.
- Joenoos, N., 1998, *Ars Prescribendi (Resep Yang Rasional)*, 121-123, Airlangga University Press, Surabaya.
- Kale, S. N., & Deore, S. L. (2017). Emulsion Micro Emulsion and Nano Emulsion : A Review. *Sys Rev Pharm*, 8(1), 39-47.
- Komaiko, J., & McClements, D. J. (2015). Low-energy formation of edible nanoemulsions by spontaneous emulsification: Factors influencing particle size. *Journal of Food Engineering*, 146, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2014.09.003>.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., & Kanig, J.L., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Edisi III, 1034-1037, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Lai, F., Caddeo, C., Manca, M. L., Manconi, M., Sinico, C., & Fadda, A. M. (2020). What's new in the field of phospholipid vesicular nanocarriers for skin drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 583(March), 119398.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119398>
- Laouini, A., Charcosset, C., Fessi, H., Holdich, R. G., & Vladislavljević, G. T. (2013). Preparation of liposomes: A novel application of microengineered membranes-From laboratory scale to large scale. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 112, 272-278. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.07.066>.
- Leon L, Herberet AL (2009). *The Theory and Practice of Industrial*

- Pharmacy, CBS Publishers, New Delhi, India, pp. 502-531.
- Leon S, Alan HM, Paul FS, Larry NS (2004). *Comprehensive Pharmacy Review*. Lipponcott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, pp. 47- 51.
- Lewis WD (1974). *American Pharmacy*. J.B. Lipponcott, Philadelphia, USA, pp. 209-213.
- Lieberman, H.A, 1996, *Pharmaceutical Dosage Forms (Vol.2)*, 400, Marcel Dekker Inc., New York.
- Lloyd MS, Toshiko D (1974). Stability of Milk Fat Emulsions. *J. Dairy. Sci.*, 58(9): 1249-1253
- Lonappan, D., Krishnakumar, K., & Dineshkumar, B. (2018). Nanoemulsion In Pharmaceuticals. *American Journal of Pharmtech Research*, 8(2).
- Md. Mazher Ahme. 2016. Topical Gel Formulation : A review. Research and Reviews: Journal of Pharmaceutical Quality Assurance. (2)-1.
- Michael S, Heik S, Helmar S (2001). Emulsion in High Pressure Homoginizers. *Eng. Life. Sci.*, 1(4): 151-157.
- Myung G (2000). Rapid Evaluation of Water in Oil Emulsion Stability by Turbidity Ratio Measurements. *J. Colloid. Interface. Sci.*, 230: 213- 215.
- Marzuki, N. H. C., Wahab, R. A., & Hamid, M. A. (2019). An overview of nanoemulsion: Concepts of development and cosmeceutical applications. In *Biotechnology and Biotechnological Equipment* (Vol. 33, Issue 1, pp. 779–797). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1620124>
- Mayer, S., Weiss, J., & McClements, D. J. (2013). Vitamin E-enriched nanoemulsions formed by emulsion phase inversion: Factors influencing droplet size and stability. *Journal of Colloid and Interface Science*, 402, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2013.04.016>.
- Nasirideen S, Kas HS, Oner F, Alpar R, Hincal AA (1998). Naproxen incorporated lipid emulsions. I. Formulation and stability studies. *J. Clinical. Pharma. Therapeut.*, 23: 57-65.
- Nita A, Rouzhou H, Richard AW (2009). Performance of a rotating

- membrane emulsifier for production of coarse droplets. *J. Membrane. Sci.*, 326: 9-18
- Nanayakkara, G. R., Bartlett, A., Forbes, B., Marriott, C., Whitfield, P. J., & Brown, M. B. (2005). The effect of unsaturated fatty acids in benzyl alcohol on the percutaneous permeation of three model penetrants. *International Journal of Pharmaceutics*, 301(1-2), 129-139.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.05.024>
- Páez-Hernández, G., Mondragón-Cortez, P., & Espinosa-Andrews, H. (2019). Developing curcumin nanoemulsions by high-intensity methods: Impact of ultrasonication and microfluidization parameters. *LWT*, 111, 291-300.
<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.05.012>
- Pandey, S. S., Shah, K. M., Maulvi, F. A., Desai, D. T., Gupta, A. R., Joshi, S. V., & Shah, D. O. (2021). Topical delivery of cyclosporine loaded tailored niosomal nanocarriers for improved skin penetration and deposition in psoriasis: Optimization, ex vivo and animal studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63(November 2020), 102441.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102441>
- Pavoni, L., Perinelli, D. R., Bonacucina, G., Cespi, M., & Palmieri, G. F. (2020). An overview of micro-and nanoemulsions as vehicles for essential oils: Formulation, preparation and stability. In *Nanomaterials* (Vol. 10, Issue 1). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/nano10010135>
- Qian, C., & McClements, D. J. (2011). Formation of nanoemulsions stabilized by model food-grade emulsifiers using high-pressure homogenization: Factors affecting particle size. *Food Hydrocolloids*, 25(5), 1000-1008.
<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2010.09.017>
- Riyandika, D., 2013, Formulasi Krim Tipe M/A Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) dengan Variasi Konsentrasi Emulgator Asam Stearat, *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Rowe C R, Sheskey J P, and Quinn E Maria, 2009, *Handbook of*

