



RESEARCH ARTICLE

FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOEMULGEL LIP SERUM CERAMIDE DENGAN OPTIMASI RESPONSE SURFACE METHODOLOGY

Sandry Eka Saputri Nst^{1*}, Wira Noviana Suhery^{1,2}, Deni Anggraini^{1,2}

Program Studi Magister Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau (STIFAR); Jalan Kamboja, Kelurahan Simpang Baru, Pekanbaru, 28293
Departemen Teknologi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau (STIFAR); Jalan Kamboja, Kelurahan Simpang Baru, Pekanbaru, 28293

*e-mail korespondensi: sandryj.smith@gmail.com

Article History

Received:
25 April 2026

Accepted:
30 Mei 2026

Published:
17 Juni 2026

ABSTRAK

Kulit bibir memiliki stratum korneum yang tipis (10–15 µm) dengan kandungan *ceramide* dan lipid yang rendah, sehingga sangat rentan terhadap dehidrasi dan kerusakan akibat lingkungan. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan dan melakukan karakterisasi nanoemulgel *lip serum ceramide* menggunakan *Response Surface Methodology* (RSM) dengan optimasi *Simplex Lattice Design* (SLD), serta mengevaluasi efikasinya dalam meningkatkan kelembapan bibir secara *in vivo*. Optimasi nanoemulsi dilakukan menggunakan Design Expert® v.13.0, dengan minyak biji anggur (1–2%), Tween 80 (6–10%), dan Kolliphor® RH40 (6–10%) sebagai variabel bebas, serta pH dan persen transmisi sebagai respons. Formula optimal terdiri dari minyak biji anggur 1,346%, Tween 80 7,001%, dan Kolliphor® RH40 9,652% (desirabilitas 0,967). Nanoemulsi optimal diinkorporasikan ke dalam nanoemulgel dengan Carbopol 940 0,2%. Evaluasi fisikokimia menunjukkan ukuran partikel 18,1 nm, indeks polidispersitas rendah, potensial zeta +2,0 mV, pH 5,5, dan viskositas 386,4 cP. Stabilitas fisik terjaga selama 12 minggu pada tiga kondisi penyimpanan (3–4°C, 16–25°C, dan 25–30°C) tanpa perubahan bermakna ($p > 0.05$). Uji iritasi pada 5 panelis menunjukkan hasil negatif. Uji efikasi *in vivo* pada 15 sukarelawan wanita (usia 19–20 tahun) menggunakan *skin analyzer* selama 4 minggu menunjukkan peningkatan kelembapan bibir yang signifikan secara statistik ($p < 0.001$): nanoemulgel *ceramide* mencapai 22%, dibandingkan dengan basis lip serum (11%) dan kontrol negatif (3.33%). Hasil ini membuktikan bahwa nanoemulgel *lip serum ceramide* merupakan sistem penghantaran topikal yang efektif, aman, dan stabil untuk penanganan bibir kering.

Kata kunci: *Ceramide*; Lip Serum; Nanoemulgel; Response Surface Methodology; Simplex Lattice Design

ABSTRACT

Lip skin possesses a thin stratum corneum (10–15 µm) with low *ceramide* and lipid content, rendering it particularly susceptible to dehydration and environmental damage. This study aimed to develop and characterize a *ceramide* nanoemulgel lip serum using Response Surface Methodology (RSM) with Simplex Lattice Design (SLD) optimization, and to evaluate its efficacy in improving lip moisture *in vivo*. Nanoemulsion optimization was performed using Design Expert® v.13.0, with grape seed oil (1–2%), Tween 80 (6–10%), and Kolliphor® RH40 (6–10%) as independent variables, and pH and percent transmittance as responses. The optimal formula comprised grape seed oil 1.346%, Tween 80 7.001%, and Kolliphor® RH40 9.652% (desirability 0.967). The optimized nanoemulsion was incorporated into a nanoemulgel with 0.2% Carbopol 940. Physicochemical evaluation revealed a particle size of 18.1 nm, a low polydispersity index, zeta potential of +2.0 mV, pH 5.5, and viscosity of 386.4 cP. Physical stability was maintained over 12 weeks under three storage conditions without significant change ($p > 0.05$). Irritation testing on 5 panelists yielded negative results. The *in vivo* efficacy testing demonstrated a statistically significant improvement in lip moisture ($p < 0.001$): *ceramide* nanoemulgel achieved 22%, compared to base lip serum (11%) and negative control (3.33%).

Keywords: *Ceramide*; Lip Serum; Nanoemulgel; Response Surface Methodology; Simplex Lattice Design

©Saputri et al.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

PENDAHULUAN

Bibir merupakan salah satu bagian tubuh paling rentan mengalami kekurangan kelembapan akibat karakteristik anatominya yang unik. Stratum korneum bibir hanya setebal 10–15 µm, jauh lebih tipis dibandingkan dengan kulit tubuh lainnya (40–50 µm) dan tidak memiliki kelenjar sebacea serta kelenjar keringat yang cukup untuk mempertahankan hidrasi endogen yang adekuat (Verdier and Bonté, 2018).

