

Formulasi dan Aktivitas Antioksidan Kombinasi Glutation dan Alfa Arbutin dalam Serum Kosmetik

Ni Luh Dewi Aryani, Luh Putu Indah Parnanda Dewi dan Gusti Ayu Putu Wina Anandha Trisna

Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

Korespondensi: Ni Luh Dewi Aryani

Email: dewi_aryani@staff.ubaya.ac.id

Submitted: 13-06-2022, Revised: 21-06-2022, Accepted: 22-06-2022

ABSTRAK: Antioksidan adalah salah satu bahan aktif yang dapat digunakan untuk memperlambat penuaan dini kulit. Pada penelitian ini, bahan aktif antioksidan yang digunakan adalah kombinasi glutathione dan alfa arbutin. Glutathione dan alfa arbutin dapat mengalami oksidasi, sehingga digunakan natrium metabisulfit sebagai bahan tambahan antioksidan. Tujuan penelitian ini adalah memformulasi kombinasi glutathione dan alfa arbutin dalam serum kosmetik menggunakan natrium metabisulfit pada konsentrasi 0,3% (formula 1) dan 0,5% (formula 2). Serum-serum tersebut dievaluasi karakteristik fisikokimianya yang meliputi organoleptik (warna, bentuk, bau), nilai pH, viskositas, dan sifat alir. Aktivitas antioksidan dievaluasi menggunakan metode peredaman 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), dengan parameter *inhibition concentration* 50 (IC_{50}). Evaluasi stabilitas fisikokimia dan aktivitas antioksidan dilakukan dengan menyimpan serum tersebut selama 30 hari pada suhu ruang. Hasil penelitian menunjukkan karakteristik fisikokimia serum-serum tersebut sesuai untuk serum kosmetik dengan IC_{50} 50-100 ppm. Karakteristik fisikokimia dan aktivitas antioksidannya tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Selama penyimpanan karakteristik fisikokimianya juga tidak berubah ($p > 0,05$), kecuali viskositas ($p < 0,05$), tetapi serum tetap berbentuk cair. Selain itu, IC_{50} serum meningkat ($p < 0,05$), tetapi tetap memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Kesimpulannya adalah kombinasi glutathione dan alfa arbutin dalam serum formula 1 dan 2 dapat diformulasikan dan efektif sebagai serum kosmetik antioksidan.

Kata kunci: alfa arbutin; antioksidan; DPPH; glutathione; serum

ABSTRACT: Antioxidants can be used to slow down skin aging. In this study, a combination of glutathione and alpha arbutin was used as an antioxidant. They can be oxidized, so sodium metabisulfite was used in the formula. The purpose of this study was to formulate a combination of glutathione and alpha arbutin in cosmetic serum using sodium metabisulfite at concentrations of 0.3% (formula 1) and 0.5% (formula 2). The physicochemical characteristics, i.e., organoleptic (color, shape, odor), pH value, viscosity, and flow properties were evaluated. The antioxidant activities were evaluated using the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) scavenging method, with inhibition concentration 50 (IC_{50}) as a parameter. The stabilities were evaluated by storing them for 30 days at room temperature. The results showed that the physicochemical characteristics were not significantly different ($p > 0.05$). The antioxidant activities were strong ($IC_{50} > 50-100$ ppm). During storage, the physicochemical characteristics did not change ($p > 0.05$), except for the viscosities ($p < 0.05$), but the serums remained liquid. In addition, their IC_{50} increased ($p < 0.05$); however, their antioxidant activities remained strong. The conclusion was that the combination of glutathione and alpha arbutin in serum formulas 1 and 2 could be formulated and were effective as antioxidant cosmetic serums.

Keywords: alpha arbutin; antioxidants; DPPH; glutathione; serum

1. Pendahuluan

Paparan radiasi sinar *ultraviolet* (UV) dalam jangka waktu lama dan intensitas yang tinggi pada kulit dapat menstimulasi produksi *reactive oxygen species* (ROS). ROS adalah suatu radikal bebas. Dalam jumlah yang berlebih radikal bebas dapat menyebabkan stres oksidatif. Hal ini mengakibatkan kerusakan membran sel kulit, sehingga menimbulkan penuaan dini pada kulit. Penuaan dini pada kulit yang disebabkan radiasi sinar UV disebut sebagai *photoaging*. Tanda penuaan dini pada kulit adalah kerutan yang dalam, penurunan elastisitas kulit, dan hiperpigmentasi [1, 2].

