

OPTIMASI KONSENTRASI SURFAKTAN CREMOPHOR RH 40 DALAM NANOEMULSI KOMPLEKS MOLEKULAR ASAM GLIKOLAT-KITOSAN MENGGUNAKAN METODE *MULTILEVEL CATEGORIC-ONE FACTOR*

Fabryla Lutfiani Fayakun¹⁾, Malinda Prihantini^{2*)}

¹Program Studi S-1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim, Semarang

²Bidang Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim, Semarang

*Email: malindap@unwahas.ac.id

INTISARI

Asam glikolat (AG) digunakan untuk mengatasi *photoaging*, namun menyebabkan rasa menyengat pada kulit. Kompleks molekular asam glikolat-kitosan (AG-KS) dapat mengatasi masalah tersebut namun berpotensi memperbesar ukuran partikel sehingga dibentuk sediaan nanoemulsi dengan Cremophor RH 40 sebagai surfaktan. Nanoemulsi diharapkan meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif dengan meningkatkan luas permukaan dan Cremophor RH 40 mendukung peningkatan permeabilitas membran dengan menurunkan tegangan antarmuka. Konsentrasi Cremophor RH 40 optimum diperlukan untuk mencapai kondisi tersebut. Tujuan penelitian ini untuk memperoleh formula optimum nanoemulsi kompleks molekular AG-KS dengan variasi konsentrasi Cremophor RH 40 menggunakan metode desain faktorial. Kompleks AG-KS (1:1) disonikasi selama 10 menit. Nanoemulsi dibuat dengan variasi Cremophor RH 40 10%, 20%, 30%. Sediaan diuji organoleptik, homogenitas, tipe emulsi, pH, viskositas, daya sebar, daya lekat, ukuran partikel, indeks polidispersitas (PI), dan potensial zeta. Data dianalisis menggunakan *multilevel categoric-one factor*. Sediaan berwarna putih, tekstur lembut, homogen, tidak beraroma, dengan tipe emulsi minyak dalam air. pH rata-rata sediaan $3,9 \pm 0,00$ memenuhi persyaratan BPOM, viskositas dan daya lekat meningkat dengan meningkatnya variabel bebas, sedangkan daya sebar menurun. Hasil ukuran partikel dari ketiga formula di bawah 400 nm. Indeks polidispersitas menunjukkan *monodisperse* ($<0,6$) dengan potensial zeta <30 mV. Hasil formula optimum menggunakan desain faktorial didapatkan F2 dengan nilai *desirability* 0,608. Cremophor RH 40 konsentrasi 20% optimal digunakan pada nanoemulsi kompleks molekular AG-KS.

Kata kunci: asam glikolat, Cremophor RH 40, kitosan, kompleks molekular, nanoemulsi

ABSTRACT

Glycolic acid (GA) is used to treat photoaging, but it causes a stinging sensation on the skin. The glycolic acid-chitosan (GA-CS) molecular complex can overcome this problem but potentially increase the particle size so that the nanoemulsion was prepared with Cremophor RH 40 as a surfactant. Nanoemulsion is knowledgable can improve the bioavailability of active ingredients by increasing surface area and so Cremophor RH 40 supports it by increasing membrane permeability after reducing interfacial tension. An optimum Cremophor RH 40 concentration is useful to achieve these conditions. The aim of this research is to obtain the optimum formula using the factorial design method for GA-CS molecular complex nanoemulsion with varying concentrations of Cremophor RH 40. The GA-CS molecular complex (1:1) was sonicated for 10 minutes. Nanoemulsions were made with variations of Cremophor RH 40 10%, 20%, 30%. The preparations were tested for organoleptics, homogeneity, emulsion type, pH, viscosity, spreadability, stickiness, particle size,

polydispersity index (PI), and zeta potential. Data were analyzed using multilevel categorical-one factor. The preparation is white in color, soft in texture, homogeneous, odorless, with an oil-in-water emulsion type. The average pH of the preparation of 3.9 ± 0.00 meets BPOM requirements, viscosity and adhesive power increase with increasing independent variables, while spreadability decreases. The particle size results of the three formulas are below 400 nm. The polydispersity index shows monodisperse (<0.6) with a zeta potential <30 mV. The results of the optimum formula using a factorial design obtained F2 with a desirability value of 0.608. Cremophor RH 40 with an optimal concentration of 20% was used in the GA-CS molecular complex nanoemulsion.

