

**OPTIMASI KONSENTRASI CREMOPHOR RH 40 DAN  
ETANOL 96% DALAM FORMULASI SEDIAAN NANOEMULSI  
EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Parkinson)  
Fosberg)**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
(S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



**OLEH :**

**KINTAN FARIZA SHAHLA NOVITA**

**08061282025022**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2024**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Optimasi Konsentrasi Cremophor RH 40 dan Etanol 96%  
dalam Formulasi Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Etanol  
Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg)

Nama Mahasiswa : Kintan Fariza Shahla Novita

NIM : 08061282025022

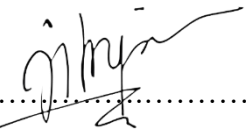
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan pembimbing dan pembahas pada seminar hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan

Inderalaya, 06 Februari 2024

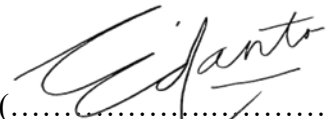
Pembimbing :

1. apt. Fitrya, M.Si.  
NIP. 197212101999032001

()

Pembahas :

1. Dr. rer. nat Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002

()

2. Prof. Dr. Salni, M.Si.  
NIP. 197010011999031003

()

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.  
NIP. 197103101998021002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Optimasi Konsentrasi Cremophor RH 40 dan Etanol 96% dalam Formulasi Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg)

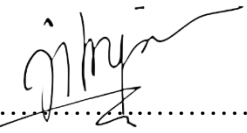
Nama Mahasiswa : Kintan Fariza Shahla Novita  
NIM : 08061282025022  
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan panitia siding ujian skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 6 Februari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 06 Februari 2023

Ketua :

2. apt. Fitrya, M.Si.  
NIP. 197212101999032001


(  
.....)

Pembahas :

3. Dr. rer. nat Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002

(  
.....)

4. Prof. Dr. Salni, M.Si.  
NIP. 197010011999031003

(  
.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.  
NIP. 197103101998021002

## **PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH**

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama Mahasiswa : Kintan Fariza Shahla Novita

NIM : 08061282025022

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 28 Februari 2024

Penulis



Kintan Fariza Shahla Novita

NIM. 08061282025022

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK  
KEPENTINGAN AKADEMIK**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama Mahasiswa : Kintan Fariza Shahla Novita  
NIM : 08061282025022  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif” (Non-Exclusively Royalty-Freeright) atas karya ilmiah saya yang berjudul : “Optimasi Konsentrasi Cremophor RH 40 dan Etanol 96% dalam Formulasi Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg)” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya

Inderalaya, 28 Februari 2024

Penulis



Kintan Fariza Shahla Novita

NIM. 08061282025022

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)*

*-Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah, Nabi Muhammad SAW, kedua orang tua, saudara-saudari, serta keluarga besar, pembimbing terbaik, dosen farmasi, sahabat seperjuangan Farmasi Unsri 2020, almameter, dan orang-orang disekeliling saya yang telah memberikan semua yang terbaik untuk saya dan selalu menemani dalam kondisi apapun-*

وَ أَحْسِنُوا ۗ إِنَّ اللَّهَ يُحِبُّ الْمُحْسِنِينَ

*“Dan jadilah baik. Sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang berbuat baik.”  
(Q.S Al-Baqarah: 195)*

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ۖ إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

*“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan”  
(Q.S Al Insyirah: 5-6)*

وَتَرَى الْجِبَالَ تَحْسَبُهَا جَامِدَةً وَهِيَ تَمُرُّ مَرَّ السَّحَابِ

*"Dan engkau akan melihat gunung-gunung, yang engkau kira tetap berdiri di tempatnya, padahal dia berjalan seperti awan berjalan."*

*(Q.S An-Naml: 88)*

### Motto:

**“Dimanapun aku berada kasur tempat aku tidur tujuan akhirku”**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam atas berkat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Cremophor RH 40 dan Etanol 96% dalam Formulasi Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg)”. Penyusunan skripsi ini dilakukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan (FMIPA), Universitas Sriwijaya

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu wa Ta’ala, berkat ridho, izin, dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dan mendapatkan ilmu yang berharga, serta Baginda Nabi Muhammad Shalallaahu ‘Alayhi Wasallam yang memberikan suri tauladan untuk umatnya.
2. Kedua orang tua penulis, Bapak Almarhum Muhammad Fajri dan Ibu Sri Martini yang sangat penulis cintai dan selalu tanpa henti memberikan doa, nasihat, motivasi, cinta, kasih sayang, semangat, serta perhatian moril dan materil yang luar biasa kepada penulis yang tiada henti, sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan lancar.
3. Kepada Kakak (Dhika Agus Faryansyah), Om dan tante (Suparsih, Thoi Aripah, Tati, Rusmini, Sapiri, Hasanah, Maryam, Taufiq), sepupu (Zainudin, Nanik andarwati, Inda Permata Eka Putri, Zulfa Marhamah, Yongki Pratama, Fenny July Aryanti, Regita Ayu Putri, Nadia Ristina Hardin), beserta keluarga besar Burhan dan M. Saleh Hasan yang selalu mendoakan, memberikan semangat dan menghibur penulis, sehingga membuat penulis termotivasi untuk segera menyelesaikan studi.

4. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, SE. M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
5. Ibu apt. Fitriya M.Si. selaku Dosen Pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, mendoakan dan memberikan semangat serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini. Terimakasih telah menerima penulis ini menjadi anak bimbingan dan segala kekurangan dari penulis dari sikap hingga kelakuan yang kurang baik.
6. Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm yang telah memberikan banyak saran dan masukan dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini serta sabar menghadapi tingkah laku penulis selama penelitian berlangsung.
7. Ibu apt. Fitriya M.Si selaku Dosen Pembimbing Akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis dari semester awal sampai semester akhir perkuliahan.
8. Bapak Dr. rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si dan Bapak Prof. Dr. Salni M.Si selaku Dosen Pembahas yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
9. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Bapak Dr. rer. nat Mardiyanto, M.Si., Apt.; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Bapak Shaum Shiyani, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.; Ibu Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., apt. dan Ibu Annisa Amriani, M.Farm, Apt., yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.



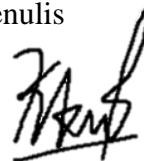
10. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin), analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak ros) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
11. Partner Penelitianku Diga Nadila Putri dan Indah Suci Pytaloka, terima kasih telah berjuang bersama menghadapi berbagai rintangan skripsi ini dan selalu merangkul dan mendorong penulis hingga selesai sarjana.
12. Sahabat-sahabatku ESBE yaitu dela, nisu, uwi, anyak, ojak, kabrina, dinda, saz, adin, nad, indoy yang menjadi saksi lika-liku perkuliahanku di farmasi, begadang mengerjakan tugas dan laporan praktikum, terima kasih selalu ada dan menemani penulis disaat suka maupun duka.
13. Kakak asuhku (Wanda Noviandhani dan Ulfa Khairunnisa) dan adik asuhku (faza, ica dan sisal) yang telah membantu dan membimbing penulis sejak menjadi mahasiswa farmasi hingga sampai selesai skripsi dengan saran dan masuknya yang membersamai dikehidupan perkuliahan ini.
14. Sahabat sejak SD (sipa), Dcubets (rara, chintya, ipa, nasywa, otul) dan srikandi (jj, eli, dara, nia, rute) yang telah memberi dukungan dan semangat selama perkuliahan ini.
15. Kakak tingkatku Fariz Alfarrazi yang telah memberikan dukungan dan doa kepada penulis. Terimakasih selalu ada di setiap suka maupun duka. Selalu memberikan semangat dan motivasi kepada penulis sehingga dapat melewati masa-masa sulit penulis.
16. Temanku Kahadi dan kajer yang selalu memberikan dukungannya selama penelitian penulis. Terimakasih selalu berbagi cerita dan menghibur penulis agar kuat dalam masa penyelesaian tugas akhirnya.
17. kak brur, kak pandu, kak nca, kak dila, dan kakak tingkat lainnya yang telah memberikan bimbingan, wawasan dan ilmunya selama perkuliahan ini.

18. Anak ersiz slebew (yuyun, rai, dilla, siska, kayura, kapri, epa, zikri, haris, ican, jo, fauzan, rojan, martin, seka, satya, elpan, dan yang tidak bisa disebutkan satu persatu) yang selalu menghibur selama penulisan skripsi ini berlangsung
19. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2020 terutama Farmasi B terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 4 tahun ini.
20. Keluarga Besar HKMF terutama tim staff ahli Kajian Strategi dan Advokasi dan seluruh anggota HKMF yang telah berjuang bersama-sama dalam meningkatkan HKMF lebih baik lagi dalam kekeluargaan maupun sebagai HMJ
21. Kakak-kakak Farmasi 2017, 2018 dan 2019 yang telah memberikan arahan serta dukungannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik 2021, 2022 dan 2023 yang telah membantu dan mendoakan penulis.
22. Seluruh pihak terkait yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.
23. Penulis sendiri yang telah mampu bertahan berjuang melawan rasa malas dan berkerja keras untuk menyelesaikan skripsi ini dengan berbagai rintangan yang dihadapi setiap langkah yang dilalui.

Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala. memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis dan semoga doa baik yang telah diberikan dapat menjadi penolong untuk diri kalian sendiri.

Inderalaya, 28 Februari 2024

Penulis



Kintan Fariza Shahla Novita

NIM. 08061282025022

**Optimization Concentration of Cremophor RH 40 and 96% Ethanol in  
Nanoemulsion Formulation of Ethanol Extract of Breadfruit Leaf (*Artocarpus  
altilis* (Parkinson) Fosberg)**

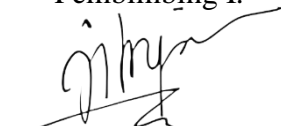
**Kintan Fariza Shahla Novita  
08061282025022**

**ABSTRACT**

Breadfruit leaves (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg) contain the main flavonoid compound in the form of quercetin which has potential as an antiosteoarthritis. Nanoemulsion preparation is carried out to increase drug stability and penetration. This research aims to determine the optimum concentration of Cremophor RH 40 and Ethanol 96% using the factorial 2<sup>2</sup>. The optimum formula is determined based on pH value, density, viscosity, percent transmittance, percent total flavonoid content. The optimum formula continues with PSA, in vitro diffusion, and stability. The results showed that the optimal formula consisted of Cremophor RH 40 at a concentration of 10% and Ethanol 96% at 20%. The nanoemulsion PSA exhibited a globule size  $193.566 \pm 21.373$  nm; PDI  $0.754 \pm 0,067$ ; zeta potential  $-34.466 \pm 0.262$ . In the in vitro diffusion test, the nanoemulsion preparation diffused faster than the cream preparation, indicating that the release model follows the Higuchi order. The cycling stability not experience significant changes ( $p < 0,05$ ) and the centrifugation test not reveal any physical changes. Overall, this study suggests that the optimized formula of the nanoemulsion can be further developed for improving the stability of breadfruit leaf extract.