Penuaan dini kulit dapat dicegah dengan menggunakan antioksidan. Antioksidan dapat menangkal radikal bebas, sehingga dapat mencegah terjadinya stres oksidatif. Salah satu antioksidan topikal yang dapat digunakan pada sediaan kosmetik adalah glutathion. Glutathion (γ -L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine) merupakan tripeptida yang terdiri dari asam amino glisin, asam glutamat, serta sistein. Gugus karboksil yang terdapat pada rantai samping glutamat dihubungkan dengan gugus amina sistein melalui ikatan gamma peptida. Gugus sulfhidril (-SH) yang terdapat pada gugus sistein adalah bagian aktif dari molekul glutathion. Oleh karena itu glutathion biasanya disingkat dengan GSH [3-5]. Struktur molekul glutathion seperti yang tertera pada Gambar 1a.

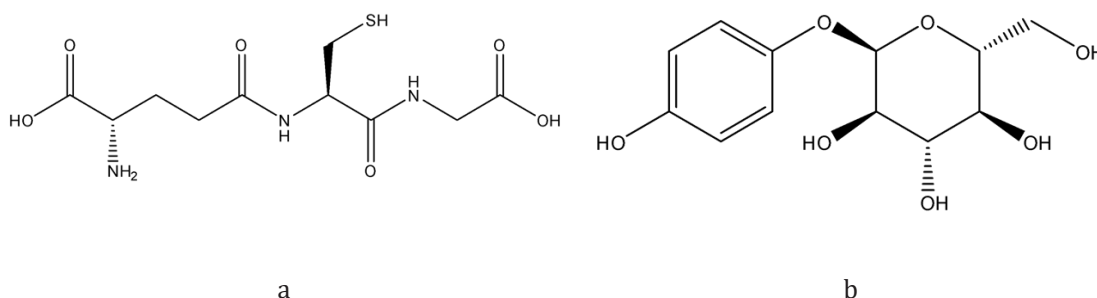
Selain glutathion, bahan aktif kosmetik yang dapat digunakan untuk mengurangi tanda penuaan dini kulit adalah alfa arbutin (Gambar 1b). Alfa arbutin memiliki efek antioksidan dan penghambatan

enzim tirosinase. Efek tersebut saling bersinergi untuk menghambat sintesis eumelanin, sehingga dapat mengatasi terjadinya hiperpigmentasi kulit [6]. Pada penelitian ini kombinasi glutathion dan alfa arbutin diformulasikan dalam bentuk serum.

Serum pada kosmetik adalah produk yang mengandung bahan aktif konsentrasi tinggi, sekitar sepuluh kali lebih banyak daripada krim. Oleh karena itu serum lebih cepat dan lebih efektif mengatasi masalah kulit. Penggunaan serum dengan dioleskan pada wajah atau leher. Serum dapat berbahan dasar air atau minyak seperti pada krim [7-9].

Serum, seperti sediaan kosmetik yang lain, juga harus memiliki stabilitas yang baik. Bahan aktif dalam serum pada penelitian ini, yaitu glutathion dan alfa arbutin, dapat teroksidasi. Glutathion dapat teroksidasi menjadi glutathion disulfida (GSSG) dan alfa arbutin dapat teroksidasi menjadi fenil beta-D-glukopiranosid [4,10]. Oleh karena itu penambahan antioksidan dibutuhkan untuk menghambat terjadinya proses oksidasi bahan aktif tersebut. Bahan tambahan antioksidan yang digunakan dalam penelitian ini adalah natrium metabisulfit (Na metabisulfit). Na metabisulfit adalah antioksidan yang mudah larut dalam air [11]. Pada konsentrasi lebih dari 1,0%, Na metabisulfit dapat menyebabkan reaksi alergi [12].

