



Formulasi Sediaan Nanoemulgel Ekstrak Buah Lada Hitam (*Piper nigrum* L.) dengan Variasi Konsentrasi Tween 80 dan PEG 400

Septia Andini*, Yulianita, E Nurul Kholisoh Febriani

Program Studi Farmasi, FMIPA, Universitas Pakuan, Jawa Barat, Indonesia

*E-mail: septiaandini85@gmail.com

(Submit 12/07/2022, Revisi 29/07/2022, Diterima 04/02/2023, Terbit 21/03/2023)

Abstrak

Buah lada hitam memiliki komponen utama yaitu senyawa piperin yang berkhasiat sebagai antiinflamasi. Pemakaian secara topikal dengan penghantaran obat melalui TDDS (*Transdermal drug delivery system*) diharapkan dapat meningkatkan penetrasi obat sehingga lebih efektif. Nanoemulgel merupakan sediaan nanoemulsi dengan ukuran droplet kisaran 50-1000 nm dengan penambahan basis gel. Nanoemulgel dipilih karena sistem penghantaran obat berpenetrasi kedalam kulit sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas suatu zat aktif. Penelitian ini bertujuan untuk membuat sediaan Nanoemulgel dengan variasi konsentrasi surfaktan Tween 80 dan kosurfaktan PEG 400. Sebanyak tiga formula dibuat dengan variasi konsentrasi surfaktan Tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 yaitu F1 (30:30); F2 (35:25); dan F3 (40:20). Ekstraksi buah lada hitam dengan metode sokletasi dengan pelarut etanol 96%. Tahap pembuatan sediaan Nanoemulgel dibuat dalam 3 tahap yaitu pembuatan nanoemulsi, pembuatan basis gel dan pencampuran nanoemulsi ke dalam basis gel. Hasil penelitian menunjukkan Formula 3 merupakan formula terbaik dan stabil dilihat dari hasil pengujian ukuran partikel (59,37) nm, polidispersitas indeks (0,25), zeta potensial (-28,9) mV, dan pH sediaan (5,60±0,01).

Kata Kunci: Buah Lada Hitam, Formulasi, Nanoemulgel

Pendahuluan

Tanaman lada hitam (*Piper nigrum* L.) merupakan tanaman yang banyak tumbuh di tempat beriklim tropis dengan kelembaban yang cukup, bagian yang dimanfaatkan biasanya yaitu bagian buah yang telah dikeringkan¹. Buah lada hitam mengandung senyawa metabolit yaitu asam askorbat, asam palmitat, asam miristat, *champene*, *carvacrol*, metil eugenol, alkohol, piperin, minyak atsiri, resin, piperidin, dan pati². Lada hitam memiliki komponen terbesar yaitu piperin³.

Senyawa piperin merupakan alkaloid utama yang memberikan rasa pedas pada buah lada hitam. Berdasarkan penelitian Shakel dan Ramadhan (2010) ekstrak buah lada hitam memiliki efektivitas sebagai antiinflamasi pada mencit betina dengan dosis sebesar 3,75%. Hasil dari studi farmakologi bahwa senyawa piperin dapat menimbulkan aktivitas farmakologis yang bermacam-macam salah satunya yaitu sebagai antiinflamasi, antipiretik, analgesik, antikonvulsan dan depresan sistem syaraf pusat².

Transdermal Drug Delivery System (TDDS) merupakan penghantaran obat paling efektif untuk obat yang bersifat hidrofilik. TDDS dapat meningkatkan bioavailabilitas obat meningkat, penyerapan lebih cepat dan mudah digunakan⁴. Ukuran droplet yang kecil pada sediaan Nanoemulgel dapat meningkatkan penetrasi obat secara transdermal sehingga lebih efektif.

Nanoemulgel dipilih karena memiliki kestabilan kinetik yang lebih tinggi sebab ukuran droplet nanoemulgel jauh lebih kecil dari pada emulsi konvensional dengan ukuran droplet >1000 nm, pembuatan Nanoemulgel tergantung pada ukuran partikel dengan adanya kecepatan pengadukan yang berpengaruh terhadap homogenitas dan viskositas ekstrak buah lada hitam⁵. Semakin tinggi kecepatan pengadukan akan menurunkan viskositas dan memperlambat waktu pemisahan. Pada penelitian Singh, *et al* (2012) semakin kecil ukuran partikel maka semakin mudah obat menembus penghalang atau *barrier* membran kulit dan efeknya semakin baik.

Sediaan nanoemulgel yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan variasi konsentrasi surfaktan Tween 80 dan kosurfaktan PEG 400. Tujuan dari penelitian ini untuk membuat dan menentukan formulasi sediaan nanoemulgel ekstrak buah lada hitam dengan variasi konsentrasi surfaktan Tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 dengan hasil mutu fisik yang baik. Evaluasi nanoemulgel yang dilakukan meliputi organoleptik, pH, viskositas, homogenitas sediaan, uji sentrifugasi, uji daya sebar, penentuan tipe emulsi, uji stabilitas, penentuan ukuran partikel dan polidispersitas indeks (PDI) serta penentuan zetapotensial menggunakan *particle size analyzer*.

METODE

Alat

Alat yang digunakan adalah alat-alat gelas (Pyrex®-Prancis), *grinder* (Vienta® Jakarta, Indonesia), oven (Mammert®-Jerman), pH meter (Ohaus®-Polandia), *homogenizer* (IKA®-Malaysia), tanur (Daihan®-Indonesia), timbangan analitik (LabPro), sonikator, *centrifuge*, *waterbath*, *Particel Size Analyzer* (Malvern®, Worcestershire, United Kingdom), *Rotary evaporator*, *vacuum pump* (IKA®-Malaysia), *viskometer Brookfield* (DV-I Prime®-India).

