

OPTIMASI KONSENTRASI TWEEN 80 DAN ETANOL 96%
DALAM SEDIAAN NANOEMULSI DAUN SAMBILOTO
(*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Ness) SEBAGAI
AGEN FOTOPROTEKTIF

SKRIPSI

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



Oleh :

Arini Luvita Sari

08061281924056

JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Skripsi : Optimasi Konsentrasi Tween 80 dan Etanol 96% Dalam Sediaan Nanoemulsi Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Ness) Sebagai Agen Fotoprotektif

Nama Mahasiswa : Arini Luvita Sari
NIM : 08061281924056
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 07 Maret 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 07 Maret 2023

Pembimbing :

1. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm.

NIP. 199204142019032031

(.....dh.....)

2. Dwi Hardestyariki, M.Si.

NIP. 198812112019032012

(.....Dwi.....)

Pembahas :

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.

NIP. 197010011999031003

(.....Nirwan.....)

2. Dr. apt. Shaum Shivan, M.Sc.

NIP. 197712112003122002

(.....Shaum.....)

Mengetahui,



HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Optimasi Konsentrasi Tween 80 dan Etanol 96% Dalam Sediaan Nanoemulsi Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Ness) Sebagai Agen Fotoprotektif

Nama Mahasiswa : Arini Luvita Sari
NIM : 08061281924056
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 04 April 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 04 April 2023

Ketua :

1. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm.
NIP. 199204142019032031

(.....)

Anggota :

1. Dwi Hardestyariki, M.Si.
NIP. 198812112019032012

(.....)

2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

(.....)

3. Dr. apt, Shaum Shiyan, M.Sc.
NIP. 197712112003122002

(.....)

Mengetahui,



HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Arini Luvita Sari
NIM : 08061281924056
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuha 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, 04 April 2023

Penulis,



Arini Luvita Sari
NIM. 08061281924056

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya yang bertanda tangan di bawah ini :

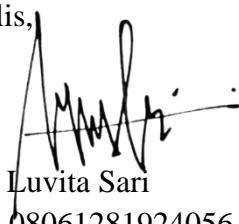
Nama	:	Arini Luvita Sari
NIM	:	08061281924056
Fakultas/Jurusan	:	MIPA/Farmasi
Jenis Karya	:	Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalty non-ekslusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Tween 80 dan Etanol 96% Dalam Sediaan Nanoemulsi Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Ness) Sebagai Agen Fotoprotektif” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalty non-ekslusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, 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, 04 April 2023

Penulis,



Arini Luvita Sari
NIM. 08061281924056

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَّكَاتُهُ

“...Niscaya Allah akan meningkatkan (derajat) orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang berilmu beberapa derajat. Dan Allah Maha Mengetahui terhadap apa yang kamu kerjakan” (Q.S Al-Mujadilah 58:11).

“Dan sesungguhnya telah Kami berikan hikmat kepada Luqman, yaitu: “Bersykyrlah kepada Allah. Dan barangsiapa yang bersyukur (kepada Allah), maka sesungguhnya ia bersyukur untuk dirinya sendiri, dan barangsiapa yang tidak bersyukur, maka sesungguhnya Allah Maha Kaya lagi Maha Terpuji” (Q.S Luqman 31:12).

“Sesngguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (diri semua urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berhadap” (Q.S Al-Insyirah 94:5-8).

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, Ayah, Ibu, Mas, Mbah. Serta keluarga, sahabat, almamater, dan orang-orang baik disekitarku yang selalu memberikan pertolongan, semangat, dukungan serta doa.

Motto :

“Selalu menjadi lebih baik dari yang diperlukan”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul "Optimasi Konsentrasi Tween 80 dan Etanol 96% Dalam Sediaan Nanoemulsi Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Ness) Sebagai Agen Fotoprotektif". Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, 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 hari penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW, berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua, yaitu Ayah (Lukito) dan Ibu (Imaniyah) yang menjadi motivasi utamaku yang selalu memanjatkan doa setiap langkahku, memberikan perhatian dan kasih sayang yang tidak terhitung jumlahnya.
3. Kepada saudaraku mas (Agung Budi Laksono); mba (Sri Ayu Lestari) dan adekku (Arya Ageng Wicaksono) yang menjadi motivasi, mendukungku dan selalu memanjatkan doa untuk saudara-saudaranya.

4. Kepada keluarga besar tercintaku Mbah Markidi, Mbah Siyam, paklek, Bulek, Bude, Pakde, dan sepupu-sepupuku yang selalu semangat menghiburku serta mendoakanku.
5. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaff, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Dr. Hermansyah, M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr. rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
6. Ibu apt. Elsa Fitri Apriani, M.Farm. dan Dwi Hardestyariki, M.Si. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, memberikan semangat, doa, nasihat, dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Terimakasih sudah mau menerima baik buruk sifat penulis selama perkuliahan hingga skripsi ini selesai.
7. Ibu Elsa Fitri Apriani, M.Farm. Apt. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan, nasihat, kepercayaan, dan kesempatan yang telah diberikan pada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan Bapak Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc. selaku dosen pembahas atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.

9. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Dr. Budi Untari, M.Si., Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Annisa Amriani, M.Farm., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., Ibu Dina Permata Wijaya., M.Si., Apt., Ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt., Bapak Dr. Shaum Shiyan. M.Si., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm. Klin., Apt., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., Bapak Dr. Salni, M.Si, Bapak Adik Ahmadi, S. Farm., M.Si., Apt., Ibu Viva Starlista, M.Pharm. Sci., Apt., dan Ibu Sternatami Liberitera, M.Si., Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan baik di dalam maupun luar kampus.
10. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fitri, Kak Isti, dan Kak Fitri Fitokimia) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan penelitian dan studi tanpa hambatan.
11. Sahabat seperjuangan penelitiaku Ochita, Rida, dan Naisa yang selalu menemani hari-hariku di laboratorium, revisi hingga diresmikannya skripsi ini. Kepada teman-teman Kos Pegagan (Lili, Anabil, Anggi, Alfiyah, Widea, Irbach, Aisyah, Hilna). Kepada teman-teman Kos Milenial di Bandar Lampung yang mendukung penulis saat awal perjuangan masuk PTN (mba Ise, mba Diyah, mba Tania, Mba Nanda, Mba Dila) terimakasih atas pengalaman dan kenangan yang terbaik.
12. Teman-teman Maba sampai sekarang Enca, Rida, Kak Edel, Saffana, Lidya, Putri, Maysa, Myeisa; sahabat-sahabat BPH BPPO Kabinet Harmoni dan

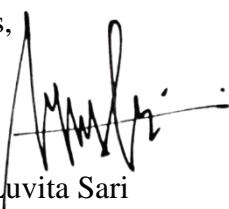
BPH BPPO Kabinet Cakra yang telah memberi kesan dan kenangan indah selama masa perkuliahan.

13. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2019 terkhusus kelas B yang membuatku selalu bersyukur kepada Allah SWT sudah dipertemukan dan disatukan dengan kalian semua.
14. Seluruh mahasiswa Farmasi Angkatan 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, dan 2022 atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga akhir.
15. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Seoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang telah membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi peneliti dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 04 April 2023

Penulis,



Arini Luvita Sari

NIM. 08061281924056

Optimization of Tween 80 and Ethanol 96% Concentrations in Sambiloto Leaves Nanoemulsions (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Ness) As a Photoprotective Agents

ARINI LUVITA SARI

08061281924056

ABSTRACT

Sambiloto leaves extract (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Ness) contains andrographolid and flavonoid main secondary metabolites which have potential as ultraviolet radiation protection and antioxidant activity as photoprotective agents. This research aims to determine the optimization of Tween 80 and Ethanol 96% concentrations to increase their photoprotective and stability. Optimization was carried out using a factorial design 2^2 method using Design Expert 12[®] on evaluation of nanoemulsion preparations. The optimum formula obtained is then determined by value the SPF (Sun Protection Factor), antioxidant activity using the DPPH (2,2-diphenyl-1-pikridihidrazyl) method, characterizing the PSA (Particle Size Analyzer) test and stability testing using the cycling method and centrifugation test. The optimum formula for the Sambiloto leaves extract nanoemulsion with a concentration ratio of Tween 80 and Ethanol 96% is 25%:25%, obtained a globule size is 112.120 ± 35.652 nm, PDI is 0.225 ± 0.026 and zeta potential is -22.2 ± 1.411 mV. Centrifugation test results showed no phase separation. The results of the cycling test showed a decrease in pH, specific gravity, and percent transmittance which were not significantly different ($p>0.05$). The optimum formula for the Sambiloto leaves extract nanoemulsion showed potential results as a photoprotective agent with an SPF value of 40.081 ± 0.180 and an IC₅₀ of 101.258 ± 2.223 ppm, having good globule size characteristics and stable based on the results of the cycling test and centrifugation test.

Keywords: Nanoemulsion, Sambiloto leaves extract, SPF, Antioxidant, Photoprotective.

**Optimasi Konsentrasi Tween 80 dan Etanol 96% Dalam Sediaan Nanoemulsi
Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Ness) Sebagai
Agen Fotoprotektif**

ARINI LUVITA SARI

08061281924056

ABSTRAK

Ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Ness) mengandung metabolit sekunder utama andrografolid dan flavonoid yang berpotensi sebagai perlindungan radiasi ultraviolet dan aktivitas antioksidan sebagai agen fotoprotektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui optimasi konsentrasi Tween 80 dan Etanol 96% untuk meningkatkan fotoprotektif dan stabilitasnya. Optimasi dilakukan dengan metode desain faktorial 2^2 menggunakan Design Expert 12[®] terhadap evaluasi sediaan nanoemulsi. Formula optimum yang diperoleh selanjutnya dilakukan penentuan nilai SPF (*Sun Protection Factor*), aktivitas antioksidan dengan metode DPPH (2,2-difenil-1-pikrihidrazil), karakterisasi uji PSA (*Particle Size Analyzer*) dan uji stabilitas dengan metode *cycling test* dan uji sentrifugasi. Formula optimum sediaan nanoemulsi ekstrak daun sambiloto dengan perbandingan konsentrasi Tween 80 dan Etanol 96% yaitu 25%:25%, menghasilkan globul sebesar $112,120 \pm 35,652$ nm, PDI sebesar $0,225 \pm 0,026$ dan zeta potensial sebesar $-22,2 \pm 1,411$ mV. Hasil uji sentrifugasi menunjukkan tidak adanya pemisahan fase. Hasil *cycling test* menunjukkan penurunan pH, bobot jenis, dan persen transmisi yang tidak berbeda signifikan ($p>0,05$). Formula optimum sediaan nanoemulsi ekstrak daun sambiloto menunjukkan hasil yang berpotensi sebagai agen fotoprotektif dengan nilai SPF $40,081 \pm 0,180$ dan IC₅₀ $101,258 \pm 2,223$ ppm, memiliki karakteristik ukuran globul yang baik dan stabil berdasarkan hasil *cycling test* dan uji sentrifugasi.

Kata kunci: Nanoemulsi, Ekstrak daun sambiloto, SPF, Antioksidan, Fotoprotektif.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	xi
ABSTRAK	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Tanaman Sambiloto	7
2.1.1 Klasifikasi Tanaman Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i>) ..	7
2.1.2 Morfologi Tanaman Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i>)..	7
2.1.3 Kandungan Senyawa Kimia.....	8
2.2 Nanoemulsi	10
2.3 Komponen Nanoemulsi Ekstrak Daun Sambiloto	12
2.3.1 Fase Minyak	12
2.3.2 Surfaktan	13
2.3.3 Kosurfaktan	14
2.3.4 Fase Air	16
2.4 Pembuatan Nanoemulsi Metode Emulsifikasi Spontan	16
2.5 Karakterisasi Nanoemulsi	18

2.5.1	Uji pH.....	18
2.5.2	Uji Bobot Jenis.....	18
2.5.3	Penentuan Viskositas	18
2.5.4	Penentuan Persen Transmision	19
2.5.5	Penentuan Ukuran Globul.....	19
2.5.6	Penetuan Zeta Potensial	19
2.5.7	Penentuan Indeks Polidispersitas.....	20
2.5.8	Uji Stabilitas.....	21
2.6	Kulit Sebagai Penghalang Penghantaran Sediaan Topikal	21
2.7	<i>Sun Protection Factor (SPF)</i>	23
2.8	Aktivitas Antioksidan Metode DPPH.....	24
2.9	<i>Design of Experiment (DoE)</i>	25
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		28
3.1	Waktu dan Tempat.....	28
3.2	Alat dan Bahan.....	28
3.2.1	Alat.....	28
3.2.2	Bahan	28
3.3	Metode Penelitian	29
3.3.1	Identifikasi Tanaman Sambiloto (<i>A. paniculata</i>)	29
3.3.2	Ekstraksi.....	29
3.4	Uji Kuantitatif Senyawa Flavonoid Dalam Ekstrak.....	30
3.4.1	Pembuatan Larutan Baku Kuersetin	30
3.4.2	Penentuan Panjang Gelombang (λ maks) Kuersetin.....	30
3.4.3	Pembuatan Kurva Baku Kuersetin.....	30
3.4.4	Penentuan Kadar Flavonoid	31
3.5	Uji Kuantitatif Senyawa Andrografolid Dalam Ekstrak.....	32
3.5.1	Pembuatan Larutan Standar Andrografolid	32
3.5.2	Pembuatan Kurva Baku Andrografolid.....	32
3.5.3	Penentuan Kadar Andrografolid	32
3.6	Rancangan Formula	33
3.7	Pembuatan Nanoemulsi	34
3.8	Evaluasi Sediaan Nanoemulsi.....	35
3.8.1	Uji Organoleptis	35
3.8.2	Uji pH.....	35