Kadar *ceramide* pada lapisan kulit bibir lebih rendah dibandingkan dengan jaringan kulit normal, tentu disebabkan oleh ketidakseimbangan rasio *ceramide* terhadap lipid pada stratum korneum yang secara langsung berperan serta terhadap gangguan fungsi barrier kulit dan penurunan kadar air dalam kulit (Yamamoto and Yoshida, 2016; Schild et al., 2024). Kondisi makin diperberat dengan adanya faktor eksternal seperti sinar ultraviolet, perubahan suhu yang ekstrem, polusi udara, serta kurangnya cairan dalam tubuh.

Ceramide merupakan komponen lipid dominan dalam stratum korneum, menyusun sekitar 40–50% dari total kandungan lipid interkorneosit (Schild *et al.*, 2024). Secara mekanis, *ceramide* bersama kolesterol dan asam lemak bebas membentuk struktur bilayer lamelar yang tersusun rapat di antara korneosit, membentuk lapisan kedap air yang secara langsung mencegah terjadinya *transepidermal water loss* (TEWL), memblokir penetrasi iritan dan alergen dari lingkungan eksternal (Schild *et al.*, 2024; Reuter *et al.*, 2025). Efikasi *ceramide* topikal pada konsentrasi 0,5–2% telah dibuktikan pada studi klinis dan uji *in vitro*. Aplikasi topikal *ceramide* terbukti meningkatkan hidrasi kulit dan menurunkan TEWL secara bermakna pada sukarelawan dengan kulit kering dalam 12–24 jam pascaaplikasi (Aich *et al.*, 2024). Hal ini mengonfirmasi kemampuan *ceramide* dalam memulihkan susunan bilayer lamelar pada stratum korneum yang mengalami kerusakan (Fluhr *et al.*, 2024).

Teknologi nanoemulsi menjadi salah satu pendekatan yang menjanjikan untuk mengatasi masalah bahan aktif tersebut. Sistem penghantaran berbasis nanoemulsi dapat meningkatkan kelarutan zat aktif yang lipofilik, memperluas area kontak antarmuka minyak-air, dan memfasilitasi penetrasi bahan aktif ke lapisan stratum korneum yang lebih dalam (Kim *et al.*, 2024). Minyak biji anggur digunakan sebagai fase minyak karena kaya akan asam linoleat (sekitar 58–78%), yang berperan sebagai prekursor dalam biosintesis *ceramide* endogen melalui jalur *de novo*, sehingga memberikan efek sinergis dalam memperkuat fungsi *barrier* pada bibir (Park *et al.*, 2016; Fernandes *et al.*, 2013).

Pengembangan nanoemulgel merupakan pendekatan yang menggabungkan nanoemulsi dengan matriks hidrogel, sehingga memberikan keunggulan tambahan seperti peningkatan viskositas, waktu kontak lebih lama pada permukaan bibir, serta kenyamanan penggunaan topikal yang lebih baik. Sistem ini memadukan kemampuan penetrasi dari nanoemulsi dengan kemudahan aplikasi sediaan semisolid (Kim *et al.*, 2024). Optimasi formulasi dilakukan menggunakan *Response Surface Methodology* (RSM) dengan pendekatan *Simplex Lattice Design* (SLD) (Cornell, 2002).

Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimalkan formula nanoemulsi *ceramide* menggunakan metode RSM-SLD; mengevaluasi karakteristik fisikokimia dan stabilitas nanoemulgel lip serum *ceramide*; serta mengevaluasi efektivitas meningkatkan kelembapan bibir secara *in vivo* dengan menggunakan *skin analyzer* pada relawan sehat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada Agustus 2025 – Februari 2026 di laboratorium Penelitian Teknologi Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (Stifar) Riau, Pusat Penelitian Nanosains dan Teknologi (PPPNT) Institut Teknologi Bandung, dan Fakultas Kedokteran Universitas Abdurab Pekanbaru.

Alat

Alat yang digunakan meliputi Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *stopwatch*, pH meter (Ohaus Starter 300), hot plate magnetic stirrer, viscometer (Brook field DV-1), spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu UV-1900i), *particle size analyzer* dan *zeta analyzer* HORIBA SZ-100, timbangan digital (Ohaus Pioneer), wadah lip serum, *skin analyzer* digital test EH-900 U, vial 10 ml, beaker glass Pyrex 250 ml, beaker glass Pyrex 50 ml, gelas ukur 10 ml, pipet tetes, micropipet, kaca objek, spatel, pinset, perban dan tissue muka.

Bahan

Ceramide (Globalchemical Factory Co., Ltd., Xi'an, China), minyak biji anggur, akuades; etanol 96%, Tween 80 (Pan Asia Chemical Corporation, Taipei, Taiwan), Kolliphor RH 40 (BASF SE, Ludwigshafen, Germany), propilen glikol, Carbopol 940 (Corel Pharma Chem, Mehsana, Gujarat, India), *triethanolamine*/TEA (Petronas Chemicals Marketing (Labuan) Ltd, Malaysia), *phenoxyethanol*, fragrance peach; dan asam sitrat.

