

Optimasi Komposisi Polietilen Glikol dan Lesitin sebagai Kombinasi Surfaktan pada Sediaan Nanoemulsi Kafein (*Optimization of Polyethylene Glycol and Lecithin Composition as Surfactant Combination in the Caffeine Nanoemulsion*)

Dessy Dwi Risky Ayuningtias, Dwi Nurahmanto, Viddy Agustian Rosyidi
Fakultas Farmasi, Universitas Jember
Jalan Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail korespondensi: dwinurahmanto.farmasi@unej.ac.id

Abstract

Caffeine is one of alkaloids that have the potential to skin cancer treatment. Caffeine is hydrophilic with log-P value of 0.07 that makes difficult to penetrate to the stratum corneum. Nanoemulsion is one of system which made to increase drug penetration. One of the important component in the nanoemulsion is a surfactant that acts as a unifier between the oil and water phases to form one phase that isotropic and thermodynamically stable. The presence of lipophilic component in the surfactant can affect the skin barrier disturb, thus increasing penetration. The aims of this study was to find the best composition of the PEG-400 and lecithin as surfactant combination to obtain a nanoemulsion that is safe, stable, and increasing penetration of caffeine. The experiment was conducted using a factorial design method which observed responses of flux value and viscosity deviation. The viscosity deviation and flux were analyzed using Design Expert 10.0 trial to determine the optimal formula of caffeine nanoemulsion. The results obtained optimal formula of nanoemulsion that has composition of PEG-400 as 32% and lecithin as 7% . Prediction of viscosity deviation and flux value of optimal formula was 0,034 cP and 0.514 $\mu\text{g cm}^{-2}\text{min}^{-1}$.

Keywords: *caffeine, nanoemulsion, PEG-400, lecithin*

Abstrak

Kafein merupakan golongan alkaloid yang memiliki potensi dalam pengobatan kanker kulit. Kafein bersifat hidrofil dengan nilai log-P sebesar -0,07 sehingga sukar untuk menembus *stratum corneum*. Nanoemulsi merupakan salah satu sistem yang dibuat untuk dapat meningkatkan penetrasi obat. Surfaktan merupakan salah satu komponen penting dalam nanoemulsi yang bertindak sebagai penyatu antara fase minyak dan air sehingga terbentuk satu fase yang stabil secara isotropik dan termodinamik. Adanya komponen lipofilik dalam surfaktan dapat mempengaruhi fungsi barier kulit sehingga meningkatkan penetrasi obat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mencari komposisi terbaik dari kombinasi dua surfaktan yakni PEG-400 dan lesitin sehingga diperoleh nanoemulsi yang aman, stabil serta meningkatkan penetrasi kafein. Percobaan ini dilakukan menggunakan metode desain faktorial dimana respon yang diamati adalah nilai *flux* dan pergeseran viskositas. Nilai *flux* dan pergeseran viskositas selanjutnya dianalisis menggunakan *Desain Expert 10.0* untuk menentukan formula nanoemulsi kafein yang optimal. Hasil penelitian diperoleh formula optimal nanoemulsi adalah formula yang memiliki komposisi surfaktan PEG-400 sebanyak 32% dan lesitin sebanyak 7%. Prediksi nilai *flux* dan selisih viskositas pada nanoemulsi kafein formula optimal adalah sebesar 0,034 cP dan 0,514 $\mu\text{g cm}^{-2}\text{menit}^{-1}$

Kata kunci: kafein, nanoemulsi, PEG-400, lesitin

Pendahuluan

Kafein merupakan golongan alkaloid yang banyak ditemukan pada daun teh, kopi maupun coklat. Kafein secara topikal sering digunakan dalam kosmetik sebagai anti selulit [1]. Penelitian yang lain menyebutkan bahwa penggunaan kafein secara topikal dapat memberikan efek anti kanker dengan mekanisme meningkatkan apoptosis secara selektif pada sel kanker di daerah epidermis dan dermis [2]. Hal ini menunjukkan bahwa kafein merupakan senyawa potensial yang dapat digunakan dalam pengobatan kanker kulit.