Pada penelitian ini, kombinasi glutathion dan alfa arbutin dalam serum menggunakan Na metabisulfit dengan konsentrasi 0,3% dan 0,5%. Serum-serum tersebut dievaluasi karakteristik fisikokimianya, aktivitas antioksidannya dengan



Gambar 1. Struktur kimia glutathion (a) dan alfa arbutin (b)

metode peredaman *2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl* (DPPH) serta stabilitasnya. Evaluasi stabilitas fisikokimia dan aktivitas antioksidan dilakukan dengan menyimpan serum-serum tersebut selama 30 hari pada suhu ruang. Parameter yang dievaluasi meliputi organoleptis (warna, bentuk, bau), nilai pH, sifat alir, viskositas, dan *inhibition concentration 50* (IC_{50}).

2. Bahan dan metode

2.1. Bahan

Alfa arbutin (Thornhill Advanced Research Inc, Kanada), glutation (Shandong Jincheng Bio-Pharmaceutical Co., LTD, China), DPPH (p.a, Sigma-Aldrich, Jerman), etanol absolut (p.a, Merck, Jerman), xanthan gum, propilenglikol, metil paraben, propil paraben, fenoksietanol, etilheksilglicerin, dinatrium hidrogen sitrat, dan natrium dihidrogen sitrat (CV. Asian Semarang-Indonesia), Na metabisulfit (CV. Sari Kimia Raya Malang-Indonesia), aquadem (Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya). Semua bahan yang digunakan adalah *cosmetic grade* kecuali disebutkan lain.

2.2. Alat

Homogenizer (Multimix), viskometer Cone and Plate (Brookfield), pH meter (Horiba Laqua pH 1100), Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu).

2.3. Pembuatan serum

Formula serum masing-masing menggunakan Na metabisulfit 0,3% (formula 1) dan 0,5% (formula 2) (Tabel 1). Xanthan gum ditaburkan di atas larutan dasar; dan didiamkan 15 menit sampai mengembang lalu diaduk sampai terbentuk basis gel. Metil paraben dan propil paraben dilarutkan dalam propilenglikol lalu dicampur ke dalam basis gel dan diaduk sampai homogen. Na metabisulfit, alfa arbutin, dan glutation masing-masing dilarutkan dalam larutan dasar sitrat lalu dimasukkan ke dalam basis gel dan diaduk sampai homogen. Sisa larutan dasar dimasukkan sedikit demi sedikit, dan diaduk sampai homogen

2.4. Evaluasi karakteristik fisikokimia serum

Karakteristik fisikokimia yang dievaluasi meliputi organoleptis, nilai pH, sifat alir dan viskositas serum.

2.4.1. Organoleptis

Organoleptis serum dilakukan dengan mengamati warna dan bentuk secara visual serta bau menggunakan indera penciuman [13].

2.4.2. Nilai pH

Pengukuran nilai pH serum menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi menggunakan larutan dasar standard pH 4,00 dan 7,00. Elektrode pH meter dicelupkan ke dalam serum dan diamati nilai pH serum [14].

Tabel 1. Formula sediaan serum

Bahan	Komposisi (%)	
	Formula 1	Formula 2
Alfa arbutin	2	2
Glutation	2	2
Xanthan Gum	0,5	0,5
Propilenglikol	10	10
Metil paraben	0,18	0,18
Propil paraben	0,02	0,02
Na metabisulfit	0,3	0,5
Larutan dasar sitrat pH 5,0	Sampai 100	Sampai 100

2.4.3. Sifat alir dan viskositas

Pengujian sifat alir dan viskositas menggunakan *Viscometer Brookfield Cone and Plate* (spindle CPE-41). 2 mL serum dimasukkan ke dalam cone dan viscometer diputar pada berbagai kecepatan putar dan ditentukan viskositasnya [15].