**Keyword : *Artocarpus altilis*, Nanoemulsion, Factorial design 2<sup>2</sup>, optimization**

Pembimbing I.



apt. Fitriya, M.Si.

NIP. 197212101999032001

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.

NIP. 197103101998021002

**Optimasi Konsentrasi Cremophor RH 40 dan Etanol 96% dalam Formulasi Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg)**

**Kintan Fariza Shahla Novita**  
**08061282025022**

**ABSTRAK**

Daun sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg) mengandung senyawa flavonoid utama berupa kuersetin yang berpotensi sebagai antiosteoarthritis. Pembuatan nanoemulsi dilakukan untuk meningkatkan stabilitas dan penetrasi obat. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan konsentrasi optimum Cremophor RH 40 dan Etanol 96% dengan metode faktorial  $2^2$ . Formula optimum ditentukan berdasarkan nilai pH, bobot jenis, viskositas, persen transmitan, persen kadar flavonoid total. Formula optimum kemudian dilakukan uji PSA, uji difusi secara invitro, dan uji stabilitas. Formula optimum sediaan nanoemulsi diperoleh pada FIV dengan konsentrasi Cremophor RH 40 sebesar 10% dan Etanol 96% sebesar 20%. Karakterisasi formula optimum meliputi ukuran globul  $193,566 \pm 21,373$  nm; indeks polidispersitas  $0,754 \pm 0,67$ ; zeta potensial  $-34,466 \pm 0,262$ . Pada uji difusi in vitro, nanoemulsi berdifusi lebih cepat dibandingkan dengan krim yang mengindikasikan bahwa model pelepasan keduanya mengikuti orde Higuchi. Uji stabilitas cycling test tidak mengalami perubahan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) dan uji sentrifugasi tidak ditemukan adanya perubahan fisik. Formula optimum yang diperoleh pada penelitian ini terbukti memiliki karakterisasi dan stabilitas yang baik sehingga perlu diolah kembali atau dikembangkan untuk meningkatkan stabilitas nanoemulsi ekstrak daun sukun.

**Kata Kunci : *Artocarpus altilis*, Nanoemulsi, Desain factorial  $2^2$ , optimasi**

Pembimbing I.



Apt. Fitrya, M.Si.

NIP. 197212101999032001

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.

NIP. 197103101998021002

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT.....	xi
ABSTRAK.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan.....	5
1.4 Manfaat.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tanaman Sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> (Parkinson) Fosberg)) .....	6

2.1.1 Taksonomi dan Morfologi Tanaman Sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> (Parkinson) Fosberg)) .....	6
2.1.2 Kandungan Kimia Tanaman Sukun.....	7
2.1.3 Efek Farmakologi Tanaman Sukun .....	9
2.2 Ekstraksi .....	10
2.3 Nanopartikel .....	11
2.3.1 Nanoemulsi.....	12
2.4 Komponen Nanoemulsi .....	13
2.4.1 Minyak.....	13
2.4.2 Surfaktan.....	14
2.4.3 Ko-surfaktan .....	15
2.5 Karakterisasi Nanoemulsi.....	16
2.5.1 Ukuran Globul, Polidispersitas Indeks (PDI) dan Zeta Potensial .....	16
2.5.2 Persen Transmittan .....	17
2.5 Factorial Design.....	17
2.6 <i>Franz Diffusion Cell</i> (FDC).....	18
2.6.1 Model Kinetika Pelepasan Obat .....	19
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>21</b>
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian .....	21
3.2 Alat dan Bahan .....	21
3.1 Alat.....	21
3.2 Bahan .....	21
3.3 Metoda Penelitian.....	22
3.3.1 Rancangan Formula.....	22
3.3.2 Pembuatan Nanoemulsi.....	23
3.3.3 Evaluasi Sediaan Nanoemulsi .....	24