Keywords: *chitosan, Cremophor RH 40, glycolic acid, molecular complex, nanoemulsion*

*Corresponding author:

Nama : Malinda Prihantini
Institusi : Universitas Wahid Hasyim
Alamat institusi : Jl. Raya Manyaran-Gunungpati KM 15 Kota Semarang
E-mail : malindap@unwahas.ac.id

PENDAHULUAN

Asam glikolat dikenal sebagai bahan kosmetik yang paling efektif untuk *remodelling* epidermis, mendorong deskuamasi, dan memberikan efek penghambatan pada sintesis melanin (Yeo dan Kim, 2018). Asam glikolat sebagai *alpha hydroxyl acid* (AHA) dengan ukuran molekul terkecil memiliki potensi besar sebagai kosmetika antipenuaan karena ukuran molekul yang kecil memudahkan bahan aktif berpenetrasi menembus kulit, sehingga efektivitasnya tinggi. Karakteristik bahan tersebut sangat asam menimbulkan sensasi menyengat (*stinging effect*). Beberapa pendekatan yang digunakan dalam sediaan komersial adalah dengan meningkatkan pH sediaan hingga batas keasaman yang dapat diterima oleh kulit, namun hal tersebut dapat menurunkan potensi asam glikolat (Yu dan Van Scott, 2004).

Berdasarkan persamaan Handerson-Hasselbach, jumlah asam bebas dari asam glikolat semakin menurun seiring dengan meningkatnya pH. Jumlah asam bebas berkurang hingga 50% pada pH 4. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia memberikan syarat sediaan yang mengandung asam glikolat hingga 10% memiliki pH sediaan $>3,5$ dengan pertimbangan efektivitas dan toksisitasnya. Nilai pH tersebut berada di bawah rentang pH yang dapat ditolerir oleh kulit (4,5-6,5) dan masih berpotensi mengiritasi kulit, sehingga diperlukan pendekatan pemecahan masalah yang lain. Yu dan Scott dalam patennya membuktikan kompleks molekular mampu mengatasi sensasi menyengat dan mempertahankan efektivitasnya melalui mekanisme pelepasan bertahap (Karwal dan Mukovozov, 2023). Agen pengkompleks yang dapat digunakan salah satunya adalah golongan aminosakarida, yaitu kitosan.

Kitosan merupakan hasil pengolahan dari limbah cangkang *Crustacea* yang melimpah di Indonesia dan telah banyak dimanfaatkan di bidang farmasi dan terbukti kompatibel dengan berbagai bahan, serta mampu menghasilkan sediaan yang baik (Sismaraini, 2015) (Aranaz dkk., 2021). Kitosan merupakan polimer dengan ukuran molekul besar yang berpotensi meningkatkan ukuran molekul kompleks molekular, sehingga diperlukan penghantaran nanoemulsi yang mampu meningkatkan bioavailabilitas bioaktif karena ukuran droplet yang kecil mampu meningkatkan luas permukaan kontak. Karakteristik dan stabilitas fisik nanoemulsi dipengaruhi oleh formula dan proses pembuatannya. Surfaktan adalah bahan yang pengaruhnya paling besar dalam formula nanoemulsi karena menentukan terbentuk atau tidaknya suatu nanoemulsi. Konsentrasi surfaktan Cremophor RH 40 yang tinggi dapat meningkatkan viskositas sediaan secara signifikan, tetapi tidak mempengaruhi ukuran globul yang dihasilkan (Utami dkk., 2021). Sediaan yang optimum dapat diperoleh melalui optimasi konsentrasi Cremophor RH 40 dalam formula menggunakan metode *Multilevel Categorical-One Factor* pada *software Design Expert* versi *trial 22.0.6.0*.

METODE PENELITIAN

Alat dan bahan

Timbangan analitik, sonikator, *ultra turrax*, *nano particle analyzer* (Horiba Scientific Analyzer SZ-100), alat-alat gelas, pH meter (HANNA Instruments, Inc), viskometer, mikroskop binokuler (Novel®), alat uji daya sebar, alat uji daya lekat, alat uji homogenitas, kompor listrik, dan termometer. Bahan (*pharmaceutical grade*) yaitu asam glikolat, kitosan, *Polyethylene Glycol 400* (PEG 400), Cremophor RH 40, *Isopropyl Myristate* (IPM), natrium benzoat, dan aquades.