Kafein memiliki nilai koefisien partisi sebesar -0,07 yang menunjukkan sifat hidrofilitas yang tinggi [3]. Hal ini menyebabkan kafein sukar menembus *stratum corneum* (SC). Peningkatan penetrasi kafein dapat dilakukan dengan memformulasikan sediaan dalam bentuk nanoemulsi. Melalui sistem nanoemulsi diharapkan dapat meningkatkan penetrasi kafein melalui SC sehingga mengefisienkan pengiriman menuju lapisan epidermis dan mengoptimalkan efek terapi yang diharapkan.

Salah satu komponen penting pada nanoemulsi adalah surfaktan. Surfaktan merupakan komponen yang berfungsi menurunkan tegangan muka antara fase air dan fase minyak sehingga akan terbentuk tetesan kecil yang stabil [4]. Adanya komponen lipofilik pada surfaktan juga akan mempengaruhi fungsi barier kulit sehingga akan meningkatkan penetrasi obat [5]. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan komposisi terbaik dari dua jenis surfaktan yakni PEG-400 dan lesitin sehingga diperoleh formula nanoemulsi yang stabil serta mampu menghantarkan kafein terpenetrasi melalui SC.

Lesitin adalah salah satu jenis surfaktan alami yang diisolasi dari telur atau kedelai [6]. lesitin yang digunakan pada penelitian ini adalah yang diisolasi dari kedelai. Lesitin banyak digunakan secara luas sebagai pengemulsi pada pembuatan makanan, produk farmasetik, pemodifikasi viskositas pada kosmetik, *solubilizer*, *emulsifier*, penstabil dan *penetration enhancer* [7]. Lesitin mampu meningkatkan *flux* pengiriman obat melalui mekanisme peningkatan permeasi pada SC [8]. Jenis surfaktan lain yang digunakan dalam penelitian ini adalah PEG-400. PEG-400 banyak digunakan pada kosmetik sebagai agen pengemulsi, pemberi kelembapan dan sebagai surfaktan [9]. PEG-400 merupakan jenis surfaktan non ionik yang berpotensi sebagai

peningkat penetrasi melalui penurunan tegangan muka sehingga meningkatkan difusi obat melalui kulit.

Rancangan formula yang akan dibuat terdiri dari empat formula dimana pada tiap formula mengandung dua surfaktan dengan konsentrasi yang berbeda. Selanjutnya tiap formula akan diuji sifat fisika kimianya yang meliputi uji organoleptis, uji penentuan tipe nanoemulsi, uji viskositas, uji stabilitas, uji PH, uji penetapan kadar, serta uji penetrasi. Data hasil uji viskositas dan uji penetrasi akan diolah menggunakan software *Design Expert 10.0 trial* untuk mencari konsentrasi masing-masing surfaktan yang dapat menghasilkan formula optimal. Formula optimal yang telah ditentukan selanjutnya akan diuji karakteristiknya meliputi ukuran partikel, potensial zeta, distribusi ukuran dan morfologi partikel.

Metode Penelitian

Penelitian dilakukan secara eksperimental laboratorik menggunakan dua variabel bebas yakni variabel A untuk konsentrasi PEG-400 dan variabel B yang menggambarkan konsentrasi lesitin. Masing-masing variabel ditentukan aras atas dan aras bawahnya. Adapun variabel terikat adalah selisih viskositas serta jumlah obat yang terpenetrasi. Beberapa tahap yang akan dilakukan pada penelitian ini di antaranya: (1) pembuatan nanoemulsi kafein; (2) pengamatan mutu dan stabilitas fisika kimia nanoemulsi kafein; (3) uji penetrasi nanoemulsi; (4) analisis data; (5) penentuan formula optimal; (6) karakterisasi nanoemulsi formula optimal.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *hotplate*, *magnetic stirrer* (Ika c-mag HS7), pH meter (*Denver*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), alat uji disolusi *Franz*, neraca analitik (*Adventure Ohaus*), *Zetasizer* (*Malvern Instruments*), *PSA* (*Particle Size Analyzer*) SZ 100 (*HORIBA*), piknometer, oven, lemari pendingin, viscometer *Ostwald*, dan alat-alat gelas.

Bahan yang digunakan adalah kafein (PT. Dexa Medica), PEG-400 (PT. Bratachem), benzil alkohol (Merck, USA), lesitin (PT. Bratachem), dan akuadestilata.