3.3.4 Uji Kuantitatif Senyawa Flavonoid .....	25
3.3.5 Karakterisasi Formula Optimum Nanoemulsi Ekstrak Daun Sukun... 27	
3.3.6 Uji Difusi Secara Invitro .....	28
3.3.7 Penentuan Formula Optimum Sediaan Nanoemulsi.....	30
3.3.8 Uji Stabilitas .....	31
3.3.9 Analisis Data .....	32
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>33</b>
4.1 Karakterisasi Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Etanol Daun Sukun.....	34
4.1.1 Organoleptik .....	35
4.1.2 pH .....	36
4.1.3 Densitas .....	41
4.1.4 Viskositas .....	45
4.1.5 Persen Transmittan .....	49
4.1.6 Kadar Flavonoid Total.....	54
4.2 Penentuan dan Karakterisasi Formula Optimum Sediaan Nanoemulsi.....	59
4.3 Uji Difusi Secara Invitro dan Model Kinetika Pelepasan.....	62
4.4 Uji stabilitas.....	66
4.4.1 <i>Cycling Test</i> .....	66
4.4.2 <i>Centrifugation Test</i> .....	67
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>68</b>
5.1 Kesimpulan.....	68
5.2 Saran .....	69
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>70</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>76</b>
<b>DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....</b>	<b>99</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Pohon dan Daun Sukun .....	7
<b>Gambar 2.</b> Struktur Kimia Tanaman Sukun .....	9
<b>Gambar 3.</b> Skema nanoemulsi. ....	13
<b>Gambar 4.</b> Struktur Cremophor RH 40 .....	15
<b>Gambar 6.</b> Representasi skematis dari Franz Diffusion Cell.....	19
<b>Gambar 7.</b> Skema Pembuatan Nanoemulsi .....	33
<b>Gambar 8.</b> Sediaan nanoemulsi ekstrak daun sukun formula I-IV .....	36
<b>Gambar 9.</b> Grafik predicted vs actual uji pH.....	37
<b>Gambar 10.</b> Grafik respon pH a. half normal plot dan b. pareto chart .....	39
<b>Gambar 11.</b> Grafik respon pH a. interaction dan b. contour plot .....	40
<b>Gambar 12</b> Grafik predicted vs actual uji densitas.....	42
<b>Gambar 13.</b> Grafik densitas a. <i>half normal plot</i> dan b. <i>pareto chart</i> .....	43
<b>Gambar 14.</b> Grafik densitas a. interaction dan b. contour plot .....	44
<b>Gambar 15</b> Grafik predicted vs actual Uji Viskositas .....	46
<b>Gambar 16.</b> Grafik viskositas a. half normal plot dan b. pareto chart.....	48
<b>Gambar 17</b> Grafik respon viskositas a. <i>Interaction</i> dan b. <i>Contour plot</i> .....	49
<b>Gambar 18.</b> Grafik predicted vs actual persen transmattan .....	51
<b>Gambar 19.</b> Grafik persen transmattan a. half normal plot dan b. pareto chart .....	52
<b>Gambar 20</b> Grafik persen transmattan a. interaction dan b. contour plot .....	53
<b>Gambar 21.</b> Grafik predicted vs actual uji persen kadar flavonoid .....	56
<b>Gambar 22.</b> Grafik persen kadar flavonoid a. half normal plot dan b. pareto chart ..	57
<b>Gambar 23.</b> Grafik persen kadar flavonoid a. Interaction dan b. Contour plot .....	58
<b>Gambar 24.</b> Grafik jumlah kumulatif flavonoid .....	62
<b>Gambar 25.</b> Grafik fluks penetrasi flavonoid .....	63
<b>Gambar 26.</b> Hasil Uji Sentrifugasi .....	67



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Rancangan formula nanoemulsi ekstrak etanol daun sukun .....	23
<b>Tabel 2.</b> Rumus model kinetika pelepasan obat .....	29
<b>Tabel 3.</b> Rancangan formula krim ekstrak daun sukun .....	30
<b>Tabel 4.</b> Hasil evaluasi Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Daun Sukun .....	34
<b>Tabel 5.</b> Analisis Nilai pH berdasarkan Design Expert seri 12 .....	36
<b>Tabel 6.</b> Analisis nilai pH berdasarkan model ANOVA .....	38
<b>Tabel 7.</b> Analisis Nilai Densitas berdasarkan Design Expert seri 12 .....	41
<b>Tabel 8.</b> Analisis nilai densitas berdasarkan model ANOVA .....	42
<b>Tabel 9.</b> Analisis Nilai Viskositas berdasarkan Design Expert seri 12 .....	46
<b>Tabel 10.</b> Analisis nilai viskositas berdasarkan model ANOVA .....	47
<b>Tabel 11.</b> Analisis persen transmattan berdasarkan Design Expert seri 12 .....	50
<b>Tabel 12.</b> Analisis nilai persen transmattan berdasarkan model ANOVA.....	51
<b>Tabel 13.</b> Analisis nilai persen kadar flavonoid berdasarkan Design Expert seri 12 .	55
<b>Tabel 14.</b> Analisis nilai persen kadar flavonoid berdasarkan model ANOVA .....	56
<b>Tabel 15.</b> Karakterisasi Formula Optimum Nanoemulsi Ekstrak Daun Sukun.....	60
<b>Tabel 16.</b> Parameter model kinetika pelepasan obat .....	65
<b>Tabel 17.</b> Hasil uji stabilitas metode cycling test .....	66

