

Pengaruh pH Terhadap Stabilitas Alpha Arbutin dalam Gel Niosom

Effect of pH on Alpha Arbutin Stability in Niosomal Gel

Dea Pertiwi*, Rise Desnita, Sri Luliana

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

Corresponding author: Dea Pertiwi: Email: prtwd.14@gmail.com

Submitted: 10-09-2019

Revised: 06-11-2019

Accepted: 11-11-2019

ABSTRAK

Alpha arbutin merupakan salah satu agen pencerah kulit yang terdegradasi dalam sediaan larutan pada pH kurang dari 3,0 dan pH lebih dari 6,5. Sistem penghantaran niosom dapat meningkatkan stabilitas alpha arbutin dalam sediaan gel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pH terhadap stabilitas gel niosom alpha arbutin. Uji stabilitas dilakukan menggunakan formulasi gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin yang dibuat dalam pH sediaan 6, 7 dan 8 selama 28 hari. Pengukuran kadar alpha arbutin menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hasil penelitian menunjukkan waktu kadaluarsa gel alpha arbutin dengan sistem niosom lebih lama dibandingkan tanpa sistem niosom pada setiap pH. Sediaan gel niosom alpha arbutin dan gel alpha arbutin pada pH 7 memiliki kestabilan lebih baik daripada sediaan gel pH 6 dan 8. Gel niosom alpha arbutin dan gel alpha arbutin pada pH 7 tidak mengalami perubahan organoleptis selama penyimpanan 28 hari. Hasil uji analisis *Independent-Sampel T Test* dengan nilai $p < 0,05$ menunjukkan pada pH 7 berbeda signifikan antara formula gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin. Waktu kadaluarsa sediaan gel alpha arbutin pH 7 dengan sistem niosom dan tanpa sistem niosom masing-masing selama 24 hari dan 14 hari. Kesimpulannya adalah sistem niosom dapat meningkatkan stabilitas alpha arbutin pada rentang pH yang diteliti.

Kata kunci: alpha arbutin; gel; niosom; stabilitas

ABSTRACT

Alpha arbutin is one of the skin lightening agent that is degraded in solution preparations at pH less than 3.0 and pH more than 6.5. The niosome delivery system can improve the stability of alpha arbutin in gel preparations. This study aims to determine the effect of pH on the stability of alpha arbutin niosome gel. The stability test was carried out using alpha arbutin gel formulation and alpha arbutin niosome gel prepared at pH 6, 7 and 8 for 28 days. Measurement of alpha arbutin levels using a UV-Vis spectrophotometer. The results showed the expiration time of alpha arbutin gel with niosome system was longer than without niosome system at every pH. Alpha arbutin niosome gel and alpha arbutin gel at pH 7 had better stability than pH 6 and 8 gel preparations. Alpha arbutin niosome gel and alpha arbutin gel at pH 7 did not occur organoleptic changes during storage for 28 days. The results of the Independent-Sample T test analysis with a p value < 0.05 indicates that pH 7 was significantly different between the formula of alpha arbutin gel and alpha arbutin niosome gel. The expiration time of the alpha arbutin gel preparation was pH 7 with the niosome system for 24 days and without the niosome system for 14 days. Overall, the niosome system can increase alpha arbutin stability in the pH range studied.

Keywords: alpha arbutin; gel; niosome; stability

PENDAHULUAN

Stabilitas sediaan farmasi merupakan hal yang penting dalam penentuan kriteria aman atau tidaknya suatu sediaan untuk dapat dikonsumsi dan agar dapat disimpan dalam waktu tertentu. Stabilitas sediaan dapat diketahui dari ada tidaknya penurunan kadar zat aktif selama penyimpanan

(Shargel *et al.*, 2012). Ketidakstabilan sediaan dapat mengakibatkan terjadinya penurunan sampai dengan hilangnya khasiat sediaan, sediaan dapat berubah menjadi toksik atau terjadinya perubahan penampilan sediaan (warna, bau, rasa, konsistensi dan lain-lain) yang akibatnya merugikan bagi pemakai (Deviarny dkk., 2012).

Tabel I. Formulasi Optimum Niosom Alpha Arbutin (Desnita dkk., 2017)

Bahan	Formula
Arbutin (mg/mL)	10
Span 60 (μ mol)	100
Kolesterol (μ mol)	20
Kloroform (mL)	10
Aquabidest (mL)	10

Alpha arbutin merupakan penghambat pembentukan melanin dan digunakan dalam beberapa produk pencerah kulit (Leelapornpisid *et al.*, 2010). Alpha arbutin stabil pada rentang pH 3,5-6,5 (Degen, 2016). Alpha arbutin memiliki masalah pada stabilitas pH yaitu terjadi penurunan persentase stabilitas larutan alpha arbutin antara pH 5 dan pH 7 sebesar 21% dan antara pH 5 dan pH 9 sebesar 77% selama 21 jam (Couteau *et al.*, 2000)

Niosom mempunyai struktur *bilayer* yang dapat menjerat senyawa hidrofilik, lipofilik, dan amfifilik. Sistem penghantaran niosom digunakan sebagai peningkat stabilitas sediaan (Madhav & Saini, 2011). Niosom masih berbentuk suspensi (sediaan cair) sehingga diformulasikan dalam sediaan gel agar memberikan kontak yang lama pada kulit, mudah dicuci dan kemampuan penyebarannya yang baik pada kulit (Desnita dkk., 2017).