2.5. Evaluasi aktivitas antioksidan [16,17]

Evaluasi aktivitas antioksidan dilakukan dengan metode peredaman DPPH. Larutan blanko DPPH dibuat dengan mencampurkan 2 mL larutan DPPH 40 µg/mL dan 2,0 mL etanol absolut kemudian dikocok sampai homogen. Selanjutnya, larutan uji serum dibuat dengan konsentrasi 3500, 3000, 2500, 2000, dan 1500 µg/mL yang mengandung glutathion dan alfa arbutin masing-masing dengan konsentrasi sama yaitu 70, 60, 50, 40, dan 30 µg/mL. Masing-masing larutan uji tersebut dipipet 2,0 mL dan ditambahkan 2,0 mL larutan DPPH kemudian dikocok sampai homogen. Larutan blanko DPPH dan larutan uji serum tersebut didiamkan selama 90 menit. Selanjutnya, masing-masing larutan tersebut diamati serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada λ 517 nm dengan etanol absolut sebagai blanko. Persen inhibisi dihitung dengan persamaan sebagai berikut:

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{\text{serapan larutan blanko DPPH} - \text{serapan larutan uji}}{\text{serapan larutan blanko DPPH}} \times 100\%$$

Nilai IC₅₀ ditentukan dengan membuat persamaan garis regresi kurva hubungan antara persen inhibisi dan konsentrasi larutan uji.

2.6. Evaluasi stabilitas fisikokimia dan aktivitas antioksidan

Evaluasi stabilitas fisikokimia dan aktivitas antioksidan kombinasi glutathion dan alfa arbutin dalam serum dilakukan dengan mengevaluasi organoleptis, nilai pH, sifat alir, dan viskositas, serta IC₅₀ serum tersebut setelah penyimpanan selama 30 hari pada suhu ruang.

2.7. Analisis data

Data hasil evaluasi nilai pH, viskositas, dan IC₅₀ dianalisis menggunakan metode statistik uji t tidak berpasangan. Evaluasi stabilitas parameter-parameter tersebut dianalisis menggunakan metode statistik uji t berpasangan dengan bantuan perangkat lunak SPSS 23. Nilai signifikansi (p) <0,05 menunjukkan adanya perbedaan bermakna. Hasil pengamatan organoleptis dan sifat alir dianalisis dengan metode deskriptif.

3. Hasil dan pembahasan

3.1. Karakteristik dan stabilitas fisikokimia

3.1.1. Organoleptis

Hasil pengamatan organoleptis serum menunjukkan bahwa bau, warna, dan bentuk serum formula 1 dan formula 2 tidak berbeda (Tabel 2). Serum tersebut berbahan dasar air (*water base*). Semua bahan dalam serum formula 1 dan 2 larut dalam air, sehingga serum berbentuk cair dan berwarna transparan. Serum ini agak berbau khas karena pelepasan H₂S dari glutathion [18]. Serum tidak menggunakan fragrans untuk memi-

Tabel 2. Hasil pengamatan stabilitas organoleptik sediaan serum

Formula	Parameter	Organoleptik	
		Hari ke-0	Hari ke-30
Formula 1	Warna	Transparan	Transparan
	Bentuk	Cair	Cair
	Bau	Agak berbau khas	Agak berbau khas
Formula 2	Warna	Putih	Putih
	Bentuk	Cair	Cair
	Bau	Agak berbau khas	Agak berbau khas

nimalkan terjadinya dermatitis kontak alergi [19, 20]. Serum tersebut tidak mengalami perubahan selama penyimpanan selama 30 pada suhu ruang (Tabel 2).

3.1.2. Nilai pH

Nilai pH sediaan serum formula 1 dan 2 tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) (Tabel 3). Nilai pH serum-serum tersebut tidak berubah secara bermakna selama waktu penyimpanan 30 hari pada suhu ruang ($p > 0,05$). Perubahan nilai pH dapat diminimalisasi menggunakan larutan dapar [21]. Nilai pH serum-serum tersebut juga berada dalam rentang nilai pH kulit yaitu 4,5-6 [22].

3.1.3. Viskositas dan sifat alir

Viskositas adalah pengukuran gesekan cairan internal, yang merupakan hambatan untuk mengalir ketika suatu cairan dipaksa bergerak melalui lapisan lain. Viskositas diukur dengan viskometer. Cairan dapat terdiri dari molekul yang bermacam-macam ukuran, bentuk, dan kohesivitas atau satu jenis molekul. Karena molekul-molekul ini dipaksa untuk bergerak atau mengalir melewati satu sama lain, maka sifat-sifat molekul akan menentukan besarnya gaya yang diperlukan untuk memindahkannya melewati satu sama lain. Gaya yang diperlukan untuk menyebabkan gerakan disebut sebagai gaya geser. Gaya geser penting dalam produk kosmetik untuk pengisian produk ke dalam kemasan dan juga mempengaruhi penyebaran serum pada kulit [21, 23].