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah buah lada hitam, *aquadest*, etanol 96%, Tween 80 (Arantor), PEG 400 (Tose Alkamid), metil paraben (Brataco), *Triethanolamin* (Sigma-Aldrich), karbopol 940 (Fargon), paraffin cair (Fargon), *silica gel* (Indexim International), HCl 2N (Brataco), pereaksi mayer, pereaksi dragondrooff, serbuk Mg (Brataco), FeCl₃ 1% (Brataco), kloroform (Brataco), anhidrat asetat (Brataco), asam sulfat p (Brataco).

Prosedur Rinci

1. Pembuatan Ekstrak Kental Buah Lada Hitam

Buah lada hitam diperoleh dan di determinasi di Unit Konservasi Budidaya Biofarmatika (UKBB) Pusat Studi Biofarmaka Tropika LPPM Institut Pertanian Bogor (IPB). Ditimbang sebanyak 500 gram dan diekstraksi dengan metode sokletasi menggunakan pelarut etanol 9 % dengan perbandingan (1:10). Hasil ekstrak cair dikumpulkan lalu disaring menggunakan *vacuum pump* dan diuapkan cairan penyaringnya menggunakan *rotary evaporator*, kemudian untuk mendapatkan hasil ekstrak kental maka diuapkan diatas *waterbath* pada suhu 80°C ⁽⁶⁾

2. Formulasi Sediaan Nanoemulgel

Sediaan nanoemulgel dibuat sebanyak 3 formula, jumlah masing-masing formula 100 gram dengan variasi konsentrasi Tween 80 dan PEG 400 sebagai surfaktan.

Tabel 1. Formula Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Buah Lada Hitam

Bahan Formulasi Nanoemulsi	Formula % (b/b)			Fungsi
	F1	F2	F3	
Ekstrak buah lada hitam	3,75	3,75	3,75	Antiinflamasi
Etanol 96%	2,3	2,3	2,3	Pelarut
Paraffin cair	4	4	4	fase minyak
Tween 80	30	35	40	Surfaktan non-ionik
PEG 400	30	25	20	Ko-Surfaktan
Metil paraben	0,05	0,05	0,05	Pengawet
Basis Gel	20	20	20	Pembentuk gel
Aquadest ad	100	100	100	Pelarut

Tabel 2. Formula Nanogel Ekstrak Buah Lada Hitam

Basis gel	Konsentrasi (%)	Fungsi
Karbopol 940	1,5	<i>Gelling agent</i>
TEA	0,6	<i>pH Adjument</i>
Aquadest ad	100	Pelarut

3. Pembuatan Sediaan Nanoemulgel

Nanoemulgel dibuat 3 tahap yaitu tahap pembuatan nanoemulsi, pembuatan gel dan tahap penggabungan nanoemulsi ke dalam basis gel. Pada tahap pembuatan nanoemulsi ekstrak buah lada hitam dilarutkan dengan etanol 96% dan ditambahkan paraffin cair (fase minyak), kemudian campuran Tween 80 dan PEG 400 (fase air) dimasukkan ke dalam fase minyak dihomogenkan dengan *homogenizer* selama 5000 rpm dengan waktu 1 jam (massa 1). Metil paraben dilarutkan dengan etanol 95% dan dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam massa 1 sambil terus diaduk menggunakan *homogenizer* 5000 rpm selama 1 jam. Lalu dilanjutkan dengan proses sonikasi suhu 40°C selama 1 jam.

Tahap pembuatan basis gel, dengan cara dikembangkan karbopol 940 sebagai *gelling agent* dengan air panas suhu 80-100°C, kemudian karbopol 940 didiamkan sampai mengembang selama 24 jam, ditambahkan TEA sedikit-sedikit lalu digerus sampai terbentuk basis gel yang jernih. Selanjutnya tahap pencampuran dengan cara nanoemulsi dimasukkan ke dalam basis gel sambil di *homogenizer* dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit. Setelah semua nanoemulsi sudah ditambahkan maka kecepatan ditingkatkan menjadi 5000 rpm dan diaduk selama 5 menit dan dilanjutkan dengan sonikasi suhu 40°C selama 1 jam⁷

4. Evaluasi Sediaan Nanoemulgel

a. Pengujian organoleptik

Uji organoleptik dilakukan pengamatan langsung terhadap warna, aroma, dan bentuk sediaan.

b. Karakteristik Nanoemulgel

Karakteristik nanoemulgel diukur menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA) tipe yang digunakan *dynamic light scattering* seri *Zetasizer nano* (Malvern).

c. Penentuan Ukuran Partikel dan Polidispersitas Indeks (PDI)

Sebanyak 3 mL sediaan nanoemulgel diisikan ke dalam kuvet lalu dimasukkan pada *Particle Size Analyzer* (PSA) untuk diukur dropletnya, lalu dilihat nilai partikel dan nilai polidispersitas indeks⁸

d. Penentuan Zetapotensial

Zetapotensial dianalisis menggunakan *zetasizer*. Sejumlah 2 mL sediaan nanoemulgel dimasukkan ke dalam kuvet, lalu kuvet yang berisi sampel dimasukkan ke dalam holder dan dipilih menu zetapotensial (mV) lalu dibaca nilai zetapotensialnya. Nanopartikel dengan nilai potensial zeta lebih kecil dari – 30 mV dan lebih besar dari +30 mV memiliki stabilitas lebih tinggi⁹

e. Uji Homogenitas

Uji homogenitas menggunakan objek gelas atau bahan transparan lain yang cocok. sampel 3 tetes dioleskan pada sekeping kaca lalu ditutup dengan *cover glass*, menunjukkan susunan yang homogen dan tidak adanya butiran kasar yang menempel¹⁰.

