

## **PENGARUH SURFAKTAN PEG-7 GLYCERYL COCOATE-SPAN80 DAN PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL-SPAN80 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK KRIM $\alpha$ -ARBUTIN**

*Yuli Ainun Najih, Yuyun Nailufa, Dita Nurlita Rakhma, Nur Hardianti Ruchmana*  
Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia

\*: yuli.najih@hangtuah.ac.id

### **ABSTRAK**

$\alpha$ -arbutin merupakan turunan dari hidrokuinon untuk mengatasi gangguan hiperpigmentasi yang bekerja sebagai inhibitor tirosinase. Sifat dari  $\alpha$ -arbutin yang hidrofil memerlukan bentuk sediaan yang dapat meningkatkan penetrasinya ke dalam kulit yaitu krim. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh surfaktan PEG-7 *Glyceryl Cocoate-span80* dan PEG-40 *Hydrogenated Castor Oil-span80* terhadap karakteristik fisik krim  $\alpha$ -arbutin. Formulasi krim dibuat menjadi 2 formula, F1 menggunakan PEG-40 *Hydrogenated Castor Oil-span80* dan F2 menggunakan PEG-7 *Glyceryl Cocoate-span80*. Karakterisasi fisik sediaan krim meliputi pengujian organoleptis, tipe emulsi, pH, viskositas dan daya sebar. Hasil dari kedua formula krim tersebut menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada pengukuran nilai pH, viskositas, dan daya sebar. Hasil nilai pH dari F1 dan F2 yaitu sebesar 5.74 dan 6.24. Hasil viskositas yang diperoleh dari F1 dan F2 sebesar 50500cPs dan 43333cPs. Hasil pengukuran daya sebar yang diperoleh dari F1 dan F2 yaitu sebesar 9.93 cm dan 11.33 cm. Hasil daya sebar akan berbanding terbalik dengan hasil viskositas yang diperoleh. Semakin tinggi hasil viskositas, semakin kecil daya sebar krim.

**Kata kunci** : PEG-7 *Glyceryl Cocoate*, PEG-40 *Hydrogenated Castor Oil*, Span80,  $\alpha$ -arbutin, karakteristik krim

### **ABSTRACT**

*$\alpha$ -arbutin is a derivative of hydroquinone to treat hyperpigmentation disorders which acts as a tyrosinase inhibitor. The hydrophilic nature of  $\alpha$ -arbutin requires a dosage form that can increase its penetration into the skin is a cream. The purpose of this study was to determine the effect of surfactants PEG-7 *Glyceryl Cocoate-Span80* and PEG-40 *Hydrogenated Castor Oil-Span80* on the physical characteristics of  $\alpha$ -arbutin cream. The cream formulation made into 2 formula, F1 using PEG-40 *Hydrogenated Castor Oil-Span80* and F2 using PEG-7 *Glyceryl Cocoate-Span80*. Physical characteristics including organoleptic testing, emulsion type, pH, viscosity and Spreadability. The results obtained from the two cream formulas showed a significant difference in the measurement of pH, viscosity and Spreadability values. The results of the pH value of F1 and F2 are 5.74 and 6.24. The viscosity results obtained from F1 and F2 are 50500cPs and 43333cPs. The spreadability measurement results obtained from F1 and F2 were 9.93cm and 11.33cm. The results spreadability will be inversely proportional to the results of*

*the viscosity obtained. The higher the viscosity yield, the smaller the spreadability of a cream.*

**Keywords:** PEG-7 Glyceryl Cocoate, PEG-40 Hydrogenated Castor Oil, Span80,  $\alpha$ -arbutin, cream characteristics

## PENDAHULUAN

Hiperpigmentasi merupakan gangguan pigmentasi kulit yang terjadi karena adanya produksi melanin yang berlebih akibat adanya paparan sinar UV.<sup>1,2</sup> Produksi melanin yang berlebihan akibat sinar UV ini yang dapat mengakibatkan timbulnya bercak gelap pada kulit (hiperpigmentasi). Arbutin merupakan turunan dari hidrokuinon yang dapat digunakan untuk mengatasi gangguan hiperpigmentasi kulit dan mencerahkan kulit.<sup>3,4</sup> Arbutin bekerja sebagai inhibitor tirosinase<sup>5,6</sup> untuk mengurangi produksi melanin dan uji sitotoksitas didapatkan hasil yang relatif rendah.<sup>2</sup>