Oleh karena itu, dalam penelitian ini ingin mengetahui pengaruh pH terhadap stabilitas antara gel niosom span 60 alpha arbutin dan gel alpha arbutin tanpa sistem niosom.

METODOLOGI

Alat

Alat yang digunakan adalah alat-alat gelas (Pyrex® Iwaki), labu evaporator 500mL (Pyrex® Iwaki), rotavapor (Buchi R-100), timbangan analitik (Ohaus), pH meter (Hanna), spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu UV-2450), mikropipet (Dragonlab) 10-100 μ L, *magnetic stirrer* (As One Rexim RSH 1-DR), vortex (Thermolyne Model M37610-33), batang pengaduk dan pot gel.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah alpha arbutin (Sigma aldrich), sorbitan monostearat (Span 60) (Sigma aldrich), kolesterol (Sigma aldrich), kloroform p.a

(Merck), viskolam MAC 10, DMDM hidantoin (Sharon), trietanolamin (TEA) (Clorogreen) dan aquabidest (Merck).

Jalannya Penelitian

Pembuatan Niosom Alpha Arbutin

Pembuatan niosom menggunakan formulasi optimum niosom alpha arbutin pada penelitian sebelumnya pada Tabel I (Desnita dkk., 2017). Niosom dibuat menggunakan metode hidrasi lapis tipis. Span 60 dan kolesterol dicampur dan dilarutkan dengan kloroform 10 ml dalam labu alas bulat 50 ml. Campuran tersebut selanjutnya dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* pada kondisi vakum dengan suhu $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan 150 rpm selama 10 menit sehingga terbentuk lapis tipis pada dinding labu. Kemudian labu tersebut dimasukkan ke dalam desikator dan dibiarkan selama 24 jam. Lapis tipis yang terbentuk kemudian dihidrasi dengan larutan alpha arbutin 10 ml pada suhu $60\pm 2^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan rotavapor 150 rpm sampai lapisan film terhidrasi hingga berbentuk suspensi niosom. Ukuran partikel niosom dikecilkan dengan magnetik stirer selama 1 jam dengan kecepatan 1000 rpm.

Pembuatan Sediaan Gel Alpha Arbutin

Pada penelitian ini, sediaan gel dibuat dalam dua formula yaitu formula sediaan gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin (Tabel II, III dan IV). Tiap masing-masing formula dibagi menjadi tiga formula yang memiliki pH sediaan yang berbeda (pH 6, pH 7 dan pH 8). Basis gel dibuat dengan viskolam MAC 10 ditambahkan TEA dan diaduk hingga membentuk massa gel. Pembuatan gel niosom alpha arbutin dibuat dengan memasukkan niosom alpha arbutin dan DMDM hidantoin ke dalam basis gel sambil diaduk perlahan. Pembuatan gel alpha arbutin dibuat dengan melarutkan alpha arbutin dengan aquabidest sambil diaduk hingga homogen, kemudian

Tabel II. Formula Sediaan Gel pada pH 6

Bahan	Formula		Fungsi
	GNAA	GAA	
Niosom alpha arbutin (%)	1	-	Zat Aktif
Alpha arbutin (%)	-	1	Zat Aktif
DMDM hidantoin (%)	0,6	0,6	Pengawet
Viskolam MAC 10 (%)	8,1	8,1	Basis Gel
Trietanolamin (µL)	42	41	Agen pembasa
Aquabidest (g)	ad 10	ad 10	Pelarut

Keterangan: GAA :gel alpha arbutin tanpa sistem niosom; GNAA : gel alpha arbutin dengan sistem niosom

Tabel III. Formula Sediaan Gel pada pH 7

Bahan	Formula		Fungsi
	GNAA	GAA	
Niosom alpha arbutin(%)	1	-	Zat Aktif
Alpha arbutin (%)	-	1	Zat Aktif
DMDM hidantoin (%)	0,6	0,6	Pengawet
Viskolam MAC 10 (%)	8	8	Basis Gel
Trietanolamin	88	87	Agen pembasa
Aquabidest (g)	ad 10	ad 10	Pelarut