f. Pengujian pH Sediaan

Alat yang digunakan untuk menentukan pH sediaan nanoemulgel yaitu pH meter, dilakukan sebanyak 3 kali (triplo). Alat dikalibrasi dahulu menggunakan larutan dapar standar dengan pH 4 dan pH 7. Setelah dilakukan kalibrasi, elektoda dicelupkan ke dalam sediaan nanoemulgel yang sudah diencerkan menggunakan aquadest dengan perbandingan 1:10, dibiarkan sampai alat menunjukkan harga pH sampai konstan. Rentang pH yang aman pada kulit antara 4,5-6,5¹¹.

g. Pengujian Viskositas

Alat yang digunakan pada pengujian ini yaitu *viskometer brookfield*, sebanyak 50 mL sediaan nanoemulgel dimasukkan ke dalam wadah berbentuk tabung lalu dipasang spindel yang sesuai. Spindel harus terendam di dalam sediaan uji, pastikan sampel tersebar merata pada permukaan cup dan tidak ada gelembung. Kemudian viskometer dinyalakan dan diatur kecepatan viskometer. Catat pembacaan viskositas yang tertera pada display¹²

h. Uji Daya Sebar

Nanoemulgel ditimbang sebanyak 0,5 gram lalu diletakan diatas lempeng kaca bulat berskala dengan diameter kaca 15cm, kemudian diatas sediaan ditutupi kaca lain dan diberi beban seberat 10 gram. Didiamkan selama 1 menit, lalu ditambahkan kembali beban sebesar 20 gram, 50 gram, 100 gram dan dicatat diameter penyebarannya. Daya sebar 5-7 cm menunjukkan konsentrasi semisolid nyaman dalam penggunaan¹²

i. Penentuan Tipe Nanoemulgel

- Uji Pewarnaan

Sampel nanoemulgel sebanyak 1-2 tetes dioleskan diatas objek gelas, lalu ditambahkan 1-2 tetes metil biru diaduk menggunakan batang pengaduk, jika metil biru tersebar merata maka sediaan termasuk tipe M/A, sedangkan jika bintik-bintik biru berarti sediaan termasuk tipe emulsi A/M.

- Uji Metode Dilusi/ Pengenceran¹³

Sejumlah sampel 1 gram dilarutkan ke dalam fase air dengan perbandingan 1:10, 1:50 dan 1:100. Jika sampel larut dengan sempurna di dalam fase air dan tidak ada tanda-tanda pemisahan berarti termasuk tipe minyak di dalam air (M/A)¹⁴

j. Uji Sentrifugasi

Sampel nanoemulgel sebanyak 1 mL dimasukan ke dalam tabung *centrifuge* dengan kecepatan putaran 3800 rpm selama 60 menit. Pengamatan dilihat setiap interval waktu sampai terjadi pemisahan¹⁵, kemudian diamati sediaan yang telah melewati uji sentrifugasi lalu dibandingkan dengan sediaan sebelum diuji sentrifugasi, jika tidak mengalami pemisahan fase maka sediaan yang terbentuk stabil¹⁶

k. Uji Stabilitas

Uji stabilitas menggunakan metode *cycling test* dengan cara menyimpan sediaan nanoemulgel pada suhu 4°C selama 24 jam lalu dipindahkan pada suhu 40°C selama 24 jam (1 siklus). Dianjurkan sampai 6 siklus (12 hari), diamati setiap 1 siklus ada tidaknya pemisahan fase pada sediaan, jika semua siklus selesai maka dilakukan pengamatan terhadap organoleptik, pH, viskositas, daya sebar, dan karakteristik nanoemulgel¹⁷

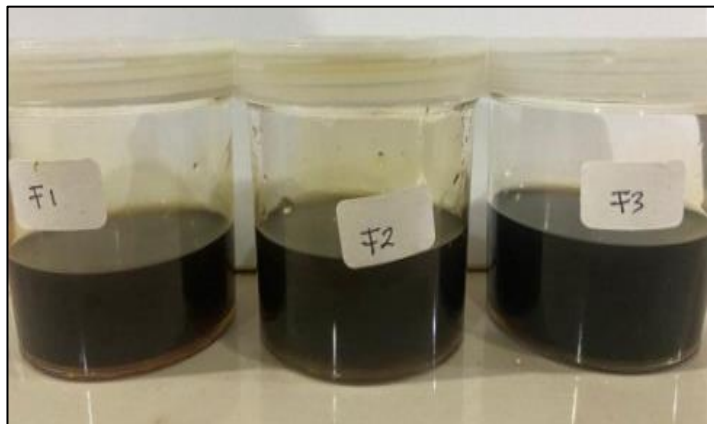
Hasil

Pembuatan Ekstrak

Pembuatan ekstrak menggunakan metode sokletasi memiliki kelebihan yaitu mendapatkan hasil ekstraksi yang banyak, waktu yang digunakan cepat, serta pelarut yang digunakan sedikit, selain itu aktivitas biologis saat dipanaskan tidak hilang¹⁸. Hasil ekstraksi yang diperoleh dari 500 gram serbuk simplisia adalah 57,82 gram ekstrak dengan rendemen sebesar 11,56%.

Organoleptik Sediaan Nanoemulgel Ekstrak Buah Lada Hitam

Hasil yang didapatkan dari pengujian ini yaitu berwarna coklat tua, aroma khas aromatik kuat dan bentuk yang kental. Sediaan nanoemulgel terdapat pada Gambar 1.