Sebanyak 1% kafein ditimbang, selanjutnya dilarutkan dalam benzil alkohol. Setelah semua kafein larut, campuran surfaktan ditambahkan kemudian diaduk hingga homogen menggunakan *magnetic stirrer*. Setelah seluruhnya tercampur ditambahkan fase air sesuai dengan jumlah yang telah ditentukan.

Rancangan percobaan konsentrasi PEG-400 dan Lesitin berdasarkan desain faktorial dinyatakan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Rancangan formula nanoemulsi

| Formula | Faktor A | Faktor B | Interaksi |
|---------|----------|----------|-----------|
| 1 | 18% | 4% | + |
| A | 32% | 4% | - |
| B | 18% | 7% | - |
| Ab | 32% | 7% | + |

Nanoemulsi yang telah dibuat, diamati tampilan fisiknya meliputi warna, kejernihan dan aroma. Nanoemulsi kafein juga diukur massa jenis, pH, viskositas, penetapan kadar serta stabilitasnya. Penetapan kadar nanoemulsi kafein dilakukan menggunakan metode spektrofotometri dengan melarutkan 10 µg/ml nanoemulsi kafein dalam dapar fosfat salin pH 7,4±0,05 kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang 273 nm.

Uji stabilitas sediaan nanoemulsi dilakukan menggunakan metode *cycling test* dilakukan sebanyak enam siklus [10]. Parameter kestabilan dari pengujian ini adalah perubahan viskositas serta keterpisahan fase minyak dan fase air.

Uji penetrasi nanoemulsi dilakukan menggunakan *Franz diffusion cell*. Membran yang digunakan adalah kulit bagian abdomen tikus jantan galur wistar, berat ± 150 g, dengan usia 2-3 bulan. Media penetrasi adalah dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 dan suhu dijaga tetap pada 37 ± 0,5°C dengan pengadukan 200 rpm. Pengujian dilakukan selama 8 jam dengan selisih waktu pengambilan sampel adalah 15 sampai 60 menit. Absorbansi sampel selanjutnya diukur pada panjang gelombang 273 nm [10].

Jumlah kafein yang terpenetrasi per luas area difusi (µg/cm²) dapat dihitung dengan Persamaan 1.

$$Q = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S}{A} \dots\dots\dots(1)$$

Q = Jumlah kafein terpenetrasi (µg/cm²),

C_n = Konsentrasi kafein sampling menit ke n, (µg/mL)

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$ = Konsentrasi kafein sebelum menit ke n, (µg/mL)

V = Jumlah volum dalam sel difusi *franz* (mL),

S = Volum sampling (mL),

A = Luas area membran (cm²).

Selanjutnya kecepatan obat berpenetrasi dihitung sebagai *flux* yang dihitung menggunakan Persamaan 2.

$$J = \frac{M}{A \cdot t} \dots\dots\dots(2)$$

J = Flux (µg/cm²jam)

A = Luas area difusi (cm²)

M = Jumlah Kumulatif kafein yang melauai membran (µg)

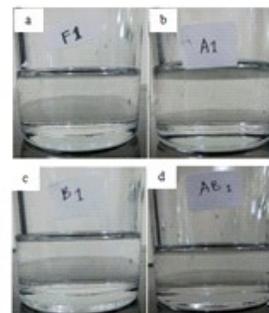
t = Waktu (menit)

Analisis data yang dilakukan adalah dengan menggunakan *Desain Expert trial 10.0*. Data yang diperoleh berupa selisih viskositas dan nilai *flux* sebagai respon kombinasi PEG-400 dan lesitin digunakan untuk membentuk *contour plot*. Selanjutnya dianalisis mengenai pengaruh masing-masing maupun interaksi faktor terhadap respon yang telah ditentukan.

Contour plot akan menghasilkan daerah dimana kisaran nilai tiap faktor dapat menghasilkan formula yang optimal yakni dengan viskositas yang rendah serta memiliki nilai *flux* yang besar. Berdasarkan data tersebut selanjutnya akan dibuat formula nanoemulsi kafein untuk kemudian dilakukan karakterisasi yang meliputi ukuran partikel, distribusi partikel, potensial zeta, dan morfologi partikel. Ukuran partikel nanoemulsi diukur menggunakan *particle size analyzer* (PSA), sedangkan tipe mikroemulsi dianalisis dengan metode pewarnaan menggunakan metil biru.