Pembuatan Larutan Kompleks Molekular AG-KS

Larutan kompleks molekular dihasilkan dengan cara melarutkan asam glikolat dan kitosan dengan perbandingan 1:1 dalam aquades. Sebanyak 5% asam glikolat dilarutkan ke dalam aquades, kemudian ditambahkan kitosan dengan konsentrasi 5% sedikit demi sedikit hingga tercampur dan membentuk larutan jernih. Larutan kompleks molekular yang dihasilkan kemudian diberi perlakuan sonikasi selama 10 menit dan disimpan dengan wadah yang terlindung dari cahaya di lemari pendingin (Prihantini dkk., 2019)

Pembuatan Nanoemulsi Kompleks Molekular AG-KS

Formula sediaan nanoemulsi kompleks molekular AG-KS disajikan pada Tabel I. Pembuatan nanoemulsi dilakukan dengan memanaskan fase air yaitu natrium benzoat, Cremophor RH 40, PEG 400, dan aquades pada suhu 60-70°C dan ditutup agar air tidak menguap, kemudian dihomogenkan menggunakan *ultra turrax* dengan kecepatan 10.000 rpm selama 1 menit. IPM sebagai fase minyak dipanaskan dengan suhu 60-70°C, kemudian diteteskan sedikit demi sedikit ke fase air yang sedang dihomogenkan menggunakan *ultra turrax* dengan kecepatan 10.000 rpm selama 9 menit, setelah itu larutan AG-KS dimasukkan ke dalam *ultra turrax* selama 20 menit dengan kecepatan 12.000 rpm. Proses pembuatan diperoleh melalui tahap orientasi.

Tabel I. Formula Nanoemulsi Kompleks Molekular AG-KS

Nama Bahan	Konsentrasi (%)			Fungsi
	F1	F2	F3	
Asam Glikolat	5	5	5	Zat aktif
Kitosan	5	5	5	Agen pengompleks
PEG 400	10	10	10	Kosurfaktan
Cremophor RH 40	10	20	30	Surfaktan
IPM	20	20	20	Fase minyak
Natrium Benzoat	0,3	0,3	0,3	Pengawet
Aquades	<i>add to 100</i>	<i>add to 100</i>	<i>add to 100</i>	Fase air

Pengujian Karakteristik Fisik Sediaan Nanoemulsi Organoleptik dan Homogenitas

Uji organoleptik dilakukan dengan melihat bentuk dan warna sediaan secara visual serta aroma dari nanoemulsi. Uji homogenitas dilakukan dengan mengoleskan 0,5 gram nanoemulsi pada kaca objek di bawah lampu dengan latar belakang berwarna hitam, kemudian diamati. Sediaan homogen tidak menunjukkan adanya butiran kasar.

Penentuan Tipe Emulsi

Tipe emulsi ditentukan dengan metode pewarnaan menggunakan metilen biru yang dapat larut air. Nanoemulsi yang telah ditambahkan metilen biru diaduk, lalu diletakkan pada kaca objek, kemudian diamati menggunakan mikroskop binokuler dengan perbesaran 16 x 4.

pH

pH sediaan nanoemulsi diukur menggunakan pH meter digital. Kalibrasi pH meter dengan larutan dapar pH 4 dan 7 dilakukan sebelum pengujian pH sediaan untuk memastikan alat dapat berfungsi dengan baik. Setelah proses kalibrasi selesai, elektroda dibersihkan lalu dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang berisi nanoemulsi. Nilai pH sediaan nanoemulsi akan muncul pada layar alat pH meter, pembacaan ditunggu hingga stabil, atau bila angka tidak berubah selama setidaknya 5 detik sebelum mencatat pengukuran. Elektroda dibilas dengan air bersih sampai semua residu hilang (HANNA Instruments) (Kementerian Kesehatan, 2020).

Viskositas

Viskositas sediaan diukur menggunakan viskometer Rion. Sediaan sebanyak 50 gram dimasukkan ke dalam wadah yang sesuai. Alat viskometer disiapkan dengan memasang rotor no.2. Rotor kemudian dicelupkan ke dalam wadah berisi sediaan dengan memastikan bahwa keseluruhan piringan rotor tercelup dengan sempurna. Alat kemudian dinyalakan dan pembacaan dilakukan ketika skala yang ada pada viskometer tersebut stabil. Pengukuran dilakukan 3 kali (RION Viscometer, 2023).

Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan dengan cara 0,5 gram nanoemulsi diletakkan pada bagian tengah kaca alat uji daya sebar, kemudian ditutup dengan kaca kedua. Beban seberat 50gram ditambahkan dan ditunggu selama 1 menit, kemudian dicatat penyebaran nanoemulsi pada 4 sisi kaca. Pengukuran daya sebar nanoemulsi diulang dengan penambahan beban 50gram tiap 1 menit sampai beban yang diberikan sebesar 300 gram. Pengujian dilakukan 3 kali (Imanto dkk., 2019).

Daya Lekat

Uji daya lekat dilakukan dengan cara meletakkan 0,25 gram nanoemulsi diletakkan pada kaca objek, kemudian ditempelkan dengan kaca objek lain, lalu ditimpa dengan beban 1 kg selama 5 menit. Kaca objek dipasang pada alat tes dan beban seberat 80 gram dilepaskan. Waktu yang dibutuhkan untuk kedua kaca objek terlepas dicatat. Pengujian dilakukan 3 kali (Imanto dkk., 2019).

Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Potensial Zeta

Ukuran globul, potensial zeta, dan indeks polidispersitas diukur dengan menggunakan *particle size analyzer* dengan tipe *dynamic light scattering*. Sebanyak 1 mL sampel diambil kemudian diencerkan menggunakan aquades sebanyak 5 mL, lalu dimasukkan ke dalam kuvet. Kuvet harus dibersihkan terlebih dahulu sehingga tidak mempengaruhi hasil analisis. Kuvet yang telah diisi dengan sampel kemudian dimasukkan ke dalam sampel holder dan dilakukan analisis oleh instrumen (Shoviantari dkk., 2019).

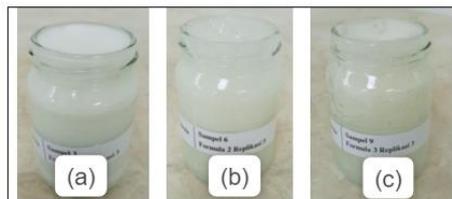
Optimasi Formula

Desain formula sediaan nanoemulsi kompleks molekular AG-KS dilakukan menggunakan *software Design Expert* versi *trial 22.0.6.0* dengan metode desain faktorial *multi level categorical-one factor*. Cremophor RH 40 sebagai faktor dengan level konsentrasi rendah (10%), sedang (20%), dan tinggi (30%). Parameter ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan viskositas sebagai respon untuk menghasilkan formula yang optimum, hal ini dikarenakan parameter tersebut yang menentukan karakteristik nanoemulsi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

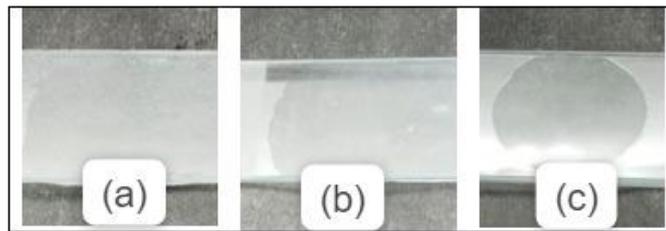
Organoleptik dan Homogenitas

Hasil uji organoleptis nanoemulsi kompleks molekular AG-KS memiliki aroma dan tekstur yang sama, tetapi memiliki perbedaan warna pada setiap formulanya. Hasil uji organoleptis ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil Uji Organoleptis nanoemulsi Kompleks Molekular Asam Glikolat Kitosan pada (a) F1, (b) F2, (c) F3.

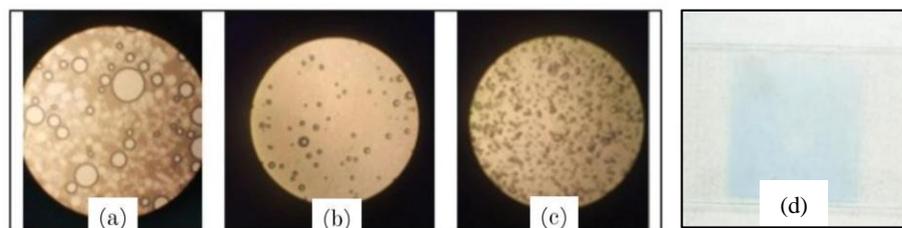
Hasil uji homogenitas nanoemulsi kompleks molekular AG-KS pada F1 (Cremophor RH 40 10%), F2 (Cremophor RH 40 20%), dan F3 (Cremophor RH 40 30%) menunjukkan campuran yang homogen serta tidak terdapat partikel kasar. Peningkatan konsentrasi Cremophor RH 40 tidak mempengaruhi organoleptik dan homogenitas secara visual. Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Pengon dkk. (2013) dengan peningkatan konsentrasi Cremophor RH 40 dari 2,5% hingga 10% menunjukkan tidak adanya perubahan fisik secara visual bahkan setelah mengalami kondisi suhu ekstrim pada *cycling test* (Pengon dkk., 2013). Hasil uji homogenitas ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Hasil Uji Homogenitas nanoemulsi Kompleks Molekular Asam Glikolat- Kitosan (a) F1, (b) F2, (c) F3.

