

	HEALTH MEDIA ISSN. 2715-4378 Volume 4 Issue 1 (Desember) 2022 pages: 12-21 UrbanGreen Journal Available online at www.journal.urbangreen.ac.id	
---	--	---

Optimization of Nanocream 3,4-dimethoxychalcone as UVA Protection Agent Used Simplex Lattice Design Method

Erlina Fatmasari

Program Studi D3 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin, Banjarmasin, Indonesia

Keywords:

3,4-dimetoksikalkon, sunscreen, proteksi-UVA, nanokrim, design-expert

ABSTRACT

3,4-dimethoxychalcone (3,4-DMT) is a chalcone derivative can be used as a UVA-protection agent but its insolubility in water (log-P 3.84). Therefore, an appropriate delivery system is needed that can increase the solubility and transport of 3,4 DMT through the skin layer. The nanocream formulation was chosen to make chemical sunscreen preparations suitable for water insoluble ingredients. This study aims to obtain the optimal composition of 3,4-DMT in a nanocream formula. Nanocream formulation was carried out using the simplex lattice design method. VCO was used as the oil phase with a mixture of tween 80 and span 80 (Smix) which was mixed using a high-energy-emulsification method. Physical test of nanocream such as pH, spreadability, viscosity, adhesion, freeze thaw showed result good result and particle size > 200 nm, zeta potential ± 30 mV, PDI < 1; drug content 94.02%-94.90%. Data analysis for all measurements used ANOVA statistical analysis.

*corresponding author: erlina.fatmasari@umbjm.ac.id

PENDAHULUAN

Pengembangan senyawa tabir surya mengacu pada karakteristik tabir surya ideal yaitu serapan UV dengan panjang gelombang yang luas, fotostabilitas yang tinggi, toksisitas yang rendah, resisten terhadap air dan tidak mudah terserap ke dalam tubuh. Namun, tidak semua senyawa tabir surya mampu memberikan perlindungan terhadap paparan sinar UVA (Osterwalder and Herzog, 2010).

Paparan sinar UVA terhadap kulit menyebabkan kerusakan pada kulit seperti pigmentasi kulit, keriput, penuaan dini hingga kanker kulit sehingga diperlukan tabir surya yang mampu mengabsorpsi sinar UVA yang masuk ke dalam kulit. Agen tabir surya yang mampu mengabsorpsi sinar UVA harus memiliki panjang gelombang yang spesifik atau disebut *organic sunscreen (chemical)* seperti *avobenzone*, *oxybenzone* dan *methoxycinnamate* (Jain et al., 2017).

Senyawa kalkon merupakan turunan flavonoid yang memiliki panjang gelombang hingga 350 nm, banyak ditemukan pada tanaman dan sangat mudah disintesis, memiliki aktivitas antioksidan cukup tinggi mampu mengabsorpsi sinar UV sehingga dapat dikembangkan menjadi salah satu senyawa tabir surya untuk melawan paparan sinar UVA (Jiwrajka et al., 2016). Jumina (2019) melaporkan salah satu turunan kalkon yang memiliki rentang panjang gelombang yang lebar yaitu 3,4-dimetoksikalkon antara 350-360 nm dan memiliki SPF 18,77 pada konsentrasi 25 ppm. Menurut Fatmasari dkk (2021) senyawa 3,4-dimetoksikalkon dalam sediaan krim memiliki nilai rasio UVA/UVB memperoleh 5 (*****) pada semua variasi konsentrasi (50-150 pm) sebagai agen proteksi UVA.

Pada penelitian ini, senyawa 3,4-dimetoksikalkon yang bersifat hidrofobik diformulasikan kedalam sistem nanokrim dengan ukuran droplet > 200 nm, karena toksisitas dari senyawa ini belum jelas diketahui diharapkan ukuran partikel tidak menembus lapisan membran yang memiliki pembuluh darah (Rahmi *et al.*, 2013).

Senyawa 3,4-dimetoksikalkon bersifat hidrofobik dengan log-P 3,84 (ChemSpider, 2019), sehingga senyawa ini dapat diformulasikan dalam sistem nanokrim (nanoemulsi dalam krim). Nanoemulsi merupakan dispersi air dan minyak, stabil secara termodinamik oleh lapisan permukaan surfaktan dan juga kosurfaktan. Ukuran memiliki variasi dari 10 hingga 1.000 nm, biasanya nanoemulsi memiliki ukuran droplet antara 20-600 nm. Sistem nanoemulsi ini dapat diberikan dengan rute yang berbeda-beda dan berbagai variasi sediaan, salah satunya dalam bentuk krim atau sering disebut nanokrim (Jaiswal *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2017).

Winter (2014) menjelaskan senyawa kalkon yang dienkapsulasi dalam sebuah sistem (100-150 nm) mampu menurunkan sifat toksik dari senyawa kalkon tanpa menghilangkan efikasinya terhadap hewan uji sehat. Ratri (2018) mengungkapkan 3,4-dimetoksikalkon memiliki efek toksisitas tinggi terhadap sel vero pada konsentrasi 15 ppm dan memodifikasinya dalam sediaan krim campuran (dengan turunan kalkon lainnya), nilai IC₅₀ krim campuran ini lebih dari 200 µg/mL dengan kategori tidak toksik. Formulasi sistem nanokrim yang optimal ditentukan dengan menggunakan metode *simplex lattice design* dari *Design expert* 10. Formula nanokrim 3,4-dimetoksikalkon diharapkan memiliki ukuran droplet >200 nm, PDI 0-1, zeta potensial $\geq \pm 30$ MV, dan stabilitas secara termodinamika (Zainol *et al.*, 2015; Reis Mansur *et al.*, 2016; Asfour *et al.*, 2019).

METODE

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin. Penentuan formulasi nanokrim menggunakan metode *Simplex Lattice Design* dengan aplikasi *Design Expert* yang dapat memberikan data hipotesis formula nanokrim yang memiliki mutu fisik yang baik.

