

OPTIMASI FORMULA KRIM IBUROFEN DENGAN VARIASI TWEEN 80 DAN SPAN 80 SEBAGAI EMULGATOR

Optimization Of Ibuprofen Cream Formula With Variations Of Tween 80 And Span 80 As Emulgators

Ning Anisa Fadilah¹, Fauzi Rahman², Udrika Lailatul Qodri³

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy, Situbondo
nisaaf781@gmail.com

Abstract

Background: Ibuprofen is anti-inflammatory nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) from group derivative propionate acid which has activity antipyretic and analgesic. The Ibuprofen orally has side effect such as gastritis, dyspepsia, ulcers stomach or bleeding stomach. For to overcome this issue, it can used topical cream Because allow absorption drug directly to the areas in need, and reducing side effect systemic due to No pass channel digestion significantly. Objective: This study aims to optimizing the cream formula ibuprofen with variation emulatur Tween 80 and Span 80 as well known characteristics physicochemical optimum formula. Methods: Method optimization used is simplex lattice design by design expert. Optimization done with a variation comparison emulatur Tween 80 and Span 80 for find out the optimal formula. Optimum formula preparation evaluated includes spreadibility, adhesion, pH, viscosity, and uniformity all. Data were analyzed using independent sample t-test ($p < 0.05$). Results: Optimum formula own concentration Tween 80 is 8.5% and Span 80 is 1.5%. Spreadibility test show results of 7 ± 0.00 cm, while prediction from design expert of 6.89 cm. Result evaluation viscosity of 2800 ± 150.99 cps, while results prediction from design expert of 2716.31 cps so of that no significantly different. Conclusion: Based on results it, concluded that method simplex lattice design proven effective for determine the optimum formula. Method This can be used optimally For determine the prediction formula the highest viscosity appropriate.

Keywords : *Ibuprofen, emulsifier, Span 80, Tween 80, simplex lattice design.*

Ibuprofen merupakan Obat Antiinflamasi Nonsteroid (OAINS) dari golongan derivat asam propionat yang mempunyai aktivitas antipiretik dan analgesik. Penggunaan ibuprofen secara oral mempunyai efek samping berupa gastritis, dispepsia, tukak lambung atau perdarahan lambung. Untuk mengatasi hal tersebut dapat digunakan sediaan krim sebagai sediaan topikal karena memungkinkan penyerapan obat langsung ke area yang membutuhkan, dan mengurangi risiko efek samping sistemik karena obat tidak melewati saluran pencernaan secara signifikan. Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimasi formula krim ibuprofen dengan variasi emulgator Tween 80 dan Span 80 serta mengetahui karakteristik fisikokimia formula optimum. Metode: Metode optimasi yang digunakan adalah simplex lattice design pada design expert. Optimasi dilakukan dengan memvariasikan perbandingan emulgator Tween 80 dan Span 80 untuk mengetahui formula optimum. Sediaan formula optimum dievaluasi meliputi daya sebar, daya lekat, pH, viskositas, dan keseragaman kadar.

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan independent sample t-test ($p < 0,05$). Hasil: Formula optimum memiliki konsentrasi Tween 80 sebesar 8,5% dan Span 80 sebesar 1,5%. Hasil uji daya sebar menunjukkan hasil eksperimen sebesar $7 \pm 0,00$ cm, sedangkan prediksi dari design expert sebesar 6,89 cm. Hasil evaluasi viskositas sebesar $2800 \pm 150,99$ cps, sedangkan hasil prediksi dari design expert sebesar 2716,31 cps sehingga tidak berbeda secara signifikan. Kesimpulan: Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa metode simplex lattice design terbukti efektif untuk menentukan formula optimum. Metode ini dapat digunakan secara optimal untuk menentukan formula prediksi viskositas yang paling tepat.

Kata kunci: *Ibuprofen, emulgator, Span 80, Tween 80, simplex lattice design*

Corresponding Author; Ning Anisa Fadilah¹, Fauzi Rahman², Udrika Lailatul Qodri³

E-mail: nisaaf781@gmail.com



PENDAHULUAN

Prevalensi penggunaan obat antiinflamasi non steroid (OAINS) terus mengalami peningkatan pada tahun 2017 sebesar 53,7% (Sari dkk, 2018). Secara umum OAINS memiliki mekanisme kerja dengan blokade sintesa prostaglandin melalui hambatan *cyclooxygenase* (enzim COX-1 dan COX-2). Prostaglandin yang dihasilkan COX-1 berfungsi untuk melindungi saluran pencernaan dan merangsang agregasi platelet, sedangkan prostaglandin yang dihasilkan COX-2 berfungsi untuk proses demam, kanker, nyeri, dan peradangan atau inflamasi (Sukmawati dkk, 2018).

Inflamasi merupakan suatu bentuk respon tubuh ketika terjadi cedera ataupun infeksi. Proses ini ditandai dengan kemerahan, panas, pembengkakan, dan nyeri. Pengobatan antiinflamasi umumnya menggunakan obat-obatan yang dapat mengurangi inflamasi tersebut (Sukmawati dkk, 2018). Salah satu golongan obat yang digunakan adalah OAINS. OAINS efektif meredakan nyeri, demam, dan peradangan. Obat golongan OAINS diantaranya aspirin, asam mefenamat, meloxicam, dan ibuprofen (Sukmawati dkk, 2018).

Ibuprofen paling banyak digunakan secara oral pada bentuk sediaan tablet, kapsul, dan bentuk sediaan larutan, namun penggunaan secara oral mempunyai efek samping yang terjadi pada gastritis, dispepsia, nyeri epigastrium, tukak lambung atau pendarahan lambung. Alternatif bentuk sediaan yang dapat digunakan adalah topikal. Sediaan topikal yang mempunyai stabilitas fisik dan penetrasi kulit yang baik adalah salep, gel, dan krim (Fitrianingsih, 2022).