Penentuan Tipe Emulsi

Hasil uji penentuan tipe emulsi sediaan nanoemulsi kompleks molekular AG-KS pada F1 (Cremophor RH 40 10%), F2 (Cremophor RH 40 20%), dan F3 (Cremophor RH 40 30%) menunjukkan bahwa *methylene blue* dapat terdispersi secara merata dalam fase air ketiga formula tersebut sebelum dilakukan pengamatan di bawah mikroskop. Hal ini membuktikan bahwa ketiga formula memiliki jenis tipe emulsi minyak dalam air (M/A). Hasil uji penentuan tipe emulsi ditunjukkan pada Gambar 3. Hasil pengamatan yang dilakukan menggunakan mikroskop binokuler dengan perbesaran 16 x 4 tidak tampak jelas pada gambar tersebut karena lampu yang digunakan berwarna kuning. Cremophor RH 40 dengan nilai HLB 14-16 termasuk surfaktan nonionik yang bersifat hidrofilik, sehingga memiliki kecenderungan membentuk emulsi minyak dalam air (SpecialChem, 2023) (Miller, 2016).



Gambar 3. Hasil Uji Tipe Emulsi nanoemulsi Kompleks Molekular AG-KS (a) F1, (b) F2, (c) F3, dan (d) pengamatan visual setelah pewarnaan dengan *methylene blue*

pH

Berdasarkan hasil uji pH nanoemulsi kompleks molekular AG-KS F1, F2, dan F3 memiliki rata-rata 3,9. Nilai tersebut masih berada pada rentang yang diperbolehkan oleh BPOM, yaitu sediaan kosmetik dengan kandungan asam glikolat yang diaplikasikan sendiri harus memiliki pH > 3,5 (BPOM, 2020). Hasil uji pH nanoemulsi kompleks molekular AG-KS ditunjukkan pada Tabel II. Peningkatan konsentrasi Cremophor RH 40 tidak memberikan perubahan nilai pH sediaan karena Cremophor RH 40 memiliki nilai pH cenderung netral pada konsentrasi lebih dari 3% dalam air (Ataman-Chemicals, 2020)

Tabel II. Hasil Uji pH Nanoemulsi Kompleks Molekular AG-KS

Formula	pH
F1	3,91 ± 0,004
F2	3,93 ± 0,004
F3	3,92 ± 0,009

Viskositas

Berdasarkan hasil uji viskositas nanoemulsi kompleks molekular AG-KS pada Tabel III menunjukkan bahwa viskositas F3 lebih besar dibandingkan dengan F1 dan F2. Hal tersebut dikarenakan peningkatan konsentrasi dari surfaktan Cremophor RH 40. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Utami dkk., (2021) menunjukkan bahwa viskositas sediaan mikroemulsi minyak dedak padi meningkat seiring bertambahnya konsentrasi surfaktan Cremophor

RH 40-gliserin. Peningkatan viskositas yang disebabkan oleh meningkatnya konsentrasi surfaktan kemungkinan disebabkan oleh interaksi antara gugus hidrofilik pada Cremophor RH 40 dengan air sebagai fase kontinu melalui ikatan hidrogen, sehingga membentuk struktur sambung-silang yang kuat (Ngawhirunpat dkk., 2013). Tingginya viskositas pada fase luar dapat meningkatkan stabilitas emulsi karena menurunkan potensi *creaming* dan *coalescence* yang dalam jangka panjang dapat memicu terjadinya inversi fase (Banker dan Rhodes, 2002).

Tabel III. Hasil Uji Viskositas Nanoemulsi Kompleks Molekular AG-KS

Formula	Viskositas (cps)
F1	400±0
F2	600±0
F3	8333±124

Daya Sebar

Nanoemulsi kompleks molekular AG-KS yang dihasilkan menyerupai gel, maka dilakukan uji daya sebar dan daya lekat. Hasil menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi Cremophor RH 40, maka semakin rendah daya sebar. Parameter ini berbanding terbalik dengan viskositas. Semakin tinggi viskositas maka semakin rendah daya sebar. Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian pada Tabel IV. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa peningkatan konsentrasi Cremophor RH 40 dari 0,5%-2% mengakibatkan peningkatan viskositas dan penurunan daya sebar (Kartiningih dkk, 2023).

Tabel IV. Hasil Uji Daya Sebar Nanoemulsi Kompleks Molekular AG-KS

Formula	Daya sebar (cm)
F1	5,70±0,47
F2	3,90±0,12
F3	2,90±0,36

Daya Lekat

Hasil uji daya lekat nanoemulsi kompleks molekular AG-KS ditunjukkan pada Tabel V. Hasil uji daya lekat nanoemulsi kompleks molekular AG-KS menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi Cremophor RH 40, maka semakin lama daya lekat. Daya lekat menunjukkan kemampuan sediaan melekat pada kulit saat diaplikasikan. Hal ini berhubungan dengan sudut kontak antara sediaan dengan lapisan stratum korneum pada kulit. Semakin rendah sudut kontak antara sediaan dengan lapisan stratum korneum, maka kemampuan melekat semakin baik, dan sebaliknya (Aulton dan Taylor, 2018).