Penetapan solubilitas 3,4-dimetoksikalkon

Senyawa 3,4-dimetoksikalkon ditambahkan berlebih ke dalam beberapa jenis pelarut (asam oleat, VCO, *olive oil*, *myglol oil*, propilenglikol, tween 20, tween 80, span 80, PEG 400) sebanyak 3 mL secara terpisah hingga jenuh. Campurkan menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu 37 °C selama 48 jam, selanjutnya disentrifugasi pada 5000 rpm selama 20 menit. Filtrat didilusi dengan pelarut organik kemudian di analisis dengan spektrofotometri UV-Vis dengan blanko pelarut organik (El-Badry *et al.*, 2014; Mohammadi *et al.*, 2018).

Optimasi formula nanokrim

Formula nanokrim optimal diperoleh sesuai prediksi *design expert* versi 10 dengan metode *simplex lattice design*, komponen yang dibandingkan yaitu VCO:Smix (tween 80:span 80). Komponen dipilih berdasarkan uji pendahuluan terhadap kelarutan senyawa 3,4-dimetoksikalkon, selanjutnya nilai aras atas dan aras bawah dari VCO serta Smix diinput dalam aplikasi *Design expert* dan diperoleh sebanyak 8 run formula yang selanjutnya dibuat sistem nanokrim.

Nanokrim dibuat dengan mencampurkan fase minyak terdiri dari VCO, setil alkohol, asam stearat, span 80 dengan fase air yang terdiri dari tween 80, gliserol, akuades. Kedua fase dilarutkan terlebih dahulu pada suhu 70 °C, selanjutnya fase minyak dimasukkan kedalam fase air sedikit demi sedikit homogenkan selama 30 menit pada 1.500 rpm dengan suhu 55 °C menggunakan *magnetic stirrer* hingga terbentuk massa nanokrim yang baik (seperti massa krim). Finalisasi nanokrim dihomogenkan dengan ultraturax 19.200 rpm selama 2 menit (Zainol *et al.*, 2015; Tou *et al.*, 2019).

Karakterisasi nanokrim (formula nanokrim optimal)

Formula nanokrim optimal ditentukan dengan mengukur beberapa respon terhadap 8 run formula nanokrim prediksi *Design expert*. Respon yang diukur dapat menjadi acuan untuk mendapatkan hasil prediksi sesuai dengan yang diharapkan. Pengukuran respon yang diukur berdasarkan Zainol (2015) dengan melakukan pengamatan terhadap stabilitas penyimpanan yaitu sentrifugasi dan *freeze thaw* sebanyak 3 siklus, untuk melengkapi respon yang diamati pada penelitian ini maka ditambahkan pengujian terhadap evaluasi fisik seperti uji pH, viskositas, uji daya sebar dan uji daya lekat seperti halnya pengujian fisik pada sediaan krim.

Pembuatan nanokrim 3,4-dimetoksikalkon

Nanokrim 3,4-dimetoksikalkon dibuat dengan 3 variasi konsentrasi yaitu 50 ppm (F1), 100 ppm (F2) dan 150 ppm (F3), formula nanokrim optimal sebagai basis nanokrim dipilih berdasarkan hasil prediksi dari *Design expert*. Zat aktif dicampurkan dalam VCO menggunakan *magnetic stirrer* hingga larut lalu digabungkan dengan fase minyak lainnya yang telah dilarutkan terlebih dahulu.

Fase minyak yang mengandung zat aktif dicampurkan dalam fase air seperti cara pembuatan basis nanokrim evaluasi fisik dilakukan selama 4 minggu meliputi uji pH, viskositas, uji daya sebar, uji daya lekat, sentrifugasi, *freeze thaw* serta dilengkapi pengukuran droplet, PDI, zeta potensial menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) dengan mengukur aliquot yang diperoleh melalui dilusi nanokrim (10 mg) dalam akuades (990 mL) (Zainol *et al*, 2015). Pengujian *drug content* menggunakan spektrofotometri UV-Vis dengan mengukur absorbansi nanokrim 3,4-dimetoksikalkon yang telah didilusi dengan pelarut etanol pada panjang gelombang maksimal (Tou *et al.*, 2019).

Analisis Data

Analisis data untuk semua pengukuran menggunakan analisis statistik Oneway ANOVA untuk mengetahui data terdistribusi secara homogen.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kelarutan 3,4-dimetoksikalkon

Sampel diformulasikan ke dalam sediaan yang mampu menghantarkan hingga ke bagian dermis seperti nanokrim, sehingga perlu diketahui kelarutannya didalam pelarut minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Kelarutan sampel dalam minyak dan surfaktan memiliki presentase yang tidak jauh berbeda (*Figure 1*), sehingga sampel dikategorikan sangat mudah larut. Pelarut yang dipilih untuk pembuatan nanokrim 3,4-dimetoksikalkon yaitu VCO selain sering digunakan dalam industri kosmetik serta aman digunakan, sebagai minyak VCO merupakan *Medium Chain Triglyceride* (MCT) memberikan kelembapan kulit dan membantu meningkatkan penetrasi obat atau zat aktif (Atmanto, 2019).

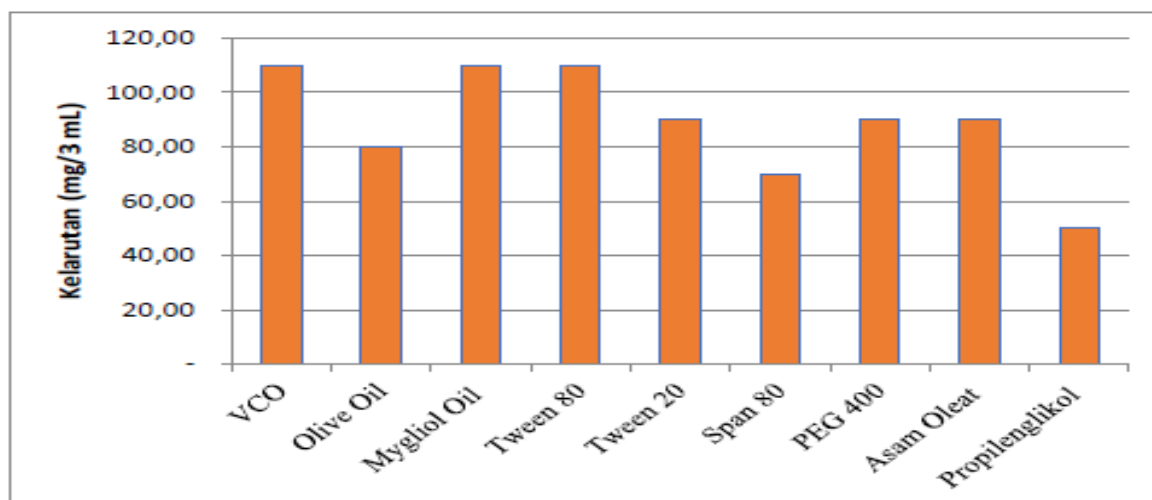


Figure 1. Uji kelarutan 3,4-dimetoksikalkon

Berdasarkan Zainol dkk (2015) campuran surfaktan dan kosurfaktan (Smix) yang digunakan yaitu tween 80 dan span 80 dapat menghasilkan massa nanokrim yang baik dan stabil, sehingga pada penelitian ini Smix yang digunakan yaitu modifikasi tween 80 dan span 80.