- pharmaceutical Excipients Sixth edition*, Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association, Washington London.
- Salvia-Trujillo, L., Rojas-Graü, M. A., Soliva-Fortuny, R., & Martín-Belloso, O. (2013). Effect of processing parameters on physicochemical characteristics of microfluidized lemongrass essential oil-alginate nanoemulsions. *Food Hydrocolloids*, 30(1), 401–407. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2012.07.004>.
- Sarlina., Razak,A.R., Tandah,M.R., 2017, Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Ekstrak Daun Sereh (*Cymbopogon nardus* L. Rendle) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Penyebab Jerawat, *Jurnal Farmasi Galenika*, 3(2): 143-149.
- Shafiq, S., Shakeel, F., Talegaonkar, S., Ahmad, F. J., Khar, R. K., & Ali, M. (2007). Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66(2), 227–243. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.10.014>
- Shaker, D. S., Ishak, R. A. H., Ghoneim, A., & Elhuoni, M. A. (2019). Nanoemulsion: A Review on Mechanisms for the Transdermal Delivery of Hydrophobic and Hydrophilic Drugs. *Scientia Pharmaceutica Review*, 87(17).
- Sharma, S., 2008, *Topical Drug Delivery System : a Review*, *Pharmaceut. Rev.*, 6, 129.
- Singh, T. P., Ahmad, F. J., Jain, G. K., & Verma, N. (2021). Formulation development and characterization of nanoemulsion-based gel for topical application of raloxifene hydrochloride. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 55(4), 996–1007. <https://doi.org/10.5530/ijper.55.4.200>.
- Sinko, P.J., 2006, *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5th Ed, 561-565, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- Setyaningrum, N.D., 2013, Pengaruh Konsentrasi Xanthan Gum Pada Sifat Fisik dan Aktivitas Antibakteri Krim Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*,

Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.

- Suhery, W.N., Fernando, A., Has, N., 2016, Uji Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Bekatul Padi Ketan Merah dan Hitam (*Oryza sativa* L. var. *glutinosa*) dan Formulasinya dalam Sediaan Krim, *Jurnal Pharmacy*, 13(01): 101-115.
- Suryani., Hamsidi, R., Ikawati, N., 2017, Uji Stabilitas Formula Sediaan Losio dari Ekstrak Metanol Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium* Merr), *Jurnal Universitas Haluleo*, 234-241.
- Swarbrick, J., Rubino, J.T., & Rubino, O.P., 2000, Coarse Dispersion, dalam Gennaro, A.R., (Ed.), *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., 1: 317-333, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- Theaj Prakash, R. U., & Thiagarajan, P. (2011). Nanoemulsions for drug delivery through different routes. In *Research in Biotechnology* (Vol. 2, Issue 3). www.researchinbiotechnology.com.
- Utami, SP., 2015, Formulasi Sediaan Krim Tipe M/A dari Minyak Atsiri (*Pogostemon cablin* B.) dan Uji Aktivitas Repelan, *Naskah Publikasi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Valenzuela, P., & Simon, J. A. (2012). Nanoparticle delivery for transdermal HRT. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 8(SUPPL. 1), S83–S89. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2012.05.008>.
- Wyatt, E., Sutter, S. H., & Drake, L. A., 2001, *Dermatology Pharmacology*, in *Goodman and Gilman's The Pharmacological basic Of Therapeutics*, Hardman, J. G., Limbird, L. E., Gilman, A. G., (editor), 10 th, 1801-1803, McGraw-hill, New York.
- Yadav, V., Dhumal, N., & Borkar, S. (2022). Nanoemulsion as Novel Drug Delivery System: Development, Characterization and Application. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development Open*, 10(6), 120–127.
- Yati, K., Jufri, M., Gozan, M., Mardiasuti., Dwita, L.P., 2018, Pengaruh Variasi Konsentrasi *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose*

- (HPMC) terhadap Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Tembakau (*Nicotiana tabaccum* L.) dan Aktivasinya terhadap *Streptococcus mutans*, *Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(3): 106-113.
- Yuniaty, K., 2010, Stabilitas Fisik Formula Krim Tipe O/W Ekstrak Etanolik 70% Biji Kemiri (*Alueritas moluccana* L. Wild.) sebagai Penumbuh Rambut selama Penyimpanan, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Zhai, Y., & Zhai, G. (2014). Advances in lipid-based colloid systems as drug carrier for topic delivery. *Journal of Controlled Release*, 193, 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.054>
- Zhou, Y. (2022). Research Progress in Preparation, Stability and Application of Nanoemulsion. *Journal of Physics: Conference Series*, 2152(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2152/1/012044>