Prosedur

Optimasi Nanoemulsi Menggunakan Simplex Lattice Design

Optimasi nanoemulsi *ceramide* dilakukan dengan metode *Response Surface Methodology* (RSM) dengan desain *Simplex Lattice* melalui perangkat lunak *Design Expert*® versi 13.0. Variabel independen yang digunakan meliputi konsentrasi minyak biji anggur (A: 1–2%), Tween 80 (B: 6–10%), dan Kolliphor® RH40 (C: 6–10%), dengan total 13 percobaan yang disajikan pada Tabel 1. Parameter respons yang diamati adalah pH (target 4,5–6,5) serta persen transmitan (target >90%) dengan panjang gelombang 650 nm. *Ceramide* ditambahkan dalam konsentrasi tetap sebesar 0,5% (b/v).

Proses pembuatan nanoemulsi dilakukan dengan melarutkan *ceramide* ke dalam Tween 80 yang telah dicampur dengan Kolliphor® RH40 pada suhu 60°C. Selanjutnya, minyak biji anggur ditambahkan secara perlahan sambil dihomogenisasi secara kontinu. Air suling kemudian dimasukkan sedikit demi sedikit hingga terbentuk sistem emulsi yang jernih dan homogen. Formula terbaik ditentukan berdasarkan nilai desirabilitas total yang paling tinggi.

Tabel 1. Percobaan optimasi formulasi nanoemulsi *ceramide* menggunakan *Simplex Lattice Design*.

Minyak Biji Anggur (%)	Tween 80 (%)	Kolliphore® RH 40 (%)
2	6	10
1	7.3	9.7
1.4	8.4	8.1
1.9	10	6.1
1.3	6.6	10
1	7.9	9.0
2	7.9	8.0
1.1	10	6.9
2	8.6	7.3
1	9.3	7.7
1.8	9.4	6.8
1.1	10	6.9
2	7.0	8.9

Formulasi Nanoemulgel Lip Serum Ceramide

Nanoemulgel dibuat dengan mendispersikan Carbopol 940 (0,2% b/v) dalam air suling menggunakan *magnetic stirrer* selama 30 menit pada suhu ruang, diikuti netralisasi dengan TEA 0,1% untuk membentuk basis gel yang jernih. Nanoemulsi *ceramide* yang telah dioptimalkan ditambahkan tetes demi tetes ke dalam basis gel dengan pengadukan lembut. pH akhir disesuaikan menjadi 5,5 menggunakan asam sitrat 0,1% dan phenoxyethanol 1% ditambahkan sebagai pengawet. Komposisi formula disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Komposisi formula nanoemulgel *Lip Serum Ceramide*

Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%)
<i>Ceramide</i>	Zat aktif	0.5
Minyak Biji Anggur	Fase minyak / emolien	1.3
Tween 80	Surfaktan	7.0
Kolliphor® RH40	Surfaktan	9.6
Carbopol 940	Agen pembentuk gel	0.2
Trietanolamin (TEA)	Penekal pH gel	0.1
Asam Sitrat	Pengatur pH	q.s.
Phenoxyetanol	Pengawet	1
Air Suling	Pembawa	ad 100

Evaluasi Fisikokimia Nanoemulsi dan Nanoemulgel

Evaluasi nanoemulsi mencakup pengukuran ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI), dan potensial zeta menggunakan Nano ZS (triplo); pH

menggunakan pH meter terkalibrasi; serta persen transmitan pada 650 nm. Evaluasi nanoemulgel meliputi uji organoleptik, homogenitas, pH, dan viskositas (viskometer Brookfield, spindle No. 3, 50 rpm).

Uji Stabilitas Fisik

Uji stabilitas fisik dilakukan selama 12 minggu pada tiga kondisi penyimpanan: suhu dingin (3–4°C), suhu sejuk (16–25°C), dan suhu kamar (25–30°C). Parameter yang dipantau setiap dua minggu meliputi sifat organoleptis, pemisahan fase, pH, dan viskositas. Data dianalisis menggunakan *one-way ANOVA* ($\alpha = 0,05$).

Uji Iritasi

Uji iritasi dilakukan pada 5 panelis sehat menggunakan metode uji tempel tertutup selama 24 jam sesuai metode Draize (Draize et al., 1944). Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian (KEP) Universitas Abdurrah dengan nomor 001101/KEP-Abdurrah/2026. Seluruh panelis telah menandatangani *informed consent* sebelum pengujian. Sediaan dioleskan pada area lengan bawah bagian dalam, dan ada atau tidaknya eritema, edema, atau reaksi kulit lainnya dinilai setelah 24 jam.

Uji Efektivitas Kelembapan Bibir In Vivo

Uji efikasi *in vivo* dilakukan pada 15 sukarelawan wanita sehat berusia 19–20 tahun yang memenuhi kriteria inklusi: tidak ada riwayat alergi kosmetik, tidak menggunakan obat sistemik, dan tidak menderita kondisi kronis yang memengaruhi kulit bibir. Sukarelawan dibagi menjadi tiga kelompok: kontrol negatif (tanpa aplikasi produk, n=3), basis *lip serum* tanpa *ceramide* (n=6), dan *lip serum* nanoemulgel *ceramide* (n=6). Penentuan ukuran sampel mengikuti rumus Federer 1955, yaitu $(t-1)(r-1) \geq 15$, di mana t adalah jumlah perlakuan dan r adalah jumlah ulangan (Dahlan, 2016).