Optimasi Formula Nanokrim

Formula nanokrim optimum senyawa aktif 3,4-dimetoksikalkon dicampurkan kedalam pembawa minyak (VCO). Nilai aras atas dan aras bawah ditentukan dengan melakukan optimasi campuran VCO dan Smix, karena tidak ditemukan ketentuan yang standar dalam penggunaan kedua campuran tersebut dalam formulasi nanokrim. Prenanokrim diperoleh dengan mencampurkan VCO dan Smix dengan variasi nilai HLB menggunakan metode titrasi air.

Rasio Smix yang digunakan pada penelitian ini berdasarkan Zainol (2015), dengan HLB campuran 11,79 (70:30). Prenanokrim yang berhasil terbentuk menggunakan volume air sebanyak 5,5 mL (52,38 %) berdasarkan (Abdulkarim *et al.*, 2011) volume air 25-60% memberikan konsistensi yang sesuai pada area krim tanpa adanya pemisahan pada campuran.

Respon stabilitas dipercepat digunakan untuk menentukan nilai aras atas dan nilai aras bawah meliputi pengujian sentrifugasi dan *freeze thaw* sebanyak 3 siklus. Respon ini diharapkan mampu memberikan perbandingan campuran terbaik untuk mendapatkan formula nanokrim yang

stabil dan baik. Data hasil pengujian prenanokrim diperoleh rasio minyak:Smix yaitu 3:7; 2:8 dengan rasio Smix 70:30 HLB campuran 11,79 memiliki stabilitas yang baik, konsistensi seperti krim, berwarna putih sehingga dipilih sebagai acuan perbandingan campuran VCO dan Smix untuk mendapatkan formula optimum nanokrim yang dikehendaki (Table 1).

Table 1. Nilai aras atas dan aras bawah formulasi nanokrim

Bahan	Aras bawah	Aras atas
VCO	2	3
Smix	7	8

Nilai aras atas dan nilai aras bawah dari kedua bahan diatas dimasukkan kedalam *Design expert*, diperoleh sebanyak 8 *run* (Table 2). Metode *high-energy emulsification* digunakan karena adanya penggunaan panas serta pengadukan (*heat stirring*) dilanjutkan *ultraturax* untuk mendapatkan ukuran partikel lebih kecil (Zainol *et al*, 2015; Tou *et al.*, 2019).

Table 2. Desain formula menggunakan *design expert*

Run	VCO	Smix
1	3	7
2	2,5	7,5
3	2	8
4	2,25	7,75
5	2	8
6	2,75	7,25
7	3	7
8	2,5	7,5

Nanokrim dibuat dengan mencampurkan fase minyak (VCO, span 80, setil alkohol, asam stearate) kedalam fase air (tween 80, DMDM *hydantoin*, gliserol dan *aquadest*). Selanjutnya nanokrim disimpan selama 24 jam sebelum dilakukan pengujian.

Penentuan formula optimum

Respon yang diamati berdasarkan Zainol (2015) selain respon stabilitas fisik meliputi uji sentrifugasi dan uji *freeze-thaw* sebanyak 3 siklus, untuk mendapatkan formula nanokim yang optimal maka dilengkapi dengan penambahan respon viskositas, pH, daya sebar dan daya lekat (Table 3).

Table 3. Nilai respon nanokrim berdasarkan formula *design expert*

Run	Freeze thaw	Sentrifugasi	Viskositas (m.Pas)	pH	Daya lekat (detik)	Daya sebar (cm)
1	3	1	6.900	6,275	12	5,83
2	3	1	7.680	6,889	7	5,6
3	3	1	6.750	6,277	4	5,95
4	3	1	7.590	6,298	8	5,5
5	3	1	6.980	6,295	4	6,05
6	3	1	2.980	6,268	3	6,075
7	3	1	6.940	6,277	9	6
8	3	1	7.840	6,859	11	5,25

Secara visual dari tabel hasil pengamatan respon evaluasi 8 *run* formula *design expert* diatas menunjukkan formula *run* 6 tidak memenuhi persyaratan viskositas nanokrim (krim) rentang 5.000-50.000 m.Pas sedangkan formula lainnya memenuhi syarat. Pengukuran respon sentrifugasi dan *freeze thaw* tetap dilakukan pada penentuan formula optimal nanokrim ini, walaupun pada *design expert* tidak dimasukkan dalam prediksi karena semua *run* memberikan hasil yang sama yaitu stabil terhadap pengujian sentrifugasi dan *freeze thaw* selama 3 siklus.

Table 4. Hasil analisis respon formula *design expert*

Respon	Model	p-Value	Lack of fit	Sig.
Viskositas	<i>Cubic</i>	0,0003	0,2135	S
pH	<i>Quartic</i>	0,0001	-	S
Daya lekat	<i>Cubic</i>	0,1158	0,1914	TS
Daya sebar	<i>Cubic</i>	0,0930	0,2152	TS

Keterangan: S = Signifikan, TS = Tidak Signifikan

Hasil analisis *design expert* (Table 4) terhadap semua respon yang diamati hanya respon viskositas dan respon pH yang memberikan nilai signifikan ($< 0,05$) hal ini menunjukkan campuran komponen minyak dan Smix dapat mempengaruhi nilai dari kedua respon tersebut. Respon pH memiliki nilai signifikan dengan model *quartic*, model ini belum mampu menggambarkan model yang sesungguhnya karena hubungan kedua komponen terhadap pH memiliki probabilitas $< 0,05$ atau hanya menggambarkan titik-titik hasil uji yang dilakukan. Oleh karena itu nilai *lack of fit* juga

tidak terprediksi sehingga harus ditambah beberapa titik lagi untuk mengetahui model yang sebenarnya dari respon yang diukur.