3.8.3 Uji Bobot Jenis.....	35
3.8.4 Penentuan Viskositas	36
3.8.5 Penentuan Persen Transmision	36
3.9 Penentuan Formula Optimum	36
3.10 Karakterisasi Formula Optimum	37
3.10.1 Penentuan Ukuran Globul, PDI dan Zeta Potensial.....	37
3.10.2 Uji Aktivitas SPF (<i>Sun Protection Factor</i>).....	37
3.10.3 Uji Aktivitas Antioksidan Metode DPPH.....	38
3.10.4 Uji Stabilitas Formula Optimum.....	40
3.11 Analisis Data.....	40
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1 Hasil Identifikasi Tanaman Sambiloto	42
4.2 Hasil Ekstrak Daun Sambiloto.....	42
4.3 Analisis Kuantitatif Ekstrak.....	44
4.3.1 Hasil Kuantitatif Senyawa Flavonoid Dalam Ekstrak	44
4.3.2 Hasil Kuantitatif Senyawa Andrografolid Dalam Ekstrak...	45
4.4 Nanoemulsi Ekstrak Daun Sambiloto.....	46
4.5 Hasil Evaluasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Sambiloto.....	47
4.5.1 Organoleptis	49
4.5.2 Analisis Model	50
4.5.3 Analisis ANOVA Respon	55
4.6 Penentuan Formula Optimum.....	67
4.7 Hasil Karakterisasi Formula Optimum	67
4.8 Hasil Uji SPF	69
4.9 Hasil Uji Aktivitas Antioksidan.....	73
4.10 Stabilitas Formula Optimum.....	78
4.10.1 <i>Cycling Test</i>	78
4.10.2 <i>Centrifugation Test</i>	80
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	81
5.1 Kesimpulan	81
5.2 Saran	82
DAFTAR PUSTAKA	83
LAMPIRAN	92

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Bagian-bagian sambiloto (<i>A. paniculata</i>): a. tanaman sambiloto, b. batang, c. biji, d. bunga (Sumber: Dokumentasi Pribadi)	8
Gambar 2. Struktur kimia (a) Andrografolid; (b) Kuersetin.....	9
Gambar 3. Tetesan nanoemulsi M/A (Sumber: Singh <i>et al.</i> , 2017).....	11
Gambar 4. Struktur kimia (sumber: Rowe <i>et al.</i> , 2009) $w + x + y + z = 20$ (Polysorbates 20, 40, 60, dan 80).....	14
Gambar 5. Struktur kimia (sumber: Rowe <i>et al.</i> , 2009).....	15
Gambar 6. Epidermis interfolicullar (Sumber: Gorzelanny <i>et al.</i> , 2020).....	22
Gambar 7. Rute masuk yang berbeda ke dalam kulit (Sumber: Bhatia <i>et al.</i> , 2021)	22
Gambar 8. Skema pembentukan nanoemulsi M/A dengan metode emulsifikasi spontan (Sumber: McClements, 2013).....	47
Gambar 9. Sediaan nanoemulsi ekstrak daun sambiloto.....	50
Gambar 10. Kurva <i>Half Normal Plot</i> Respon (A) pH, (B) Bobot jenis, (C) Viskositas, (D) Persen Transmitan.....	51
Gambar 11. Kurva <i>Pareto Chart</i> Respon (A) pH, (B) Bobot jenis, (C) Viskositas, (D) Persen Transmitan	53
Gambar 12. Grafik <i>Predicted vs Actual</i> Respon (A) pH, (B) Bobot jenis, (C) Viskositas, (D) Persen Transmitan.....	54
Gambar 13. (A) Normal Plot, (B) Interaction, (C) Contour Plot	57
Gambar 14. Kurva (A) Normal Plot, (B) Interaction, (C) Contour Plot respon bobot jenis	60

Gambar 15. Kurva (A)Normal Plot, (B) Interaction, (C) Contour Plot respon viskositas	63
Gambar 16. (A) Normal Plot, (B) Interaction, (C) Contour Plot respon persen transmitan.....	66
Gambar 17. Mekanisme kerja agen fotoprotektif senyawa organik (Sumber: Pal <i>et al.</i> , 2019)	71
Gambar 18. Skema (A) dan ilustrasi (B) Respons antioksidan sel terhadap stres oksidatif akibat radiasi UV (Sumber: Petruk <i>et al.</i> , 2018).....	76
Gambar 19. Hasil Uji Sentrifugasi Formula Optimum	80

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Nilai-nilai EE x I yang ditentukan oleh Sayre <i>et al.</i> (1979).....	24
Tabel 2. Rentang konsentrasi tween 80 dan etanol 96%	33
Tabel 3. Rancangan formula nanoemulsi ekstrak daun sambiloto (<i>A. paniculata</i>)	34
Tabel 4. Perlakuan penentuan nilai SPF (<i>Sun Protection Factor</i>)	38
Tabel 5. Perlakuan penentuan nilai IC ₅₀	39
Tabel 6. Hasil uji evaluasi nanoemulsi ekstrak daun sambiloto	48
Tabel 7. Analisis model.....	50
Tabel 8. Analisis ANOVA hasil uji respon pH.....	55
Tabel 9. Persamaan regresi respon pH.....	55
Tabel 10. Analisis ANOVA hasil evaluasi respon bobot jenis	58
Tabel 11. Persamaan regresi respon bobot jenis	58
Tabel 12. Analisis ANOVA hasil evaluasi respon viskositas	61
Tabel 13. Persamaan regresi respon viskositas	61
Tabel 14. Analisis ANOVA hasil respon persen transmitan.....	64
Tabel 15. Persamaan regresi respon persen transmitan	64
Tabel 16. Hasil Karakterisasi Uji PSA (<i>Particle Size Analyzer</i>) Formula Optimum	67
Tabel 17. Hasil perhitungan nilai <i>Sun Protection Factor</i> (SPF).....	70
Tabel 18. Hasil Uji Antioksidan metode DPPH.....	73
Tabel 19. Hasil pemeriksaan fisik <i>cycling test</i> formula optimum.....	79

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	92
Lampiran 2. Skema Penentuan Nilai PF (<i>Sun Protection Factor</i>).....	93
Lampiran 3. Skema penentuan Nilai IC ₅₀ metode DPPH	94
Lampiran 4. Hasil Identifikasi Tanaman Sambiloto	95
Lampiran 5. Sertifikat Minyak Atsiri Daun Kemangi	97
Lampiran 6. Perhitungan Persen Rendemen Ekstrak.....	98
Lampiran 7. Perhitungan Formulasi Nanoemulsi	99
Lampiran 8. Perhitungan Larutan Baku	100
Lampiran 9. Penentuan Kurva Kalibrasi Kuersetin	101
Lampiran 10. Penentuan Kadar Flavonoid Total	102
Lampiran 11. Penentuan Kurva Kalibrasi Andrografolid	103
Lampiran 12. Penentuan Kadar Andrografolid Total	104
Lampiran 13. Hasil Evaluasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Sambiloto	105
Lampiran 14. Laporan Hasil Uji Viskositas.....	106
Lampiran 15. Optimasi Formula	107
Lampiran 16. Hasil Pengukuran Diameter Globul dan PDI	108
Lampiran 17. Hasil Pengukuran Zeta Potensial	109
Lampiran 18. Nilai SPF.....	110
Lampiran 19. Hasil Analisis Data Statistik Uji Nilai SPF	114
Lampiran 20. Hasil Penetapan IC ₅₀	115
Lampiran 21. Hasil Analisis Data Statistik Uji Antioksidan (IC ₅₀).....	116
Lampiran 22. Hasil Stabilitas Formula Optimum	117