Keterangan: GAA :gel alpha arbutin tanpa sistem niosom; GNAA : gel alpha arbutin dengan sistem niosom

Tabel IV. Formula Sediaan Gel pada pH 8

Bahan	Formula		Fungsi
	GNAA	GAA	
Niosom alpha arbutin(%)	1	-	Zat Aktif
Alpha arbutin (%)	-	1	Zat Aktif
DMDM hidantoin (g)	0,6	0,6	Pengawet
Viskolam MAC 10 (%)	8	8	Basis Gel
Trietanolamin	124	123	Agen pembasa
Aquabidest (g)	ad 10	ad 10	Pelarut

Keterangan: GAA :gel alpha arbutin tanpa sistem niosom; GNAA : gel alpha arbutin dengan sistem niosom

ditambahkan kedalam basis gel dan ditambahkan DMDM hidantoin.

Uji Stabilitas

Uji stabilitas dilakukan terhadap sediaan gel alpha arbutin dengan sistem niosom dan gel alpha arbutin tanpa sistem niosom selama 28 hari penyimpanan pada titik hari ke-0, 1, 3, 7, 14, 21 dan 28 pada suhu kamar (25°C±2°C). Uji stabilitas yang dilakukan adalah pengamatan organoleptis, perubahan pH dan penetapan kadar alpha

arbutin dalam setiap formulasi untuk dihitung nilai waktu kadaluarsa (t_{90}).

Uji organoleptik dilakukan dengan melihat secara langsung warna, bau, dan diamati konsistensi. pH sediaan diukur menggunakan pH meter yang sudah dikalibrasi. Penentuan kadar alpha arbutin pada gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin dengan cara ditimbang 100 mg gel dilarutkan dalam labu ukur 10 mL. Kemudian diambil dari larutan tadi sebanyak 2 mL dilarutkan kembali pada labu ukur 5 mL.

Larutan tersebut diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 282 nm dan kadar dihitung menggunakan persamaan kurva baku.

Penentuan Kinetika Degradasi

Penentuan orde reaksi dilakukan dengan cara konsentrasi masing-masing sediaan dihitung kemudian dibuat regresi linear berdasarkan masing-masing orde. Nilai konstanta laju reaksi (k) dimasukkan dalam rumus waktu kadaluarsa (t_{90}).

Rumus waktu kadaluarsa (t_{90}) adalah:

$$\text{Orde Nol: } t_{90} = \frac{0,1 \times C_0}{k} \dots\dots\dots(1)$$

$$\text{Orde Satu: } t_{90} = \frac{0,105}{k} \dots\dots\dots(2)$$

$$\text{Orde Dua: } t_{90} = \frac{0,11}{k \times C_0} \dots\dots\dots(3)$$

(Connor *et al.*, 1986). Keterangan: t_{90} = waktu kadaluarsa; C_0 = konsentrasi mula-mula; k = konstanta laju reaksi mula-mula.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Niosom

Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan yang menggunakan formula yang sudah dioptimasi niosom dan basis gel pada penelitian sebelumnya (Desnita dkk., 2017). Pembuatan niosom alpha arbutin pada penelitian ini menggunakan metode hidrasi lapis tipis. Metode ini yang paling sering digunakan karena lebih mudah, sederhana dan kompatibel dengan bahan penyusun niosom. Bahan utama pembuatan niosom adalah surfaktan nonionik dan kolesterol (Rahman dkk., 2011). Pada penelitian ini, surfaktan nonionik yang digunakan adalah span 60 karena memiliki rantai alkil yang panjang dan bersifat hidrofobik, mempunyai ukuran kepala yang kecil sehingga dapat membentuk lapisan rangkap vesikel niosom, serta berbentuk padatan sehingga mudah menempel pada dinding labu saat pembuatan niosom (Akhilesh *et al.*, 2012). Penambahan kolesterol untuk memberikan kekakuan agar mencegah terjadinya kebocoran vesikel dengan mengisi barisan molekul lipid pada lapisan lipid ganda pada vesikel (Rahman dkk., 2011). Tujuan labu dimasukkan kedalam desikator untuk membuat kloroform benar-benar hilang pada lapisan tipis karena kloroform bersifat karsinogenik dan menyebabkan iritasi bila terkena kulit. Suhu yang digunakan dalam menghidrasi harus diatas suhu gelas span 60 yaitu 56-58°C agar

lapisan tipis pada dinding labu dapat terlepas (Boustra *et al.*, 1997). Hidrasi dilakukan untuk mengembangkan vesikel menggunakan larutan alpha arbutin. Suspensi niosom yang dihasilkan berwarna putih susu dan tidak berbau.