Krim adalah bentuk sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai (Rusmin,

2021). Krim lebih efektif karena bersifat tidak lengket, mudah dicuci, mudah terabsorpsi dengan penetrasi langsung ke dalam kulit sehingga cocok untuk kulit yang teriritasi atau sensitif, dan mampu melekat pada kulit dalam waktu yang cukup lama (Anwar, 2012). Krim terdiri dari dua tipe yaitu tipe minyak dalam air (m/a) dan air dalam minyak (a/m). Pemilihan zat pegemulsi harus disesuaikan dengan jenis dan sifat krim yang diinginkan (Sufyan dkk, 2019).

Emulgator adalah zat tambahan yang digunakan untuk menurunkan tegangan antarmuka minyak dan air dan mengelilingi tetesan terdispersi dengan membentuk lapisan yang kuat untuk memperoleh emulsi yang optimal dan mencegah koalesensi pemisahan fase terdispersi (Anwar, 2012). Emulgator yang sering digunakan adalah nonionik seperti Tween 80 dan Span 80. Keuntungan kedua emulgator ini mampu membentuk film atau lapisan disekeliling butir-butir tetesan terdispersi dan berfungsi untuk mencegah terjadinya koalesen dan terpisahnya cairan terdispersi (Anief, 2005). Oleh karena itu, pemilihan emulgator menjadi faktor utama dalam optimasi formula untuk mencapai sistem emulsi yang stabil dan memiliki karakteristik yang diinginkan.

Penelitian Dewi, (2007) menyatakan bahwa formula krim dengan emulgator Tween 80 pada konsentrasi 12% dan tanpa konsentrasi Span 80 (0%) dinyatakan stabil secara fisik. Formula yang memiliki respon baik dipilih sebagai formula optimum. Formula yang paling optimum adalah formula yang memiliki nilai *desirability* maksimum. Sedangkan, pada rentang penggunaan konsentrasi emulgator Tween 80 dan Span 80 pada konsentrasi 5% mendapatkan hasil krim yang stabil secara fisik (Pakhi dkk, 2009).

Optimasi merupakan penentuan untuk suatu formula yang optimal dengan menggunakan data hasil evaluasi dari sediaan krim yang dibuat. Pengumpulan data dan pemodelan membantu membuat model matematis atau simulasi dari masalah yang akan dioptimalkan (Wahyudi dkk, 2023). Optimasi dilakukan dengan data hasil dari pengujian parameter yang dipilih dari hasil variasi komposisi oleh *design expert* (Suryani dkk, 2017). *Design expert* adalah metode statistik yang digunakan untuk menentukan formula yang optimal dari suatu sediaan. *Design expert* memiliki tiga metode yaitu faktorial, *respon surface methodology* (RSM), dan *mixture design*. *Mixture design* adalah metode eksperimen yang digunakan untuk menghubungkan antara beberapa komponen dan proporsi relatifnya (Hidayat dkk, 2021). Salah satu metode yang digunakan untuk menentukan formula optimal adalah *simplex lattice design* (SLD) (Suryani dkk, 2017).

METODE PENELITIAN

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium teknologi formulasi dan laboratorium instrumen Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ibrahimy pada bulan November 2024-Juli 2025. Waktu Penelitian selama 9 bulan.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ibuprofen (Hubei Biocause Heilen Pharmaceutical, China), cera alba, vaselin putih, Tween 80, Span 80, propilen glikol, etanol 96% (p.a), aquadest.

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Mettler Toledo), batang pengaduk, gelas ukur, pipet tetes, beaker glass beberapa ml, *viskometer Brookfield*, spektrometri UV-Vis (Shimadzu® 1240), labu ukur, penggaris, cawan porselen, sendok tanduk, magnetic stirrer, sendok stainless, thermometer, penjepit kayu, kaca arloji, statif dan klem, *Software Design Expert trial 13*.

Metode

Prosedur Optimasi

Prosedur dalam melakukan optimasi menggunakan *software simplex lattice design trial 13*. Pertama membuka aplikasi *design expert* setelah itu, menekan *new design*. Setelah menekan *new design* kemudian menekan *mixture* untuk melakukan optimasi formula. Setelah itu, memasukkan dua komponen atau bahan yang akan dioptimasi yaitu Tween 80 dan Span 80, kemudian ditentukan konsentrasi minimum dan maksimum dari dua bahan tersebut.

Konsentrasi minimum Tween 80 dan Span 80 adalah 1% sedangkan, konsentrasi maksimum Tween 80 dan Span 80 sebesar 10%. Kedua, menekan *next* setelah menekan *next* kemudian menekan *next* lagi untuk melanjutkan penentuan parameter yang akan diuji di sini menggunakan dua parameter seperti daya sebar, dan viskositas serta tentukan satuan dari masing-masing respon. Kemudian menekan *finish* untuk melihat perbandingan setelah keluar perbandingan tersebut terdapat 5 *run* dengan jumlah konsentrasi yang berbeda. Setelah didapat lima *run* atau formulasi dari kombinasi dilanjutkan membuat sediaan krim ibuprofen dengan bahan emulgator dengan perbandingan yang diperoleh dari SLD. Sediaan krim dibuat dengan variasi konsentrasi emulgator, kemudian diuji karakteristik fisikokimianya, termasuk daya sebar dan viskositas.