Sifat fisikokimia dari  $\alpha$ -arbutin yang hidrofil menyebabkannya sulit menembus membran kulit stratum korneum, sedangkan target kerja  $\alpha$ -arbutin berada pada lapisan stratum germinativum yang terletak di bagian terbawah dari lapisan epidermis, sehingga dibuatlah sediaan bentuk krim dengan bahan tambahan VCO sebagai

penetrasi enhancer untuk membantu penembusan ke dalam membran kulit.<sup>7</sup>

Krim merupakan sediaan setengah padat yang mengandung satu/lebih bahan obat terlarut/terdispersi dalam basis yang sesuai.<sup>8</sup> Surfaktan merupakan salah satu komponen dari sediaan krim yang berfungsi menurunkan tegangan permukaan dari 2 fase tersebut<sup>9,10</sup> agar saling campur. Maka dalam penelitian ini menggunakan kombinasi surfaktan yaitu PEG-7 Glyceryl Cocoate (PEG-7 GC)-Span80 dan PEG-40 Hydrogenated Castor Oil (PEG-40 HCO)-Span80.

PEG-7 GC merupakan surfaktan nonionik, memiliki nilai HLB 11, digunakan sebagai *emulsifying agent* dan emolien serta aman digunakan sampai dengan konsentrasi 100%.<sup>11-14</sup> PEG-40 HCO merupakan surfaktan nonionik, memiliki nilai HLB 14, digunakan sebagai *emulsifying agent* dan bersifat aman digunakan hingga konsentrasi 100%<sup>14-16</sup> serta tekstur lebih padat, tahan lama dan stabil

terhadap pengaruh oksidasi.<sup>17</sup> Span80 merupakan surfaktan nonionik lipofilik, digunakan sebagai *emulsifying agent* dalam sediaan krim.<sup>18</sup> Berdasarkan latar belakang tersebut tujuan dari penelitian ini yaitu untuk melihat karakteristik fisik krim  $\alpha$ -arbutin yang meliputi pengujian organoleptis, tipe emulsi, pengukuran daya sebar, pH, dan viskositas.

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain Alat-alat gelas (gelas ukur, beaker glass, kaca arloji), Batang pengaduk, Timbangan analitik *Fujitsu*, Mortir dan stamper, Cawan porselin, Sendok tanduk, Pinset, Termometer, pH meter *Laqua*, Viscosimeter *Brookfield*, Centrifuge *Health H-C-8*, Lemari Pendingin, Oven *mement*, Hotplate *Fisher Scientific*.

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain  $\alpha$ -arbutin (Topscience), VCO (Natures), *Grape seed oil* (New Directions Aromatics), PEG-40 *Hydrogenated Castor Oil* (PEG-40 HCO) (Clariant), PEG-7 *Glyceryl Cocoate* (PEG-7 GC) (Solvey), Span80, Cera alba, Cetyl

alkohol, Asam stearate, Natrium benzoate, Gliserin, Propilenglikol, BHT, Aquadest.

### **Prosedur Penelitian**

#### **Pembuatan Krim**

Penelitian ini dilakukan melalui beberapa tahapan yaitu pertama-tama merancang formulasi sediaan krim  $\alpha$ -arbutin, optimasi dengan beberapa formula dan dipilih formula krim yang stabil. Pembuatan sediaan krim dengan formula yang telah terpilih dilakukan dengan meleburkan fase minyak di atas waterbath pada suhu 70°C hingga meleleh, sedangkan untuk fase air dipanaskan di atas waterbath pada suhu 70°C. Kemudian fase minyak yang telah meleleh tersebut dimasukkan ke dalam mortir, selanjutnya fase air dicampurkan kedalam mortir tersebut dan diaduk sampai membentuk massa krim.

Tahapan berikutnya yaitu melarutkan bahan aktif  $\alpha$ -arbutin dan natrium benzoate ke dalam masing-masing aquadest. Bahan aktif  $\alpha$ -arbutin dilarutkan terlebih dahulu ke dalam air sesuai dengan kelarutannya lalu masukkan natrium benzoate ke dalam larutan tersebut hingga larut kemudian ke dalam massa krim yang telah jadi.