Gambar 1. Sediaan Nanoemulgel, F1 = Formula 1, F2= Formula 2 dan F3 = Formula 3

Distribusi Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Nilai Zeta Potensial

Penentuan ukuran partikel nanoemulgel ekstrak buah lada hitam menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA), pengujian zeta potensial menggunakan alat *Zetasizer*. Hasil pengukuran ukuran partikel, indeks polidispersitas dan nilai zeta potensial terdapat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Distribusi Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Nilai Zeta Potensial

Formula	Ukuran partikel (nm)	PDI	Nilai Zeta Potensial
1	147,5	0,32	-25,2
2	123,6	0,27	-21,7
3	59,3	0,25	-21,5

Hasil yang di dapatkan pada pengukuran partikel F1, F2 dan F3 masuk kedalam rentang yang diharapkan 50-1000 nm (Octarika 2017). Nilai polidispersitas indeks yang didapatkan yaitu $<0,5$ menandakan distribusi ukuran partikel seragam. Semakin mendekati angka 0 maka menggambarkan distribusi ukuran partikel yang semakin homogen dan formula nanoemulgel yang dibuat stabil¹⁹. Nilai zeta potensial F1, F2 dan F3 memiliki nilai lebih besar dari +25 mV atau -25 mV mV dapat memberikan stabilitas yang cukup rendah²⁰.

Pengujian pH Sediaan, Homogenitas, dan Viskositas

Pengujian pH sediaan nanoemulgel menggunakan pH meter, hasil menunjukkan semua formula memiliki pH dibawah 6. Pengujian homogenitas menunjukkan semua formula homogen yang ditunjukkan tidak terdapat butiran halus pada kaca objek. Pengujian

viskositas menggunakan alat viskometer Brookfield *spindle* 5 dengan kecepatan 100 rpm¹². Hasil pengujian pH, homogenitas dan viskositas nanoemulgel terdapat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pH, Homogenitas, dan viskositas

Formula	pH $\pm$ SD	Homogenitas	Viskositas $\pm$ SD
1	5,59 $\pm$ 0,04	Homogen	4098,66 $\pm$ 2,30
2	5,55 $\pm$ 0,01	Homogen	4796,66 $\pm$ 107,0
3	5,60 $\pm$ 0,01	Homogen	5066,00 $\pm$ 61,28

Syarat pH sediaan yang dapat di toleransi kulit agar tidak mengiritasi yaitu 4,5-6,5 hasil yang didapatkan memenuhi syarat¹¹. Uji homogenitas pada semua formula tidak ada butiran-butiran kasar dan homogen ((Ditjen POM,1979).Syarat nilai viskositas untuk sediaan semi solid 2000-50000 cPs, dan syarat untuk sediaan nanoemulgel yaitu 500-10000 cPs²¹. Hasil yang didapatkan semua formula memenuhi syarat

Pengujian Daya Sebar

Pengujian daya sebar nanoemulgel dilakukan dengan meletakkan 0,5 gram nanoemulgel pada lempeng kaca bulat berskala 15 cm, lalu ditutup kaca dan ditambahkan beban seberat 10 gram, 20 gram, 50 gram dan 100 gram, kemudian dihitung diameter daya sebar¹². Hasil uji daya sebar nanoemulgel dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji Daya Sebar Nanoemulgel

Formula	Diameter Daya Sebar (cm)			
	Dengan penambahan beban			
	10 g	20 g	50 g	100 g
F1	6,12	6,29	6,38	6,42
F2	5,38	5,61	5,91	6,39
F3	4,82	5,29	5,59	5,91

Syarat nilai daya sebar pada sediaan semisolid adalah 5-7 cm, semua formula memenuhi syarat.

Hasil Uji Tipe Emulsi

Penentuan tipe emulsi dilakukan dengan 2 metode, yaitu metode pewarnaan dengan metilen *blue*¹³ dan metode dilusi dengan perbandingan 1:10, 1:50 dan 1:100¹⁴. Hasil pengujian tipe emulsi sediaan nanoemulgel dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil Pengujian Tipe Emulsi Sediaan Nanoemulgel

Formula	Metode				
	Pewarnaan dengan <i>metylen blue</i>	Dilusi			
		1:10	1:50	1:100	
1	Merata	Larut	larut	Larut	
2	Merata	Larut	larut	Larut	
3	Merata	Larut	larut	Larut	

Hasil yang didapatkan pada pengujian tipe emulsi dengan 2 metode yaitu dengan pewarnaan *metylen blue* dan metode dilusi (pengenceran) didapatkan tipe nanoemulgel M/A.

Hasil Pengujian Stabilitas

1. Sentrifugasi

Hasil pengujian sentrifugasi sediaan nanoemulgel menunjukkan semua formula tidak mengalami pemisahan fase yang menandakan bahwa sediaan nanoemulgel yang terbentuk memiliki kestabilan yang baik.