Prosedur Verifikasi Formula Optimum

Hasil evaluasi dari uji daya sebar dan uji viskositas dari masing-masing run dimasukkan ke dalam aplikasi *design expert* untuk menentukan dan mengetahui formula optimum dari suatu sediaan krim ibuprofen. Pemilihan formula optimum ditentukan berdasarkan parameter uji, seperti uji daya sebar dan uji viskositas. Uji daya sebar dilakukan karena berkaitan dengan kemampuan sediaan krim untuk menyebar di permukaan kulit. Semakin besar daya sebar, maka semakin luas distribusi zat aktif, sehingga penyebarannya menjadi lebih baik (Wahyudi dkk, 2023). Viskositas merupakan salah satu respon optimasi yang penting dalam menentukan karakter emulsi yang berbasis krim. Viskositas menggambarkan besarnya tahanan suatu cairan terhadap aliran. Semakin besar tahanan aliran, maka semakin tinggi viskositasnya (Elcistia dan Zulkarnain, 2018). Setelah dimasukkan kemudian menekan daya sebar dan start analysis untuk melanjutkan penentuan formula optimum. Kemudian menekan fit summary, menekan ANOVA, menekan diagnostic dan menekan model graphs. Menekan viskositas dan start analysis untuk menentukan formula optimum. Menekan fit summary, menekan ANOVA, menekan diagnostics dan menekan model graphs. Setelah itu, menekan numerical untuk menentukan formula optimum setelah itu, ditentukan rentang nilai daya sebar sebesar 5-7 cm untuk mendapatkan formula yang optimum. Setelah itu, menentukan rentang nilai viskositas yang baik untuk formula optimum sebesar 2000-3173 cps. Setelah itu, akan mendapatkan suatu formula optimum dimana konsentrasi Tween 80 sebesar 8,5 sedangkan konsentrasi Span 80 sebesar 1,5 dan nilai daya sebar akan menghasilkan 6,8 cm sedangkan, nilai viskositas 2716 cps. Kemudian dibuat sediaan krim dengan konsentrasi Tween 80 sebesar 8,5 sedangkan, konsentrasi Span 80 sebesar 1,5 yang dihasilkan dari *design expert*. Setelah dibuat formula kemudian dilakukan uji daya sebar dan viskositas kembali. Hasil analisis dari SLD didapatkan nilai desirability 1,000 dan muncul 1 solution.

Pembuatan Sediaan Krim Ibuprofen

Pembuatan krim yang benar dan tepat yaitu dengan beberapa tahap. Pertama membuat fase air (Tween 80, dan propilen glikol) dimasukkan ke dalam beaker glass kemudian dileburkan pada sebagian aquadest panas hingga mencapai suhu 70°C. Kedua meleburkan fase minyak (cera alba, vaselin putih, dan Span 80) dimasukkan ke dalam cawan porselen yang berada di atas penangas air pada suhu 70°C (Dewi, 2017). Selain itu, memanaskan beaker glass di atas *magnetic stirrer* setelah panas dimasukkan fase minyak ke dalam *magnetic* yang sudah dipanaskan, setelah itu, ditambahkan fase air sedikit demi sedikit ke dalam fase minyak dengan menaikkan rpm sedikit demi sedikit

hingga 400 rpm, dan menambahkan ibuprofen sedikit demi sedikit aduk hingga terbentuk massa krim yang baik. Suhu pada sediaan ditunggu hingga 70°C dengan 400 rpm, setelah itu, diturunkan pada suhu ruang dengan rpm yang sama.

Evaluasi Sediaan Krim Ibuprofen

1. Uji Daya Sebar

Pengujian daya sebar dilakukan dengan menimbang krim sebanyak 0,5 gram kemudian diletakkan di atas plat kaca, dibiarkan selama 15 detik dan diberi beban 200 gram. Setelah itu, beban didiamkan selama 1 menit, lalu diukur dan dicatat diameter sebaranya (Wulandari dkk, 2017). Persyaratan daya sebar krim yang baik adalah 5-7 cm (Tari dan Indriani, 2023).

2. Uji Viskositas

Pengujian viskositas dilakukan menggunakan *viskometer brookfield* dengan kecepatan yang sesuai untuk mengetahui tingkat kekentalan dari sediaan. Metodenya dengan cara memasang spindle no.64 pada alat kemudian dicelupkan ke dalam sediaan sampai batas tertentu dan diatur kecepatan 10 rpm pada suhu (25°C) dan rotor dijalankan (Tari dan Indriani, 2023). Semakin tinggi viskositasnya maka sulit untuk mengalir dan semakin besar tahanannya (Barokah, 2014). Persyaratan viskositas untuk sediaan krim yang memenuhi standar SNI yaitu berkisar antara 2000-50.000 cps.

3. Uji Daya Lekat

Pengujian daya lekat dilakukan dengan cara menimbang krim sebanyak 0,5 gram diletakkan diantara dua kaca objek, kemudian ditutup dan diberi beban 200 gram selama 5 menit, setelah 5 menit beban diangkat dan dicatat waktunya hingga kedua objek tersebut terlepas. Persyaratan daya lekat yang baik yaitu >4 detik (Tungadi dkk, 2023).

4. pH

Pengujian pH dilakukan menggunakan kertas indikator pH dengan mencelupkan kertas indikator ke dalam sediaan krim, lalu membiarkannya selama beberapa detik. Setelah itu, kertas indikator pH yang telah dicelupkan disesuaikan dengan skala warna pada indikator, kemudian skala yang terbaca dicatat (Elcistia dan Zulkarnain, 2018). Sediaan topikal harus memiliki pH yang sesuai dengan pH normal kulit, yaitu berkisar 4,5 hingga 6,5. Jika pH sediaan terlalu asam, dapat menyebabkan iritasi pada kulit. Sebaliknya, jika pH sediaan terlalu basa dapat menyebabkan kulit menjadi kering (Tungadi dkk, 2023).

5. Uji Keseragaman Kandungan

5.1 Pembuatan Larutan Induk

Pembuatan larutan induk ibuprofen dilakukan dengan membuat konsentrasi 1000 ppm dengan cara menimbang 50 mg ibuprofen, kemudian

dilarutkan dalam labu ukur 50 ml dengan etanol 96% (p.a), setelah itu cukupkan sampai tanda batas dan dikocok sampai homogen (Dewi dkk, 2021).