Sediaan dioleskan dua kali sehari selama 4 minggu. Kelembapan bibir diukur menggunakan *skin analyzer* berdasarkan *prinsip Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA) pada menit ke-0 dan menit ke-15 setiap minggu. Analisis statistik dilakukan menggunakan *one-way ANOVA* dan uji *post hoc* Tukey HSD (SPSS v.26. $\alpha = 0,05$). Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan. dan seluruh sukarelawan memberikan *informed consent* tertulis sesuai Deklarasi Helsinki. (World Medical Association (WMA), 2013).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Optimasi Formula Nanoemulsi *Ceramide*

Optimasi melalui RSM dengan SLD menghasilkan 13 run percobaan. Analisis respons menunjukkan bahwa pH seluruh formula berkisar antara 2,3 hingga 6,5, sedangkan nilai persen transmitan berkisar antara 86% dan 99%, menunjukkan ukuran droplet submikron yang konsisten dengan prinsip hamburan cahaya Rayleigh (Solans and Solé, 2012); Jaiswal et al., 2015).

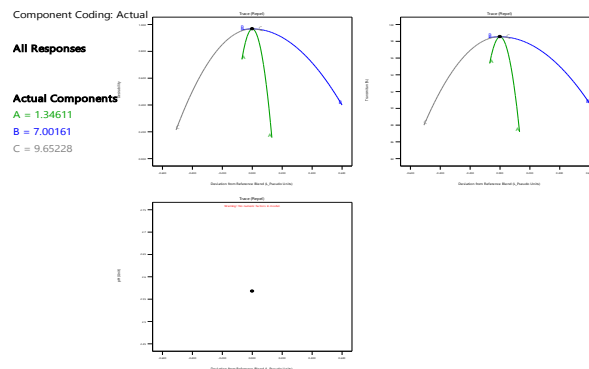
Formula optimal yang direkomendasikan perangkat lunak ini yaitu minyak biji anggur 1.346%, Tween 80 7.001%, dan Kolliphor® RH40 9.652%, dengan desirabilitas gabungan 0,967, yang mengonfirmasi bahwa kombinasi ini berada dalam zona optimal (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil Optimasi Nanoemulsi *Ceramide* (Design Expert® v.13.0)

Parameter	Minyak Biji Anggur (%)	Tween 80 (%)	Kolliphor® RH40 (%)	Desirabilitas
Formula Optimal	1,346	7,001	9,652	0,967
Rentang Variabel	1–2	6–10	6–10	–

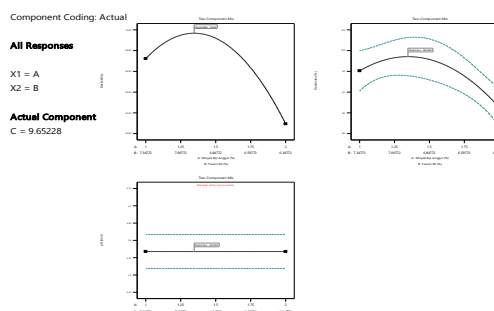
Minyak biji anggur (Komponen A) diidentifikasi sebagai komponen paling kritis berdasarkan analisis *Trace Plot* Gambar 1. Variasi kecil pada konsentrasinya berdampak drastis terhadap nilai transmitan dan desirabilitas keseluruhan (Gambar 2). Konsentrasi fase minyak yang rendah (1,346%) konsisten dengan prinsip formulasi nanoemulsi kosmetik yang memerlukan ukuran droplet kecil dan tekstur ringan (McClements, 2012). Kombinasi Tween 80 dan Kolliphor® RH40 sebagai pasangan surfaktan non-ionik dengan nilai HLB yang berdekatan (15 dan 14–16) menghasilkan film antarmuka yang fleksibel dan stabil melalui mekanisme sterik, mencegah koalesensi droplet dan memastikan stabilitas sistem (Saberi and McClements, 2013).

Menganalisis *one-factor plot* yang dihasilkan melalui Design-Expert® menunjukkan bahwa kedua faktor formulasi, yaitu konsentrasi surfaktan (Faktor A) dan konsentrasi fase minyak (Faktor B), memberikan pengaruh kuadratik yang bermakna terhadap respons yang diamati. Hal ini ditandai dengan terbentuknya kurva berbentuk paraboloid terbuka ke bawah pada masing-masing plot, yang mengindikasikan adanya titik maksimum yang terdefinisi dengan baik dalam ruang faktor yang diuji.



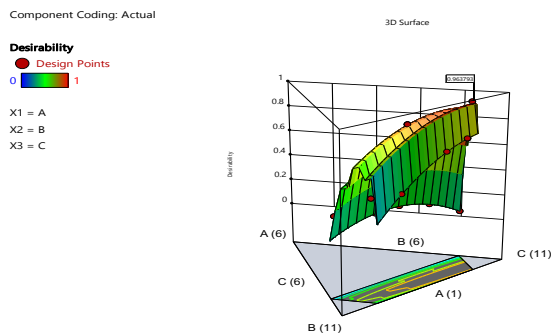
Gambar 1. Trace Plot Minyak Biji Anggur (A), Tween 80 (B), dan Kolliphor® RH40

Faktor A menunjukkan efek yang lebih dominan dibandingkan dengan Faktor B, terlihat dari kecuraman kurva yang lebih besar dan puncak parabola yang lebih tinggi. Titik optimal diprediksi pada nilai A = 1,346 dengan nilai respons prediksi sebesar 9,652, yang dikonfirmasi oleh interval kepercayaan 95% yang relatif sempit di sekitar area tersebut, menandakan presisi prediksi model yang tinggi (Myers et al., 2016).