2. Pengujian Cycling test

Hasil pengujian organoleptik menunjukkan sediaan nanoemulgel tidak mengalami perubahan warna, aroma. Hasil pengujian ukuran partikel sebelum dan setelah siklus dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil pengujian ukuran partikel sebelum dan setelah siklus

Parameter	Sebelum Cycling Test			Setelah Cycling Test		
	F1	F2	F3	F1	F2	F3
Ukuran partikel	147,5	123,6	59,3	260,8	174,2	114,9
PDI	0,32	0,27	0,25	0,33	0,31	0,27
Zetapotensial	-25,2	-21,7	-21,5	-30,0	-24,2	-28,9
pH sediaan	5,59	5,55	5,60	5,25	5,35	5,40
Viskositas	4098,66	4796,66	5066,00	3375,33	4018,66	4454,33

Keterangan : F1 (Formula 1), F2 (Formula 2), F3 (Formula 3)

Pembahasan

Pembuatan Ekstrak Buah Lada Hitam

Ekstrak buah lada hitam dilakukan ekstraksi dengan metode sokletasi dengan pelarut etanol 96% mampu menghasilkan rendemen yang tinggi sebesar 11,56%. Hasil ini menandakan pelarut etanol 96% dapat menghasilkan kadar piperin yang tinggi. Etanol 96% mempunyai kemampuan menyari dengan polaritas yang luas mulai dari senyawa nonpolar sampai dengan polar²². Metode sokletasi merupakan metode ekstraksi terbaik untuk mendapatkan banyak hasil ekstraksi, waktu yang digunakan cepat, serta pelarut yang digunakan sedikit¹⁸. Ekstrak berwarna coklat tua, memiliki aroma khas dan tekstur kental. Kadar air serbuk dan ekstrak buah lada hitam memiliki kadar sebesar 4,74% dan 5,67% sehingga memenuhi persyaratan. Menurut Kemenkes RI (2017), bahwa syarat kadar air serbuk dan ekstrak tidak boleh lebih dari 14%. (2). Kadar abu serbuk dan ekstrak kental memiliki kadar 5,47% dan 1,12%, hasil yang didapatkan memenuhi persyaratan. Menurut²³, bahwa syarat kadar air serbuk <6,1% dan ekstrak kental <1,7%. (3). Dilakukan uji fitokimia, hasil yang didapatkan positif mengandung alkaloid, flavonoid dan tanin²⁴.

Organoleptik

Hasil pengujian organoleptik diantaranya warna, aroma dan bentuk. F1, F2 dan F3 memiliki warna coklat tua, aroma khas aromatik kuat dan bentuk sediaan kental²⁵.

Karakteristik Nanoemulgel

Hasil karakteristik nanoemulgel pengukuran partikel pada 3 formula didapatkan 147,5 (F1); 123,6 (F2) dan 59,3 (F3), masuk ke dalam rentang yang diharapkan yaitu 50-1000 nm⁽²⁶⁾. Formula 3 menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil dengan perbandingan surfaktan Tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 sebesar 40:20. Hal ini menunjukkan peningkatan surfaktan dapat meningkatkan absorpsi diantara permukaan minyak-air dan menyebabkan penurunan tegangan antar muka sehingga terjadinya pembentukan sediaan nanoemulgel dengan ukuran globul yang lebih kecil²⁷. Kombinasi surfaktan Tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 dapat mempengaruhi ukuran droplet yang terbentuk, apabila kombinasi surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan sudah sesuai maka hasil ukuran droplet menjadi kecil dan stabil²⁸.

Polidispersitas indeks (PDI) didapatkan hasil yaitu 0,32 (F1); 0,27 (F2) dan 0,25 (F3). Nilai polidispersitas indeks <0,5 menandakan distribusi ukuran partikel seragam. Semakin mendekati angka 0 maka menggambarkan distribusi ukuran partikel yang semakin homogen dan formula nanoemulgel yang dibuat stabil¹⁹. Nilai polidispersitas indeks <0,5 bersifat monodispersi yaitu ukuran partikel mempunyai satu bentuk yang

seragam dan distribusi partikel yang sempit¹². Hasil pengujian polidispersitas indeks menunjukkan bahwa semua formula memiliki nilai polidispersitas indeks kurang dari 0,5 yang berarti distribusi ukuran partikel homogen dan stabil.

Hasil zeta potensial pada sediaan nanoemulgel diperoleh nilai -25,2 (F1); -21,7 (F2) dan -21,5 (F3). Pada formula 2 dan formula 3 didapatkan nilai zeta potensial sesuai persyaratan yaitu lebih besar dari +25 mV atau -25 mV, menurut penelitian²⁹ nilai zetapotensial sekitar ± 20 mV hanya memberikan stabilitas jangka pendek, namun dalam hal ini jika nilai zeta potensial hanya ± 20 mV atau lebih rendah dapat memberikan stabilitas yang cukup.

pH Sediaan dan uji homogenitas

Pengujian pH dilakukan bertujuan untuk mengetahui sediaan nanoemulgel yang dibuat memenuhi persyaratan dari rentang pH kulit yang aman digunakan serta menghindari terjadinya iritasi Persyaratan pH sediaan yang ditoleransi kulit agar tidak mengiritasi yaitu 4,5-6,5⁽¹⁶⁾. Hasil yang di dapatkan memenuhi syarat yaitu sekitar 5,55-5,60. Hasil penelitian uji homogenitas diperoleh bahwa F1, F2 dan F3 menunjukkan tidak adanya butiran-butiran pada objek glass, yang menunjukkan bahwa sediaan nanoemulgel ekstrak buah lada hitam yang dihasilkan homogen³⁰.

Uji Viskositas

Syarat nilai viskositas untuk sediaan semisolid adalah 2000-50000 cPs¹². Menurut Amna (2020) syarat nilai viskositas sediaan nanoemulgel yaitu 500-10.000 cPs. Hasil nilai viskositas tertinggi yaitu formula 3 sebesar $5066,00 \pm 61,2$. Menurut³² semakin besar konsentrasi Tween 80 yang digunakan maka semakin tinggi nilai viskositas, sesuai dengan pernyataan penelitian dari Fatmasari (2018) Tween 80 memiliki pengaruh meningkatkan viskositas sedangkan interaksi antara Tween 80 dan PEG 400 dapat menurunkan viskositas dari sediaan nanoemulgel. Nilai viskositas sediaan nanoemulgel tidak boleh terlalu kental karena dapat menimbulkan ketidaknyamanan pada kulit saat digunakan, sedangkan jika nilai viskositas terlalu cair maka dapat berpengaruh pada daya lekat dan daya sebar sehingga efektivitas penghantaran zat aktif akan rendah³¹.