5.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi

Dibuat larutan baku kerja dengan cara memipet larutan induk sebanyak 0,06; 0,08; 0,1; 0,12; 0,14; dan 0,16 ml. Masing-masing larutan dimasukkan dalam labu ukur 10 ml kemudian ditambahkan dengan etanol 96% (p.a) sampai tanda batas. Kocok sampai homogen sehingga diperoleh larutan konsentrasi 6, 8, 10, 12, 14, dan 16 ppm, diukur tiap konsentrasi. Pengukuran pada panjang gelombang maksimum ibuprofen dilakukan dengan cara *scanning* pada panjang gelombang maksimum 223 nm. Hasil absorbansi yang didapatkan dicatat, setelah itu dimasukkan dalam persamaan regresi linier (Dewi dkk, 2021). Persyaratan kadar zat aktif ibuprofen dalam sediaan krim tidak boleh kurang dari 80% dan tidak lebih dari 110% (Kemenkes RI, 2014).

5.3 Penentuan Kadar Ibuprofen Dalam Krim Formula Optimum

Penentuan kadar ibuprofen pada formula optimum dilakukan dengan cara menimbang formula optimum 50 mg kemudian dilarutkan dengan etanol 96% dalam labu ukur 50 ml. Setelah itu, disaring hasil filtratnya diambil 5 ml dan dilarutkan dalam labu ukur 10 ml. Diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum ibuprofen menggunakan spektrofotometri UV-Vis.

4.5.5 Analisis Data

4.5.5.1 Pendekatan Formula Optimum

Data yang diperoleh dari hasil pengujian daya sebar dan viskositas pada sediaan krim ibuprofen dapat dianalisa menggunakan aplikasi *design expert* dengan metode SLD. Metode SLD akan menunjukkan nilai optimum yang didapatkan (Salima dan Nurwaini, 2023).

4.5.5.2 Pendekatan Statistik

Analisis statistik untuk verifikasi menggunakan *independent sample t-test* dengan taraf kepercayaan 95% yang bertujuan untuk mengetahui apakah prediksi yang dihasilkan oleh *software design expert* menghasilkan data yang berbeda signifikan atau tidak terhadap krim hasil percobaan (Elcistia dan Zulkarnain, 2018).

PEMBAHASAN

Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan untuk mengetahui kemampuan penyebaran krim ibuprofen saat diaplikasikan pada kulit. Sediaan krim ibuprofen yang memiliki kemampuan menyebar dengan baik akan lebih mudah diaplikasikan pada kulit (Mutakilah, 2015). Sebagaimana pada tabel di bawah ini:

Run	Rata-rata Daya Sebar (cm)
Run 1	4,6 cm ± 0,76
Run 2	4,6 cm ± 0,28
Run 3	4,16 cm ± 1,60
Run 4	5,6 cm ± 1,15
Run 5	9,3 cm ± 0,57

Perbedaan hasil daya sebar sediaan krim setiap *run* terjadi karena variasi konsentrasi Tween 80 dan Span 80. Penggunaan emulgator nonionik seperti Tween 80 dan Span 80 dengan konsentrasi yang bervariasi dalam formula memberikan pengaruh yang berbeda terhadap daya sebar sediaan krim ibuprofen. Hasil ini menunjukkan bahwa hubungan antara konsentrasi emulgator dan daya sebar bersifat tidak linier. Emulgator seperti Span 80 memiliki nilai HLB rendah (4,3) yang bersifat lipofilik, sehingga lebih efektif dalam mengikat fase minyak dalam sistem emulsi. *Run* dengan konsentrasi Tween 80 yang rendah menghasilkan daya sebar yang rendah dibandingkan *run* lainnya. Hal ini disebabkan oleh fungsi Tween 80 sebagai emulgator yang membantu menstabilkan emulsi dan mengurangi tegangan permukaan antara fase minyak dan fase air. Konsentrasi Tween 80 yang terlalu rendah menyebabkan kemampuannya membentuk lapisan antarmuka menjadi kurang optimal, sehingga butiran minyak sulit menyebar dalam sediaan. Sedangkan, Tween 80 dalam konsentrasi tinggi dapat menurunkan viskositas pada sediaan krim karena sifat hidrofilik dapat menyebabkan konsistensi sediaan menjadi cair (Wibisana dkk, 2020). Pengujian daya sebar merupakan salah satu syarat penting dalam formulasi sediaan krim (Inayah dkk, 2017).

Uji Viskositas

Pengujian viskositas dilakukan dengan viscometer Brookfield dengan mengatur rpm 10 dan spindle 64. Uji viskositas dilakukan untuk mengetahui kekentalan krim yang akan mempengaruhi daya sebar ketika diaplikasikan. Viskositas merupakan salah satu faktor yang memiliki hubungan erat dengan stabilitas emulsi. Krim dengan viskositas yang baik memiliki konsentrasi yang tidak terlalu encer dan tidak terlalu kental (Tungadi dkk, 2023). Sebagaimana pada tabel di bawah ini:

Run	Rata-rata Viskositas (cPs)
Run 1	17580 cps ± 468,6

Run 2	680 cps± 544,4
Run 3	820 cps ± 192,8
Run 4	24960 cps ± 1140
Run 5	960 cps ± 0

Perbedaan viskositas ini dapat disebabkan oleh variasi emulgator setiap *run*. *Run* dengan konsentrasi Tween 80 dan Span 80 yang seimbang menghasilkan viskositas yang paling tinggi dibandingkan *run* lainnya. Hal ini disebabkan oleh konsentrasi keduanya yang sebanding sehingga membentuk molekul kompleks yang dapat meningkatkan. Emulgator berperan dalam membentuk konsistensi sediaan krim, sehingga memengaruhi karakteristik sediaan (Kurnia dkk, 2022). Selain itu, metode pencampuran juga memberikan pengaruh di mana penggunaan *magnetic stirrer* menyebabkan proses dispersi dan emulgasi berlangsung kurang optimal. Gaya aduk yang dihasilkan oleh *magnetic stirrer* relatif rendah sehingga sistem sediaan krim kurang stabil dan tidak merata. Viskositas yang terlalu tinggi dapat mempengaruhi kemudahan pengolesan sediaan, sedangkan viskositas yang terlalu rendah dapat mempengaruhi kestabilan dan kenyamanan penggunaan (Fachriani dkk, 2023).