Respon viskositas dengan model *cubic* memberikan data viskositas yang terdistribusi normal sehingga dinilai cukup baik untuk menjelaskan pengaruh dari interaksi setiap komponen terhadap nilai viskositas dan nilai *lack of fit* yang tidak signifikan ($> 0,05$) sehingga hanya respon viskositas yang digunakan sebagai penentu formula optimal nanokrim (Figure 2). Peningkatan nilai viskositas nanokrim dipengaruhi oleh adanya interaksi dari minyak dan Smix, nilai persamaan (1) respon viskositas terhadap minyak dan Smix yaitu:

$$Y = 6.920 (A) + 6.865 (B) + 3.470 (AB) \quad (1)$$

Keterangan:

Y : Uji Viskositas

A : Minyak

B : Smix

AB : Interaksi antara Minyak dan Smix

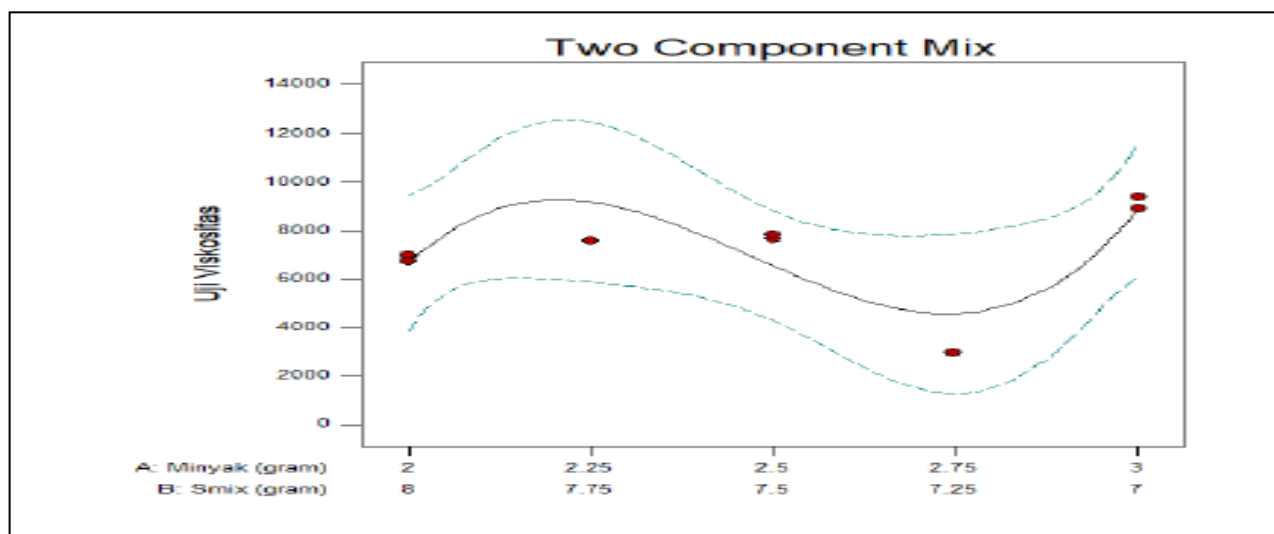


Figure 2. Model grafik respon viskositas formula nanokrim

Secara individu kedua komponen bahan menunjukkan kontribusi positif dalam meningkatkan viskositas nanokrim. Minyak memberikan pengaruh yang besar terhadap viskositas nanokrim ditunjukkan dengan nilai koefisien sebesar 6.920 m.Pas, sedangkan Smix memberikan pengaruh yang lebih kecil yang ditunjukkan dengan nilai koefisien 6.865 m.Pas. Interaksi minyak dan Smix dengan nilai koefisien positif sebesar 3.470 m.Pas artinya interaksi keduanya dapat menaikkan viskositas pada nanokrim.

Penentuan formula optimum (Table 5) berdasarkan *goal* atau capaian yang diinginkan dari setiap batasan respon yang ditentukan yaitu meliputi *in range*, *maximize*, *minimize* dan *target*. Capaian *goal* diperoleh dengan penentuan *lower* dan *upper* atau batasan respon berdasarkan syarat rentang nilai yang diambil dari beberapa pustaka serta hasil respon pada setiap *run* yang diujikan. Tingkat *importance* suatu respon uji juga sangat penting untuk mendapatkan formula optimal yang stabil.

Table 5. Penentuan formula optimal nanokrim berdasarkan *design expert*

Respon	Goal	Lower	Upper	Importance
Minyak	<i>In range</i>	2,25	2,5	+++
Smix	<i>In range</i>	7,5	7,75	+++
Viskositas	<i>Maximize</i>	5.000	7.840	++++
pH	<i>In range</i>	6,268	6,889	+++
Daya lekat	<i>Maximize</i>	4	12	+++
Daya sebar	<i>Minimize</i>	5,25	6,075	+++

Walaupun tiga respon lainnya yaitu respon pH, respon daya lekat dan respon daya sebar menunjukkan model prediksi yang tidak signifikan, namun nilai prediksinya masuk rentang syarat untuk penentuan formula nanokrim yang optimal sehingga capaian *goal* ketiga respon minimal diberi kategori *in range* dengan tidak menaikkan tingkat *importance*. Selain ketiga respon yang tetap diperhatikan, pengujian sentrifugasi dan *freeze thaw* 3 siklus juga tetap dilakukan untuk menghasilkan formula optimal nanokrim yang stabil.

Modifikasi dilakukan pada nilai *lower-upper* minyak dan Smix karena hasil respon viskositas pada formula *run 6* memberikan nilai respon dibawah dari syarat ketentuan, dengan *goal in range* artinya perbandingan minyak-Smix dipilih berdasarkan hasil prediksi yang terbaik diantara kedua campuran tersebut.