Pembuatan Sediaan Gel

pH sediaan gel pH 6, pH 7 dan 8 dibuat dari optimasi penambahan TEA. Hal ini ditujukan untuk melihat pengaruh pH sediaan terhadap stabilitas gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin. Gel niosom alpha arbutin dan gel alpha arbutin dibuat dengan menggunakan viskolam MAC 10 sebagai gelling agent karena tidak meninggalkan lapisan tipis pada kulit dan stabilitas viskolam MAC 10 baik dalam penyimpanan suhu kamar dan climatic chamber. Penambahan TEA sebagai pembasa dapat menetralkan suasana viskolam MAC 10 sehingga meningkatkan viskositas membentuk massa gel (Nurdianti, 2015). Penambahan DMDM hidantoin sebagai pengawet karena kompatibel dengan bahan-bahan lain pada penelitian ini dan dapat larut dalam air sehingga baik digunakan dalam sediaan gel yang sebagian besar bahannya adalah air (Schanno *et al.*, 1980).

Uji Stabilitas Sediaan Gel

Pada penelitian ini, dilakukan uji stabilitas sediaan gel meliputi uji organoleptis, uji pH dan penetapan kadar alpha arbutin dalam sediaan. Tujuan dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui ketahanan sediaan selama penyimpanan pada periode tertentu. Uji organoleptis bertujuan untuk melihat kualitas dan stabilitas sediaan yang meliputi bentuk, bau dan warna sediaan. Gambar 1 menunjukkan hasil organoleptis terhadap formula sediaan gel dengan pH sediaan yang ditingkatkan diperoleh hasil konsistensi gel yang semakin kental, pada gel alpha arbutin menghasilkan gel yang jernih, sedangkan pada gel niosom alpha arbutin memiliki warna putih susu.

Semua formula berbau khas viskolam MAC 10. Tidak terjadi perubahan warna dan bau selama proses penyimpanan 28 hari. Namun pada gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin pH 6 mengalami sedikit perubahan konsistensi, yang awalnya agak

Pengaruh pH Terhadap Stabilitas Alpha Arbutin dalam Gel Niosom



Gel Alpha Arbutin

Gel Niosom Alpha Arbutin

Gambar 1. Hasil Organoleptis Gel Alpha Arbutin dan Gel Niosom Alpha Arbutin

Tabel V. Hasil Perubahan pH 6 selama 28 hari (\pm SD, n = 3)

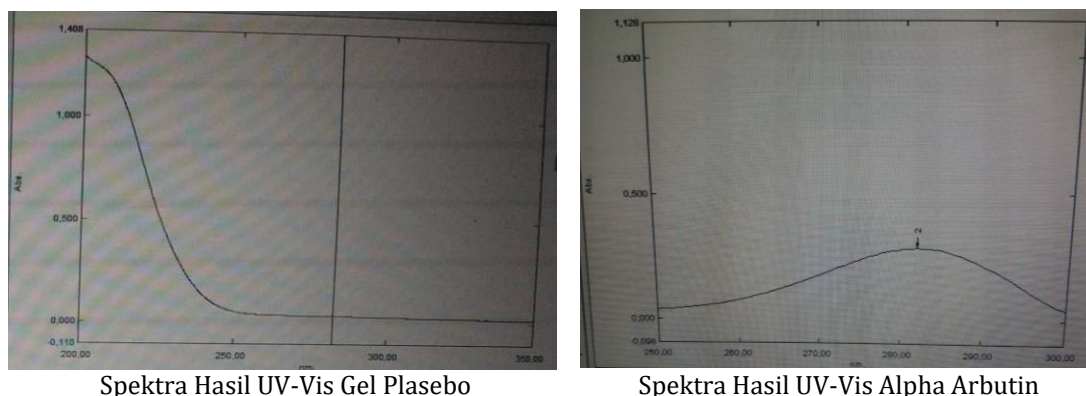
Hari ke-	Formula	
	Gel Alpha Arbutin	Gel Niosom Alpha Arbutin
0	6,02 \pm 0,02	6,00 \pm 0,00
1	6,00 \pm 0,02	6,00 \pm 0,01
3	5,98 \pm 0,01	5,98 \pm 0,01
7	5,95 \pm 0,02	5,96 \pm 0,01
14	5,93 \pm 0,03	5,93 \pm 0,01
21	5,89 \pm 0,01	5,90 \pm 0,01
28	5,86 \pm 0,02	5,88 \pm 0,01

Tabel VI. Hasil Perubahan pH 7 selama 28 hari (\pm SD, n = 3)

Hari ke-	Formula	
	Gel Alpha Arbutin	Gel Niosom Alpha Arbutin
0	7,00 \pm 0,00	7,00 \pm 0,00
1	6,98 \pm 0,01	6,99 \pm 0,01
3	6,97 \pm 0,01	6,98 \pm 0,01
7	6,96 \pm 0,01	6,96 \pm 0,01
14	6,94 \pm 0,01	6,94 \pm 0,01
21	6,92 \pm 0,02	6,94 \pm 0,02
28	6,89 \pm 0,02	6,92 \pm 0,03