Hasil Penelitian

Tampilan empat formula nanoemulsi yang dibuat ditunjukkan pada Gambar 1. Masing-masing formula nanoemulsi memiliki tampilan fisik yang sama.



Gambar 1. Hasil pembuatan empat fomula nanoemulsi kafein
a) formula 1; b) formula A;
c) formula B; d) formula AB

Hasil pengamatan organoleptis yang meliputi warna, kejernihan dan aroma. Formula nanoemulsi yang dibuat memiliki warna transparan, jernih dan memiliki aroma khas lesitin. Keseluruhan formula memiliki profil organoleptis yang sama.

Sifat fisika kimia dianalisis untuk memastikan keamanan sediaan terkait penggunaannya secara topikal. Parameter tersebut meliputi pH, massa jenis dan viskositas yang ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Sifat fisika kimia nanoemulsi kafein

| Formula | pH | Massa jenis (g/ml) | Viskositas (cP) |
|---------|------------|--------------------|-----------------|
| 1 | 4,99±0,029 | 1,039 ±0,001 | 5,04 ± 0,148 |
| A | 5,37±0,066 | 1,064±0 | 6,57 ± 0,513 |
| B | 5,45±0,066 | 1,035±0,001 | 3,27 ± 0,278 |
| AB | 5,00±0,066 | 1,042±0 | 3,38 ± 0,080 |

Keterangan : Formula 1 = PEG-400 18% dan lesitin 4%; A = PEG-400 32% dan lesitin 4%; B = PEG-400 18% dan lesitin 7%; AB = PEG-400 32% dan lesitin 7%. Data disajikan dalam rata-rata ± SD (n = 3).

Seluruh formula nanoemulsi memiliki viskositas dengan rentang 3,3-5 cP dan rentang pH 5-5,5. Nilai viskositas yang ideal untuk sediaan nanoemulsi adalah berkisar 1-100 cP dan nilai dan rentang pH untuk sediaan topikal adalah 4,5-6,5 [10]. dengan demikian seluruh formula nanoemulsi telah memenuhi persyaratan nilai viskositas dan pH untuk sediaan topikal.

Selanjutnya hasil pengujian kadar nanoemulsi ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji kadar nanoemulsi kafein

| Formula | Recovery (%) |
|---------|----------------|
| 1 | 110,00 ± 2,717 |
| A | 114,83 ± 5,077 |
| B | 107,23 ± 3,519 |
| AB | 114,40 ± 1,811 |

Keterangan: Nilai *recovery* nanoemulsi kafein formula 1 = PEG-400 18% dan lesitin 4%; A = PEG-400 32% dan lesitin 4%; B = PEG-400 18% dan lesitin 7%; AB = PEG-400 32% dan lesitin 7%. Data disajikan dalam rata-rata ± SD (n = 3).

Pengujian kadar yang dilakukan pada tiap formula yang masing-masing direplikasi sebanyak tiga kali. Seluruh formula menunjukkan hasil rata-rata *recovery* yang memenuhi persyaratan kadar zat aktif yakni 85 - 115% [11].

Selisih viskositas dihitung dengan mengurangkan viskositas awal dengan

viskositas sediaan setelah dilakukan uji stabilitas. Hasil selisih viskositas ditampilkan pada Tabel 4.

Tabel. 4 Selisih viskositas nanoemulsi sebelum dan sesudah uji stabilitas

| Formula | Selisih viskositas (cP) |
|---------|-------------------------|
| 1 | 0,360 ± 0,017 |
| A | 1,753 ± 0,356 |
| B | 0,333 ± 0,331 |
| AB | 0,300 ± 0,02 |

Keterangan: Selisih viskositas nanoemulsi kafein formula 1 = PEG-400 18% dan lesitin 4%; A = PEG-400 32% dan lesitin 4%; B = PEG-400 18% dan lesitin 7%; AB = PEG-400 32% dan lesitin 7%. Data disajikan dalam rata-rata ± SD (n = 3).