Respon viskositas diharapkan memberikan *goal maximize* dengan tingkat *importance* ++++ karena sediaan nanokrim yang baik, terlihat pada tingkat kekentalan massanya diharapkan tidak terlalu padat (*salep*) namun mudah diaplikasikan dan tidak terlalu cair (*lotion*) namun dapat dituang, sehingga dengan nilai prediksi viskositas >7.840 m.Pas akan mendapatkan formula nanokrim optimal yang memenuhi persyaratan sediaan nanokrim (krim).

Respon daya lekat diharapkan >12 detik karena sediaan nanokrim yang baik harus menempel lebih lama dikulit sehingga mampu melakukan penghantaran zat aktif secara maksimal. Respon daya sebar diharapkan sekitar 5-6 cm untuk mendapatkan formula nanokrim yang mampu menghantarkan zat aktif pada area yang cukup lebar. Respon pH sediaan nanokrim termasuk kategori aman digunakan untuk pengaplikasian pada kulit.

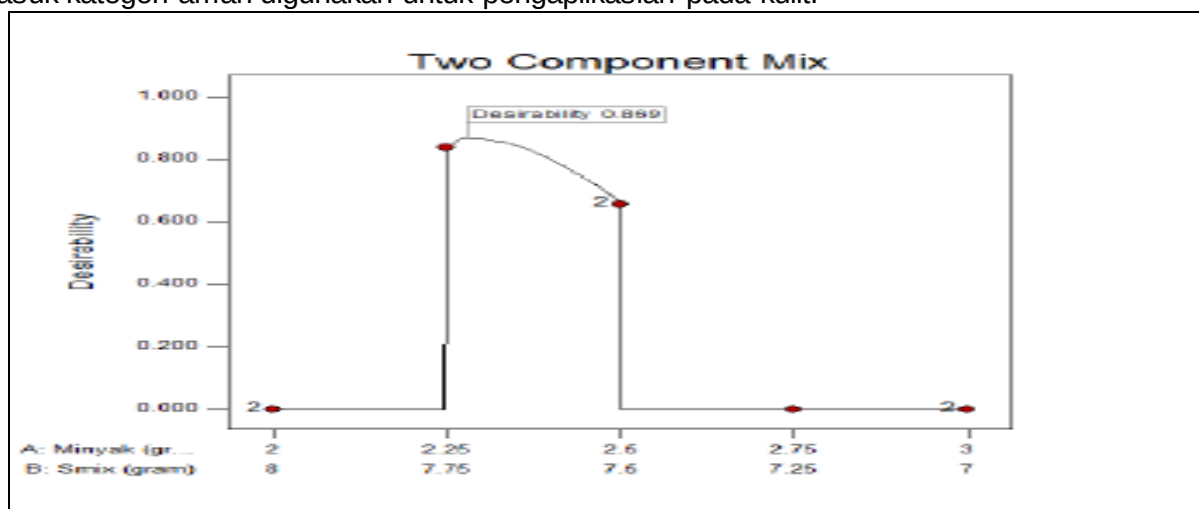


Figure 3. Nilai *desirability* formula optimal nanokrim

Analisis dari *Design expert* menghasilkan dua pilihan formulasi nanokrim optimal dengan nilai *desirability* 0,869 dan 0,657. *Desirability* adalah suatu prediksi respon yang dihasilkan dari sediaan mendekati dengan respon diharapkan. Nilai *desirability* yang mendekati 1,0 menunjukkan program *Design expert* mampu menghasilkan formula sediaan yang dikehendaki mendekati sempurna.

Berdasarkan hasil analisis *design expert* formula nanokrim optimum yang dipilih yaitu formula dengan *desirability* 0,869 artinya formula nanokrim optimum tersebut akan memberikan respon yang optimum dan sesuai keinginan yaitu 86,9% (Figure 3). Formula optimum menunjukkan prediksi respon viskositas 7.878 m.Pas dan didukung respon lainnya seperti pH 6,399, daya lekat 9,9 detik dan daya sebar 5,345 cm serta stabil setelah pengujian sentrifugasi dan *freeze thaw*.

Verifikasi formulasi nanokrim optimal

Formula nanokrim optimal hasil prediksi *design expert* diperoleh VCO:Smix 2,278:7,722 selanjutnya dilakukan pembuatan sediaan dan pengujian yang sama seperti respon yang dilakukan sebelumnya. Verifikasi dilakukan untuk mengetahui apakah formula nanokrim optimal yang dibuat tersebut memiliki respon baik dan sesuai dengan persyaratan (Table 6).

Table 6. Karakteristik respon formula optimal nanokrim

Respon	Hasil prediksi	Hasil percobaan	Sig.	Ket.	Range min	Range max
Viskositas	7.878,7	7.607	0.205	TS	7.382,57	8.374,81
Sentrifugasi	1	1	0.205	TS	1	1
Freeze thaw	3	3	0.205	TS	3	3
pH	6,399	6,289	0.205	TS	6,34	6,46
Daya lekat	9,928	8,47	0.205	TS	1,12	18,74
Daya Sebar	5,345	5,51	0.205	TS	4,66	6,03

Keterangan: S = Signifikan ; TS = Tidak Signifikan

Hasil verifikasi formula nanokrim optimal (basis nanokrim) untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang bermakna antara hasil prediksi dan hasil percobaan diujikan dengan *one sampel t-test*. Data yang tervalidasi jika nilai signifikansi > 0,05 artinya taraf kepercayaan 95%, tidak ada perbedaan bermakna antara hasil prediksi dan hasil percobaan.

Berdasarkan hasil verifikasi dari setiap respon yang diujikan maka diperoleh formula optimal sebagai formula basis nanokrim, selanjutnya dibuat sediaan nanokrim yang mengandung 3,4-dimetoksikalkon dengan variasi konsentrasi F1 = 50 ppm; F2 = 100 ppm dan F3 = 150 ppm untuk mengetahui formulasi yang sesuai untuk variasi konsentrasi tersebut.