Tabel VII. Hasil Perubahan pH 8 selama 28 hari (\pm SD, n = 3)

Hari ke-	Formula	
	Gel Alpha Arbutin	Gel Niosom Alpha Arbutin
0	8,00 \pm 0,00	8,00 \pm 0,00
1	7,99 \pm 0,01	7,99 \pm 0,01
3	7,98 \pm 0,01	7,98 \pm 0,01
7	7,96 \pm 0,01	7,97 \pm 0,02
14	7,94 \pm 0,02	7,95 \pm 0,02
21	7,91 \pm 0,01	7,93 \pm 0,02
28	7,88 \pm 0,02	7,92 \pm 0,01



Gambar 2. Spektra Hasil UV-Vis Gel Plasebo dan Zat Aktif Alpha Arbutin pada Panjang Gelombang 282 nm

kental pada saat pembuatan, pada hari ke 7 konsistensi menjadi agak encer karena terjadi pemutusan polimer-polimer yang membuat viskositasnya menurun. Sedangkan pada sediaan gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin pada pH 7 dan pH 8 tidak mengalami perubahan konsistensi selama 28 hari penyimpanan. Uji pH bertujuan untuk sediaan memiliki nilai pH yang sesuai dengan pH kulit dan melihat perubahan pH selama proses penyimpanan selama 28 hari. Apabila pH sediaan terlalu asam akan menimbulkan iritasi pada kulit dan bila terlalu basa dapat menyebabkan kulit bersisik (Marinda, 2012). Pada gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin terjadi penurunan pH seiring lamanya waktu penyimpanan. Walaupun terjadi penurunan pH pada formula sediaan, penurunan relatif stabil dan masih dalam rentang pH sediaan topikal, yaitu pH 4-8 (Sinko, 2012). Terjadi pergeseran pH selama penyimpanan 28 hari, hal ini dapat disebabkan karena sediaan mengalami hidrolisis kation dari TEA sebagai basa lemah menghasilkan ion H^+ sehingga pH menjadi asam (Young, 2004). Arbutin juga dapat terdegradasi menjadi hidrokuinon (Bang *et al.*, 2008). Hidrokuinon memiliki pH kisaran 4,0-4,7 yang dapat menurunkan pH sediaan gel.

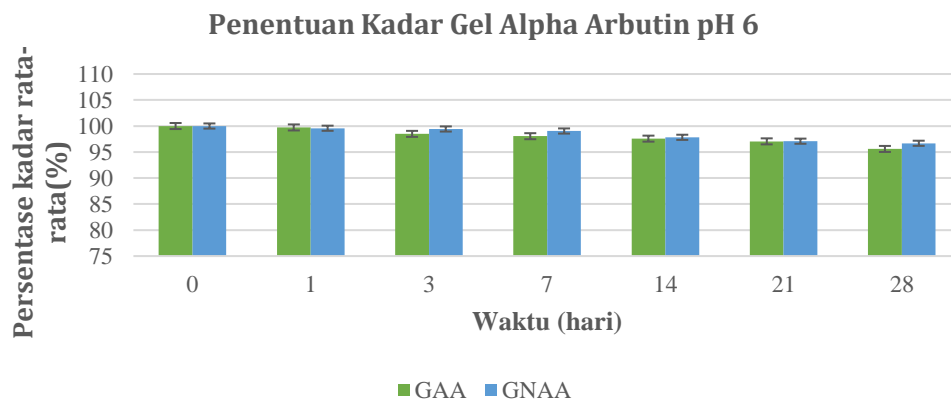
Berdasarkan analisis SPSS menggunakan *Independent-Sampel T-Test* diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan perubahan pH yang signifikan antara sediaan gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin pada semua variasi pH sediaan () dengan nilai $p > 0,05$. Uji

T-Test bertujuan untuk membandingkan antara gel niosom alpha arbutin dan gel alpha arbutin.

Hasil analisis SPSS menggunakan uji Mann-Whitney menunjukkan sediaan gel alpha arbutin pada pH 6 dengan niosom dan tanpa sistem niosom terjadi perubahan pH yang signifikan pada hari ke-3 (sig = 0,034) dan (sig = 0,034) dengan $p < 0,05$. Pada sediaan gel alpha arbutin pH 7 terjadi perubahan signifikan selama 28 hari dengan $p < 0,05$, sedangkan pada gel niosom alpha arbutinnya terjadi perubahan pH yang signifikan pada hari ke-3 (sig = 0,034) dengan $p < 0,05$. Pada sediaan gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin pada pH 8 dianalisis menggunakan uji statistik One Way ANOVA, hasil menunjukkan bahwa keduanya mengalami perubahan pH yang signifikan pada hari ke-7 dengan $p < 0,05$.