Hasil selisih viskositas dapat menggambarkan stabilitas dari masing-masing formula. Semakin kecil perubahan viskositas formula nanoemulsi, maka dapat dikatakan formula tersebut semakin stabil. Dari Tabel 5 dapat diketahui formula AB memiliki perubahan viskositas paling kecil dibandingkan formula yang lain. Dengan demikian formula AB merupakan formula yang paling stabil.

Nilai flux diperoleh dengan menghitung jumlah kumulatif kafein yang terpenetrasi tiap menit melalui uji penetrasi. Nilai flux tiap formula nanoemulsi ditampilkan pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil pengujian *flux* nanoemulsi kafein

| Formula | Nilai <i>flux</i> (µg cm ⁻² menit ⁻¹) |
|---------|--|
| 1 | 0,268 ± 0,020 |
| A | 0,247 ± 0,056 |
| B | 0,489 ± 0,072 |
| AB | 0,515 ± 0,106 |

Keterangan: Nilai *flux* nanoemulsi kafein formula 1 = PEG-400 18% dan lesitin 4%; A = PEG-400 32% dan lesitin 4%; B = PEG-400 18% dan lesitin 7%; AB = PEG-400 32% dan lesitin 7%. Data disajikan dalam rata-rata ± SD (n = 3).

Nilai selisih viskositas dan *flux* selanjutnya dianalisis menggunakan *Desain Expert 10.0 trial* untuk mengetahui formula yang dapat menghasilkan sediaan nanoemulsi yang optimal. Formula optimal nanoemulsi yang akan ditentukan adalah formula yang memiliki kriteria stabilitas baik yang ditunjukkan dengan selisih viskositas yang kecil serta memiliki nilai *flux* yang relatif besar.

Hasil analisis *Desain Expert 10.0 trial* menghasilkan beberapa solusi komposisi PEG-400 dan lesitin yang dapat menghasilkan sediaan nanoemulsi dengan kriteria nilai viskositas dan *flux* yang telah ditentukan (Tabel

6). Komposisi kombinasi surfaktan yang dipilih adalah formula yang memiliki nilai *desirability* tertinggi. Pada penelitian ini kombinasi PEG-400 dengan konsentrasi 32% dan lesitin 7% dipilih sebagai komposisi surfaktan yang dapat menghasilkan formula optimal.

Tabel 6. Rekomendasi formula berdasarkan analisis *Desain Expert 10.0 trial*

| No. | PEG | Lesitin | Δ Viskositas | Flux | <i>Desirability</i> |
|-----|-------|---------|---------------------|-------|---------------------|
| 1 | 32,00 | 7,000 | 0,340 | 0,514 | 0,752 |
| 2 | 32,00 | 6,99 | 0,346 | 0,513 | 0,749 |
| 3 | 30,06 | 7,00 | 0,339 | 0,511 | 0,748 |
| 4 | 32,00 | 6,97 | 0,355 | 0,511 | 0,744 |

Berdasarkan solusi hasil optimasi, maka PEG-400 dengan konsentrasai 32% dan lesitin sebanyak 7% dipilih sebagai komposisi kombinasi surfaktan yang dapat menghasilkan formula nanoemulsi yang optimal. Sehingga komposisi formula optimal nanoemulsi ditampilkan pada Tabel 7.

Tabel 7. Komposisi formula optimal nanoemulsi kafein

| Nama Bahan | Fungsi | Konsentrasi (%) |
|----------------|-------------|-----------------|
| Kafein | Zat aktif | 1 |
| Benzil alkohol | Fase minyak | 10 |
| PEG-400 | Surfaktan | 32 |
| Lesitin | Surfaktan | 7 |
| Air | Fase air | Hingga 100 |

Nanoemulsi formula optimal yang dibuat selanjutnya dianalisis sifat fisika kimianya sebagaimana yang ditampilkan pada Tabel 8. Seluruh sifat fisika kimia nanoemulsi memenuhi persyaratan sifat fisika kimia nanoemulsi dan sediaan topikal.