Viskositas serum formula 1 dan 2 diamati pada kecepatan pengadukan 20 putaran/menit menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) (Tabel 3). Viskositas serum formula 1 dan 2 meningkat selama penyimpanan. Peningkatan

konsentrasi garam dapat menyebabkan peningkatan viskositas larutan. Hal ini karena penambahan garam mengganggu asosiasi intra dan antar molekul, sehingga menghasilkan perluasan konformasi rantai [24]. Namun, hal ini memerlukan penelitian lebih lanjut untuk menganalisis hubungan antara konsentrasi Na metabisulfit dan perubahan struktur molekul xanthan gum dalam formula larutan serum.

Viskositas serum formula 1 dan 2 semakin rendah dengan meningkatnya laju geser atau kecepatan pengadukan (Gambar 2). Dengan demikian sifat alir serum-serum tersebut adalah pseudoplastis. Sifat alir ini tidak berubah selama waktu penyimpanan selama 30 hari pada suhu ruang.

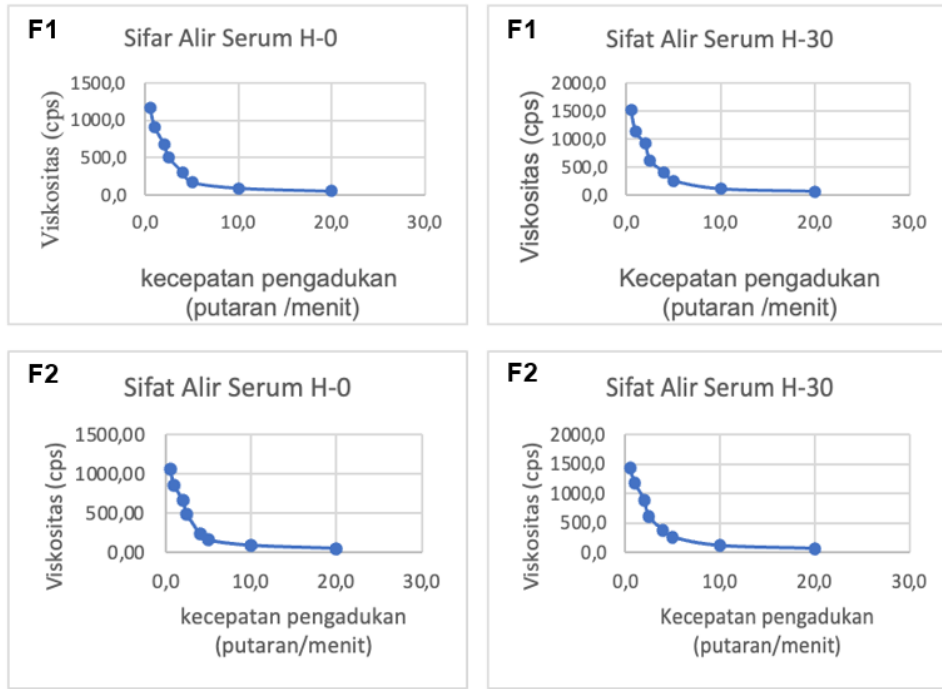
3.2. Aktivitas antioksidan

Aktivitas antioksidan kombinasi 2% glutathione dan 2% alfa arbutin dalam serum formula 1 dan 2 menunjukkan tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Aktivitas antioksidan serum formula 1 dan 2 tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Hasil nilai IC_{50} serum formula 1 dan 2 tersebut masing-masing sekitar 50 ppm (Tabel 4). Hal ini mengindikasikan perbedaan konsentrasi Na metabisulfit tidak mempengaruhi aktivitas antioksidan kombinasi 2% glutathione dan 2% alfa arbutin dalam serum. Aktivitas antioksidan tersebut termasuk kategori kuat. Suatu senyawa tergolong memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat bila nilai $IC_{50} < 50$ ppm, kuat bila nilai IC_{50} 50-100 ppm, sedang bila nilai IC_{50} 101-150 ppm, dan antioksidan lemah bila nilai $IC_{50} > 150$ ppm [25].