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sinar matahari mengandung radiasi *ultraviolet* (UV) yang berdampak pada proses pigmentasi kulit, keriput, hingga risiko kanker kulit dan dikatakan sebagai salah satu paparan karsinogenik bagi manusia (Yardman-Frank & Fisher, 2021). Radiasi UV umumnya terdiri dari tiga jenis berdasarkan panjang gelombangnya yaitu radiasi UVB (290-320 nm) menyebabkan kulit terbakar dan beberapa dapat langsung merusak DNA seluler. UVA (315-400 nm) dapat menembus lapisan kulit lebih dalam dan secara sensitif merusak DNA melalui produksi radikal oksigen spesies (ROS) (Arianto *et al.*, 2019). Radiasi UVC (100-280 nm) sebagian besar diserap oleh lapisan ozon (Amaro-Ortiz *et al.*, 2014). Guna mengurangi potensi bahaya terhadap paparan radiasi UV diperlukan perlindungan salah satunya penggunaan tabir surya dengan nilai *Sun Factor Protector* (SPF) 15 atau lebih tinggi yang dianjurkan oleh FDA dan aktivitas antioksidan (Fardiyah *et al.*, 2020).

Senyawa tabir surya yang biasanya ditemukan berupa bahan sintetik seperti oxybenzone dan octinoxate. Namun penggunaan bahan tersebut menimbulkan efek samping yang berdampak pada sistem endokrin manusia (Ramos *et al.*, 2015). Pengembangan bahan alam sebagai senyawa tabir surya menjadi alternatif untuk permasalahan tersebut. Salah satu tanaman yang berpotensi menjadi senyawa tabir surya adalah sambiloto.

Sambiloto dengan nama latin (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Ness) termasuk tanaman obat yang memiliki aktivitas antioksidan karena terdapat kandungan utama flavonoid dan andrografolid. Andrografolid termasuk diterpene lakton yang memberikan rasa pahit dikenal *King of bitter*. Aktivitas antioksidan ekstrak daun sambiloto sebagai pengobatan dan pencegahan kerusakan akibat radiasi UV yang merusak DNA memiliki nilai $IC_{50} > 200$ ppm (Martin *et al.*, 2022). Andrografolid berkontribusi terhadap pertahanan antioksidan dan bertindak langsung dengan menetralkan radikal bebas. Selain itu, hasil penelitian Fardiyah *et al.* (2020) ekstrak daun sambiloto dengan konsentrasi $10\mu\text{L}/\text{mL}$ memiliki nilai SPF $11,8 \pm 0,18$ dengan kadar kuersetin $22\ \mu\text{g}/\text{mL}$ menggunakan kromatogram HPLC ekstrak daun sambiloto sehingga digunakan sebagai agen fotoprotektif karena adanya turunan flavonoid, termasuk kuersetin. Kuersetin digolongkan dalam flavonol, salah satu dari enam subkelas senyawa flavonoid yang digunakan sebagai sumber antioksidan (Li *et al.*, 2016). Kandungan flavonoid pada tumbuhan mampu menyerap radiasi ultraviolet pada dua daerah panjang gelombang UVA dan UVB untuk perlindungan kulit (Fardiyah *et al.*, 2020).

Produk tabir surya di pasaran pada umumnya berbentuk sediaan lotion, krim, emulsi, dan gel. Sediaan topikal tersebut memiliki keterbatasan dalam penetrasi karena adanya perlindungan kulit bagian luar yang disebut stratum korneum. Stratum korneum merupakan penghalang terkuat di kulit yang paling bertanggung jawab untuk membatasi penetrasi bahan aktif melalui lapisan kulit (Ghasemiyyeh *et al.*, 2020). Kulit terbakar (*sunburn*) diakibatkan panjang gelombang matahari yang diserap oleh epidermis dan stratum basal (lapisan atas

dermis) dimana terdapat keseluruhan indeks melanin yang diproduksi oleh melanosit yang merupakan pendorong terjadinya pigmentasi kulit (Bino *et al.*, 2018). Stratum basal berada di paling bawah lapisan epidermis sehingga dibutuhkan pengembangan sediaan yang dapat membantu penetrasi bahan aktif salah satunya yaitu dengan pembuatan nanoemulsi.

Pembuatan nanoemulsi diharapkan dapat meningkatkan nilai SPF dan aktivitas antioksidan dari ekstrak daun sambiloto sebagai perlindungan radiasi ultraviolet dari sinar matahari. Seperti diketahui, Indonesia termasuk negara beriklim tropis, dimana dilewati garis khatulistiwa yang selalu terkena sinar matahari sepanjang tahun. Sinar UV paling kuat di bagian garis khatulistiwa karena sinar matahari langsung menyentuh bumi (Amaro-Ortiz *et al.*, 2014). Sehingga produk tabir surya yang beredar di Indonesia sudah memiliki nilai SPF hingga 50.

Nanoemulsi merupakan dispersi minyak dalam air dengan diameter rata-rata 20-200 nm yang stabil secara termodinamika. Nanoemulsi dapat mencegah terjadinya *creaming*, sedimentasi atau koalesensi, dan meningkatkan kelarutan suatu bahan aktif yang tidak larut dalam air (Ghasemiyyeh *et al.*, 2020; Arianto *et al.*, 2019). Komponen pembentuk nanoemulsi terdiri dari fase minyak, surfaktan, kosurfaktan dan fase air. Tween 80 memiliki HLB 15 sebagai surfaktan non-ionik yang memiliki toksisitas paling rendah, memperoleh ukuran globul terkecil dan PDI rendah (Campolo *et al.*, 2020). Konsentrasi 25% pada Tween dan etanol 96% pada formulasi nanoemulsi aman untuk penggunaan topikal (Gul *et al.*, 2022). Pemilihan minyak didasarkan dengan kedekatan nilai HLB (*Hydrophile-lipophile Balance*) dengan surfaktan, HLB butuh minyak daun kemangi yakni 13,36 (Yadav *et al.*,

2013). Kedekatan nilai HLB minyak dengan surfaktan yang berarti HLB >10 akan terbentuk nanoemulsi M/A.