Sediaan krim tersebut selanjutnya dilakukan evaluasi atau uji karakteristik fisik. Parameter uji meliputi pengamatan organoleptis, tipe krim, pengukuran pH, viskositas, dan daya sebar dari sediaan krim  $\alpha$ -arbutin.

**Tabel 1. Rancangan Formula Krim**

Bahan	Fungsi	Konsentrasi yang digunakan (%)	
		F1	F2
$\alpha$ -arbutin	Bahan Aktif	2	2
<i>Grape seed Oil</i>	Fase Minyak	5	5
VCO	Fase Minyak	10	10
Cera alba	Stiffening Agent	3	3
Cetyl alcohol	Emolien	5	5
Asam stearate	Basis krim	5	5
Natrium benzoate	Pengawet	0,3	0,3
Gliserin	Humektan	5	5
Propilenglikol	Humektan	5	5
PEG-40 HCO	Surfaktan	10,11	-
Span80	Surfaktan	4,87	0,36
PEG-7 GC	Surfaktan	-	14,64
BHT	Antioksidan	0,5	0,5
Aquadest	Pelarut	44,20	44,20

### Pengujian Karakteristik Fisik Sediaan Krim

#### 1. Pengamatan organoleptis

dilakukan dengan mengamati bentuk/tekstur, warna, bau, dan terjadinya pemisahan fase pada sediaan krim yang dilakukan secara

visual.<sup>19,20</sup>

2. **Penentuan tipe emulsi** dilakukan dengan cara mengambil sejumlah sediaan, kemudian diletakkan di atas objek glass, selanjutnya sediaan ditambah dengan 1 tetes *metylene blue*, aduk hingga homogen. Dikatakan krim tipe o/w jika warna biru terdistribusi merata pada sediaan krim.<sup>21</sup>

3. **Pengukuran pH** dilakukan dengan alat pH meter yang telah dikalibrasi sebelumnya dengan menggunakan buffer standar pH 4,00 dan 7,00 sebelum dilakukan pengukuran pH pada sediaan.<sup>20,22</sup> Sediaan krim kemudian dilarutkan dengan air didalam beaker glass dan elektroda pH dicelupkan kedalamnya, tunggu hingga pH meter menunjukkan angka yang stabil.<sup>22,23</sup>

4. **Pengukuran viskositas** dilakukan dengan alat viskosimeter *Brookfield*. Krim dimasukkan ke dalam beaker glass dan spindel yang terpasang diturunkan hingga batas spindel tercelupkan ke dalam sediaan krim. Kemudian jalankan viskosimeter *Brookfield* dan catat skala pada alat ketika jarum merah

yang bergerak sudah stabil.<sup>20,24</sup>

**5. Pengukuran daya sebar** dilakukan dengan menimbang krim sebanyak 1 g dan diletakkan diatas plat kaca, biarkan beberapa menit dan kemudian ukur diameter sebaranya. Kemudian tambahkan beban 25 g, diamkan selama 1 menit lalu ukur diameter sebaranya. Lakukan penambahan beban hingga diperoleh diameter sebar yang konstan.<sup>19</sup>

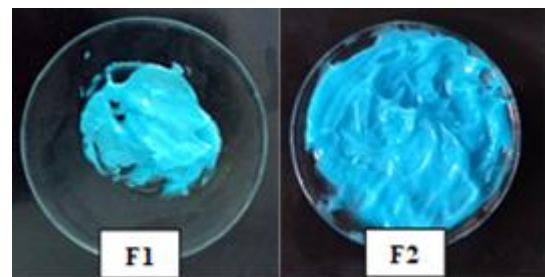
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengamatan organoleptis dari 2 formulasi sediaan krim menggunakan surfaktan yang berbeda yaitu F1 menggunakan surfaktan PEG-40 HCO-Span80 dan pada F2 menggunakan surfaktan PEG-7 GC-Span80 menunjukkan hasil bahwa sediaan krim  $\alpha$ -arbutin pada F1 dan F2 memiliki warna putih susu, tekstur lembut dan halus, serta tidak berbau.