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Skema Kerja Umum .....	76
<b>Lampiran 2.</b> Perhitungan Konversi Dosis Hewan Ke Manusia .....	77
<b>Lampiran 3.</b> Perhitungan HLB Campuran (Metode Aligasi) .....	78
<b>Lampiran 4.</b> COA Minyak Peppermint .....	79
<b>Lampiran 5.</b> Perhitungan Bahan Formula Nanoemulsi .....	80
<b>Lampiran 6.</b> Perhitungan Kuersetin untuk Penentuan Flavonoid Total .....	81
<b>Lampiran 7.</b> Penentuan Kurva Kalibrasi Kuersetin.....	81
<b>Lampiran 8.</b> Penentuan Kadar Flavonoid.....	82
<b>Lampiran 9.</b> Pengujian Viskositas di Laboratorium Pertanian UNSRI .....	84
<b>Lampiran 10.</b> Hasil Evaluasi Nanoemulsi .....	85
<b>Lampiran 11.</b> Penentuan Formula Optimum.....	86
<b>Lampiran 12.</b> Hasil Pengujian PSA Formula Optimum Sediaan nanoemulsi.....	87
<b>Lampiran 13.</b> Hasil Pengujian FDC Formula Optimum .....	89
<b>Lampiran 14.</b> Analisis SPSS Uji Difusi Secara In Vitro.....	92
<b>Lampiran 15.</b> Model Kinetika Pelepasan Obat .....	93
<b>Lampiran 16.</b> Hasil Pengujian Stabilitas dan Analisis SPSS Metode Cyling Test ...	95

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Tanaman daun sukun merupakan tanaman yang digemari penggunaannya terutama dibagian daun dalam mengobati peradangan, dikarenakan tanaman sukun yang kaya akan flavonoid (Phung, 2022). Flavonoid merupakan golongan terbesar senyawa fenol alam yang banyak ditemukan pada tanaman. Kandungan Flavonoid pada daun sukun adalah artocarpin, kuersetin, 2-geranyl-2', 4', 3,4 tetrahydroxidehidrokolon dan 8-geranyl-4', 5,7 trihydroxyflavanone (Phung, 2022). Aktivitas flavonoid pada daun sukun dilaporkan bermanfaat sebagai antikanker, antiinflamasi, dan immunosupresif (Putra et al., 2021). Salah satu patologi penyakit terkait inflamasi adalah osteoarthritis (Cooper et al. 2019).

Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) secara universal direkomendasikan untuk pengelolaan nyeri pada osteoarthritis (OA) (Cooper et al., 2019). OAINS dapat mengurangi peradangan dengan bekerja pada hormon yang menyebabkan peradangan (Dewani *et al.*, 2021). Penggunaan OAINS secara topikal tidak melalui sistem pencernaan sehingga kerusakan zat aktif melalui aktivitas enzim dapat dicegah sehingga dapat mempercepat kerja obat (Priani, 2022). Namun, OAINS dalam topikal kurang efektif karena kurang berpenetrasi dalam kulit sehingga dibutuhkan solusi dengan pengecilan ukuran partikel obat yakni mengubah obat OAINS menjadi nanopartikel (Nugroho et al., 2020).

Pembuatan produk berbasis bahan alam perlu memperhatikan permasalahan kelarutan dan bioavailabilitas senyawa bioaktif yang terkandung di dalamnya. Salah satu cara untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan memanfaatkan sistem penghantaran obat dalam bentuk nano. Sistem pembawa nano yang dapat digunakan antara lain nanovesikel (liposom, fitosom, etosom, dan transfersom), nanopartikel, mikrosfer, mikro/nanoemulsi, dan misel. Selain itu, kelarutan senyawa bioaktif juga dapat ditingkatkan dengan cara memodifikasinya, misalnya dengan membentuk kokristal dengan koformer (Ramadon and Mun'im 2015).

Sediaan dalam bentuk nanopartikel memiliki ukuran partikel yang lebih kecil sehingga diharapkan dapat meningkatkan luas kontak partikel dengan kulit dan mempermudah partikel masuk menembus kedalam kulit (Nugroho et al., 2020). Nanopartikel dalam sediaan nanoemulsi banyak dipilih untuk memperbaiki penghantaran bahan aktif. Pemilihan nanoemulsi dalam pengembangan obat berbasis bahan alam dengan alasan kandungan aktif dari ekstrak lebih mudah diserap dan memberikan aksi efektif karena ukuran *droplet*nya lebih kecil (Chellapa et al., 2016). Nanoemulsi juga memiliki inti lipofilik yang dikelilingi oleh lapisan fosfolipid monomolekul sehingga cocok untuk penghantaran senyawa lipofilik (Kaul et al. 2018).

Emulsi adalah campuran dua cairan yang tidak saling bercampur, yaitu fase terdispersi dan fase kontinyu. Fase terdispersi berupa globula-globula kecil yang tersebar merata dalam fase kontinyu. Stabilitas emulsi dapat dipengaruhi oleh ukuran partikel fase terdispersi, jenis dan konsentrasi zat pengemulsi, tekanan osmotik, dan temperature (Hisprasitin dan Fajri 2018). Sedangkan Nanoemulsi adalah dispersi

minyak berukuran nanometer yang transparan dan stabil. Nanoemulsi memiliki kelebihan antara lain meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif, menjadi sistem *drug targeting* dan *drugcontrolled release*, meningkatkan penetrasi dan absorpsi bahan aktif pada kulit. Kelebihan tersebut menjadikan nanoemulsi sebagai sistem pembawa yang menjanjikan bagi berbagai produk kesehatan dan kecantikan (Shoviantari et al., 2020).