Peran surfaktan pada nanoemulsi membentuk lapisan globul emulsi untuk mengurangi energi antarmuka, serta mencegah terjadi koalesensi. Sedangkan etanol 96% sebagai kosurfaktan membuat fleksibilitas untuk surfaktan meningkatkan kelarutan dan penetrasi zat aktif (Elfiyani *et al.*, 2017). Minyak kemangi digunakan untuk pembuatan nanoemulsi karena terdapat komponen fenolik dengan sifat antioksidan yang dapat bersinergis dengan zat aktif untuk perlindungan radiasi UV dan meningkatkan nilai SPF (Chaudhary *et al.*, 2020).

Berdasarkan uraian diatas maka peneliti akan melakukan penelitian “Optimasi Konsentrasi Tween 80 dan Etanol 96% dalam Sediaan Nanoemulsi Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Ness) Sebagai Agen Fotoprotektif”. Daun sambiloto akan diekstraksi menggunakan pelarut etanol 96% dengan metode maserasi. Pembuatan nanoemulsi dilakukan menggunakan metode emulsifikasi spontan. Formula sediaan nanoemulsi ekstrak daun sambiloto dilakukan evaluasi sediaan dan karakterisasi formula optimum. Formula optimum dilakukan penentuan nilai SPF, secara *in vitro* menggunakan spektofotometri UV-Vis dan aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH dengan perhitungan nilai IC₅₀. Penentuan formula optimum dan analisis data dilakukan dengan *Software Design Expert 12®* menggunakan pendekatan *Factorial Design 2²* serta penentuan aktivitas dan antioksidan menggunakan SPSS 25®.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan, didapatkan sejumlah rumusan masalah antara lain:

1. Bagaimana pengaruh perbandingan konsentrasi tween 80 sebagai surfaktan dan etanol 96% sebagai kosurfaktan terhadap karakteristik pH, bobot jenis, viskositas, dan persen transmitan nanoemulsi ekstrak daun sambiloto (*A. paniculata*)?
2. Berapa konsentrasi optimum tween 80 sebagai surfaktan dan etanol 96% sebagai kosurfaktan yang dihasilkan?
3. Bagaimana aktivitas SPF dan antioksidan dari formula optimum nanoemulsi ekstrak daun sambiloto (*A. paniculata*)?
4. Bagaimana stabilitas fisik dari formula optimum nanoemulsi ekstrak daun sambiloto (*A. paniculata*)?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh perbandingan konsentrasi tween 80 sebagai surfaktan dan etanol 96% sebagai kosurfaktan terhadap karakteristik pH, bobot jenis, viskositas, dan persen transmitan nanoemulsi ekstrak daun sambiloto (*A. paniculata*).
2. Mengetahui konsentrasi optimum tween 80 sebagai surfaktan dan etanol 96% sebagai kosurfaktan yang dihasilkan.
3. Mengetahui aktivitas SPF dan antioksidan dari formula optimum nanoemulsi ekstrak daun sambiloto (*A. paniculata*).

4. Mengetahui stabilitas fisik dari formula optimum nanoemulsi ekstrak daun sambiloto (*A. paniculata*).

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini memberikan informasi terkait pengaruh kombinasi konsentrasi atau perbandingan konsentrasi Tween 80 sebagai surfaktan dan etanol 96% sebagai kosurfaktan terhadap formulasi sediaan nanoemulsi ekstrak sambiloto (*A. paniculata*) dengan minyak kemangi. Manfaat penelitian ini memberikan informasi formula optimum dan hasil karakterisasi dapat digunakan sebagai referensi. Selain itu, penelitian ini dapat dijadikan acuan untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan sediaan farmasi sebagai agen fotoprotektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfeetouri, O.H., Mosa, Fathia A., and Jibreel, Wafa Ali. 2019, Determination of Sun Protection Factor (SPF) of Some Botanical Oils by Ultraviolet Spectrophotometry, *The Libyan Conference on Chemistry and Its Applications*, 1:1, 52- 58.
- Almajidi, Y.Q., Mahdi, Z.H., & Maraie, N.K. 2018, Preparation And In Vitro Evaluation of Montelukast Sodium Oral Nanoemulsion, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, Vol 10, Issue 5, Hal: 49-53.
- Amaro-Ortiz, A., Yan, B. and D'Orazio, John A. 2014, Ultraviolet Radiation, Aging and the Skin: Prevention of Damage by Topical cAMP Manipulation, *Molecules*, 19, Hal: 6202-6219.
- Aminah, Tomayahu, Nurhayati, & Abidin, Zainal. 2017, Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Kulit Buah Alpukat (*Persea americana Mill.*) Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis, *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, Vol. 4 No.2, Hal. 226-230.
- Ansari, N.H., Anis, E., Firdose, S., Firdaus, S., Wahab, S., Ahmad, M.F., & Mishra, N. 2013, Synthesis of Dutasteride Loaded Nanoemulsion, International Journal of Scientific Research, Volume: 2, Issue: 11, Hal.85-87.
- Apriani, E. F., Mardiyanto, M. dan Destiana, R. 2022, Development of Nanoparticles Pegagan Leaves Ethanolic Extract (*Centella asiatica* (L.) Urban) using Variation Concentration of Poly-Lactic-CO-Glycolic Acid (PLGA) Polymer, Majalah Obat Tradisional, 27(1): 69–76.
- Arianto, A. & Cindy, C. 2019, Preparation and Evaluation of Sunflower Oil Nanoemulsion as a Sunscreen, *Journal of Medical Sciences*, 7(22):3757-3761.
- Arruda, R.L., Garcia, N.O.D.S., Souza, N.F., Silva, F.M.D., Arruda, E.L., & Coceicao, E.C.d. 2021, Natural photoprotectors: A literature review, *Research, Society and Development*, volume 10, no. 5.
- Astakhov, Viktor P. 2012, Design of Experiment Methods in Manufacturing: Basics and Practical Applications, In book: Statistical and Computational Techniques in Manufacturing.
- Azeem, A., Rizwan, M., J., Farhan. 2009., Nanoemulsion components screening and selection: a technical Note. American association of pharmaceutical scientist, *Pharm SciTech.*, (10): 69-76.
- Bainun I., N., Nur, H.A., Syed S.A., & Syed-Hassan. 2015, Nanoemulsion: Formation, Characterization, Properties and Applications- A review, *Advanced Materials Research*, Vol 1113 (2015) pp 147-152.