Tabel 7. Formulasi nanokrim 3,4-dimetoksikalkon

Bahan	Basis	F1	F2	F3
3,4-DMT (ppm)	-	50	100	150
VCO	11,16	11,16	11,16	11,16
Smix (7:3)	36,46	36,46	36,46	36,46
Setil Alkohol	1	1	1	1
AsamAsetat	1	1	1	1
Gliserol	5	5	5	5
DMDM	0,3	0,3	0,3	0,3
Air	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100

Evaluasi nanokrim 3,4-dimetoksikalkon



Figure 4. Nanokrim 3,4-dimetoksikalkon

Pengujian fisik dilakukan untuk mendapatkan sediaan nanokrim yang stabil dalam segala penyimpanan. Nanokrim tidak memiliki acuan baku untuk persyaratan suatu sediaan yang baik secara fisik, namun karena konsistensinya seperti krim sehingga semua pengujian fisik pada penelitian ini mengacu pada pedoman sediaan krim. Bentuk nanokrim yang memiliki konsistensi yang agak padat tapi mudah untuk dituang (Figure 4). Pengujian organoleptis (Table 8) sediaan nanokrim 3,4-dimetoksikalkon pada semua konsentrasi (F1-F3) dikategorikan memenuhi aspek *acceptability*.

Table 8. Uji organoleptis nanokrim 3,4-dimetoksikalkon

Respon	F1	F2	F3
Konsistensi	Baik	Baik	Baik
Warna	Putih	Agak Putih	Agak Putih Kuning
Bau	Tidak Berbau	Tidak Berbau	Tidak Berbau
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen

Pengamatan viskositas pada nanokrim 3,4-dimetoksikalkon memberikan data yang terdistribusi normal setiap minggunya (Table 9). Pengujian ANOVA dilakukan terhadap viskositas nanokrim 3,4-dimetoksikalkon tiap konsentrasi (F1-F3) dan hasilnya menunjukkan adanya perberbedaan signifikan ($p < 0,05$) selama periode penyimpanan.

Table 9. Uji viskositas nanokrim 3,4-dimetoksikalkon

	F1	F2	F3
Minggu 1	6.280±165	6.467±61	8.607±172
Minggu 2	6.410±115	6.230±70	8.077±110
Minggu 3	6.453±205	5.560±342	7.633±208
Minggu 4	5.787±303	5.747±197	5.940±1

Berdasarkan grafik (Figure 5) terlihat nanokrim F1-F2 cenderung stabil setiap minggunya dan F3 menunjukkan viskositas pada minggu pertama 8.606±172 m.Pas sesuai dengan *goal* dari prediksi *Design expert* yaitu *max* (> 6.000 m.Pas). Namun setiap minggunya terjadinya penurunan dan pada minggu keempat F3 berada pada rentang yang sama seperti F1 dan F2.

Pengujian viskositas nanokrim 3,4-dimetoksikalkon pada semua konsentrasi menunjukkan stabilitas fisik yang baik tiap minggunya, sesuai dengan SNI 16- 4399-1996 dimana nilai viskositas dari tiap konsentrasi nanokrim berada pada rentang 2.000-40.000 m.Pas.

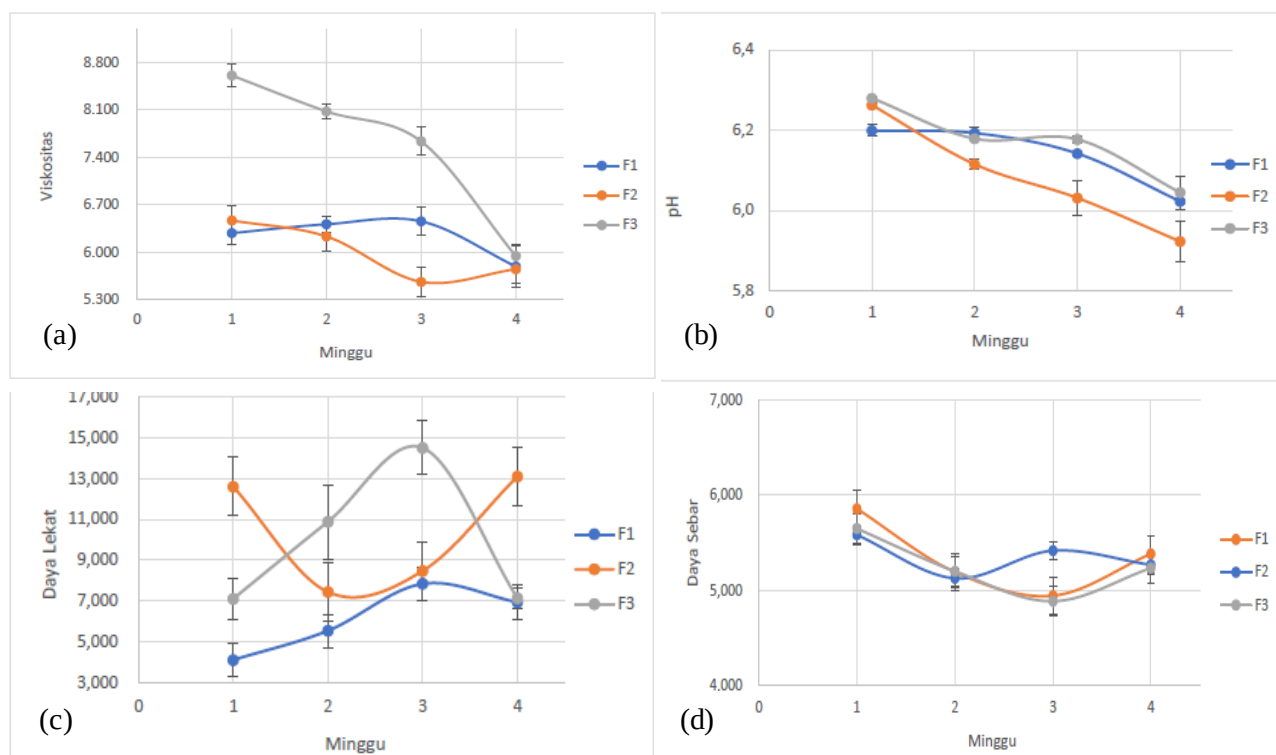


Figure 5. Grafik pengujian nanokrim 3,4-dimetoksikalkon

(a) Uji viskositas, (b) Uji pH, (c) Uji daya lekat, (d) Uji daya sebar

Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui keamanan sediaan nanokrim 3,4-dimetoksikalkon jika diaplikasikan pada kulit. Berdasarkan hasil pengujian nilai pH cenderung stabil setiap minggunya dan data tiap nanokrim terdistribusi normal (Table 10) dan pengujian ANOVA menunjukkan signifikasi berbeda bermakna pada pengujian pH setiap minggunya ($0,000 < 0,05$).