Komponen utama dalam sediaan nanoemulsi terdiri dari minyak, surfaktan dan ko-surfaktan. Surfaktan dan kosurfaktan berfungsi menstabilkan sediaan secara termodinamika yang menyebabkan nilai zeta potensial meningkat (Caya et al., 2020). Komponen minyak yang dipakai adalah minyak peppermint yang dapat memberi rasa hangat. Maka dari itu dipilihnya komponen tersebut karena ada kandungan mentol dalam minyak peppermint yang diyakini dapat membantu memberikan efek anti-osteoarthritis dalam sediaan nanoemulsi (Mohammadifar et al., 2021).

Pada penelitian ini, Cremophor RH 40 digunakan sebagai surfaktan dan etanol 96% digunakan sebagai ko-surfaktan. Cremophor RH 40 dipilih karena stabilitasnya yang dapat mencegah terjadinya *ostwald ripening* (Utami et al., 2021). Cremophor RH 40 dapat meningkatkan sifat alir lebih baik dibandingkan Tween 80 dan Span 80 (Aljaeid and Hosny 2016). Cremophor RH 40 memiliki stabilitas yang baik dan ukuran *droplet* yang tidak berubah walaupun disimpan hingga 7 hari dan pada *accelerated test* dibanding surfaktan tween 60 dan sodium lauril sulfat (Pengon et al., 2011).

Etanol 96% dapat membantu menurunkan tegangan permukaan fase air dan minyak serta dapat meningkatkan kelarutan senyawa (Abdellatif et al., 2015). Etanol 96% memiliki kelarutan obat relatif tinggi dibanding butanol dan propanol (Pathan dan

Setty, 2011). Selain itu, etanol juga termasuk kedalam kategori *Generally recognized as safe* (GRAS) sehingga penggunaannya aman dari iritasi walaupun berkonsentrasi tinggi pada sediaan topikal (Zeng et al., 2017).

Surfaktan (Cremophor RH 40) yang digunakan pada rentang 5-10% dan ko-surfaktan (Etanol 96%) yang digunakan pada rentang 10-20% untuk memperoleh sediaan yang aman bagi kulit sesuai standar yang berlaku (Burnett et al., 2014; Saberi et al., 2013). Formula dirancang menggunakan program Design-Expert Seri 12<sup>®</sup> dengan metode *Factorial Design 2<sup>2</sup>* untuk memperoleh formula optimum. Berdasarkan uraian diatas, akan dilakukan penelitian “Optimasi Konsentrasi Cremophor RH 40 dan Etanol 96% dalam Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg)”.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi Cremophor RH 40 dan Etanol 96% terhadap karakteristik sediaan nanoemulsi ekstrak etanol daun sukun?
2. Berapa konsentrasi optimum Cremophor RH 40 dan Etanol 96% untuk menghasilkan formula optimum nanoemulsi ekstrak etanol daun sukun?
3. Bagaimana kinetika laju pelepasan obat dari formula optimum nanoemulsi ekstrak etanol daun sukun?
4. Bagaimana stabilitas fisik dari formula optimum nanoemulsi ekstrak etanol daun sukun?

### **1.3 Tujuan**

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi Cremophor RH 40 dan Etanol 96% terhadap karakteristik sediaan nanoemulsi ekstrak etanol daun sukun.
2. Mengetahui konsentrasi Cremophor RH 40 dan Etanol 96% untuk menghasilkan formula optimum nanoemulsi ekstrak etanol daun sukun.
3. Mengetahui kinetika laju pelepasan obat dari formula optimum nanoemulsi ekstrak etanol daun sukun.
4. Mengetahui stabilitas fisik dari formula optimum nanoemulsi ekstrak etanol daun sukun.

### **1.4 Manfaat**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai pengaruh variasi konsentrasi Cremophor RH 40 dan Etanol 96% pada formula nanoemulsi ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis*) dan sebagai referensi dalam preparasi dan formulasi sediaan nanoemulsi ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis*) pada penelitian berikutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdellatif, Ahmed A H, And Heba A Abou-Taleb. 2015. "Optimization Of Nano-Emulsion Formulations For Certain Emollient Effect." *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences* 4(12): 1314–28. Www.Wjpps.Com.
- Aini, Nora Nur, Ratna Wijayatri, And Prasajo Pribadi. 2022. "Nanoemulsion Characteristics Preparations Ethanol Leaf Extracts In Various Plants: Literature Review." *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*: 215–26.
- Aljaeid, Bader Mubarak, And Khaled Mohamed Hosny. 2016. "Miconazole-Loaded Solid Lipid Nanoparticles: Formulation And Evaluation Of A Novel Formula With High Bioavailability And Antifungal Activity." *International Journal Of Nanomedicine* 11.
- Amin, Nurul, And Biswajit Das. 2019. "A Review On Formulation And Characterization Of Nanoemulsion." *International Journal Of Current Pharmaceutical Research*.
- Azeem, Adnan Et Al. 2009. "Nanoemulsion Components Screening And Selection: A Technical Note." *Aaps Pharmscitech* 10(1).
- Bhatt, P, And S Madhav. 2011. "A Detailed Review On Nanoemulsion Drug Delivery System." *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research* 2(9).
- Bhosale, Rohit Rajendra Et Al. 2014. "Nanoemulsion: A Review On Novel Profusion In Advanced Drug Delivery." *Indian Journal Of Pharmaceutical And Biological Research* 2(01).
- Chellapa, Padmadevi Et Al. 2015. "Nanoemulsion And Nanoemulgel As A Topical Formulation." *Iosr Journal Of Pharmacy* 5(10).
- Çinar, Kadir. 2017. "A Review On Nanoemulsions: Preparation Methods And Stability." *Trakya University Journal Of Engineering Sciences* 18(1).