Gambar 2. Trace Plot desirabilitas, minyak biji anggur (A), Tween 80 (B), dan Kolliphor® RH40.

Perturbation plot menggambarkan kontribusi relatif masing-masing faktor terhadap respons ketika faktor lainnya ditetapkan pada nilai tengah (*center point*). Kurva Faktor A memperlihatkan kelengkungan yang lebih tajam dibandingkan dengan Faktor B, mengonfirmasi bahwa Faktor A merupakan variabel yang paling berpengaruh secara kuadratik dalam sistem formulasi yang dioptimasi. Kedua kurva tidak saling berpotongan di seluruh rentang faktor yang diuji, yang mengindikasikan tidak adanya interaksi antagonistik antar faktor dalam kisaran konsentrasi tersebut. Temuan ini konsisten dengan hasil analisis ANOVA di mana koefisien kuadratik (b_{11} dan b_{22}) terbukti lebih dominan dibandingkan koefisien interaksi (b_{12}), sehingga pengaruh masing-masing faktor dapat dianalisis secara relatif independen dalam proses optimasi (Montgomery, 2017).



Gambar 3. 3D Surface Desirability

Visualisasi 3D *response surface* plot memberikan gambaran komprehensif mengenai hubungan simultan antara kedua faktor dan respons dalam satu representasi grafis. Titik-titik percobaan (*design points*) yang tersebar merata pada permukaan mengonfirmasi bahwa model kuadratik yang digunakan mampu merepresentasikan data eksperimental dengan baik, yang didukung oleh nilai *lack of fit* yang tidak signifikan sebagai syarat validitas model RSM (Bezerra et al., 2019). Permukaan respons membentuk pola rising ridge dengan gradasi warna dari biru (nilai rendah) menuju oranye-kuning (nilai tinggi), menunjukkan bahwa respons terus meningkat secara signifikan seiring peningkatan konsentrasi faktor dominan. Pola garis kontur diagonal yang tampak pada proyeksi bidang datar di bawah permukaan mengindikasikan adanya efek interaksi yang bermakna antara kedua faktor, sehingga optimasi tidak dapat dilakukan secara terpisah, melainkan harus mempertimbangkan kombinasi keduanya secara simultan. Penetapan formula optimal diarahkan pada area tersebut.

Karakteristik Fisikokimia Nanoemulsi dan Nanoemulgel

Hasil evaluasi fisikokimia nanoemulsi *ceramide* optimal dan formula nanoemulgel disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Evaluasi Fisikokimia Nanoemulsi dan Nanoemulgel *Ceramide*

Parameter	Hasil
Ukuran Partikel	18.1 nm
Indeks Polidispersitas (PDI)	<0.3
Potensial Zeta	+2.0 mV
% Transmittan (650 nm)	98.95%
pH Nanoemulsi	2.56
pH Nanoemulgel	5.5
Viskositas (cP)	386.4
Organoleptis	Jernih, semisolid, homogen
Uji Iritasi (Spanelis/24 jam)	Negatif

Ukuran partikel 18,1 nm merupakan keunggulan signifikan dalam sistem penghantaran topikal.

Nanopartikel di bawah 50 nm telah dilaporkan mampu menembus ruang antarkorniosit dan meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif pada tempat sasaran sebesar 3–4 kali lipat dibandingkan formula konvensional (Kumar and Mandal, 2018). Rentang ukuran ini juga mengurangi risiko Ostwald ripening akibat distribusi ukuran partikel yang seragam (Saberi and McClements, 2013).

Potensial zeta +2,0 mV yang relatif rendah merupakan karakteristik nanoemulsi yang distabilkan oleh surfaktan non-ionik, di mana stabilisasi tidak bergantung pada tolakan elektrostatis melainkan sepenuhnya ditopang oleh mekanisme sterik (Honary and Zahir, 2013; Clogston and Patri, 2011). Meskipun nilai potensial zeta yang rendah umumnya diasosiasikan dengan stabilitas jangka panjang yang lebih rentan pada sistem bermuatan, kondisi ini tidak berlaku pada nanoemulsi berbasis surfaktan non-ionik: rantai polietilen oksida (PEO) dari Tween 80 dan Kolliphor® RH40 membentuk lapisan hidrasi sterik yang secara fisik menghalangi pendekatan antardroplet dan mencegah koalesensi tanpa bergantung pada muatan permukaan (Honary and Zahir, 2013). Hal ini dikonfirmasi oleh temuan bahwa nanoemulsi dengan potensial zeta mendekati netral, namun distabilkan oleh surfaktan non-ionik, tetap mempertahankan stabilitas ukuran partikel yang baik selama beberapa siklus termal, karena stabilisasi sterik tidak peka terhadap perubahan pH dan kekuatan ionik medium (Saberi and McClements, 2013; Kumar and Mandal, 2018). Dalam sistem ini, Tween 80 dan Kolliphor® RH40 tidak sekadar bekerja secara terpisah, melainkan memberikan efek sinergis: Tween 80 dengan rantai PEO yang lebih pendek berperan menurunkan tegangan antarmuka secara efisien dan mempercepat pembentukan droplet kecil, sedangkan Kolliphor® RH40 yang memiliki struktur kastor oil terhidrogenasi dengan rantai PEO lebih panjang membentuk lapisan antarmuka yang lebih tebal dan kuat, sehingga keduanya secara bersama-sama memperluas dan memperkuat film antarmuka yang melindungi droplet dari agregasi (Saberi and McClements, 2013).