Tabel 8. Karakteristik formula optimal nanoemulsi kafein

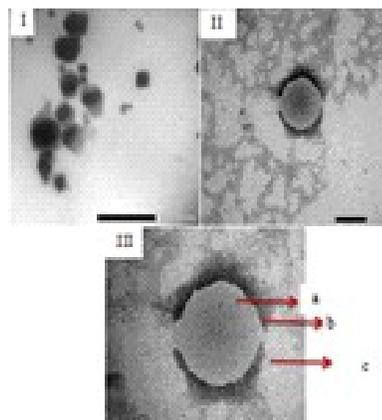
| Karakteristik nanoemulsi formula optimal | |
|--|-----------------|
| pH | 5,00 ± 0,066 |
| Massa jenis | 1,042 ± 0 g/mL |
| Viskositas | 3,38 ± 0,08 cP |
| <i>Recovery</i> | 114,40 ± 1,811% |
| Ukuran partikel | 189,9 nm |
| Indeks polidispersitas | 0,371 |
| Potensial zeta | - 2 mV |

Keterangan: Data pH, massa jenis, viskositas, *recovery* disajikan dalam rata-rata ± SD (n = 3).

Nanoemulsi formula optimal juga diamati morfologinya untuk mengetahui droplet yang terbentuk (Gambar 2). Hasil pengamatan morfologi menunjukkan droplet yang terbentuk dari nanoemulsi memiliki bentuk sferis. Bagian dalam berupa fase minyak yang mengandung

bahan aktif yakni kafein yang dikelilingi oleh lapisan gelap yang merupakan lapisan surfaktan. Daerah bagian luar droplet berwarna cerah yang merupakan fase eksternal yakni fase air.

Pengujian untuk menentukan tipe mikroemulsi menggunakan zat warna metil biru. Hasil pengamatan ditampilkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Morfologi nanoemulsi kafein
Keterangan Perbesaran I) 10.000x , II) 20.000x , III) 80.000x.
Bagian nanoemulsi a) Zat aktif dalam fase minyak, b) lapisan surfaktan, c) fase air.



Gambar 4. Tampilan nanoemulsi di bawah mikroskop pada perbesaran 400x

Hasil pengamatan menggunakan *Olympus BX53* tampak tetesan-tetesan berwarna jernih yang merupakan fase minyak dan latar berwarna biru yang merupakan fase air yang terwarnai dengan zat warna metil biru.

Pembahasan

Nanoemulsi kafein yang terbentuk dengan mengkombinasikan PEG-400 dan lesitin sebagai surfaktan menghasilkan tampilan sediaan yang jernih. Tampilan nanoemulsi yang jernih tersebut dikarenakan seluruh komposisi yang digunakan memiliki organoleptis yang jernih. Viskositas dan

pH sediaan lebih dipengaruhi oleh jenis surfaktan yang digunakan. PEG-400 dan lesitin merupakan jenis surfaktan yang memiliki viskositas relatif rendah dan nilai pH yang sedikit asam.

Optimasi untuk menghasilkan formula nanoemulsi yang optimal adalah berdasarkan analisis menggunakan *Desain Expert 10.0 trial* dengan respon yang dianalisis adalah selisih viskositas dan nilai flux. Respon selisih viskositas merupakan parameter yang menggambarkan stabilitas nanoemulsi. Sedangkan respon flux merupakan parameter yang dapat menunjukkan efektifitas sediaan dalam menghantarkan zat aktif menembus lapisan SC.

Hasil selisih viskositas menunjukkan bahwa formula AB merupakan formula yang mengalami perubahan viskositas paling kecil. AB merupakan formula dengan konsentrasi PEG-400 dan lesitin pada aras tinggi. Konsentrasi surfaktan yang semakin tinggi (dalam rentang 10-40%) akan membentuk droplet yang semakin stabil dengan viskositas rendah yang mencukupi untuk pembentukan tetesan berukuran mikro.