Tabel V. Hasil Uji Daya Lekat Nanoemulsi Kompleks Molekular AG-KS

Formula	Daya lekat (detik)
F1	11,81±9,34
F2	25,56±8,06
F3	142,65±7,93

Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Potensial Zeta

Nanoemulsi adalah partikel koloid padat dengan diameter antara 1 dan 1000 nanometer (Siqhny dkk., 2020). Hasil dari F1, F2, dan F3 sediaan nanoemulsi kompleks molekular AG-KS menunjukkan bahwa ukuran partikel ketiga formula tersebut sesuai sistem penghantaran nanoemulsi. Semakin tinggi konsentrasi Cremophor RH 40, maka semakin kecil ukuran partikel yang dihasilkan. Hasil uji ukuran partikel sediaan nanoemulsi kompleks molekular asam gliklat-kitosan ditunjukkan pada Tabel VI. Cremophor RH 40 terbukti mampu memberikan ukuran globul nanoemulsi yang paling rendah dibandingkan surfaktan nonionik lainnya dari golongan polisorbitat. Hal tersebut berhubungan dengan interaksi hidrofilik antara Cremophor RH 40 dengan air yang mengakibatkan

polimer hidrofilik dari komponen penyusun Cremophor RH 40 (PEG 40 *hydrogenated castor oil*) mengembang, sehingga mampu menjerap fase minyak secara optimal (Bandivadekar dkk., 2013).

Tabel VI. Hasil Uji Ukuran Partikel Nanoemulsi Kompleks Molekular AG-KS

Formula	Ukuran Partikel (nm)
F1	389,60 ± 8,27
F2	288,90 ± 40,59
F3	196,70 ± 26,77

Nilai indeks polidispersitas menunjukkan distribusi ukuran partikel. Indeks polidispersitas ini memberikan informasi mengenai kestabilan fisik suatu sistem dispersi. Nilai indeks tersebut berada pada rentang nilai antara 0 (distribusi ukuran seragam) sampai 0,5 (distribusi ukuran lebar). Nilai indeks polidispersitas yang lebih kecil menunjukkan bahwa formula sediaan yang dibuat lebih stabil, karena semakin besar nilai indeks polidispersitas suatu sediaan menunjukkan bahwa formula akan terflokulasi lebih cepat (Rahmadani dkk., 2020). Nilai indeks polidispersitas yang rendah menunjukkan bahwa sistem dispersi yang terbentuk bersifat lebih stabil untuk jangka panjang (Gao dkk., 2008). Distribusi ukuran partikel berhubungan dengan resultan energi yang digunakan selama proses pembuatan sediaan seperti pengadukan dan pemanasan, selain itu viskositas juga berpengaruh (Aulton dan Taylor, 2018).

Hasil uji indeks polidispersitas F1, F2, dan F3 nanoemulsi kompleks molekular asam glikolat kitosan menunjukkan bahwa ketiga formula tersebut dalam rentang nilai indeks polidispersitas kurang dari 0,5 yang berarti distribusi partikel cenderung seragam, meskipun belum optimal. Hasil uji potensial indeks polidispersitas kompleks molekular AG-KS ditunjukkan pada Tabel VII.

Tabel VII. Hasil Uji Indeks Polidispersitas Nanoemulsi Kompleks Molekular AG-KS

Formula	Indeks Polidispersitas
F1	0,535 ± 0,04
F2	0,470 ± 0,10
F3	0,465 ± 0,07

Potensial zeta menggambarkan kekuatan tolak-menolak antardroplet. Berdasarkan penelitian Murdock dkk. (2008), nilai potensial zeta dari sediaan yang stabil adalah lebih dari +30 mV atau kurang dari -30 mV ± 20 mV atau lebih rendah dapat memberikan stabilitas yang cukup, dan nilai ± 5 mV menunjukkan agregasi yang cepat (Honary dan Zahir, 2013). Hasil uji zeta potensial F1, F2, dan F3 nanoemulsi kompleks molekular AG-KS yang terdapat pada Tabel VIII menunjukkan bahwa ketiga formula tersebut cukup stabil. Muatan negatif pada hasil pengujian kemungkinan berasal dari muatan negatif pada asam glikolat bebas yang tidak membentuk kompleks molekular dan dari asam lemak yang berasal dari *castor oil* pada komponen penyusun Cremophor RH 40 (Prihantini dkk, 2019; Smail dkk., 2021).