Table 10. Uji pH nanokrim 3,4-dimetoksikalkon

	F1	F2	F3
Minggu 1	6,199±0,01	6,262±0,01	6,280±0,01
Minggu 2	6,192±0,02	6,115±0,01	6,179±0,00
Minggu 3	6,142±0,01	6,031±0,04	6,177±0,01
Minggu 4	6,023±0,01	5,923±0,05	6,045±0,04

Hasil pengamatan uji pH pada semua nanokrim 3,4-dimetoksikalkon memberikan nilai pada rentang 5,9-6,3 mendekati nilai dari hasil prediksi *Design expert*. Walaupun pada minggu keempat nilai pH tiap nanokrim menurun namun masih dalam kategori aman untuk diaplikasikan pada kulit. Rentang nilai pH yang dibolehkan untuk sediaan nanokrim yaitu 4-6 berdasarkan pH fisiologis dari kulit, pH yang sangat asam akan mengiritasi kulit sedangkan pH yang sangat basa akan membuat kulit bersisik (Ali and Yosipovitch, 2013; Swastika, Mufrod and Purwanto, 2013).

Pengujian daya lekat dilakukan untuk mengetahui seberapa lama sediaan menempel dipermukaan kulit karena diharapkan formula *sunscreen* dapat menjaga kulit lebih lama dari radiasi sinar *ultraviolet* khususnya sinar UVA. Daya lekat yang ideal untuk sediaan nanokrim yaitu > 4 detik (Wasitaatmadja, 1997).

Table 11. Uji daya lekat nanokrim 3,4-dimetoksikalkon

	F1	F2	F3
Minggu 1	4,10±0,40	12,6±1,22	7,10±0,98
Minggu 2	5,53±0,40	7,43±1,99	10,88±1,83
Minggu 3	7,83±0,31	8,47±0,25	14,5±1,32
Minggu 4	6,93±0,95	13,10±2,96	7,13±0,50

Data yang dihasilkan pada pengujian daya lekat terdistribusi normal (Table 11) dan pengujian dengan ANOVA menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($< 0,05$) pada semua nanokrim 3,4-dimetoksikalkon terhadap pengujian daya lekat disetiap periode penyimpanan.

Pengujian daya sebar dimaksudkan untuk mengetahui seberapa luas penyebaran sediaan nanokrim 3,4-dimetoksikalkon pada kulit. Data pengujian daya sebar terdistribusi normal (Table 12) dan pengujian ANOVA menunjukkan F1 memiliki signifikasi $0,041 < 0,05$ artinya adanya perbedaan bermakna dari pengujian daya sebar setiap minggunya. Pengujian daya sebar semua

nanokrim 3,4-dimetoksikalkon termasuk dalam kriteria *sunscreen* yang ideal karena rata-rata daya sebar tiap nanokrim antara 5-6 cm, sesuai dengan persyaratan rentang daya sebar 5-7 cm (Grag, Anggarwal and Garg, 2002).

Tabel 12. Uji daya sebar nanokrim 3,4-dimetoksikalkon

	F1	F2	F3
Minggu 1	5,88±0,00	5,58±0,08	5,65±0,46
Minggu 2	5,19±0,25	5,13±0,08	5,20±0,07
Minggu 3	4,94±0,55	5,42±0,45	4,88±0,53
Minggu 4	5,38±0,13	5,27±0,28	5,23±0,26

Pengujian sentrifugasi untuk mengetahui kestabilan sediaan nanokrim 3,4-dimetoksikalkon terhadap efek gravitasi dalam kurun waktu satu tahun dapat diketahui dengan memutar nanokrim 3,4-dimetoksikalkon pada kecepatan 8.000 rpm selama 30 menit (Sopyan, Gozali and Paramudya, 2020). Hasil pengamatan uji sentrifugasi terhadap semua nanokrim 3,4-dimetoksikalkon menunjukkan tidak adanya pemisahan fase atau nanokrim 3,4-dimetoksikalkon bersifat stabil.

Pengujian *freeze thaw* dilakukan untuk mengetahui kestabilan sediaan nanokrim 3,4-dimetoksikalkon terhadap pergantian suhu penyimpanan yang ekstrim dari 45 °C ke -8 °C setelah 24 jam penyimpanan. Selama pengamatan 3 siklus diperoleh hasil yang menunjukkan tidak adanya pemisahan fase. Hal ini disebabkan, akan terjadi adanya pelepasan air setelah sediaan nanokrim didinginkan, namun film pengemulsi dapat bekerja kembali dibawah tekanan yang diinduksi oleh es sehingga sistem emulsi dapat dikatakan stabil (Dewi and Anwar, 2014).

Pengukuran zeta potensial, PDI dan ukuran droplet dari nanokrim 3,4-dimetoksikalkon menggunakan alat *particle size analysis* dengan pengukuran pada kondisi 25 °T (Table 13), berdasarkan tabel tersebut semua formula memenuhi kriteria sediaan nanokrim yang baik. Ukuran droplet dari ketiga formula memberikan ukuran rata-rata 200-300 nm sesuai dengan yang diharapkan dari hipotesis awal yaitu > 200 nm, nilai PDI mendekati 0 artinya populasi nanoemulsi sangat homogen dan zeta potensial mendekati nilai -30 mV artinya semua formula nanokrim 3,4-dimetoksikalkon ini memiliki stabilitas yang tinggi.

Table 13. Nilai ukuran droplet, PDI, zeta potensial dan *drug content*

Nanokrim	Ukuran droplet	PDI	Zeta potensial	<i>Drug content</i>
Formula 1	314,47±13,59	0,64±0,10	-23,4±0,47	94,02±0,74
Formula 2	255,37±6,21	0,50±0,03	-27,6±1,10	94,75±0,48
Formula 3	216,73±3,20	0,41±0,01	-31,2±1,93	94,90±0,69

Nilai zeta potensial terbaik hanya ditunjukkan oleh formula 3 yang memiliki nilai -31,2±1,93 dan PDI yang sangat mendekati 0 yaitu 0,41±0,01 serta memiliki ukuran droplet 216,73±3,20 serta dari pengujian stabilitas fisik yang dilakukan selama penyimpanan 4 minggu diperoleh formula nanokrim 3,4-dimetoksi-kalkon yang paling optimal dari ketiga formula yaitu formula 3 dengan konsentrasi 150 ppm. Nilai *drug content* nanokrim 3,4-dimetoksikalkon semua variasi konsentrasi menunjukkan kandungan zat aktif dalam formula lebih dari 90% sehingga efikasi dari 3,4-dimetoksikalkon sebagai agen proteksi UVA dapat lebih optimal.