Analisis ANOVA dilakukan untuk mengetahui faktor mana yang mempengaruhi pergeseran viskositas pada mikroemulsi. Hasil analisis ANOVA yang dilakukan menggunakan *Desain Experts 10.0 trial* menunjukkan baik faktor konsentrasi PEG-400 memiliki nilai signifikansi 0,0012; lesitin 0,001; serta interaksi faktor PEG-400 dan lesitin 0,0013. Nilai signifikansi dari seluruh faktor adalah <0.05. Hal ini menunjukkan bahwa masing-masing faktor serta interaksinya memberikan pengaruh yang bermakna terhadap pergeseran viskositas nanoemulsi. Dengan demikian perubahan konsentrasi PEG-400 dan lesitin serta interaksi keduanya akan mempengaruhi stabilitas dan menyebabkan perubahan yang signifikan terhadap pergeseran viskositas formula nanoemulsi.

Rata-rata nilai flux yang ditampilkan pada Tabel 6 menunjukkan formula AB merupakan formula yang memiliki nilai rata-rata flux tertinggi. Analisis ANOVA data flux menunjukkan bahwa hanya faktor konsentrasi PEG-400 memiliki nilai signifikansi 0,962; lesitin 0,0003 dan interaksi faktor konsentrasi PEG-400 dan lesitin 0,593. Hanya faktor konsentrasi lesitin yang memberikan pengaruh bermakna terhadap flux penetrasi nanoemulsi yang dinyatakan dengan $Prob > F$ kurang dari 0,05. Sedangkan faktor konsentrasi PEG-400 dan interaksi antara

faktor PEG-400 dan lesitin memiliki pengaruh yang tidak signifikan terhadap flux kafein ($F > 0,05$).

Faktor konsentrasi lesitin memberikan pengaruh yang signifikan terhadap peningkatan nilai flux nanoemulsi. Penambahan PEG-400 memberikan pengaruh positif namun tidak signifikan terhadap flux. Demikian pula interaksi antara faktor A dan B memberikan efek positif yang tidak signifikan terhadap flux nanoemulsi. Adanya komponen fosfolipid pada lesitin dapat mengganggu struktur lamelar kulit sehingga meningkatkan fluiditas membran kulit dan memberi jalan terhadap masuknya obat [12].

Hasil optimasi *Desain Experts 10.0 trial* untuk menentukan formula optimal menghasilkan solusi konsentrasi PEG-400 dan lesitin yang direkomendasikan (Tabel 7). Berdasarkan hasil optimasi, diperoleh formula optimal dengan konsentrasi PEG-400 sebanyak 32% dan lesitin sebanyak 7%. Formula optimal yang diperoleh dari analisis menggunakan *Desain Experts 10.0 trial* sama dengan komposisi nanoemulsi formula AB. Komposisi nanoemulsi kafein formula optimal ditampilkan pada tabel 8.

Ukuran partikel nanoemulsi kafein formula optimal adalah 189,9 nm. Ukuran ini memenuhi persyaratan ukuran partikel untuk nanoemulsi yakni berkisar antara 10-200 nm [13].

Nanoemulsi formula optimal memiliki indeks polidispersitas sebesar 0,371 yang menunjukkan bahwa nanoemulsi merupakan sistem monodispersi. Sistem dengan monodispersi memperlihatkan distribusi partikel yang cenderung sempit dengan tingkat keseragaman yang baik. Sistem monodispersi cenderung stabil dibandingkan polidispersi, karena sistem polidispersi cenderung membentuk agregat [14]. Nilai potensial zeta adalah sebesar -2.0 mV. Nilai ini tidak memenuhi kriteria nilai potensial zeta yang baik. Suatu artikel dikatakan stabil apabila memiliki nilai potensial zeta yang lebih besar dari +30 mV atau lebih kecil dari -30 mV. Nilai negatif yang diperoleh dalam formula disebabkan oleh jenis surfaktan yang digunakan.

Pengujian tipe nanoemulsi menggunakan menunjukkan warna biru yang larut dan menyebar setelah ditetesi *metilen blue* (Gambar 4). Hal ini menunjukkan bahwa nanoemulsi yang dibuat memiliki tipe minyak dalam air (M/A). Pengamatan di bawah mikroskop juga menunjukkan penampakan butiran droplet fase minyak berwarna jernih mengkilat dengan latar sekeliling berwarna biru.