**Tabel 2. Hasil Uji Organoleptis Krim  $\alpha$ -arbutin**

Replikasi	F1	F2
Rata-rata $\pm$ SD	5.74 $\pm$ 0.03	6.24 $\pm$ 0.03

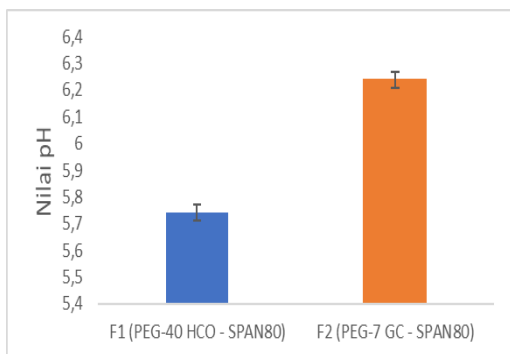
Penentuan tipe emulsi dilakukan untuk mengetahui tipe krim  $\alpha$ -arbutin yang telah dibuat tersebut termasuk dalam tipe O/W atau W/O. Hasil yang didapatkan yaitu sediaan krim  $\alpha$ -arbutin pada F1 dan F2 termasuk dalam tipe O/W. Sediaan krim yang telah dibuat dipilih tipe O/W dikarenakan mudah dibersihkan dengan air sehingga meningkatkan akseptabilitas dari penggunaanya.



**Gambar 1. Tampilan Fisik Tipe Emulsi Sediaan Krim  $\alpha$ -arbutin F1 dan F2.**

Pengujian pH dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui sediaan yang dibuat sesuai dengan target pH yang diharapkan yaitu 5-6 dan sesuai dengan pH kulit normal 4-6 dan stabilitas dari bahan aktif  $\alpha$ -arbutin yaitu 3,5-6,5.<sup>25,26</sup> Kulit dapat menjadi iritasi jika pH suatu sediaan terlalu asam ataupun basa.<sup>27,28</sup>

**Tabel 3. Hasil Pengukuran pH Sediaan Krim  $\alpha$ -arbutin**



**Gambar 2. Histogram rerata pH replikasi±SD F1 dan F2**

Berdasarkan hasil pengukuran pH sediaan pada F1 dan F2 menunjukkan bahwa nilai pH F2 lebih tinggi jika dibandingkan dengan F1. Selanjutnya dilakukan uji independent t-test yang bertujuan untuk untuk membandingkan hasil pengaruh surfaktan terhadap karakteristik fisik pada formula 1 dan 2. Dari hasil uji independent t-test pH menunjukkan nilai F1 dan F2 sebesar 0.000 dan 0,000 yang artinya  $p < 0,05$  dimana terdapat perbedaan bermakna pada F1 dan F2. Adanya perbedaan nilai pH tersebut dapat disebabkan karena perbedaan pH dari surfaktan yang digunakan pada masing-masing formula, dimana PEG-7 GC memiliki nilai pH 7.0 dan PEG-40 HCO memiliki nilai pH 6.7.

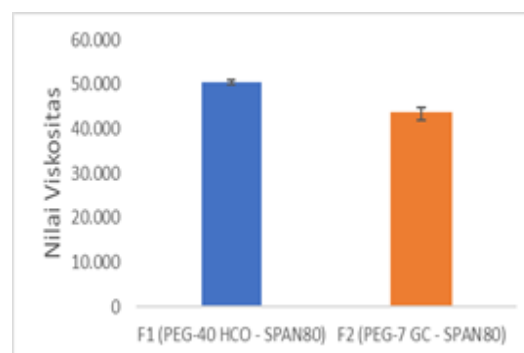
Formula	Pemeriksaan Organoleptis		
	Warna	Bau	Bentuk/ Tekstur
F1 (PEG-40 HCO-Span80)	Putih susu	Tidak berbau	Lembut, halus
F2 (PEG-7 GC-Span80)	Putih susu	Tidak berbau	Lembut, halus

Pengukuran viskositas pada sediaan krim bertujuan untuk

Replikasi (R)	F1	F2
Rata-rata±SD	50.500±500	43.333±1527,5

mengetahui tingkat kekentalan suatu sediaan yang telah dibuat.<sup>29</sup>

**Tabel 4. Hasil Pengukuran Viskositas Sediaan Krim  $\alpha$ -arbutin**



**Gambar 3. Histogram Viskositas rerata replikasi±SD F1 dan F2**

Berdasarkan hasil pengukuran viskositas pada F1 dan F2 menunjukkan bahwa nilai viskositas F1 lebih tinggi jika dibandingkan dengan F2. Selanjutnya dari data yang diperoleh dilanjutkan dengan uji independent t-test. Dari hasil uji independent t-test

didapatkan hasil pada F1 dan F2 sebesar 0,002 dan 0,009 yang artinya  $p < 0,05$  dimana terdapat perbedaan bermakna pada F1 dan F2. Adanya perbedaan bermakna pada kedua formula tersebut, dimana pada F1 memiliki viskositas lebih tinggi jika dibandingkan dengan krim pada F2. Hal ini menunjukkan bahwa adanya penggunaan surfaktan yang berbeda pada formulasi F1 dan F2 akan memberikan hasil viskositas yang berbeda pula.