Uji Daya Sebar

Uji daya sebar bertujuan untuk mengetahui kemampuan sediaan nanoemulgel menyebar di permukaan kulit dan memudahkan pada saat sediaan diaplikasikan di kulit. Semakin besar daya sebar nanoemulgel maka akan semakin mudah untuk dioleskan. Syarat nilai daya sebar pada sediaan semisolid adalah 5-7 cm²⁵. Hasil yang didapatkan memenuhi syarat yaitu antara 5,29-6,42.

Uji Tipe Emulsi

Pengujian tipe emulsi dilakukan dengan 2 metode yaitu metode pewarnaan menggunakan *methylen blue* dan metode dilusi/ pengenceran. Tujuan dilakukan pengujian ini untuk mengetahui tipe emulsi dari sediaan nanoemulgel ekstrak buah lada hitam³³. Berdasarkan hasil yang didapatkan, pengujian tipe emulsi menggunakan *metylen blue* pada semua formula terlihat larut dan berwarna biru dengan merata sehingga menunjukkan bahwa fase luar sediaan yaitu air, hal ini terjadi karena *metylen blue* merupakan zat warna yang larut dalam air³³. Pada pengujian metode dilusi, dilarutkan ke dalam fase air dengan perbandingan 1:10, 1:50, dan 1:100. Prinsip dari pengujian metode ini tipe nanoemulgel M/A dapat diencerkan dengan air dan tipe nanoemulgel A/M dapat diencerkan dengan minyak²³. Hasil yang didapatkan semua formula larut di dalam air dengan adanya perbandingan konsentrasi air yang menunjukkan sediaan termasuk ke dalam nanoemulgel tipe M/A.

Uji Stabilitas

1. Pengujian Sentrifugasi

Pada pengujian ini dilakukan menggunakan alat *centrifuge* dengan kecepatan 3800 rpm selama 60 menit. Tujuan dari pengujian ini untuk mengetahui ada tidaknya pemisahan fase yang mungkin terjadi akibat gaya gravitasi¹⁵. Berdasarkan hasil yang diperoleh pengujian sentrifugasi menunjukkan semua formula tidak mengalami pemisahan fase yang menandakan bahwa sediaan nanoemulgel yang terbentuk memiliki kestabilan yang baik.

2. Pengujian *Cycling Test*

Uji *Cycling test* yaitu uji stabilitas dipercepat dengan perubahan suhu secara ekstrim (antara 4°C dan 40°C), tujuan dari pengujian ini untuk mengetahui kestabilan fisik sediaan nanoemulgel selama proses penyimpanan dengan perubahan suhu yang berbeda. Perubahan suhu yang ekstrim dilakukan sebagai simulasi pada saat pendistribusian melalui transportasi. Perubahan yang di amati dari awal siklus sampai akhir siklus dilakukan sebanyak 6 siklus yaitu 12 hari. Pengujian 1 siklus disimpan di dalam kulkas pada suhu 4°C selama 24 jam lalu dipindahkan dan disimpan di dalam oven pada suhu 40°C selama 24 jam. Pengamatan yang dilakukan yaitu uji organoleptik, ukuran partikel, polidispersitas indeks, zeta potensial, pH sediaan dan viskositas¹⁷.

- a. Hasil pengujian organoleptik, pengamatan organoleptik sediaan nanoemulgel dilakukan pada semua siklus. Hasil yang didapatkan pada uji organoleptik pada siklus ke-0 sampai siklus ke-6 menunjukkan ketiga formula tidak terjadi perubahan dari segi aroma, warna, dan konsistensi serta tidak adanya pemisahan fase ataupun pembentukan kristal. Hal ini dapat disimpulkan sediaan nanoemulgel ekstrak kental buah lada hitam yang dibuat memiliki kestabilan yang baik.