Penetapan Kadar Alpha Arbutin dalam Sediaan

Gambar 2 menunjukkan bahwa bahan-bahan ekseprien yang digunakan untuk membuat sediaan gel tidak memberikan absorbansi sehingga absorbansi pada panjang gelombang 282 nm sepenuhnya karena adanya alpha arbutin. Secara umum, terlihat bahwa kadar alpha arbutin pada semua formula baik gel dengan sistem niosom ataupun gel tanpa sistem niosom pada cenderung menurun selama 28 hari (Gambar 3, 4 dan 5). Selama masa penyimpanan sediaan gel alpha arbutin pH 6 terjadi penurunan kadar yang paling kecil dengan kadar pada hari ke-28 sebesar 95,6% bila



Gambar 3. Grafik Hasil Penetapan Kadar Alpha Arbutin dalam Sediaan Gel pH 6 Selama 28 Hari Penyimpanan

dibandingkan dengan gel alpha arbutin pada pH 7 dan pH 8 dengan masing-masing kadar pada hari ke-28 sebesar 83,3% dan 82,9%. Kadar alpha arbutin dalam sediaan gel pada pH 8 mengalami penurunan kadar yang paling besar karena alpha arbutin lebih mudah terdegradasi pada pH yang semakin basa karena alpha arbutin stabil pada rentang pH 3,5-6,5 (Degen, 2016). Hal ini dibuktikan pada penelitian sebelumnya (Degen, 2016), pada pH 6,5 alpha arbutin memberikan absorbansi lebih tinggi daripada pada pH 7,5 sehingga disimpulkan bahwa alpha arbutin kurang stabil pada dasar fosfat (pH basa). Alpha arbutin terdegradasi menjadi hidrokuinon karena pemutusan pada ikatan glikosida (Bang *et al.*, 2008).

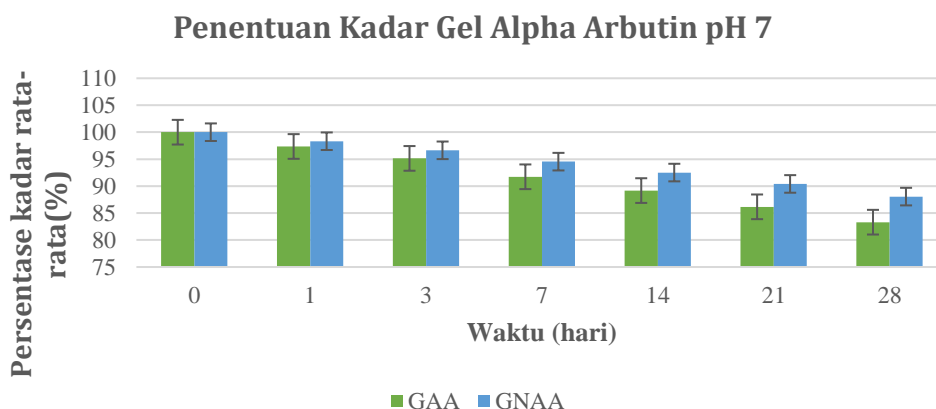
Gel niosom memiliki kadar alpha arbutin paling tinggi dibandingkan dengan gel tanpa sistem niosom pada semua pH, terlihat pada kadar terakhir hari ke-28 gel niosom pH 6, pH 7 dan pH 8 masing-masing adalah 96,7%, 88% dan 84,2%. Gel dengan sistem niosom dapat melindungi alpha arbutin dalam sediaan agar alpha arbutin tidak kontak langsung dengan suasana pHnya, sehingga dapat mengurangi alpha arbutin yang terdegradasi dibandingkan dengan gel alpha arbutin tanpa sistem niosom yang dapat kontak langsung dengan suasana pHnya sehingga potensi jumlah alpha arbutin yang terdegradasi lebih banyak. Sistem niosom memiliki stabilitas kimia yang lebih baik karena penggabungan surfaktan nonionik dan kolesterol sehingga tidak mudah terhidrolisis atau teroksidasi seperti fosfolipid yang

disebabkan oleh adanya ikatan esterik (Ghanbarzadeh & Khorrami, 2013). Oleh karena itu, degradasi alpha arbutin yang terenkapsulasi didalam vesikel niosom akibat pH yang semakin basa dapat diminimalkan.