- Cooper, Cyrus Et Al. 2019. "Safety Of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs In Osteoarthritis: What Does The Literature Say?" *Drugs And Aging* 36.
- Daud, Nik Nurul, Abdi Septama, Nordin Simbak, And Eldiza Rahmi. 2020. "The Phytochemical And Pharmacological Properties Of Artocarpin From *Artocarpus Heterophyllus*." *Asian Pacific Journal Of Tropical Medicine* 13(1).
- Devi, Mazarina, Budi Wibowotomo, Soenar Soekopitojo, And Desiana Merawati. 2019. "Study Of Antioxidant Activity In Sinom Drinks From Breadfruit (*Artocarpus Altilis*) Leaves." In *Proceedings Of The 2nd International Conference On Vocational Education And Training (Icovef 2018)*,.
- Dewi, N. P. Y. A. Et Al. 2020. "Formulasi Dan Uji Pelepasan Krim Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji Dengan Potensi Antijerawat." *Jurnal Kimia*.
- Diarti, Maruni Wiwin, Erlin Yustin Tatontos, And Aden Turmuji. 2016. "Larutan Pengencer Alternatif Nacl 0,9 % Dalam Pengecatan Giemsa Pada Pemeriksaan Morfologi Spermatozoa." *Jurnal Kesehatan Prima* 10(2).
- Eldin, M. S. Mohy. 2014. "Cellophane Membranes." In *Encyclopedia Of Membranes*, Eds. Enrico Drioli And Lidietta Giorno. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Estalansa, Helna, Endang Yuniastuti, And Sri Hartati. 2018. "The Diversity Of Breadfruit Plants (*Artocarpus Altilis*) Based On Morphological Characters." *Agrotechnology Research Journal* 2(2).
- Gheorghita, Daniela Et Al. 2022. "In Vitro Antibacterial Activity Of Some Plant Essential Oils Against Four Different Microbial Strains." *Applied Sciences (Switzerland)* 12(19).
- Gutiérrez, J. M. Et Al. 2008. "Nano-Emulsions: New Applications And Optimization Of Their Preparation." *Current Opinion In Colloid And Interface Science* 13(4).

- Hanifah, Muthia, And Mahdi Jufri. 2018. "Formulation And Stability Testing Of Nanoemulsion Lotion Containing Centella Asiatica Extract." *Journal Of Young Pharmacists* 10(4).
- Hisprasitin, Yasarah, And Nurwarda Rina Fajri. 2018. "Perbedaan Emulsi Dan Mikroemulsi Pada Minyak Nabati." *Farmaka* 16.
- Jumardin. 2021. "Pengaruh Suhu Dan Waktu Microwave Terhadap Perubahan Sifat Optik Daun Bidara (*Ziziphus Mauritiana*) Dengan Metode Spektroskopi Uv-Vis." *Jurnal Sains Fisika* 1(1).
- Kaul, Shreya Et Al. 2018. "Role Of Nanotechnology In Cosmeceuticals: A Review Of Recent Advances." *Journal Of Pharmaceutics* 2018.
- Lidia, Iin Et Al. 2023. "Jenis-Jenis Dan Ukuran Nanopartikel Dalam Sistem Penghantaran Obat Yang Baik : Literature Review Articiel." *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan* 9(16): 457–62. [Http://10.5281/Zenodo](http://10.5281/Zenodo).
- Liebenberg, Wilna Et Al. 2004. "A Comparative Study Of The Release Of Active Ingredients From Semisolid Cosmeceuticals Measured With Franz, Enhancer Or Flow-Through Cell Diffusion Apparatus." *Journal Of Food And Drug Analysis* 12(1).
- Listyorini, N. M. D., N. L. P. D. Wijayanti, And K. Widnyani Astuti. 2018. "Optimasi Pembuatan Nanoemulsi Virgin Coconut Oil." *Jurnal Kimia*.
- Liu, Wenli Et Al. 2012. "Preparation And Evaluation Of Self-Microemulsifying Drug Delivery System Of Baicalein." *Fitoterapia* 83(8).
- Mardiyanto, Mardiyanto, Najma Anuria Fithri, And Winesfin Raefty. 2018. "Optimasi Formula Submikro Partikel Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid) Pembawa Betametason Valerat Dengan Variasi Konsentrasi Poly (Vinyl Alcohol) Dan Waktu Sonikasi." *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* 5(1).