Semakin tinggi persentase penggunaan Span80, maka hasil viskositas juga akan meningkat dan globul/droplet dari fase dalam (fase minyak) akan semakin stabil dan penggabungan antar globul/droplet dapat berkurang, sehingga ketahanan dari sistem emulsi krim akan meningkat dan krim akan lebih stabil.<sup>30</sup> Jika ukuran globul/droplet emulsi yang dihasilkan semakin kecil maka akan meningkatkan fase dalam (fase terdispers), sehingga viskositas yang dihasilkan akan semakin tinggi dan emulsi yang terbentuk semakin stabil.<sup>28</sup>

Nilai viskositas yang semakin tinggi menyebabkan pergerakan dari sistem akan semakin sulit dan semakin

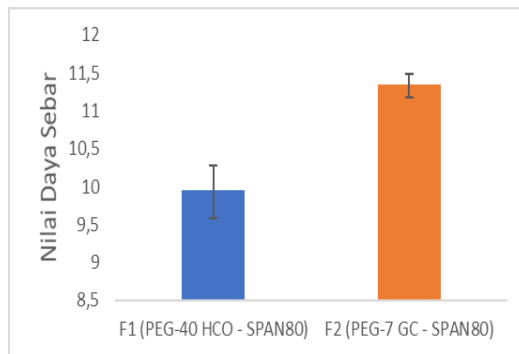
kecil kemungkinan terjadinya penggabungan antar globul/droplet sehingga stabilitas sediaan akan semakin baik.<sup>24,30</sup>

Dari hasil pengukuran viskositas diatas yang menunjukkan bahwa F1 memiliki viskositas lebih tinggi daripada F2 dikarenakan persentase penggunaan Span80 pada formula F1 lebih besar dibandingkan pada F2. Penyebab lain dari adanya perbedaan hasil viskositas pada F1 dan F2 yaitu karakteristik fisik yang dimiliki oleh PEG-40 HCO dan PEG-7 GC berbeda, dimana karakteristik fisik dari PEG-40 HCO yang memiliki viskositas lebih kental daripada PEG-7 GC. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pada formulasi F1 yang memiliki nilai viskositas lebih tinggi dikarenakan penggunaan PEG-40 HCO dan penggunaan Span80 yang lebih besar dibandingkan penggunaan Span80 pada formulasi F2.

Pengujian daya sebar bertujuan untuk mengetahui kemampuan suatu sediaan krim menyebar secara merata pada kulit.<sup>19</sup> Nilai daya sebar untuk sediaan topikal yang baik adalah 5-7 cm.<sup>31</sup>

DOI: 10.36387/jif.v4i1.1624	F2	
Rata-rata±SD	9.93±0.35	11.33±0.15

**Tabel 5. Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Krim  $\alpha$ -arbutin**



**Gambar 4. Histogram Daya Sebar rerata replikasi±SD F1 dan F2**

Berdasarkan hasil pengukuran daya sebar sediaan krim pada F1 dan F2 menunjukkan bahwa nilai daya sebar F2 lebih tinggi jika dibandingkan dengan F1. Selanjutnya pengujian dari data yang diperoleh dilanjutkan uji independent t-test. Hasil yang didapatkan pada F1 dan F2 dengan beban 100g sebesar  $9.93 \pm 0.35$  dan  $11.33 \pm 0.15$ . Dari hasil yang didapatkan menunjukkan hasil independent pada F1 dan F2 sebesar 0,003 dan 0,010 yang artinya  $p < 0,05$ . Adanya perbedaan bermakna pada kedua formula tersebut. Dari kedua formula tersebut dapat dilihat bahwa pada F1 mempunyai daya sebar yang lebih baik dan mendekati

persyaratan nilai daya sebar yang baik jika dibandingkan dengan F2.