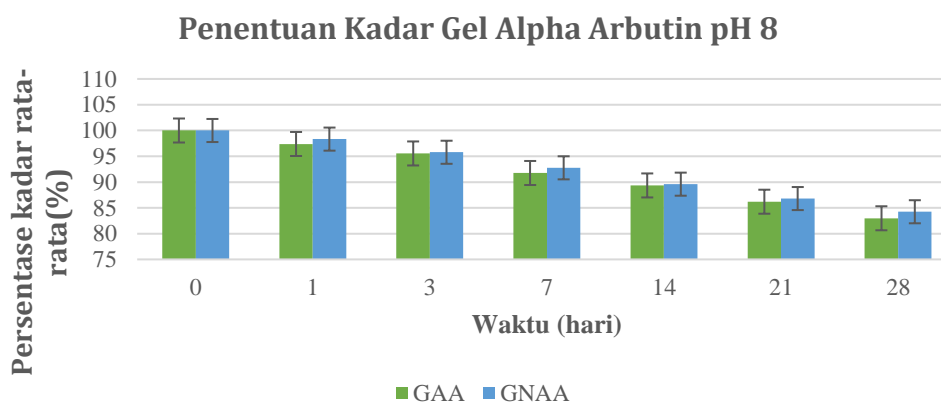
Berdasarkan hasil uji analisis statistik One Way ANOVA, nilai $p < 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan signifikan kadar alpha arbutin pada gel tanpa niosom dan gel dengan sistem niosom pada pH 6 masing-masing pada hari ke-1 dan hari ke-14 selama 28 hari. Nilai $p < 0,05$ pada gel alpha arbutin pH 7 menunjukkan terdapat perbedaan signifikan kadar alpha arbutin pada hari ke-1, sedangkan pada gel niosom alpha arbutin pH 7 menunjukkan perbedaan signifikan kadar alpha arbutin pada hari ke-7. Gel alpha arbutin pH 8 terdapat perubahan kadar alpha arbutin yang signifikan dengan nilai $p < 0,05$ pada hari ke-1, sedangkan pada gel niosom alpha arbutin pH 8 menunjukkan perbedaan perubahan kadar yang signifikan dengan nilai $p < 0,05$ pada hari ke-3. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan signifikan yang terjadi pada sediaan gel alpha arbutin dengan sistem niosom membutuhkan waktu yang lebih lama dibandingkan dengan gel alpha arbutin tanpa sistem niosom.

Penetapan Kinetika Degradasi

Orde reaksi yang dipilih merupakan orde dengan persamaan yang memiliki rata-rata nilai r yang mendekati ± 1 . Nilai r digunakan sebagai penentu orde reaksi dikarenakan kurva yang dihasilkan dari persamaan tiap orde merupakan regresi linier



Gambar 4. Grafik Hasil Penetapan Kadar Alpha Arbutin dalam Sediaan Gel pH 7 Selama 28 Hari Penyimpanan



Gambar 5. Grafik Hasil Penetapan Kadar Alpha Arbutin dalam Sediaan Gel pH 8 Selama 28 Hari Penyimpanan

Tabel VIII. Rata-rata Waktu Kadaluarsa (t_{90}) Gel Alpha Arbutin dan Gel Niosom Alpha Arbutin (\pm SD, n=3)

pH Sediaan Gel	Gel Alpha Arbutin (hari)	Gel Niosom Alpha Arbutin (hari)
pH 6	71,03 \pm 17,54	86,93 \pm 30,11
pH 7	14,35 \pm 3,04	23,80 \pm 1,21
pH 8	14,22 \pm 1,53	15,64 \pm 0,79

dari masing-masing orde. Dari nilai r yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa reaksi degradasi alpha arbutin semua pH mengikuti degradasi orde 2, dimana pada orde tersebut laju reaksi bergantung pada konsentrasi suatu reaktan yang dikuadratkan atau konsentrasi dua reaktan yang berbeda yang masing-masing dipangkatkan bilangan satu (ICH, 1996).

Nilai konstanta laju reaksi (k) didapat dari nilai slope ($k = b$) pada orde 2. Kemudian

dimasukkan dalam rumus waktu kadaluarsa (t_{90}) pada orde 2. Rata-rata waktu kadaluarsa (t_{90}) gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin (Tabel VIII). Sediaan gel alpha arbutin dengan sistem niosom memiliki waktu kadaluarsa yang lebih lama dibanding tanpa sistem niosom. Hal ini membuktikan bahwa sistem niosom dapat meminimalkan degradasi alpha arbutin pada pH 6, pH 7 dan pH 8. Waktu kadaluarsa berbanding terbalik dengan nilai k (konstanta laju reaksi) karena

semakin lama waktu kadaluarsa maka nilai k (konstanta laju reaksi) yang dihasilkan semakin kecil. Berdasarkan analisis *Independent-Sampel T Test* diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa pada pH 7 terdapat perbedaan signifikan waktu kadaluarsa alpha arbutin dalam sediaan gel di antara formula gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin dengan nilai $p < 0,05$. Tidak ada perbedaan signifikan waktu kadaluarsa alpha arbutin dalam sediaan gel antara formula gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin pada pH 6 dan pada pH 8 dengan nilai $p > 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa sistem niosom dapat melindungi alpha arbutin pada gel dengan pH 7.