Uji Daya Lekat

Uji daya lekat dilakukan untuk mengetahui berapa lama waktu yang dibutuhkan sediaan krim untuk melekat pada permukaan kulit ketika digunakan. Hubungan antara lama waktu kontak krim dengan kulit mempengaruhi tercapainya efek terapi yang diinginkan (Tungadi dkk, 2023). Sebagaimana pada tabel di bawah ini:

Run	Rata-rata Daya Lekat (detik)
Run 1	6,3 detik ± 7,50
Run 2	28 detik ± 9,64
Run 3	35,5 detik ± 30,43
Run 4	128 detik ± 61,98
Run 5	21,3 detik ± 6,42

Hasil pengujian daya lekat sediaan krim ibuprofen dengan variasi Tween 80 dan Span 80, sebagaimana ditunjukkan dalam tabel bahwa variasi kadar emulgator mempengaruhi perbedaan daya lekat sediaan krim. Daya lekat dipengaruhi oleh perbedaan konsentrasi emulgator dan tingkat homogenitas

sediaan krim. *Run* dengan konsentrasi Tween 80 dan Span 80 yang seimbang menghasilkan daya lekat yang paling tinggi dibandingkan *run* lainnya. Hal ini disebabkan oleh konsentrasi keduanya yang sebanding sehingga membentuk molekul kompleks yang dapat meningkatkan daya lekat. Namun, penggunaan konsentrasi Tween 80 dalam konsentrasi tinggi tidak selalu menghasilkan daya lekat tinggi, karena konsentrasi Tween 80 tinggi justru menghasilkan daya lekat rendah, dan konsentrasi Span 80 tinggi menunjukkan daya lekat cukup tinggi.

Hasil pengujian menunjukkan bahwa pengaruh emulgator terhadap daya lekat bersifat tidak linier. Tween 80 memiliki nilai HLB tinggi (15) dan bersifat hidrofilik, sedangkan Span 80 memiliki nilai HLB rendah (4,3) dan bersifat lipofilik. Kombinasi keduanya menghasilkan nilai HLB campuran tertentu yang memengaruhi karakter emulsi dan daya lekat sediaan. Semakin stabil dan seragam struktur emulsi yang terbentuk, maka semakin kuat daya lekat krim terhadap kulit. Oleh karena itu, keseimbangan komposisi emulgator serta interaksi keduanya dalam system emulsi menjadi faktor penting dalam menentukan daya lekat sediaan krim (Wikantyasning dan Indianie, 2021). Daya lekat krim dianggap baik apabila waktu yang dibutuhkan yaitu >4 detik (Tungadi dkk, 2023). Jika hasil uji daya lekat tidak memenuhi rentang persyaratan yang ditentukan maka, hal ini dapat mempengaruhi pelepasan zat aktif ketika diaplikasikan pada kulit (Tari dan Indriani, 2023).

Uji pH

Pengujian pH dilakukan karena berkaitan dengan efektivitas zat aktif, stabilitas zat aktif dan derajat keasaman atau kebasaan suatu zat ketika digunakan. Uji pH bertujuan untuk melihat tingkat keasaman dan kebasaan dari suatu sediaan krim. Hasil uji pH pada sediaan krim ibuprofen setiap formulasi menunjukkan hasil yang sama sebagaimana pada tabel di bawah ini:

Run	Rata-rata pH
Run 1	5 ± 0
Run 2	5 ± 0
Run 3	5 ± 0
Run 4	5 ± 0
Run 5	5 ± 0

Hasil pengujian menunjukkan bahwa pH sediaan krim ibuprofen memiliki hasil yang sama yaitu pH 5. Nilai pH yang dihasilkan pada semua run menyatakan bahwa perbedaan rasio antara Tween 80 dan Span 80 tidak mempengaruhi nilai pH pada sediaan krim. Penggunaan emulgator nonionik

Span 80 dan Tween 80 menghasilkan pH yang stabil dalam kondisi asam dan basa sehingga tidak akan mempengaruhi pH sediaan krim (Nugraheni dkk, 2020). Kedua emulgator ini bekerja sebagai agen emulsifikasi yang membantu menyatukan antara fase minyak dan fase air agar tetap stabil. Oleh karena itu, pemilihan dan penggunaan konsentrasi emulgator Tween 80 dan Span 80 menjadi faktor penting dalam proses optimasi formula untuk menghasilkan sediaan krim yang stabil, efektif, dan memenuhi standar mutu.

Sediaan topikal yang baik memiliki nilai pH 4,5-6,5 yang termasuk rentang nilai pH pada kulit, sehingga tidak akan menimbulkan iritasi (Sandhi dkk, 2022). Sediaan krim dengan pH yang terlalu asam atau terlalu basa dapat menyebabkan kulit menjadi kering. Selain itu, ketidakseimbangan pH juga berpotensi menyebabkan iritasi akibat kerusakan pada lapisan stratum korneum (BSN, 2007).

Uji Keseragaman Kandungan

Penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen dilakukan dengan metode spektrofotometri UV-Vis. Spektrofotometri UV-Vis adalah metode yang sering digunakan dalam analisis kuantitatif untuk menentukan konsentrasi senyawa berdasarkan hubungan linear antara absorbansi dan konsentrasi. Metode ini berdasarkan prinsip hukum lambert-beer menyatakan bahwa absorbansi suatu larutan sebanding dengan konsentrasi zat. Hasil pengukuran absorbansi dari larutan baku kerja ibuprofen pada berbagai konsentrasi menunjukkan hubungan linear yang baik. Absorbansi semakin naik dengan bertambahnya konsentrasi, yaitu dari 0,365 pada konsentrasi 6 ppm hingga 0,929 pada konsentrasi 16 ppm. Data tersebut diperoleh dari persamaan regresi linear $Y = 0,056x + 0,031$ dengan koefisien (r^2) sebesar 0,999. Nilai r^2 yang mendekati 1 menunjukkan bahwa variasi nilai absorbansi dapat dijelaskan oleh perubahan konsentrasi, sehingga dapat membuktikan bahwa metode spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 223 nm memiliki linearitas yang sangat baik dalam rentang konsentrasi tersebut.