Tabel VIII. Hasil Uji Potensial Zeta Nanoemulsi Kompleks Molekular AG-KS

Formula	Potensial Zeta (-)
F1	13,13 ± 2,42
F2	15,03 ± 0,94
F3	17,66 ± 1,32

Optimasi Formula

Hasil formula optimum dari F1 (Cremophor RH 40 10%), F2 (Cremophor RH 40 20%), dan F3 (Cremophor RH 40 30%), berdasarkan parameter ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan viskositas dapat dilihat pada Gambar 4. Hasil tersebut menunjukkan bahwa formula optimum yang didapatkan ada pada formula 2 konsentrasi Cremophor RH 40 sebesar 20% dengan ukuran partikel 288,967 nm; nilai indeks polidispersitas 0.470; nilai potensial zeta (-) 15,033; dan viskositas 600 cPs. Formula tersebut memiliki nilai *desirability* terbesar yaitu 0,608 yang mana termasuk kategori rendah.

Solutions

3 Solutions found

Solutions for 3 combinations of categoric factor levels

	Number	cremophor	ukuran partikel	IP	Potensial zeta	Viskositas	Desirability	
	1	20	288.967	0.470	15.033	600.000	0.608	Selected
	2	10	389.600	0.536	13.133	400.000	0.336	
	3	30	196.700	0.466	17.667	8333.333	0.299	

Gambar 4. Hasil Optimasi Sediaan Nanoemulsi Kompleks Molekular AG-KS

Hasil tersebut dimungkinkan terjadi akibat jumlah replikasi hanya dilakukan 3 kali pengambilan data. Penelitian selanjutnya dapat dibuat formula dengan replikasi yang lebih banyak, berkisar 5-9 replikasi agar hasil analisis optimasi yang didapatkan lebih baik. Nilai *desirability* menggambarkan nilai fungsi untuk tujuan optimasi yang menunjukkan seberapa baik program dapat memenuhi keinginan berdasarkan kriteria yang ditetapkan pada produk akhir. Semakin mendekati nilai 1,0, semakin baik program dapat membuat produk yang diinginkan (Raissi dan Farzani, 2009).

KESIMPULAN

Sediaan berwarna putih, tekstur lembut, homogen cenderung semipadat, tidak beraroma, dengan tipe emulsi minyak dalam air (M/A). pH rata-rata sediaan 3,9 memenuhi persyaratan BPOM. Viskositas dan daya lekat meningkat dengan meningkatnya variabel bebas, sedangkan daya sebar menurun. Semakin besar konsentrasi Cremophor RH 40, semakin kecil ukuran partikel yang dihasilkan. Indeks polidispersitas menunjukkan *monodisperse* dengan potensial zeta <30 mV. Hasil optimasi formula menggunakan metode desain faktorial *multilevel categoric-one factor*, didapatkan formula optimum yaitu formula 2 dengan konsentrasi Cremophor RH 40 sebesar 20%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Yayasan Wahid Hasyim melalui Lembaga Penelitian dan Pengabdian Universitas Wahid Hasyim atas dukungan dana penelitian melalui Hibah Penelitian Interdisipliner DIPA Unwahas 2023 yang tertuang dalam kontrak penelitian nomor 11/LPPM-UWH/RISET/INTERDISIPLINER/DIPA-UWH/2023.

DAFTAR PUSTAKA

- Aranaz, I. dkk. (2021) 'Chitosan: An Overview of Its Properties and Applications', *Polymers*, 13(19), p. 3256.
- Ataman-Chemicals (2020) 'PEG 40 Hydrogenated Castor Oil'. Available at: https://www.atamanchemicals.com/peg-40-hydrogenated-castor-oil_u24066/.
- Aulton, M.E. and Taylor, K.M.G. (2018) *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*.
- Bandivadekar, M. *et al.* (2013) 'Single non-ionic surfactant based self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation, characterization, cytotoxicity and permeability enhancement study', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(5), pp. 696–703.
- Banker, G.S. and Rhodes, C.T. (eds) (2002) *Modern pharmaceutics*. 4. ed., rev. expanded. New York, NY: Marcel Dekker (Drugs and the pharmaceutical sciences, 121).
- BPOM, 2020, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia: KEMENKES RI.
- Gao, L., Zhang, D., & Chen, M. (2008). Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system. *Journal of Nanoparticle Research*, 10(5), 845– 862.
- Honary, S. dan Zahir, F. (2013) 'Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems - A review (Part 1)', *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, Vol. 12, no. 2, pp 255–264
- Imanto, T., Prasetyawan, R., dan Wikantyasning, E. R. 2019 'Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Nanoemulgel Serbuk Lidah Buaya (*Aloe vera L.*)', *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol. 16, no. 1, pp 28–37