KESIMPULAN

Waktu kadaluarsa gel alpha arbutin dengan sistem niosom lebih lama dibandingkan tanpa sistem niosom pada setiap pH. Sediaan gel niosom alpha arbutin dan gel alpha arbutin pada pH 7 memiliki kestabilan lebih baik daripada sediaan gel pH 6 dan 8. Gel niosom alpha arbutin dan gel alpha arbutin pada pH 7 tidak mengalami perubahan organoleptis selama penyimpanan 28 hari. Hasil uji analisis *Independent-Sampel T Test* dengan nilai $p < 0,05$ menunjukkan pada pH 7 berbeda signifikan antara formula gel alpha arbutin dan gel niosom alpha arbutin.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhilesh, Bini K.B., Kamath J.V. 2012. Review On Span 60 Base Non Ionic Surfactant Vesicles (Niosomes As Novel Drug Delivery). *Int J Res Pharm Sci*, Vol.3(1). pp.7-11.
- Bang, S.-H., Han, S.-J., & Kim, D.-H. 2008. Hydrolysis of arbutin to hydroquinone by human skin bacteria and its effect on antioxidant activity. *Journal of Cosmetic Dermatology*, Vol. 7(3), pp.189–193.
- Boustra J.A., Van Hal D.A., Hofland H.E.J. 1997. Preparation and Characterization of Nonionic Surfactant Vesicles. *Colloid Surf A Phy Asp*.
- Connor K.A., Amidon G.L, and Stella V.J. 1986. New York: *Chemical Stability of Pharmaceutical*. New York: John Willey and Sons.
- Couteau C., Laurence J.M., Coiffard. 2000. Photostability determination of arbutin, a vegetable whitening agent. *II Farmaco*. Vol.55, pp.410–413.
- Degen G.H. 2016. Opinion Of The Scientific Committee On Consumer Safety (SCCS) -Opinion On The Safety Of The Use Of A-Arbutin In Cosmetic Products. *Regul Toxicol Pharmacol*, pp.8-9.
- Deviarny C., Lucida H., Safni. 2012. Uji Stabilitas Kimia Natrium Askorbil Fosfat Dalam Mikroemulsi Dan Analisisnya Dengan HPLC. *J. Farmasi Andalas*, Vol.1(1).
- Desnita R., Luliana S., Anggraini S. 2017. Penetrasi Alpha Arbutin Sistem Niosom Span 60 Dalam Sediaan Gel Secara In Vitro. *Pharmaciana*, Vol.7 (2).
- Ghanbarzadeh S., Khorrami A. 2013. Nonionic surfactant-based vesicular system for transdermal drug delivery. *Drug Deliv*, pp. 1-7.
- ICH. 1996. *Stability Testing: Photostability Testing Of New Drug Substances and Products Q1b*. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- Leelapornpisid P., Leesawat P., Natakarnkitkul S., Rattanapanadda P. 2010. Application of Chitosan for Preparation of Arbutin Nanoparticles as Skin Whitening. *J. Metals, Materials and Minerals*. Vol.20(3): 101-105.
- Madhav N.V.S, Saini A. 2011. Niosomes: A Novel Drug Delivery System. *Int. J. Of Research In Pharmacy And Chemistry*, Vol.1(3)
- Marinda W.S. 2012. *Formulasi dan uji stabilitas fisik gel liposom yang mengandung fraksinasi ekstrak metanol kulit manggis (Garcinia mangostana L.) sebagai antioksidan*. Skripsi. Depok: Universitas Indonesia.
- Nurdianti L. 2015. Formulasi dan Evaluasi Gel Ibuprofen Dengan Menggunakan Viskolam Sebagai Gelling Agent. *J Kes Bakti Tunas Husada*, Vol.14(1)
- Rahman, Latifah, Isriany I., Elly W. 2011. Kapasitas Jerap Niosom Terhadap Ketoprofen dan Prediksi Penggunaan Transdermal. Makassar: Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, dan Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri, Alauddin. *MFI*, Vol.22 (2), pp.85-91.
- Schanno R.J., Westlund J.R., Foelsch D.H. 1980, Evaluation of 1,3-dimethylol-

- 5,5dimethyl hydantoin as A Cosmetic Preservative, *Journal of The Society of Cosmetic Chemists*, Vol.31.
- Shargel L., Susanna W., Andrew B.C.Y. 2012. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi Kelima. Surabaya: Universitas Airlangga
- Sinko, Patrick J. 2012. *Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika*. Jakarta: EGC.
- Young J. 2004. Triethanolamine. *Journal of Chemical Education*, Vol.81(01), pp. 24