Selama waktu penyimpanan 30 hari pada suhu ruang kombinasi 2% glutathione dan 2% alfa arbutin dalam serum formula 1 dan 2 menunjuk-

Tabel 3. Hasil pengamatan stabilitas nilai pH dan viskositas serum

Formula	Nilai pH		Viskositas (cps)	
	Hari ke-0	Hari ke-30	Hari ke-0	Hari ke-30
Formula 1	4,99 ± 0,02	4,97 ± 0,02	51,6 ± 1,1	63,6 ± 1,3
Formula 2	4,97 ± 0,01	4,94 ± 0,02	52,5 ± 2,9	64,6 ± 3,3



Gambar 2. Sifat alir sediaan serum formula 1 (F1) dan formula 2 (F2) pada hari ke-0 dan hari ke-30

Tabel 4. Hasil pengamatan stabilitas nilai IC₅₀ sediaan serum

Formula	Nilai IC ₅₀ (ppm)	
	Hari ke-0	Hari ke-30
Formula 1	54,93 ± 0,80	59,34 ± 1,64
Formula 2	54,34 ± 1,07	58,70 ± 1,75

kan peningkatan IC₅₀ (p < 0,05) (Tabel 4). Hal ini mengindikasikan adanya penurunan aktivitas antioksidan, tetapi masih termasuk kategori kuat. Hal ini karena penambahan Na metabisulfit sebagai bahan tambahan antioksidan pada formula 1 dan 2 dapat meminimalisasi terjadinya reaksi oksidasi. Glutation dapat teroksidasi menjadi glutation disulfida (GSSG) dan alfa arbutin dapat teroksidasi menjadi fenil beta-D-glukopiranosid [4,10]. Glutation disulfida (GSSG) masih dapat berfungsi sebagai antioksidan [3, 26], tetapi fenil beta-D-glukopiranosid tidak mempunyai aktivitas antioksidan, sehingga dapat menyebabkan penurunan aktivitas antioksidan serum tersebut. Namun, hal ini memerlukan penelitian lebih lanjut untuk menganalisis hubungan antara konsentrasi Na metabisulfit dengan terbentuknya GSSG dan fenil beta-D-glukopiranosid sebagai produk hasil

oksidasi kombinasi 2% glutation dan 2% alfa arbutin dalam serum-serum tersebut.

4. Kesimpulan

Kombinasi glutation dan alfa arbutin dalam serum formula 1 dan 2 memiliki karakteristik fisikokimia yang sesuai untuk serum kosmetik dan aktivitas antioksidan yang kuat. Perbedaan konsentrasi Na metabisulfit tidak mempengaruhi karakteristik fisikokimia dan aktivitas antioksidannya. Karakteristik fisikokimianya juga tidak berubah selama penyimpanan, kecuali viskositas, tetapi serum-serum tersebut tetap berbentuk cair dan tetap memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Dengan demikian kombinasi glutation dan alfa arbutin dalam serum formula

1 dan 2 dapat diformulasikan dan efektif sebagai serum kosmetik antioksidan.