- Nair, Anroopb, And Shery Jacob. 2016. "A Simple Practice Guide For Dose Conversion Between Animals And Human." *Journal Of Basic And Clinical Pharmacy* 7(2).
- Nasr, Maha. 2016. "Development Of An Optimized Hyaluronic Acid-Based Lipidic Nanoemulsion Co-Encapsulating Two Polyphenols For Nose To Brain Delivery." *Drug Delivery* 23(4): 1444–52.
- Orafidiya, Lara O., And F. A. Oladimeji. 2002. "Determination Of The Required Hlb Values Of Some Essential Oils." *International Journal Of Pharmaceutics* 237(1–2).
- Patel, Ronak P, And Jay R Joshi. 2012. "An Overview On Nanoemulsion: A Novel Approach." *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research* 3(12).
- Pathan, Inayat Bashir, And C. Mallikarjuna Setty. 2011. "Enhancement Of Transdermal Delivery Of Tamoxifen Citrate Using Nanoemulsion Vehicle." *International Journal Of Pharmtech Research* 3(1).
- Pengon, S., C. Limmatvapirat, S. Limsirichaikul, And S. Limmatvapirat. 2011. "Nanoemulsions Containing Volatile Oils As Novel Antimicrobial For Oral Health Care Products." *Thai Journal Of Agricultural Science* 44(5).
- Phung, Nguyen Do Ngoc. 2022. "Evaluation Of Some Biological Activities, Total Phenol And Flavonoid Contents Of Artocarpus Altilis." *European Journal Of Engineering And Technology Research* 7(6).
- Priani, Sani Ega. 2022. "Kajian Pengembangan Sediaan Nanoemulsi Gel Untuk Pengantaran Perkutan Agen Analgesik Dan Antiinflamasi." *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia* 8(2).

- Ragone, Diane. 2006. "Artocarpus Altilis (Breadfruit)." *Species Profiles For Pacific Island Agroforestry* 2(1): 1–17. [Www.Traditionaltree.Org](http://www.Traditionaltree.Org).
- Rahul, B. 2013. "General Methods Of Isolation And Separation Of Plant Constituents." <https://www.slideshare.net/Rahulbs89/Extraction-Of-Plant-Contituents> (September 11, 2023).
- Riasari, Hesti, Yessi Febriani, And Ika Andiani. 2020. "Comparison Of Anti-Inflammatory Activity Between Aerobic And Anaerobic Fermented Green Breadfruit Leaf Extract." In *The Proceedings Of The 2nd Bakti Tunas Husada-Health Science International Conference (Bth-Hsic 2019)*,.
- Rowe, Raymond C, Paul J Sheskey, And Marian E Quinn. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition (Rowe, Handbook Of Pharmaceutical Excipients)*. Rps Publishing.
- Saberi, Amir Hossein, Yuan Fang, And David Julian Mcclements. 2013. "Fabrication Of Vitamin E-Enriched Nanoemulsions By Spontaneous Emulsification: Effect Of Propylene Glycol And Ethanol On Formation, Stability, And Properties." *Food Research International* 54(1).
- Salamanca, Constain H. Et Al. 2018. "Franz Diffusion Cell Approach For Pre-Formulation Characterisation Of Ketoprofen Semi-Solid Dosage Forms." *Pharmaceutics* 10(3).
- Sharifi, Faezeh Et Al. 2021. "Zeta Potential Changing Nanoemulsions Based On A Simple Zwitterion." *Journal Of Colloid And Interface Science* 585.
- Shoviantari, Fenita, Zefia Liziarmezilia, Adventa Bahing, And Lia Agustina. 2020. "Uji Aktivitas Tonik Rambut Nanoemulsi Minyak Kemiri (Aleurites Moluccana L.)." *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia* 6(2).

- Siepmann, Juergen, And Nicholas A. Peppas. 2011. "Higuchi Equation: Derivation, Applications, Use And Misuse." *International Journal Of Pharmaceutics* 418(1).
- Sikarwar, Mukesh S. Et Al. 2014. "A Review On Artocarpus Altilis (Parkinson) Fosberg (Breadfruit)." *Journal Of Applied Pharmaceutical Science* 4(8).
- Tetti, Mukhtarini. 2014. "Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, Dan Identifikasi Senyawa Aktif." *Jurnal Kesehatan* 7(2): 361–67. <https://doi.org/10.1007/S11293-018-9601-Y>.
- Tiruwa, Renu. 2016. "A Review On Nanoparticles – Preparation And Evaluation Parameters." *Indian Journal Of Pharmaceutical And Biological Research* 4(2).
- Verma, Poonam, And K. Pathak. 2010. "Therapeutic And Cosmeceutical Potential Of Ethosomes: An Overview." *Journal Of Advanced Pharmaceutical Technology And Research* 1(3).
- Walters, Kenneth A. 2002. *Dermatological And Transdermal Formulations*.
- Wójcik-Pastuszka, Dorota Et Al. 2019. "Evaluation Of The Release Kinetics Of A Pharmacologically Active Substance From Model Intra-Articular Implants Replacing The Cruciate Ligaments Of The Knee." *Materials* 12(8).
- Wulandari, Asri, Erni Rustiani, Septia Andini, And Daniel Sinaga. 2023. "Formulasi Sediaan Emulgel Ekstrak Daun Ungu Dengan Penambahan Bioenhancer Ekstrak Lidah Buaya." *Jurnal Fitofarmaka Indonesia* 10(1): 29–34.
- Zeng, Liya, Xin Xin, And Yalin Zhang. 2017. "Development And Characterization Of Promising Cremophor El-Stabilized O/W Nanoemulsions Containing Short-Chain Alcohols As A Cosurfactant." *Rsc Advances* 7(32).