Semakin besar hasil viskositas yang didapatkan, maka semakin kecil nilai daya sebar dari sediaan krim.<sup>30</sup> Hal tersebut sesuai dengan hasil yang didapatkan dari uji viskositas yang menunjukkan semakin tinggi hasil viskositas, maka semakin kecil nilai daya sebar dari sediaan krim.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian krim  $\alpha$ -arbutin memiliki tipe O/W dan perbedaan surfaktan yang digunakan PEG-7 GC-Span80 dan PEG-40 HCO-Span80 dapat berpengaruh terhadap karakteristik fisik krim  $\alpha$ -arbutin yaitu pH, viskositas, dan daya sebar. Penggunaan surfaktan PEG-7 GC-Span80 menghasilkan nilai pH lebih tinggi, viskositas lebih rendah, dan daya sebar yang lebih besar dibandingkan PEG-40 HCO-Span80.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Koo, J. H., Lee, I., Yun, S. K., Kim, H. U., Park, B. H., and Park, J. W *et al.*. 2010. Saponified Evening Primrose Oil Reduces Melanogenesis in B16 Melanoma Cells and Reduces UV-Induced Skin Pigmentation in Humans. *Lipids*. 45(5): 401-407.

2. Liang, K., Xu, K., Bessarab, D., Obaje, J., and Xu, C.. 2016. Arbutin Encapsulated Micelles Improved Transdermal Delivery And Suppression Of Cellular Melanin Production. *BMC Research Notes*. 9(1): 254.
3. Sarkar, R., Arora, P., and Garg, K.V.. 2013. Cosmeceuticals For Hyperpigmentation: What Is Available. *Journal Of Cutaneous And Aesthetic Surgery*. 6(1): 4.
4. Mustarichie, R.. 2019. Formulation And Evaluation Of Alpha Arbutin Skin Lightening Cream Using Polyacrylate Base By Cold Process. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 11(1): 100-105.
5. Liao, A.H., Ma, W.C., Wang, C.H., and Yeh, M.K.. 2016. Penetration Depth, Concentration And Efficiency Of Transdermal A-Arbutin Delivery After Ultrasound Treatment With Albumin-Shelled Microbubbles In Mice. *Drug Delivery*. 23(7): 2173-2182.
6. Garcia-Jimenez, A., Teruel-Puche, J. A., Berna, J., Rodriguez-Lopez, J. N., Tudela, J., and Garcia-Canovas, F.. 2017. Action Of Tyrosinase On Alpha And Beta-Arbutin: A Kinetic Study. *PloS one*. 12(5): e0177330.
7. Suciati, T., Dwiani, R.S., and Sudiati, T.. 2011. Peningkatan Penetrasi Senyawa Hidrofilik Melalui Formulasi Emulsi Ganda A1/M/A2 dengan Mikroemulsi A1/M sebagai Fasa Dalam. *Acta Pharmaceutica Indonesia*. 36(1): 1-5.
8. Departemen Kesehatan RI.. 2014. Farmakope Indonesia. edisi ke-5. Jakarta : Departemen Kesehatan RI.
9. Porter, M.R.. 2013. Handbook of surfactants. Springer Science and Business Media, New York
10. Fanun, M.. 2016. Colloids In Drug Delivery. CRC Press, US of America.
11. Jang, H.J., Shin, C.Y., and Kim, K.B.. 2015. Safety Evaluation Of Polyethylene Glycol (PEG) Compounds For Cosmetic Use. *Toxicological Research*. 31(2): 105.
12. Kirakosyan, R.. 2016. *U.S. Patent No. 9,427,394*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
13. Chair, Wilma F. Bergfeld, M.D., F.A.C.P.; Donald V. Belsito, M.D.; Ronald A. Hill, Ph.D.; Curtis D. Klaassen, Ph.D.; Daniel C. Liebler, Ph.D. *et al.*. 2014. Safety Assessment of PEGylated Alkyl Glycerides as Used in Cosmetics. *Cosmetic Ingredient Review*. Washington.
14. Kolb, W. 2019. *Emulsifiers, Emollients and Solubilizers for Personal Care*. Dr. W. Kolb AG Maienbrunnenstrasse 1P.O. Box 64CH-8908 Hedingen. Switzerland.
15. Rachmawati, H., Novel, M., Ayu, S., Berlian, G., Tandrasasmita, O., Tjandrawinata, R., and Anggadiredja, K.. 2017. The In Vitro–In Vivo Safety Confirmation Of Peg-40 Hydrogenated Castor Oil As A Surfactant For Oral Nanoemulsion Formulation. *Scientia Pharmaceutica*. 85(2): 18.
16. Burnett, C. L., Heldreth, B., Bergfeld, W. F., Belsito, D. V., Hill, R. A., Klaassen, C. D. *et al.*. 2014. Safety Assessment Of Pegylated Oils As Used In Cosmetics. *International Journal Of Toxicology*. 33(4): 13S-39S.
17. Sartika, R.A.D.. 2008. Pengaruh asam lemak jenuh, tidak jenuh dan asam lemak trans terhadap kesehatan. *Kesmas: National Public Health Journal*. 2(4): 154-160.
18. Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Quinn, M.E.. 2009. Handbook Of Pharmaceutical Excipients 6. USA. Pharmaceutical Press.
19. Chen, M. X., Alexander, K. S., & Baki, G. 2016. Formulation and evaluation of antibacterial creams and gels containing metal ions for topical application. *Journal Of Pharmaceutics*. 2016.