- Bano, N., Ahmed, A., Tanveer, M., Khan, G.M., and Ansari, M.T. 2017, Pharmacological Evaluation of Ocimum sanctum, *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, 9:3.
- Bhatia, E., Kumari, D., Sharma, S., Ahmad, N., & Banerjee, R. 2021, Nanoparticle Platforms For Dermal Antiaging Technologies: Insights In Cellular And Molecular Mechanisms, *Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine and Nanobiotechnology*, <https://doi.org/10.1002/wnan.1746>
- Bino, S.D., Duval, C., and Bernerd, F. 2018, Clinical and Biological Characterization of Skin Pigmentation Diversity and Its Consequences on UV Impact, *Int. J. Mol. Sci.*, 19.
- Campolo, O., Giunti, G., Laigle, M., Michel, T., and Palmeri, V. 2020, Essential oil-based nano-emulsions: Effect of different surfactants, sonication and plant species on physicochemical characteristics, *Industrial Crops & Products*, <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112935>
- Chairunnisa, S., Wartini, N. M., & Suhendra, L. 2019, Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai Sumber Saponin, *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*, Vol. 7, No. 4, 551-560.
- Chaturvedi, S. and Garg, A. 2021, An insight of techniques for the assessment of permeation flux across the skin for optimization of topical and transdermal drug delivery systems, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 62, 102355.
- Chaudhary, A., Sharma, S., Mittal, A., Gupta, S., & Dua, Anita. 2020, Phytochemical and antioxidant profiling of Ocimum sanctum, *J Food Sci Technol*, <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04417-2>
- Chircov, C., & Grumezescu, A.M. 2019, Nanoemulsion preparation, characterization, and application in the field of biomedicine, *Nanoarchitectonics in Biomedicine*, Hal.169-188,
- Costa, S.C.C., Detoni, C.B., Branco, C.R.C., Botura, M.B., & Branco, A. 2015, In vitro photoprotective effects of Marctetia taxifolia ethanolic extract and its potential for sunscreen formulations, *Revista Brasileira de Farmacognosia* 25, 413–418.
- D'Orazio, J., Jarrett, S., Amaro-Ortiz, A and Timothy Scott. 2013, Review: UV Radiation and the Skin, *Int. J. Mol. Sci.*, 12222-12248.
- Depkes RI. 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Depkes RI. 2017, *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.

- Dewi, I.K., Lestari, T., & Rofi'ah, S.N. 2015, Formulation and Physical Test of Ethanolic Extract Sambiloto Leaves (*Andrographis paniculata*) Ointment, *Sains Medika*, Vol. 6, No. 2.
- Dutra, E.A., Oliveira, D.A.G. da Costa e, Kedor-Hackmann, E.R.M., & Santoro, M.I.R.W. 2004, Determination of sun protection factor (SPF) of sunscreens by ultraviolet spectrophotometry, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 40, no. 3.
- Dwivedi, M.K., Sonter, S., Mishra, S., Singh, Priyanka and Singh, Prashant Kumar. 2021, Secondary metabolite profiling and characterization of diterpenes and flavones from the methanolic extract of *Andrographis paniculata* using HPLC-LC-MS/ MS, *Future Journal of Pharmaceutical Science*, 7:184.
- Ebrahimzadeh, M.A., Enayatifard, R., Khalili, M., Ghaffarloo, M., Saeedi, M., & Charati, J.Y. 2014, Correlation between Sun Protection Factor and Antioxidant Activity, Phenol and Flavonoid Contents of some Medicinal Plants, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 13 (3): 1041-1047.
- Elfiyani, R., Amalia, A., Pratama, S.Y. 2017 Effect of Using the Combination of Tween 80 and Ethanol on the Forming and Physical Stability of Microemulsion of Eucalyptus Oil as Antibacterial, *J Young Pharm*; 9(1) suppl: s1-s4.
- Fardiyah, Q., Ersam, T., Suyanta, Slamet, A., Suprapto, & Kurniawan, F. 2020, New potential and characterization of *Andrographis paniculata* L. Ness plant extracts as photoprotective agent, *Arabian Journal of Chemistry*, 13, 8888-8897.
- Fardiyah, Q., Suprapto and Kurniawan, F. 2018, Fluorescence analysis of *Andrographis paniculata* L. ness medicinal plant extract as a potential protector of ultraviolet radiation, *AIP Conference Proceedings* 2049, 020017.
- Fitrasyah, S.I., Ariani, A., Rahman, N., Nurulfuadi, N., Aiman, U., Nadila, D., Pradana, F., Rakhman, A., & Hartini, D.A. 2021, Analysis of Chemical Properties and Antioxidant Activity of Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) Leaf Tea Formula as a Functional Drink in Preventing Coronavirus Diseases and Degenerative Diseases, *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(A):196-201, <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.5872>
- Fitria A., Hanifah, S., Chabib L., Uno, A.M., Munawwarah, H., Atsil N., Pohara, H.A., Weuanggi, D.A., & Syukri, Y. 2021, Design and Characterization of Propolis Extract Loaded Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System As Immunostimulant, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 29 (2021) 625–634.
- Fonseca A.P. and Rafaela N. 2013, Determination of Sun Protection Factor by UV-Vis Spectrophotometry, *Health Care Current Reviews*, volume 1, Issue 1.

- Gani, A., Delviyanti, R., & Rusman. 2018, Antioxidant Activity Test on Ethanol Extract Of Soursop Leaves (*Annona muricata L.*) Using DPPH Method (1,1-Diphenyl-2- Picrylhidrazyl), *EduChemia*, Vol.6, No.2.
- Gao, B.Y., Wang, Y., Yue, Q.Y., Wei, J.C., & Li, Q. 2008, The size and coagulation behavior of a novel composite inorganic–organic coagulant, *Separation and Purification Technology*, 62, 544–550.
- Ghasemiyyeh, P., Azadi, A., Daneshamouz, S., Heidari, R., Azarpira, N., & Mohammadi-Samani, S. 2019, Cyproterone acetate-loaded nano-structured lipid carriers: Effect of particle size on skin penetration and follicular targeting, *Pharmaceutical Development and Technology*, 24(7), 812–823.
- Ghasemiyyeh, Parisa and Mohammadi-Samani, Soliman. 2020, Potential of Nanoparticles as Permeation Enhancers and Targeted Delivery Options for Skin: Advantages and Disadvantages, *Drug Design, Development and Therapy*, Dovepress, <http://www.dovepress.com/>
- Gorzelanny, C., C. Mess, Schneider, S.W., Huck, V., and Brandner, Johanna M. 2020, Review: Skin Barriers in Dermal Drug Delivery: Which Barriers Have to Be Overcome and How Can We Measure Them?, *Pharmaceutics*, (12) 684, <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12070684>
- Gul, U., Khan, M.I., Madni, A., Sohail, M.F., Rehman, M., Rasul, A., and Peltonen, L. 2022, Olive oil and clove oil-based nanoemulsion for topical delivery of terbinafine hydrochloride: in vitro and ex vivo evaluation, *Drug Delivery Taylor & Francis Group*, Vol. 29, No. 1, 600–612.
- Handa, M., Ujjwal, R.R., Vasdev, R., Flora, S.J.S., and Shukla, R. 2021, Optimization of Surfactant- and Cosurfactant-Aided Pine Oil Nanoemulsions by Isothermal Low-Energy Methods for Anticholinesterase Activity, *ACS Omega* 2021, 6, 559–568.
- Handayani, F.S., Nugroho B.H., & Munawiroh, S.Z. 2018, Optimization of low energy nanoemulsion of Grape seed oil formulation using D-Optimal Mixture Design (DMD), *Jurnal Ilmiah Farmasi* 14(1), 17-34.
- Handayani, V., Ahmad, A.R., Sudir, M. 2014, Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Bunga dan Daun Patikala (*Etlingera elatior* (Jack) R.M.Sm) Menggunakan Metode DPPH, *Pharm Sci Res*, 1(2), 86-93.
- Hanifah, Muthia, and Jufri, Mahdi. 2018, Formulation and Stability Testing of Nanoemulsion Lotion Containing *Centella asiatica* Extract, *Journal of Young Pharmacists*, 10(4): 404-408.
- Hita I.P.G.A.P., Setiawan, P.Y.B., Septiari, I.G., & Putra, I.G.A.W.W. 2022, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 96% Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees Terhadap *Propionibacterium acnes*, *Jurnal Farmasi dan Kesehatan*, Vol 11, No 1, 2022, Hal, 115-126.