Daftar Pustaka

1. Stojiljković D, Pavlović D, Arsić I. Oxidative stress, skin aging and antioxidant therapy. *Acta Facultatis Medicæ Naissensis*. 2014;31(4):207-17.
2. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2-16.
3. Watanabe F, Hashizume E, Chan GP, Kamimura A. Skin-whitening and skin-condition-improving effects of topical oxidized glutathione: A double-blind and placebo-controlled clinical trial in healthy women. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2014;17(7):267-74.
4. Sonthalia S, Daulatabad D, Sarkar R. Glutathione as a skin whitening agent: Facts, myths, evidence and controversies. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2016; 82:262-72.
5. Etnawati K, Adiwarni DR, Susetiati DA, Sauchi Y, Ito H. The efficacy of skin care products containing glutathione in delivering skin lightening in Indonesian women. *Dermatology Reports*. 2019;11(S1):8013-6.
6. Boo YC. Arbutin as a skin depigmenting agent with antimelanogenic and antioxidant properties. *Antioxidants*. 2021;10(7):1129-52.
7. Sasidharan S, Joseph P. Formulation and evaluation of fairness serum using polyherbal extracts. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;4(3):105-12.
8. Skin care article: cosmetic serum skin aging dry skin oily skin age specific skin problem skin aging mechanisms see our full skin care articles archive plazan for men. Available from: <https://www.ost-cosmetics.com/about-skin-care/anti-aging-serum.html> diakses tanggal 1 April 2021
9. Herman-Axel P. All About Serum. Available from: <https://www.webmd.com/beauty/features/serums> diakses tanggal 1 April 2021
10. Mustarichie R, Gozali D. Formulation and evaluation of alpha arbutin skin lightening cream using polyacrylate base by cold process. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2019;11(1):1-6.
11. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. Handbook of Pharmaceutical Excipient. London: The Pharmaceutical Press; 2015.
12. Chair WF, Bergfeld WF, Belsito D V, Klaassen CD, Liebler DC, Marks JG, et al. Safety Assessment of Acetyl Hexapeptide-8 and Acetyl Hexapeptide-8 Amide as Used in Cosmetics. Washington, Cosmetic Ingredient Review; 2020.
13. Nealma S, Nurkholis. Formulasi dan evaluasi fisik krim kosmetik dengan variasi ekstrak kayu secang (*Caesalpinia sappan*) dan beeswax Sumbawa. *Science and Technology*. 2020;4(2):8-15.
14. Dewi R, Anwar E, Yunita KS. Uji Stabilitas Fisik Formula Krim yang Mengandung Ekstrak Kacang Kedelai (*Glycine max*). *Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014;1(3):194-208.
15. Aryani NLD, Siswodihardjo S, Soeratri W, Sari NFI. Development, characterization, molecular docking, and in vivo skin penetration of coenzyme Q10 nanostructured lipid carriers using tristearin and stearyl alcohol for dermal delivery. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021;32(4):517-25.
16. Yuliawati AN, Cahyadi KD. Formulation, Physical Quality Evaluation, and Antioxidant Activity of Body Butter of Ethanol Extract of Dragon Fruit (*Hylocereus polyrhizus*) Peel. *Majalah Obat Tradisional*. 2020;25(3):146-53.
17. Molyneux P. The use of the stable free radical diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarinn Journal of Science and Technology*. 2004;26(2):211-9
18. Lee Y, Kumar S, Kim SH, Seong KY, Lee H, Kim C, et al. Odorless glutathione microneedle patches for skin whitening. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):100-12.
19. Goossens A. Cosmetic contact allergens. *Cosmetics*. 2016;3(5):2-11.
20. Uter W. Contact allergy to fragrances: current clinical and regulatory trends. *Allergol Select*. 2017;1(2):190-9.
21. Sinko PJ, editor. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: Physical Chemical and

- Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences: Sixth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
22. Kuo S hua, Shen C ju, Shen C fen. Role of pH Value in Clinically Relevant Diagnosis. *Diagnostics*. 2020;10(2):107-23.
 23. Budiasih S, Masyitah I, Jiyauddin K, Kaleemullah M, Samer AD, Fadli AM, et al. Formulation and Characterization of Cosmetic Serum Containing Argan Oil as Moisturizing Agent. In Proceedings of BROMO Conference; 2018;297-304.
 24. Srichamroen A. Influence of Temperature and Salt on Viscosity Property of Guar Gum. *Naresuan University Journal*. 2007;15(2):55-62.
 25. Sukweenadhi J, Yunita O, Setiawan F, Kartini, Siagian MT, Danduru AP, et al. Antioxidant activity screening of seven Indonesian herbal extract. *Biodiversitas*. 2020;21(5):2062-7.
 26. Weschawalit S, Thongthip S, Phutrakool P, Asawanonda P. Glutathione and its antiaging and antime-lanogenic effects. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2017;10:147-53.