20. Elya, B., Dewi, R., and Budiman, M.H.. 2013. Antioxidant Cream Of Solanum Lycopersicum L.. *International Journal of PharmTech Research*. 5(1): 233 -238.
21. Maha, H.L., Sinaga, K.R., and Masfria, M.. 2018. Formulation And Evaluation Of Miconazole Nitrate Nanoemulsion And Cream. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 11(3): 19-321.
22. Priyadarsini, S.S.. 2018. Formulation and Evaluation Of a Herbal Antibacterial Cream From Ethyl Acetate Extract of Leaves of *Spinacia oleracea* Linn. against *Aeromonas* skin and soft tissue infections. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*. 12(3): S537-S542
23. Hasrawati, A., Hasyim, N., & Irsyad, N.A.. 2016. Pengembangan Formulasi Mikroemulsi Minyak Sereh (*Cymbopogon Nardus*) Menggunakan Emulgator Surfaktan Nonionik. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 3(1): 151-154.
24. Dewi, R., Anwar, E., and Yunita, K.S.. 2016. Uji Stabilitas Fisik Formula Krim Yang Mengandung Ekstrak Kacang Kedelai (Glycine Max). *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*. 1(3): 194-208.
25. Bernauer, U., Coenraads P.J., Dusinska, M., Lilienblum, W., Nielsen, E., Platzeck, T., et al.. 2015. Opinion A-Arbutin. *Scientific Committee On Consumer Safety (SCCS)*, SCCS/1552/15.
26. Ali, S. M., And Yosipovitch, G.. 2013. Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta dermato-venereologica*. 3 (93): 261-269.
27. Yumas, M.. 2016. Formulasi Sediaan Krim Wajah Berbahan Aktif Ekstra Metanol Biji Kakao Non Fermentasi (*Theobroma cacao* L) Kombinasi Madu Lebah. *Jurnal Industri Hasil Perkebunan*. 11(2): 75-87.
28. Mu'awanah, I.A.U., Setiaji, B., And Syoufian, A.. 2014. Pengaruh Konsentrasi Virgin Coconut Oil (VCO) Terhadap Stabilitas Emulsi Kosmetik dan Nilai Sun Protection Factor (SPF). *BIMIPA*. 24(1): 1-11.
29. Azkiya, Z., Ariyani, H., And Nugraha, T. S.. 2017. Evaluasi Sifat Fisik Krim Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber Officinale Rosc. Var. Rubrum*) Sebagai Anti Nyeri. *JCPS (Journal of Current Pharmaceutical Sciences)*. 1(1): 12-18.
30. Husein, E.. 2019. Optimasi Formula Sediaan Krim Sunflower (*Helianthus annuus L.*) Oil. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 17(1): 62-67.
31. Wibowo, S. A., Budiman, A., And Hartanti, D. 2017. Formulasi dan Aktivitas Anti Jamur Sediaan Krim M/A Ekstrak Etanol Buah Takokak (*Solanum Torvum Swartz*) Terhadap *Candida albicans*. *JRST (Jurnal Riset Sains dan Teknologi)*. 1(1): 15-21.