Simpulan dan Saran

Kesimpulan dari penelitian ini adalah peningkatan konsentrasi PEG-400, lesitin, dan interaksi keduanya mempengaruhi perubahan viskositas nanoemulsi kafein secara signifikan. Peningkatan nilai *flux* secara signifikan hanya dipengaruhi oleh peningkatan konsentrasi lesitin sedangkan PEG-400 serta interaksinya dengan lesitin tidak memberi pengaruh signifikan terhadap peningkatan nilai *flux* nanoemulsi.

Formula nanoemulsi kefein memiliki formula optimal kombinasi surfaktan dengan konsentrasi PEG-400 sebanyak 32% dan konsentrasi lesitin sebesar 7% dengan prediksi pergeseran viskositas sebesar 0,34 cP dan nilai *flux* 0,514 $\mu\text{g cm}^{-2} \text{menit}^{-1}$.

Formula optimal nanoemulsi kafein memiliki nilai pH sebesar $5,00 \pm 0,066$, massa jenis sebesar 1,042, viskositas 3,38 cP dan kadar kafein 114,40%. Secara morfologi, nanoemulsi formula optimal memiliki bentuk droplet sferis dengan ukuran 198,9 nm, indeks polidispersitas sebesar 0,371 (monodispersi) dan bertipe (m/a).

Adanya pengembangan formula dengan menambahkan bahan-bahan lain yang dapat meningkatkan penetrasi nanoemulsi, serta memformulasikan sediaan dalam bentuk gel, *lotion* atau krim.

Daftar Pustaka

- [1] Velasco MVR, Tano CT, Machado-Santelli GC, Consigliero VO, Kaneko TM, dan A. R. Baby AR. Effects of caffeine dan siloxanetriol alginate caffeine, as anticellulite agents, on fatty tissue. *J. Dermatol. Sci.* 2008; 7: 23–29
- [2] Lu YP, Lou YP, Li XH, Xie JG, Lin Y, Conney AH. Stimulatory effect of topical application of caffeine on UVB-induced apoptosis in the epidermis of p53 dan bax knockout mice. *Cancer Res.* 2004; 64: 5020-5027.
- [3] Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Galichet LY. Clarke's analysis of drugs dan

- poisons, Third edition. UK: Pharmeceutical Press. 2005
- [4] Rhee YS, Choi JS, Park ES, dan Chi SC. Transdermal delivery of kafein using microemulsions. *Int. J. Pharm.* 2001; 228: 161–170.
 - [5] Kale NJ, Loyd V, Allen JR. Studies on microemulsion using brij 96 as surfactant dan glycerin, ethylene glycol dan propylene glycol as cosurfactants. *Int. J. Pharm.* 1989; 57: 87-93.
 - [6] Varshosaz J, Danalib S, Tabbakhian M, Ebrahimzadeh N. Development of lecithin nanoemulsion based organogels for permeation enhancement of metoprolol through rat skin. *J. Nanomater.* 2013; 10: 31-39.
 - [7] American Lecithin Company. Lecithins and Phospholipids. A Simple Guide to Use dan Selection. 2009.
 - [8] Guo J, Ping Q, Sun G, Jiao C. Lecithin vesicular carriers for transdermal delivery of cyclosporin A. *Int. J. Pharm.* 2000; 194: 201–207.
 - [9] Colipa. The european cosmetic toiletry and perfumery association. *Cosmetic Frame Formulations.* 2000.
 - [10] Purnamasari SD. Formulasi dan uji penetrasi natrium diklofenak dalam emulsi dan mikroemulsi menggunakan virgin coconut oil (VCO) sebagai fase minyak. Skripsi. 2012. Universitas Indonesia.
 - [11] USP 32 – NF 27. United states pharmacopeia and the National formulary. rockville (MD): The United States Pharmacopeial Convention. 2009.
 - [12] Fox T, Lizeele. Transdermal drug delivery enhancement by compounds of natural origin. *Molecules.* 2011; 16:10507-10540.
 - [13] Grampurohit N, Ravikumar P, Mallya R. Microemulsions for topical use. A review. *Indian J. Pharm. Educ.* 2010.
 - [14] Rahmawanti Y, Anwar E, Bahtiar A. Formulasi gel menggunakan serbuk daging ikan haruan (*Channa striatus*) sebagai penyembuh luka. *Media Farmasi.* 2014; 11 (1):29–40.