- b. Hasil pengukuran partikel, polidispersitas indeks (PDI) dan nilai zeta potensial pada siklus ke-6 meningkat setelah dilakukan pengujian stabilitas, tetapi masih masuk ke dalam rentang yang diharapkan untuk hasil ukuran partikel dan polidispersitas indeks. Hal ini menunjukkan bahwa partikel kurang stabil selama penyimpanan dan mengalami agregasi molekul yang dapat menyebabkan ukuran partikel menjadi lebih besar. Peningkatan temperatur juga dapat mempengaruhi partikel, sehingga peningkatan temperatur mempunyai pengaruh terhadap ukuran partikel yang semakin besar³⁴. Fenomena ini dapat dijelaskan melalui mekanisme *Ostwald ripening*, dimana ukuran partikel yang tidak seragam menginduksi terjadinya difusi zat terlarut dari partikel yang berukuran kecil menuju ke partikel yang berukuran besar sehingga partikel tersebut akan semakin bertambah besar ukurannya dan terjadi agregasi³⁵.
- c. Hasil pengujian pH Sediaan, hasil pengukuran yang didapatkan menunjukkan nilai pH sediaan nanoemulgel ekstrak buah lada hitam mengalami penurunan setiap siklusnya. Dapat disimpulkan bahwa nilai pH dari ketiga formula masih dalam rentang pH yang dapat diterima kulit yaitu 4,5-6,5 dan tidak menimbulkan kulit menjadi iritasi dan kering³⁶. Penurunan pH kemungkinan karena sediaan nanoemulgel akan mencapai kesetimbangan sesuai dengan pH ekstrak. Nilai pH ekstrak kental buah lada hitam yaitu 4,784. Menurut³¹ bahwa perubahan pH terjadi karena oksidasi dari suatu zat obat yang kebanyakan terjadi ketika zat tersebut dipaparkan ke cahaya atau dikombinasi ke dalam formula dengan zat-zat kimia lainnya tanpa melihat pengaruh terhadap oksidasi yang tepat.
- d. Hasil pengukuran viskositas semua formula mengalami penurunan setiap siklusnya. Penurunan viskositas sediaan nanoemulgel disebabkan oleh waktu penyimpanan. Waktu penyimpanan sangat mempengaruhi viskositas karena semakin lama sediaan nanoemulgel disimpan, maka semakin lama pula sediaan terpengaruh oleh lingkungan³⁷. Kenaikan viskositas terjadi karena adanya penggumpalan pada sediaan³⁸, sedangkan penurunan viskositas dapat dipengaruhi oleh perubahan suhu dan tekanan, jika suhu meningkat, maka viskositasnya akan menurun, begitupun sebaliknya apabila suhu menurun, maka viskositasnya akan meningkat ini berarti sediaan nanoemulgel mudah mengalir ketika suhu panas dibandingkan pada suhu dingin³⁹. Selain itu faktor yang mempengaruhi viskositas diantaranya zat pengental, surfaktan, kosurfaktan, jumlah fase terdispersi, pengadukan, dan ukuran partikel⁴⁰. Secara keseluruhan dari ketiga formula sediaan nanoemulgel mendapatkan hasil nilai viskositas masih dalam rentang yang diinginkan adalah 2000-50000 cPs¹².

Kesimpulan

Sediaan nanoemulgel ekstrak buah lada hitam pada formula 3 dengan konsentrasi surfaktan Tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 (40:20) merupakan formula dengan mutu fisik yang paling baik dan stabil dilihat dari pengujian ukuran partikel (59,37) nm, polidispersitas indeks (0,25), nilai zeta potensial (-21,5) mV, pH sediaan (5,60±0,01), Viskositas (5066,00±61,28), uji homogenitas, uji daya sebar, dan uji cycling test.

Daftar Pustaka

1. Shamina., Azeez; V.V., Vandana; R., Suseela Bhai, (2014). Biochemical defense responses of black pepper (*Piper nigrum* L.) lines to *Phytophthora capsici*. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 88, 18-27.
2. Kumar, B., Singh, B. P., Jain, S. K., & Shafaat, K. (2012). Development and characterization of a nanoemulsion gel formulation for transdermal delivery of carvedilol. *International Journal of Drug Development and Research*, 4(1), 151–161.
3. Meghwal, M., & Goshwami, T. K. (2012). *Chemical composition, nutritional, medicinal and functional properties of black pepper: A review*. *Journal*. Indian Institute of Technology Kharagpur, India, 1(2), 1-5.
4. Shakeel F, Ramadan W. (2010). Transdermal delivery of anticancer drug caffeine from water-in-oil nanoemulsions. *Coll Surf B* 75: 356–62.
5. Utami, S. S. (2012). Formulasi Dan Uji Penetrasi *in Vitro* Nanoemulsi, Nanoemulsi Gel, Dan Gel Kurkumin. *Skripsi*, Depok : Universitas Indonesia, 16–21.
6. Dewi christina dina. (2012). "Penetapan Kadar Nikotin Dalam Ekstrak Daun Tembakau Vorstenlanden Bawah Naungan Dan Oogst Secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Fase Terbalik". *skripsi*. Fakultas Farmasi. Universitas Sanata Dharma.
7. Indalifiyani Astri, Malaka, H., Sahidin., Fritiohady., Andriani, R. (2021). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Nanoemulgel Ekstrak Etanol Spons *Petrosia* Sp. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 7:3 Hal 321-331.
8. Nuraeni, W., Daruwati, I., W, E. M., & Sriyani, M. E. (2013). Verifikasi kinerja alat Particle Size Analyzer (PSA) Horiba Lb-550 untuk penentuan distribusi ukuran nanopartikel. *Prosiding Seminar Nasional Sains Dan Teknologi Nuklir*, 268–269.
9. Murdock, R. C., Braydich-Stolle, L., Schrand, A. M., Schlager, J. J., & Hussain, S. M. (2008). Characterization of nanomaterial dispersion in solution prior to in vitro exposure using dynamic light scattering technique. *Journal Toxicological Sciences*, 101(2), 239–253.
10. Ditjen POM. 1985. *Formularium Kosmetika Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Hal. 83-86, 195-197.
11. Tranggono, R.I, Dan Latifah, F. 2013. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama
12. Handayani, M., Nurmita., Arsyik Ibrahim. (2015). "Formulasi dan Optimasi Basis Emulgel Carbopol 940 dan Triethanolamin Dengan Berbagai Variasi Konsentrasi". *Journal*. Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda.
13. Syamsuni, 2006. *Pdf*. (n.d.). Tambunan, S., & Sulaiman, T. N. S. (2018). Formulasi Gel Minyak Atsiri Sereh Dengan Basis HPMC dan Karbopol. *Majalah Farmaseutik*, 14(2), 87–95.