- Irianto, I. D. K., Purwanto, P., dan Mardani, M. T. (2020) 'Aktivitas Antibakteri dan Uji Sifat Fisik Sediaan Gel Dekokta Sirih Hijau (*Piper betle* L.) sebagai Alternatif Pengobatan Mastitis Sapi', *Majalah Farmaseutik*, Vol. 16.
- Kartiningih, K., Damayanti, R. and Budiati, A. (2023) 'Formulasi Gel Ekstrak Daun Sosor Bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lam.) Per.) dengan Kombinasi Carbophol 980 dan Cremophor RH 40', *Jurnal Pharmascience*, 10(1), p. 14.
- Karwal, K. and Mukovozov, I. (2023) 'Topical AHA in Dermatology: Formulations, Mechanisms of Action, Efficacy, and Future Perspectives', *Cosmetics*, 10(5), p. 131.
- Kementerian Kesehatan, R.I. (2020) '*Farmakope Indonesia Edisi VI*'. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Moy, R. L., Luftman, Debra., dan Kakita, L. S., (2002) '*Glycolic acid peels*', Marcel Dekker.
- Murdock, R. C., Braydich-Stolle, L., Schrand, A. M., Schlager, J. J., dan Hussain, S. M. (2008) 'Characterization of nanomaterial dispersion in solution prior to in vitro exposure using dynamic light scattering technique', *Toxicological Sciences*, Vol. 101.
- Ngawhirunpat, T. *et al.* (2013) 'Cremophor RH40-PEG 400 microemulsions as transdermal drug delivery carrier for ketoprofen', *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(4), pp. 798–803.
- Nurul Utami, R., Fatmawaty, A., Sugianka, A., Melly Pakanan, M., dan Jariah, N. (2021) 'Pengaruh Jenis dan Konsentrasi Surfaktan Terhadap Karakteristik Fisik Mikroemulsi Minyak Dedak Padi', *Original Article MFF*, Vol. 25.
- Pengon, S. *et al.* (2013) 'Factors Affecting Formation of Emulsions Containing Soybean Oil', *Advanced Materials Research*, 747, pp. 725–728.
- Pratasik, M. C., Yamlean, P. V., dan Wiyono, W. I. (2019) 'Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Sesewanua (*Clerodendron squamatum* Vahl.)', *Pharmakon*, Vol. 8, No. 2, 261-267.
- Prihantini, M., Fidrianny, I., dan Suciati, T., 2019, Optimasi Nanoemulsi A/M/A Ekstrak Etanol Daun Binahong dan Konjugat AG-Kitosan Menggunakan Desain Box-Behnken (Optimization of W/O/W Multiple Nanoemulsion of Madeira Vein Leaves Extract and Glycolic Acid-Chitosan Conjugate Using Box-Behnken Design), *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol. 17.
- Rahmadani, D., Side, S., dan Eka Putri, S. (2020) 'Pengaruh Penambahan PVA terhadap Ukuran Nanopartikel Perak Hasil Sintesis Menggunakan Bioreduktor Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)', *Sainsmat*, Vol. 9, No. 1, 1-13.
- Raissi, S. dan Farzani, R. E. (2009) 'Statistical-Process-Optimization-Through-Multi-Response-Surface-Methodology', *Engineering and Technology*, Vol. 3, no. 3.
- RION Viscometer (2023). Available at: <https://rion-sv.com/vt06/> (Accessed: 25 December 2023).
- Rosen, M. R. (2005) '*Delivery system handbook for personal care and cosmetic products : technology, applications, and formulations*', William Andrew Pub.
- Sismaraini, D. (2015) '*Strategi Pengembangan Industri Kitin Dan Kitosan Di Indonesia*'. Thesis. Bogor Agricultural University (IPB). Available at: <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/78255> (Accessed: 23 October 2023).
- Shoviantari, F., Liziarnezilia, Z., Bahing, A., Agustina Fakultas Farmasi, L., dan Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, I. (2019) 'Uji Aktivitas Tonik Rambut Nanoemulsi Minyak Kemiri (*Aleurites moluccana* L.)', *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol. 6.
- Smail, S.S. *et al.* (2021) 'Studies on Surfactants, Cosurfactants, and Oils for Prospective Use in Formulation of Ketorolac Tromethamine Ophthalmic Nanoemulsions', *Pharmaceutics*, 13(4), p. 467.
- SpecialChem (2023) 'CREMOPHOR® RH 40 Technical DataSheet'. Available at: <https://cosmetics.specialchem.com/product/i-basf-cremophor-rh-40>
- Yeo, H. and Kim, J. (2018) 'Stability Determination of the Various Cosmetic Formulations containing Glycolic Acid', *Journal of Fashion business*, 22(3), pp. 30–38.
- Yu, R.J. and Van Scott, E.J. (2004) 'Alpha-hydroxyacids and carboxylic acids', *Journal of Cosmetic Dermatology*, 3(2), pp. 76–87.