KESIMPULAN

Penelitian pengaruh kelarutan dari beberapa pelarut terhadap sifat fisikokimia 3,4-dimetoksikalkon yang memiliki aktivitas agen proteksi UVA menghasilkan formula nanokrim yang optimal dengan kombinasi VCO, tween 80 dan span 80 sebagai komponen terpilih berdasarkan hasil prediksi *Design expert*. Senyawa 3,4-dimetoksikalkon dapat diteliti uji aktivitas agen proteksi UVA dalam sediaan nanokrim yang telah diketahui formula optimalnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Universitas Muhammadiyah Banjarmasin telah memberikan support berupa dana penelitian sehingga penelitian ini dapat terlaksana dan selesai sebagaimana mestinya sesuai dengan tujuan dari peneliti.

REFERENSI

- Abdulkarim, M.F. *et al.* 2011. Formulation and characterization of palm oil esters based nano-cream for topical delivery of piroxicam. *International Journal of Drug Delivery*, pp. 2: 287–298.
- Ali, S. and Yosipovitch, G. 2013. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. *Acta Dermato Venereologica*, pp. 93: 261–267.

- Asfour, M.H., Kassem, A.A. & Salama, A. 2019. Topical nanostructured lipid carriers/inorganic sunscreen combination for alleviation of all-trans retinoic acid-induced photosensitivity: Box-Behnken design optimization, in vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 134, pp. 219–232. doi:10.1016/j.ejps.2019.04.019.
- Atmanto, D. 2019. Effectiveness of utilizing VCO oil and castor oil on natural creams for dry skin treatment due to environmental factors. *Journal of Physics: Conference Series*, p. 1402: 022093.
- ChemSpider. 2019. 3,4-dimethoxychalcone. Available at: url: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4510680.html?rid=f1f6ec7c-f17f-4fd6-9de6-f1440f076ca6>
- Dewi, R. and Anwar, E. 2014. Uji Stabilitas Fisik Formula Krim yang Mengandung Ekstrak Kacang Kedelai (Glycine max). *Pharmaceutical Sciences and Research*, pp. 1: 194–208.
- El-Badry, M. et al. 2014. Solubility and Dissolution Enhancement of Tadalafil Using Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System. *Journal of Oleo Science*, pp. 63: 567–576.
- Fatmasari, E. and Zulkarnain, A.K. 2021. 3,4-dimethoxychalcone novel ultraviolet-A protection factor in conventional sunscreen cream. *JAPTR*, pp. 279–284. doi:10.4103/japtr.JAPTR.
- Grag, A., Anggarwal, D. and Garg, S. 2002. Spreading of Semisolid Formulations. *North America: Pharmaceutical Technology*, pp. 26(9): 84-105,.
- Jain, P. et al. 2017. Nanostructure lipid carriers: A modish contrivance to overcome the ultraviolet effects. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, pp. 4: 89–100.
- Jaiswal, M., Dudhe, R. & Sharma, P.K. 2015. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *Biotech*, pp. 5:123-127.
- Jiwrajka, M. et al. 2016. The Plant-Derived Chalcone 2,2',5'-Trihydroxychalcone Provides Neuroprotection against Toll-Like Receptor 4 Triggered Inflammation in Microglia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, pp. 1–10.
- Jumina, J. et al. 2019. Synthesis and preliminary evaluation of several chalcone derivatives as sunscreen compounds. *Chemistry Journal of Moldova*, 14(2), pp. 90–96. doi:10.19261/cjm.2019.624.
- Mohammadi, S.M. et al. 2018. Effects of amount of excess solid, the type of stirring and sedimentation time on solubility of sodium phenytoin and lamotrigine. *ADMET & DMPK*, p. 10.
- Osterwalder, U. and Herzog, B. 2010. The long way towards the ideal sunscreen - Where we stand and what still needs to be done. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 9(4), pp. 470–481. doi:10.1039/b9pp00178f.
- Rahmi, D., Yunilawati, R. & Ratnawati, E. 2013. Pengaruh Nano Pratikel Terhadap Aktivitas Antiageing pada Krim. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, pp. 14 No.3: 235–238.
- Ratri, S.A. 2018. *Synthesis and Activity Test Of Chalcone Derivates As Broad Spectrum Sunscreen Agent And Filter Phototherapy Agent*. Universitas Gadjah Mada.
- Reis Mansur, M.C.P.P. et al. 2016. In vitro and in vivo evaluation of efficacy and safety of photoprotective formulations containing antioxidant extracts. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(2), pp. 251–258. doi:10.1016/j.bjp.2015.11.006.
- Singh, Y. et al. 2017. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, pp. 252: 28–49.
- Sopyan, I., Gozali, D. & Paramudya, E. 2020. Formulation and Stability Testing of Griseovulfin Microemulsion. *Indonesian Journal of Pharmaceutics*, pp. 34–42.
- Swastika, A., Mufrod & Purwanto. 2013. Antioxidant Activity of Cream Dosage Form of Tomato Extract (*Solanum lycopersicum* L.). *Traditional Medicine Journal*, pp. 18(3): 132–140.
- Tou, K.A.S. et al. 2019. Influence of omega fatty acids on skin permeation of a coenzyme Q10 nanoemulsion cream formulation: characterization, in silico and ex vivo determination. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, pp. 45: 1451–1458.
- Wasitaatmadja, S. 1997. *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*. Jakarta: UI Press.
- Winter, E., Pizzol, C., Locatelli, C., et al. 2014. In-vitro and in-vivo Effects of Free and Chalcones-Loaded Nanoemulsions: Insights and Challenges in Targeted Cancer Chemotherapies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, pp. 11: 10016–10035.
- Zainol, N., Ming, T. & Darwis, Y. 2015. Development and characterization of cinnamon leaf oil nanocream for topical application. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, p. 77: 422.