pH nanoemulgel akhir sebesar 5,5 sesuai dengan rentang pH fisiologis permukaan bibir (4,5–6,2) (Lambers et al., 2006; Schmid et al., 2006). Kesesuaian pH ini secara langsung berkontribusi pada dua aspek penting: pertama, menjaga stabilitas fisikokimia sediaan karena Carbopol 940 menunjukkan viskositas dan kekuatan gel optimal pada pH 5,0–7,0 sehingga integritas matriks gel tidak terganggu; kedua, meminimalkan risiko iritasi dan gangguan mikrobioma bibir yang rentan pada kondisi pH yang terlalu asam maupun basa (Islam et al., 2004; Lambers et al., 2006).

Viskositas sediaan sebesar 386,4 cP memberikan keseimbangan yang memadai antara kemudahan penyebaran dan daya adhesi pada permukaan bibir. Nilai

ini sebanding dengan nanoemulgel topikal berbasis Carbopol 940 yang dilaporkan dalam literatur untuk aplikasi semisolid, umumnya berkisar antara 200–500 cP pada konsentrasi Carbopol 0,2–0,5% (Khurana et al., 2013; Ali et al., 2023). Sistem nanoemulgel menunjukkan perilaku aliran pseudoplastik (*shear-thinning*), di mana viskositas menurun saat gaya geser meningkat selama penggosokan, memudahkan penyebaran di permukaan bibir, dan kembali mengental setelah aplikasi untuk mempertahankan daya adhesi (Islam et al., 2004; Pires et al., 2024).



Gambar 4. Formula Sediaan Lip Serum Nanoemulgel Ceramide

Stabilitas Fisik Selama 12 Minggu

Uji stabilitas fisik selama 12 minggu pada tiga kondisi penyimpanan (3–4°C, 16–25°C, 25–30°C) menunjukkan bahwa nanoemulgel lip serum ceramide mempertahankan karakteristik organoleptis, pH, dan viskositas tanpa perubahan yang bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Tidak ditemukan pemisahan fase, perubahan warna, atau sedimentasi selama periode pengamatan. Hasil ini mengonfirmasi bahwa sistem nanoemulgel dengan matriks Carbopol 940 secara efektif menjaga stabilitas fisik formula pada berbagai kondisi penyimpanan.

Stabilitas jangka panjang sediaan ini dapat dijelaskan melalui empat mekanisme utama, yaitu: (1) adanya stabilisasi sterik yang kuat dari rantai PEO pada surfaktan nonionik sehingga mampu mencegah terjadinya agregasi droplet (Honary and Zahir, 2013); (2) droplet terperangkap dalam matriks gel Carbopol 940 yang membantu menurunkan mobilitas partikel serta mengurangi frekuensi tumbukan antarpartikel (Islam et al., 2004); (3) ukuran droplet yang sangat kecil, yaitu 18,1 nm, sehingga pergerakannya lebih didominasi oleh gerak Brown dan dapat menekan sedimentasi akibat gaya gravitasi (McClements, 2012); serta (4) distribusi ukuran partikel yang seragam, ditunjukkan oleh nilai PDI yang rendah, sehingga mampu meminimalkan terjadinya *Ostwald ripening* (Saber and McClements, 2013).

Efektivitas Uji Kelembapan Bibir In Vivo

Hasil penilaian kelembapan bibir *in vivo* selama 4 minggu disajikan pada Tabel 4. Analisis *one-way* ANOVA menunjukkan perbedaan yang sangat

bermakna ($F=66,147$; $p < 0,001$) di antara tiga kelompok perlakuan pada minggu ke-4. Uji *post hoc* Tukey HSD mengonfirmasi bahwa seluruh perbandingan berpasangan antarkelompok bermakna secara statistik ($p < 0,05$).

Tabel 5. Hasil Uji Kelembapan Bibir In Vivo pada Minggu ke-4 (Rerata ± SD)

Kelompok Perlakuan	N	% Kelembapan (Minggu ke-4)	Kategori*
Kontrol Negatif	3	3.33 ± 0.58	Sangat Kering
Basis Lip Serum (tanpa ceramide)	6	11.00 ± 1.26	Kering
Lip Serum Nanoemulgel Ceramide	6	22.00 ± 2.45	Normal

*Klasifikasi kelembapan kulit berdasarkan Courage and Khazaka (2013). $p < 0,001$ (One-Way ANOVA); seluruh perbandingan berpasangan bermakna secara statistik (Tukey HSD, $p < 0,05$).