Linearitas sangat penting karena menjadi dasar untuk validitas metode dalam analisis kuantitatif. Kurva kalibrasi yang diperoleh dapat digunakan sebagai acuan untuk menentukan kadar ibuprofen dalam sampel uji dengan memasukkan nilai absorbansi ke dalam persamaan regresi. Dengan demikian, kurva kalibrasi berguna untuk penetapan kadar zat aktif dalam sediaan krim ibuprofen. Persyaratan kadar zat aktif ibuprofen dalam sediaan tidak boleh kurang dari 80% dan tidak boleh lebih dari 110% (Kemenkes RI, 2014).

Hasil perhitungan % recovery terhadap kadar ibuprofen menunjukkan nilai sebesar 84,23%, 83,87%, dan 83,16%. Persentase recovery tersebut menunjukkan bahwa jumlah zat aktif yang berhasil diperoleh kembali setelah proses

ekstraksi. Proses ekstraksi pada uji penetapan kadar sediaan krim bertujuan untuk memisahkan zat aktif dari sediaan krim, sehingga dapat dilakukan analisis kuantitatif untuk menentukan kadar zat aktif yang terkandung. Kadar zat aktif ibuprofen dalam sediaan harus berada dalam rentang 80% hingga 110% (Kemenkes RI, 2014). Oleh karena itu, hasil yang diperoleh masih sesuai dengan standar yang ditetapkan. Hal ini menunjukkan bahwa metode yang digunakan cukup akurat dalam penentuan kadar ibuprofen dalam sediaan.

Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum pada sediaan krim ibuprofen dengan menggunakan *design expert* pada *SLD*. Optimasi yang digunakan adalah numerical, karena hanya terdapat dua komponen yang dioptimalkan. Nilai tujuan ditetapkan untuk setiap respon yang signifikan, yaitu daya sebar dan viskositas. Hasil uji karakteristik fisikokimia terhadap respon tersebut kemudian dianalisis menggunakan *design expert*. Penetapan kriteria yang diinginkan dilakukan untuk setiap respon dari formula dan kriteria tersebut dapat berupa nilai dalam rentang tertentu (*in range*). Sebagaimana pada tabel dibawah ini:

Respon	Target	Range Nilai
Daya Sebar	In range	5-7 cm (Tari dan Indriani, 2023)
Viskositas	In range	2000-3173 cps (Fransiska dkk, 2021)

Optimasi dilakukan dengan menetapkan batasan pada kriteria respon yang dikehendaki, menggunakan rentang nilai yang memungkinkan untuk dicapai (Ramadhani dkk, 2017). *Goal* respon daya sebar dipilih dalam bentuk *in range*, dengan nilai rentang 5-7 cm yang merupakan rentang daya sebar pada sediaan topikal. Daya sebar krim dapat menentukan absorpsi pada tempat pemakaian, semakin baik daya sebar maka semakin banyak krim yang diabsorpsi (Tari dan Indriani, 2023).

Goal respon viskositas dipilih dalam bentuk *in range*, dengan nilai rentang 2000-3173 cps dikarenakan pada *range* tersebut masih masuk ke dalam kriteria viskositas sediaan krim (Fransiska dkk, 2021). Nilai viskositas yang semakin tinggi menunjukkan semakin kentalnya suatu sediaan. Krim dengan viskositas yang baik memiliki konsentrasi yang tidak terlalu encer dan tidak terlalu kental (Tungadi dkk, 2023). Sebagaimana pada tabel di bawah ini:

Tween 80	Span 80	Daya Sebar (cm)	Viskositas (cps)	Nilai <i>Desirability</i>
8,5%	1,5%	6,89	2716.31	1,000

Hasil nilai *desirability* yang diperoleh dari proses optimasi adalah 1,000. Nilai *desirability* menunjukkan kemampuan program dalam menghasilkan

sediaan yang sesuai dengan kriteria yang diinginkan secara optimal. Formula sediaan krim yang paling optimal ditentukan dari nilai *desirability* yang mendekati angka 1,0 (Wahyudi dkk, 2023). Hasil optimasi dari formula sediaan ini menghasilkan konsentrasi Tween 80 sebesar 8,5% sedangkan konsentrasi Span 80 sebesar 1,5% sebagai formula optimum. Formula optimum diprediksi memiliki nilai daya sebar 6,89 cm sedangkan viskositas 2716.31 cps.

Verifikasi Formula Optimum

Verifikasi formula optimum pada sediaan krim dilakukan pada parameter daya sebar dan viskositas. Proses verifikasi dilakukan dengan memformulasikan kembali formula optimal yang diperoleh dari *design expert* sebanyak tiga kali replikasi. Setelah itu, hasil respon prediksi *design expert* dibandingkan dengan hasil pengujian eksperimental. Sebagaimana pada tabel di bawah ini:

Nama Bahan	Replikasi			Rata-rata ±SD	Nilai Prediksi
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3		
Daya Sebar	7	7	7	7±0.00 cm	6,89 cm
Viskositas	2940 cps	2820 cps	2640	2800±150,99 cps	2761.31 cps

Setelah itu, dilakukan analisis statistik *independent sample t-test* antara respon prediksi *design expert* dan hasil eksperimental. Nilai signifikansi yang diperoleh <0,05 menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada daya sebar dan >0,05 menunjukkan tidak berbeda signifikan pada viskositas. Sebagaimana pada tabel dibawah ini:

Respon	Hasil DoE	Hasil Eksperimental	Sig (2-tailed)	Interpretasi
Daya Sebar	6,89 cm	7±0.00 cm	<,001	Berbeda Signifikan
Viskositas	2761.31	2800±150,99 cps	0,678	Tidak Berbeda Signifikan

Hasil analisis *independent sample t-test* menunjukkan hasil dari evaluasi sediaan dengan tiga replikasi yang diperoleh berbeda signifikan dan tidak berbeda signifikan. Perbedaan signifikan terdapat pada evaluasi daya sebar dapat dilihat dari nilai signifikansi yang kurang dari 0,05 yang menunjukkan bahwa variasi dalam formulasi secara nyata mempengaruhi daya sebar. Hasil eksperimen menunjukkan rata-rata dari daya sebar dari tiga replikasi adalah 7±0.00 cm, sedangkan hasil prediksi dari *design expert* adalah 6,89 cm.

Hasil prediksi *design expert* menunjukkan pada nilai daya sebar sebesar 6,89 cm, sedangkan hasil eksperimental menunjukkan daya sebar sebesar $7 \pm 0,00$ cm. Hasil uji statistik *independent sample t-test* menunjukkan bahwa nilai signifikansi sebesar $< 0,001$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara hasil prediksi *design expert* dan eksperimental dikarenakan kurang dari 0,05. Perbedaan yang terjadi masih berada dalam rentang daya sebar yang sesuai untuk sediaan topikal (Wulandari dkk, 2017). Perbedaan yang signifikan ini dapat disebabkan oleh kestabilan krim dan proses pencampuran pembuatan sediaan krim seperti homogenisasi.

Hasil prediksi *design expert* pada viskositas menunjukkan nilai sebesar 2761.31 cps, sedangkan hasil eksperimental sebesar $2800 \pm 150,99$ cps. Nilai signifikansi sebesar 0,678 dari uji *independent sample t-test* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara hasil prediksi *design expert* dan eksperimental dikarenakan lebih dari 0,05 sehingga hasil formula optimum yang diuji sesuai dengan hasil prediksi dari metode *simplex lattice design*. Hasil viskositas yang sama secara statistik menunjukkan bahwa metode optimasi yang digunakan mampu menghasilkan prediksi yang akurat dan sesuai dengan hasil eksperimental. Kestabilan viskositas ini mampu menjadi indikator bahwa sistem krim yang terbentuk memiliki kestabilan fisik yang baik.

Penelitian ini memiliki keterbatasan pada pengujian pH yang dilakukan menggunakan kertas indikator pH, oleh karena itu, disarankan untuk menggunakan pH meter semi solid. Selain itu, proses pencampuran sediaan krim ibuprofen menggunakan *magnetic stirrer*, oleh karena itu disarankan untuk menggunakan alat homogenizer.

KESIMPULAN

Tween 80 dalam konsentrasi tinggi dapat menurunkan viskositas pada sediaan krim karena sifat hidrofilik dapat menyebabkan konsistensi sediaan menjadi cair namun, semakin rendah konsentrasi Tween 80 dapat menurunkan daya sebar. Selain itu, konsentrasi Span 80 yang tinggi dapat menurunkan daya sebar karena sifat lipofilik dapat menyebabkan sediaan menjadi padat namun, semakin rendah Span 80 dapat menurunkan viskositas. Formula optimum dan eksperimental menunjukkan perbedaan signifikan pada nilai daya sebar, dan tidak berbeda signifikan pada nilai viskositas.

DAFTAR PUSTAKA

Anief, Moh. 2005. *Ilmu Meracik Obat*. Gadjah Mada University Press: Yogyakarta

- Anwar, E. 2012. *Eksipien Dalam Sediaan Farmasi Karakterisasi dan Aplikasi*. Edisi I, Dian Rakyat. Jakarta.
- Badan Standarisasi Nasional (BSN). Standar Nasional Indonesia. 2007. *Sediaan Tabir Surya*. Jakarta
- Barokah, R. 2014. *Variasi Harga HLB Emulgator Berdasarkan Perbandingan Tween 80 dan Span 80 Terhadap Sifat Fisik dan Kimia Krim Ekstrak Etanol Curcuma Mangga Val Sebagai Sunscreen*. Surakarta: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret.
- Dewi, A.Q., Aisy, R.N., Djahrah, M.S., Jakriyana, A.H., Muharam, R., Nuraeni, R. 2021. *Laporan Praktikum Kimia Farmasi Analitik II Analisis Kuantitatif Ibuprofen Menggunakan Metode Spektrofotometer UV-Vis*. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan. Tasikmalaya
- Dewi, R.E. 2017. *Formulasi dan Uji Mutu Fisik Krim Natrium Diklofenak dengan Variasi Basis Tween 80 dan Span 80*. Skripsi. Surakarta. Universitas Setia Budi.
- Elcistia, R dan Zulkarnain, K.A. 2018. Optimasi Formula Sediaan Krim O/W Kombinasi Oksibenzon dan Titanium Dioksida Serta Uji Aktivitas Tabir Suryanya Secara In Vivo. *Majalah Farmasetik*. Volume 14, Nomor 2:63-78
- Fachriani, A.R., Safitri, A.G., Chasanah, U., Mayangsari, D.F. 2023. Pengaruh Waktu Pengadukan Terhadap Karakteristik Fisik Nanostructured Lipid Carriers Menggunakan Metode High Shear Homogenization. *Majalah Farmasetika*. Volume 8. Nomor 1.
- Fitrianingsih, S., Widodo, P.G., Marliana, D. 2022. Variasi Surfaktan Tween dan Kosurfaktan Propilen Glikol pada Formulasi Mikroemulsi Topikal Terhadap Penetrasi Ibuprofen. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*. Volume 12, Nomor 2:122-134. <https://doi.org/10.33751/jf.v12i2.5785>
- Fransiska, D., Darmawan, M., Sinurat, E., Sedayu, B.B. 2021. Karakteristik Lotion Tipe Minyak dalam Air (O/W) Dicampur dengan Kappa/lota Carragenan. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science* 715
- Hidayat, R.I., Zuhrotun, A., Sopyan, I. 2021. Design-expert Software Sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27842>.
- Inayah., Suwarni., Bagiana, K. 2017. Optimasi Tween 80 Dan Span 80 Dalam Sediaan Krim Ekstrak Daun Iler (*Coleus atropurpureus* (L) Benth) Dan Aktivitas Antibakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. *Media Farmasi Indonesia*. Volume 10, Nomor 2
- Kemenkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia* Edisi Kelima. Jakarta. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kurnia, W.E., Riska, B., Permatasari, I.A. 2022. Formulasi Sediaan Krim dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap

- Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan Variasi Konsentrasi Tween 80 dan Span 80. Duta Pharma Journal. Volume 3. Nomor 1
- Mutakilah, T. 2015. Formulasi Lotion Repelan Minyak Atsiri Bunga Mawar (*Rosa damascena* Mill) Dengan Kombinasi Setil Alkohol-Asam Stearat Terhadap Sifat Fisik Dan Uji Aktivitasnya. *Skripsi*. Surakarta: Universitas muhammadiyah Surakarta
- Nugraheni, K.C., Ikasari, D.E., Kusmita, L. 2020. Optimasi Basis Krim Ekstrak Etanol Daun Kawisata (*Limonia acidissima* L.) Sebagai Antibakteri *Staphylococcus aureus*. *Media Farmasi Indonesia*. Volume 11. Nomor 1.
- Pakhi, E., Sartini., Tayeb, R., Maisarah, N.L. 2009. Formulasi dan Evaluasi Kestabilan Fisik Krim Antioksidan Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma cacao* L.). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 13, 1-6
- Ramadhani R, A., Riyadi DHS., Triwibowo B., Kusumaningtyas RD. 2017. Review Pemanfaatan *Design Expert* untuk Optimasi Komposisi Minyak Nabati Sebagai Bahan Baku Sintesis Biodiesel. *J Tek Kim dan Lingkungan*.
- Rusmin. 2021. Formulasi dan Uji Stabilitas Sediaan Krim Ekstrak Rimpang Iris (*Iris pallida* Lamk) Menggunakan Emulgator Anionik dan Nonionik. *Jurnal Kesehatan Yamasi*. Makassar
- Salima, T dan Nurwaini, S. 2023. Optimasi Komposisi Emulgator Tween 80 Terhadap Stabilitas Fisik dan Uji Aktivitas Antibakteri Emulgel Minyak Atsiri Rosemari (*Rosmarinus officinalis*) Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Usadha: Journal of Pharmacy*. Volume 2, Nomor 2.
- Sandhi, B. G. F., dan Cahyani, M, I. 2022. Optimasi Span 80 Dan Tween 80 Dalam Krim Alas Bedak Dibenzalaseton Sebagai Tabir Surya. *Pharmacy Medical Journal*. Volume 5, Nomor 1
- Sari, P.W., Harahap, H.D, Saleh, I.M. 2018. Prevalensi Penggunaan Obat Anti-Inflamasi non-Steroid (OAINS) Pereda Dismenore di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, Th. 50, Nomor 3.
- Sufyan, A.M., Rahayu, F.R., Rahmawati, S.R., Furkon, H.S., Aprianti, S., Dwi, N.S., Hakim, A.S. 2019. *Laporan Praktikum Teknologi Sediaan Liquida dan Semisolid*. Universitas Muhammadiyah Ciamis
- Sukmawati, A.P., kusnadi., Barlian, A.A. 2018. Gambaran Penggunaan Obat Golongan Kortikosteroid dan NSAID Sebagai Antiinflamasi Di Apotek Ahza Farma Brebes Periode Maret-Mei.
- Suryani., Nafisah, A., Mana'an, S. 2017. Optimasi Formula Gel Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Bligo (*Benincasa hirsida*) dengan Metode *Simplex Lattice Design* (SLD). *Jurnal Farmasi Galenika*. Volume 3. Nomor 2: 150-156

- Tari, M dan Indriani, O. 2023. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Krim Ekstrak Sembung Rambut (*Mikania micrantha Kunth*). *Jurnal Ilmiah Multi Science Kesehatan*. Volume 15, Nomor 1:192-211
- Tungadi, R. 2020. *Teknologi Nano Sediaan Liquida dan Semisolida*. Jakarta
- Wahyudi, P.D.M., Astari, E.N., Adnyani, M.R.N., Ayu, D. 2023. Optimasi Komposisi Span 60 dan Tween 80 Dalam Sediaan Body Cream Ekstrak Umbi Bit Menggunakan Metode Simplex Lattice Design. *Jurnal Farmasetis*. Volume 12, Nomor 4
- Wibisana, A., Iswadi, D., Haisah, I., Fathia, N. 2020. Pengaruh Penambahan Emulgator Terhadap Stabilitas Emulsi Santan. *Jurnal Ilmiah Teknik Kimia*. Volume 4, Nomor 1: 32-38
- Wikantyasning, R.E., Indianie, N. 2021. Optimasi Tween 80 dan Span 80 sebagai Emulgator dalam Formula Krim Tabir Surya Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana M.*) dan Nanopartikel Seng Oksida dengan Metode *Simplex Lattice Design*. *CERATA Jurnal Ilmu Farmasi*. Volume 12. Nomor 1.
- Wulandari, A. D., Mahardika, P. Wardani, S. 2017. Optimasi Formula Krim Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera Lamk*) dengan Emulgator Span 80 dan Tween 80. *Media Farmasi Indonesia*. Volume 17. Nomor 1.