- Hitendra, S.M., and Sagar, K.S. 2016, Review: Nanoemulsions: A Versatile Mode of Drug Delivery System, *Indian Journal of Novel Drug delivery*, 8(3), Hal.123-132.
- Hossain, M.S., Urbi, Z., Sule, A., dan Rahman, K.M.H. 2014, Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees: A Review of Ethnobotany, Phytochemistry, and Pharmacology, *The Scientific World Journal*, 2014: 1–28.
- Hossain, S., Urbi, Z., Karuniawati, H., Mohiuddin, R.B., Qrimida, A.M., Allzrag, A.M.M., Chiau Ming, L., Pagano, E., and Capasso, Raffaele. 2021, Review: Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees: An Updated Review of Phytochemistry, Antimicrobial Pharmacology, and Clinical Safety and Efficacy, *Journal Life*, MDPI, <https://doi.org/10.3390/life11040348>
- Integrated Taxonomic Information System (ITIS). 2011, *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Ness, Tersedia https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=184881#null. diakses pada 09 Juli 2022.
- Iskandar, B., Lukman, A., Tartilla, R., Surboyo, M.D.C., & Leny. 2021, Formulasi, Karakterisasi Dan Uji Stabilitas Mikroemulsi Minyak Nilam (*Pogostemon cablin* Benth.), *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 6(2), Oktober 2021, 282-291.
- Jankovic, A., Chaudhary, G., and Goia, F. 202, Designing the design of experiments (DOE) – An investigation on the influence of different factorial designs on the characterization of complex systems, *Energy & Buildings*, 250 (2021) 111298.
- Jayakumar, T., Hsieh, C. Y., Lee, J. J., and Sheu, J. R. 2013, Review Article: Experimental and Clinical Pharmacology of Andrographis paniculata and Its Major Bioactive Phytoconstituent Andrographolide, *Hindawi Publishing Corporation: Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2013, Article ID 846740, 16 pages.
- Joshi, R. K. 2013, Chemical Composition, In Vitro Antimicrobial and Antioxidant Activities of the Essential Oils of *Ocimum gratissimum*, O. Sanctum and their Major Constituents, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Department of Phytochemistry, Regional Medical Research Center (Indian Council of Medical Research), Belgaum-590 010, India.
- Kaur, C.D. and Saraf, S. 2010, In vitro sun protection factor determination of herbal oils used in cosmetics, *Pharmacognosy Research*, Vol 2, Issue 1.
- Kumar, A., & Lahare, R.P. 2020, Pharmacological Significance of Andrographis paniculate, In Hussain, M. (Eds), *Research Trends in Medicinal Plant Sciences*, AkiNik Publications, Rohini, Delhi-110085, India.

- Lara, A.D., Elisma, & Sani K., F. 2021, Test the Analgesic Activity of Jeruju Leaf Infusion (*Acanthus ilicifolius L.*) On Male White Mice (*Mus musculus*), *Indonesian Journal of Pharma Science*, Vol. 3 No.2, Hal.71-80.
- Laxmi, M., Bhardwaj, A., Mehta, S., & Mehta, A. 2014, Development And Characterization Of Nanoemulsion As Carrier For The Enhancement Of Bioavailability Of Artemether, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, Informa Healthcare USA, Inc.*, 1-11.
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M.T., Wang, S., Liu, H., & Yin, Y. 2016, Review: Quercetin, Inflammation and Immunity, *nutriens*, 8 (167).
- Maha, H.L., Sinaga, K.R., & Masfria. 2018, Formulation And Evaluation Of Miconazole Nitrate Nanoemulsion And Cream, *Asian J Pharm Clin Res*, Vol 11, Issue 3, 319-321.
- Malik, M.R., Al-Harbi, F.F., Nawaz, A., Amin, A., Farid, A., Al Mohaini, M., Alsalmal, A.J., Al Hawaj, Maitham A., and Alhashem, Yousef N. 2022, Formulation and Characterization of Chitosan-Decorated Multiple Nanoemulsion for Topical Delivery In Vitro and Ex Vivo, *Journal Molecules*.
- Mansur, J.S., Breder, M.N., Mansur, M.C., Azulay, R.D. 1986, Determination of Sun Protection Factor by Spectrophotometry, *An Bras Dermatol* 61:121-124.
- Mariadi, Prasetyo, B.E., Adela, H., & Wiladatika, W. 2019, Formulation and Characterization of Nanoemulsion of Tread leave Ethanol Extract (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don) as Antihyperglycemic, *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, Vol. 02, No. 2, 24 – 30.
- Martin, R.S.H., Laconi, E.B., dan Jayanegara, A. 2022, Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana*) terhadap Aflatoksin B1 pada Jagung, *Jurnal Ilmu Nutrisi dan Teknologi Pakan*, Vol. 20 No. 1: 30-37.
- McClements, David Julian. 2013, Nanoemulsion-based oral delivery systems for lipophilic bioactive components: nutraceuticals and pharmaceuticals, *Ther. Deliv.*, 4(7), 841–857.
- Mudalige, T., Haiou Qu, Haute, D.V., Ansar, Siyam M., Paredes, A., & Ingle, T. 2019, Characterization of Nanomaterials: Tools and Challenges, *Nanomaterials for Food Applications*, Hal.313-353.
- Mufrod, Suwaldi & Wahyuno, S. 2016, Patch Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle L.*): Evaluasi Aktivitas Antibakteri, Profil Pelepasan Eugenol dan Toleransi Lokal, *Trad. Med. J.*, Vol. 21(2), p 104-110;
- Mussard, E., Cesaro, A., Lespessailles, E., Legrain, B., Berteina-Raboin, S. and Hechmi Toumi. 2021, Andrographolide, a Natural Antioxidant: An Update, *Antioxidants: MDPI*, 8, 571.