Kelompok nanoemulgel lip serum ceramide mencapai rerata tingkat kelembapan sebesar 22%, yang merupakan peningkatan yang bermakna secara statistik dibandingkan dengan basis lip serum (11%) dan kontrol negatif (3,33%). Transisi dari kategori "sangat kering" (3,33%) ke kategori "normal" (22%) berdasarkan klasifikasi (Courage and Khazaka, 2013) mencerminkan efek dermatologis yang relevan secara klinis setelah 4 minggu aplikasi rutin. Mekanisme yang mendasari peningkatan kelembapan ini dapat dijelaskan melalui dua jalur yang saling melengkapi. Pertama, ceramide yang diinkorporasikan dalam sistem nanoemulsi 18,1 nm mampu menembus ke lapisan stratum korneum yang lebih dalam, mengisi kembali defisiensi ceramide endogen dan memulihkan struktur bilayer lamelar yang berperan kritis dalam fungsi barrier (Park et al., 2016). Kedua, asam linoleat dalam minyak biji anggur berfungsi sebagai prekursor biosintesis ceramide endogen melalui jalur *de novo*, sehingga secara tidak langsung memperkuat kapasitas retensi air stratum korneum (Park et al., 2016; Fernandes et al., 2013). Keamanan formula dikonfirmasi oleh hasil uji iritasi negatif pada 5 panelis dalam 24 jam (Coderch et al., 2015; SCCS, 2016).

KESIMPULAN

Penelitian ini berhasil mencapai seluruh tujuan yang ditetapkan. Pertama, optimasi formula nanoemulsi ceramide menggunakan *Response Surface Methodology* dengan *Simplex Lattice Design* (RSM-SLD) melalui perangkat lunak Design Expert® v.13.0 menghasilkan formula optimal yang terdiri dari minyak biji anggur

1,346%, Tween 80 7,001%, dan Kolliphor® RH40 9,652% dengan nilai desirabilitas gabungan 0,967, di mana minyak biji anggur teridentifikasi sebagai komponen paling kritis yang memengaruhi nilai transmitan dan desirabilitas keseluruhan sistem. Kedua, evaluasi fisikokimia nanoemulgel *lip serum ceramide* yang diformulasikan dengan Carbopol 940 0,2% menunjukkan karakteristik yang unggul, meliputi ukuran partikel 18,1 nm, PDI <0,3, potensial zeta +2,0 mV dengan mekanisme stabilisasi sterik dari rantai polietilen oksida surfaktan non-ionik, pH 5,5 sesuai fisiologis bibir (4,5–6,2), viskositas 386,4 cP dengan sifat aliran pseudoplastis yang mendukung kenyamanan aplikasi, serta stabilitas fisik yang terjaga selama 12 minggu pada tiga kondisi penyimpanan (3–4°C, 16–25°C, dan 25–30°C) tanpa perubahan bermakna ($p > 0,05$) dan hasil uji iritasi negatif pada seluruh panelis. Ketiga, uji efikasi *in vivo* pada 15 sukarelawan wanita selama 4 minggu membuktikan bahwa nanoemulgel *lip serum ceramide* meningkatkan kelembapan bibir secara signifikan sebesar 22%, melampaui basis *lip serum* tanpa *ceramide* (11%) dan kontrol negatif (3,33%) ($p < 0,001$), dengan pergeseran kategori kelembapan dari "sangat kering" menjadi "normal" berdasarkan klasifikasi Courage & Khazaka (2013), sehingga formula ini terbukti sebagai sistem penghantaran topikal yang efektif, aman, dan stabil untuk penanganan bibir kering.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Yayasan Universitas Riau, seluruh pembimbing akademik, dan seluruh sukarelawan yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini.

CONFLICT OF INTEREST

Penulis menyatakan bahwa tidak *ada conflict of interest* dalam pelaksanaan dan pelaporan penelitian ini.