14. Cicili Septia, F. (2016). Pengaruh Nilai HLB (Hydrophile-Liphopil Balance) Campuran Surfaktan Polysorbate 80 Dan Cetyl Alcohol Terhadap Stabilitas Fisk Losion VCO (Virgin Coconur Oil). "*Skripsi*". Faklutas Farmasi. Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
15. Priani, E,S., Darusaman, F., Humanisya, H. 2014. Formulasi Sediaan Emulgel Anti oksidan Mengandung Ekstrak Etanol Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum Burmanni* Nees Ex. Bl.). *Jurnal Farmasi*, 4(1).
16. Iradhathi A.H and Jufri M., 2017, Formulation and Physical Stability Test of Griseofulvin Microemulsion Gel, *Internasional journal of Applied Pharmaceutics*, 9 (4),7-10.
17. Dewi RK. 2010.Optimasi Formulasi Mikroemulsi Sediaan Hormon Testosteron Undekanoat.*Skripsi*.Jakarta:Universitas Negeri Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
18. Heinrich, M. Barnes, J. Gibbons, S. Williansom. 2004. *Fundamental of Pharmacognocny and Phytotherapy*. Philadelphia. Elsevier.
19. Kaur, R., & Ajitha, M. (2019). Transdermal delivery of fluvastatin loaded nanoemulsion gel: Preparation, characterization and in vivo anti-osteoporosis activity. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 136, 104956.
20. Haidar, I., Harding, I. H., Bowater, I. C., Eldridge, D. S., & Charman, W. N. (2017). The role of lecithin degradation on the pH dependent stability of halofantrine encapsulated fat nano-emulsions. *International Journal of Pharmaceutics*, 528(1–2), 524–535.
21. Amna. S. R. (2020). " Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Nanoemul Gel Minyak Atsiri Sereh Wangi (*Cymbopogon nardu* L.) Yang Berpotensi Sebagai Anti Jerawat.*skripsi*. Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Islam Indonesia.
22. Susanty dan Fairus, B.(2016) "Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Refluks Terhadap Kadar Fenolik Dari Ekstrak Tongkol Jagung (*Zea mays* L.)". Jurusan Teknik Kimia Fakultas Teknik. Universitas Muhammadiyah Jakarta.
23. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Farmakope Herbal Suplemen 1*. Jakarta: Kemenkes Republik Indonesia.
24. Nahak, G., & Sahu, R. K. (2011). Phytochemical evaluation and antioxidant activity of Piper cubeba and Piper nigrum. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(8), 153–157.
25. Octarika A.N.R, (2017). "Formulasi Sistem Nanoemulsi Meloxicam Menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) Sebagai Fase Minyak".*skripsi*. fakultas kedokteran dan ilmu kesehatan. Universitas Islam Negri Malang.
26. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.

27. Salim, N., Basri, M., Rahman, M. B. A., Abdullah, D. K., Basri, H., & Salleh, A. B. (2011). Phase behaviour, formation and characterization of palm-based esters nanoemulsion formulation containing ibuprofen. *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*, 2(4).
28. Syaputri, F.N., Patricia, V.M., 2019. Pengaruh Penambahan Emulgator Tween dan Span Terhadap Stabilitas Krim. *Journal of science, Technology and Entrepreneurship*, 1(2), 140-146.
29. Ambarwati, R., Rustiani, E. 2022. "Formulasi dan Evaluasi Nanopartikel Ekstrak Biji Alpukat (*Persea Americana* Mill) Dengan Polimer Plga. *Majalah Farmasetik*. 7(4) 2022, 305-313.
30. Ditjen POM. (1979). *Farmakope Indonseia, Edisi ke III*, Departemen Kesehatan Republik Indonesian, Jakarta.
31. Ansel, H.C. (2005). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi Keempat. Jakarta: Penerbit UI Press. Halaman 158, 387-389.
32. Maharini, Rismarika, & Yusnelti. (2020). Pengaruh konsentrasi PEG 400 sebagai kosurfaktan pada formulasi nanoemulsi minyak kepayang. *Chempublish Journal*, 5(1), 1–14.
33. Syamsuni, 2006.Pdf. (n.d.). Tambunan, S., & Sulaiman, T. N. S. (2018). Formulasi Gel Minyak Atsiri Sereh Dengan Basis HPMC dan Karbopol. *Majalah Farmaseutik*, 14(2), 87–95.
34. Rosanti, S.D., Puryanti, D., 2015. Pengaruh Temperatur Terhadap Ukuran Partikel Fe₃O₄ Dengan Template PEG-2000 Menggunakan Metode Kopresipitasi. *J. Ilmu Fis. Univ. Andalas* 7, 39–44.
35. Dzakwan, M. (2020). Formulasi Dan Karakterisasi Nanosuspensi Morin Dengan Metode Sonopresipitasi. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 3(2), 121–131.
36. Sudjono, T. A., Honniasih, M., & Pratimasari, Y. R. (2012). Pengaruh Konsentrasi Gelling Agent Carbomer 934 dan HPMC Pada Formulasi Gel Lendir Bekicot (*Achatina Fulica*) Terhadap Kecepatan Penyembuhan Luka Baka Pada Punggung Kelinci, *Journal. Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta*. 13(1), 6–11.
37. Budiman Haqqi, M. (2008). Uji stabilitas fisik dan aktivitas antioksidan sediaan krim. *Skripsi*. Depok: Universitas Indonesia.
38. Iswindari, D. (2014). Formulasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Krim Rice Bran Oil. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. UIN Syarif Hidayatullah. Jakarta.
39. Effendi, M. Syafwansyah dan Adawiyah, Rabuatul. 2014. "Penurunan Nilai Kekentalan Akibat Pengaruh Kenaikan Temperatur Pada Beberapa Merek Minyak Pelumas". *Jurnal INTEKNA*. No. 1, Tahun XIV, 1-101

40. Martin, Alfred . 2008. *Farmasi Fisik Jilid 2*. Jakarta: Universitas Indonesia : Press.