REFERENSI

- Aich, B., Kumbhar, P., Muchhala, S., Sanghavi, A., Katare, S., & Kotak, B. (2024). Clinical evaluation of a topical ceramide lotion on skin hydration and skin barrier in healthy volunteers with dry skin. *Cosmoderma*, 4.
- Ali, E. M. H., Mahmood, S., Sengupta, P., Doolaanea, A. A., et al. (2023). Sunflower oil based nanoemulsion loaded into Carbopol gel: Semisolid state characterization and *ex vivo* skin permeation. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85(1).
- Bezerra, M. A., Ferreira, S. L. C., Novaes, C. G., dos Santos, A. M. P., Valasques, G. L., da Mata Cerqueira, U. M. F., & dos Santos Alves, J. P. (2019). Simultaneous optimization of multiple responses and its application in Analytical Chemistry – A review. *Talanta*, 194, 941–959.
- Clogston, J.D., & Patri, A.K. (2011). Zeta potential measurement. In S.E. McNeil (Ed.), *Characterization of Nanoparticles Intended for Drug Delivery* (pp. 63–70). *Humana Press*.
- Coderch, L., López, O., de la Maza, A., & Parra, J.L. (2015). *Ceramides* and skin function. *American Journal of Clinical Dermatology*, 4(2), 107–129.
- Cornell, J.A. (2002). *Experiments with Mixtures: Designs, Models, and the Analysis of Mixture Data* (3rd ed.). John Wiley & Sons.
- Courage & Khazaka (2013). *Information and Operating Instructions for the Skin-O-Mat*. Courage + Khazaka Electronic GmbH, Cologne.
- Dahlan, M.S. (2016). *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Edisi 6. Jakarta: Salemba Medika.
- Draize, J.H., Woodard, G., & Calvery, H.O. (1944). Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 82(3), 377–390.
- Federer, W.T. (1955). *Experimental Design: Theory and Application*. Macmillan Company.
- Fernandes, L., Casal, S., Cruz, R., Pereira, J.A., & Ramalhosa, E. (2013). Seed oils of ten traditional Portuguese grape varieties with interesting chemical and antioxidant properties. *Food Research International*, 50(1), 161–166.
- Fluhr, J. W., Darlenski, R., Daehnhardt-Pfeiffer, S., & Albrecht, M. (2024). Impact of multilamellar formulations on stratum corneum lipid organization and epidermal lipid barrier enhancement (Part II). *International Journal of Cosmetic Science*, 46(4), 578–589.
- Honary, S., & Zahir, F. (2013). Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(2), 255–264.
- Islam, M.T., Rodríguez-Hornedo, N., Ciotti, S., & Ackermann, C. (2004). Rheological characterization of topical carbomer gels neutralized to different pH. *Pharmaceutical Research*, 21(7), 1192–1199.

- Jaiswal, M., Dudhe, R., & Sharma, P.K. (2015). Nanoemulsion: An advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech*, 5(2), 123–127.
- Khan, M.A., Yue, C., Fang, Z., et al. (2024). Fabrication and characterization of oil-in-water nanoemulsions. *Food Hydrocolloids*, 152, 109891.
- Khurana, S., Jain, N.K., & Bedi, P.M. (2013). Nanoemulsion based gel for transdermal delivery of meloxicam. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(9), 1338–1346.
- Kim, H., Lee, J., Park, S., et al. (2024). Topical delivery of ceramide by oil-in-water nanoemulsion for skin barrier restoration. *International Journal of Pharmaceutics*, 651, 123738.
- Kumar, M., & Mandal, A. (2018). Characterization and evaluation of surfactant for enhanced oil recovery. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 162, 868–875.
- Lambers, H., Piessens, S., Bloem, A., Pronk, H., & Finkel, P. (2006). Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *International Journal of Cosmetic Science*, 28(5), 359–370.
- McClements, D.J. (2012). Nanoemulsions versus microemulsions: Terminology, differences, and similarities. *Soft Matter*, 8(6), 1719–1729.
- Montgomery, D. C. (2017). *Design and Analysis of Experiments* (9th ed.). John Wiley & Sons.
- Myers, R. H., Montgomery, D. C., & Anderson-Cook, C. M. (2016). *Response Surface Methodology: Process and Product Optimization Using Designed Experiments* (4th ed.). John Wiley & Sons.
- Park, K., Ikushiro, H., Seo, H.S., et al. (2016). ER stress stimulates production of the key antimicrobial peptide, cathelicidin. *PNAS*, 113(13), E1920–E1929.
- Pires, F. Q., et al. (2024). Novel therapeutic hybrid systems using hydrogels and nanotechnology: A focus on nanoemulgels for the treatment of skin diseases. *Pharmaceutics*, 16(1), 118.
- Schild, J., Kalvodová, A., Zbytovská, J., Farwick, M., & Pyko, C. (2024). The role of ceramides in maintaining lip skin barrier function. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 23(1), 15–24.
- Schmid-Wendtner, M.H., & Korting, H.C. (2006). The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacology and Physiology*, 19(6), 296–302.
- Solans, C., & Solé, I. (2012). Nano-emulsions: Formation by low-energy methods. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 17(5), 246–254.
- Verdier-Sévrain, S., & Bonté, F. (2018). Skin hydration: A review on its molecular mechanisms. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 6(2), 75–82.
- Waghule, T., Singhvi, G., Dubey, S.K., et al. (2019). Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1249–1258.
- World Medical Association (WMA) (2013). Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310(20), 2191–2194.
- Xu, Y., Liu, Y., Zhu, J., et al. (2024). Optimisation of ceramide nanoemulsion for enhanced transdermal delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 662, 124451.
- Yamamoto, T., Hattori, M., & Yoshida, H. (2016). The roughness of lip skin is related to the ceramide content of the stratum corneum. *International Journal of Cosmetic Science*, 38(6), 639–643.
- Yamamoto, T., Kubo, Y., Shuto, E., & Nakamura, M. (2020). The efficacy of synthetic pseudo-ceramide formulations for lip dryness. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(11), 2985–2991.
- Saberi, A.H., Fang, Y., & McClements, D.J. (2013). Effect of glycerol on formation, stability, and properties of vitamin E-enriched nanoemulsions. *Journal of Colloid and Interface Science*, 411, 105–113.
- SCCS (2016). Opinion on phenoxyethanol in cosmetic products (SCCS/1575/16). European Commission.