- Nadeem, H.R., Akhtar, S., Ismail, T., Qamar, M., Sestili, P., Saeed, W., Azeem, & Esatbeyoglu, T. 2022, Antioxidant Effect of Ocimum basilicum Essential Oil and Its Effect on Cooking Qualities of Supplemented Chicken Nuggets, *Antioxidants*, 11, 1882.
- Nagajothi, S., Mekala, P., Raja, A., Raja, M.J., and Senthilkumar, P. 2018, Andrographis paniculata: qualitative and quantitative phytochemical analysis, *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(4): 1251-1253.
- Ningsih, I.Y., Faradisa, H., Cahyani, M.D., Rosyidi, V.A., & Hidayat, M.A. 2020, The Formulation of Ginger Oil Nanoemulsions Of Three Varieties Of Ginger (*Zingiber officinale Rosc.*) As Natural Antioxidant, *Journal of Research in Pharmacy*, 24(6): 914-924.
- Nugroho, A., Rahardianingtyas, E., Putro, D.B.W., & Wianto, R. 2016, Pengaruh Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) terhadap Daya Bunuh Bakteri *Leptospira* sp., Media Litbangkes, Vol. 26 No. 2, 77-84.
- Nurhidayati, L.G., Nugroho, B.H., & Indrati, O. 2020, Formulasi dan Uji Sifat Fisik Sediaan Nanoemulsi Natrium Diklofenak dengan Kombinasi Tween 80 dan Transkutol, *Sainteks*, Volume 17, No 1.
- Pal, A., Hadagalli1, K., Bhat, P., Goel, V., & Mandal, S. 2019, Hydroxyapatite—a promising sunscreen filter, *Journal of the Australian Ceramic Society*,
- Petruck, G, Del Giudice, R., Rigano, M.M., and Monti, D.M. 2018, *Review Article: Antioxidants from Plants Protect against Skin Photoaging*, Hindawi: Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Volume 2018, Article ID 1454936, 11 pages <https://doi.org/10.1155/2018/1454936>
- Polychniatou, Vasiliki & Tzia, Constantina. 2014, Study of Formulation and Stability of Co-surfactant Free Water-in-Olive Oil Nano- and Submicron Emulsions with Food Grade Non-ionic Surfactants, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 91:79–88, 10.1007/s11746-013-2356-3
- Pratiwi, G., Susanti, S., Shiyan, S. 2021, Application of Factorial Design for Optimization of PVC-HPMC Polymers in Matrix Film Ibuprofen Patch-Transdermal Drug Delivery System, *Indonesian.J.Chemom.Pharm.Anal*, 1(1): 11-21
- Premanath, R. & N. Lakshmi Devi. 2011, Antibacterial, Antifungal and Antioxidant Activities of *Andrographis Paniculata* Nees. Leaves, *IJPSR*, Vol. 2(8): 2091-2099.
- Rai, V.K., Mishra, N., Yadav, K.S., Yadav, N.P. 2018, Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: formulation development, *J Control Release*, stability issues, basic considerations and applications 270:203–25.
- Raja, W., Pandey, J., & Saini, Vimal K. 2019, Evaluation of Phytochemical Analysis of *Andrographis Paniculata* Leaf And Stem Extract, *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*, Vol. 5, Issue 2, 188-190.

- Ramadhani, R.A., Riyadi, D.H.S., Triwibowo, B., Kusumaningtyas, R.D. 2017. Review Pemanfaatan Design Expert untuk Optimasi Komposisi Campuran Minyak Nabati sebagai Bahan Baku Sintesis Biodiesel, *Jurnal Teknik Kimia dan Lingkungan*, Vol. 1, No. 1, Hal. 11-16.
- Rohmah, S.A.A., Muadifah, A., & Martha, R.D. 2021, Validasi Metode Penetapan Kadar Pengawet Natrium Benzoat pada Sari Kedelai di Beberapa Kecamatan di Kabupaten Tulungagung Menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis, *J. Sains Kes.*, Vol 3. No 2.
- Rowe, R.C., Sheske, P.J., dan Quinn, M.E. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Edisi 6*, Pharmaceutical Press, Washington, DC.
- Royani, J.I., Hardianto, D., dan Wahyuni, S. 2014, Analisa Kandungan Andrographolide Pada Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata*) Dari 12 Lokasi Di Pulau Jawa, *J Bioteknol Biosains Indonesia*, Vol.1, No.1, Hal 15-20.
- Saani, S.M., Abdolalizadeh, J., & Heris, S.Z. 2019, Ultrasonic/Sonochemical Synthesis and Evaluation Of Nanostructured Oil In Water Emulsions For Topical Delivery Of Protein Drugs, *Ultrasonics – Sonochemistry*, 55, Hal 86–95.
- Sadeq, Zainab A. 2020, Review on Nanoemulsion: Preparation and Evaluation, *International Journal of Drug Delivery Technology*, 10(1):187-189.
- Sauhoka, F.A., Kapelle, I.B.D., & Sihasale, E. 2021, Phytochemical and Antioxidant Test of Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) Leaves Ethanol Extract, *Fullerene Journ. Of Chem*, Vol.6 No.1: 28-33.
- Sayre, R. M., Agin, P. P., Levee, G. J., Marlowe, E. 1979, Comparison of in vivo and in vitro testing of sun screening formulas. *Photochem PhotobiolOxford.*, 29 (3): 559-566.
- Shaker, D.S., Ishak, Rania A.H., Ghoneim, A., and Elhuoni, Muaid A. 2019, Nanoemulsion: A Review on Mechanisms for the Transdermal Delivery of Hydrophobic and Hydrophilic Drugs, *Sci. Pharm.* 2019, 87, 17; doi:
- Singh, Y., Meher, J.G., Raval, K., Ali Khan, F., Chaurasia, M., Jain, N.K., & Chourasia, Manish K. 2017, Review article Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery, *Journal of Controlled Release*, 252, Hal. 28–49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.008>
- Srivastava, N., Singh, A., Kumari, P., Nishad, J.H., Gautam, V.S., Yadav, M., Bharti, R., Kumar, D., & Kharwar, Ravindra N. 2021, Chapter 21 Advances In Extraction Technologies: Isolation And Purification Of Bioactive Compounds From Biological Materials, *Advances In Extraction Technologies*, Hal. 409-429.
- Suciati, T., Aliyandi, A., and Satrialdi. 2014, Development Of Transdermal Nanoemulsion Formulation For Simultaneous Delivery Of Protein Vaccine

- And Artin-M Adjuvant, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol 6, Issue 6, 536-546.
- Syukri, Y., Martien, R., Lukitaningsih, E., & Nugroho, Agung E. 2018, Novel Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of andrographolide isolated from Andrographis paniculata Nees: Characterization, in-vitro and in-vivo assessment, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*,
- Thakur, K., Sharma, G., Singh, B., Chhibber, S., Patil, A.B., & Katare, O.P. 2018, Chitosan-tailored lipidic nanoconstructs of Fusidic acid as promising vehicle for wound infections: An explorative study, *Biomac*, Volume 115, Pages 1012-1025, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.092>
- Wilson, R.J., Li, Y., Yang, G., & Zhao, C.X. 2022, Review: Nanoemulsions For Drug Delivery, *Particuology* 64, Hal: 85–97.
- Yadav, V., Sipai, A.B.M., Mamatha, Y., & Prasanth, V.V. 2013, Transdermal Drug Delivery: A Technical Writeup. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, 1(1): 5-12.
- Yardman-Frank, Joseph and Fisher, David E. 2021, Review Article: Skin Pigmentation and Its Control: From Ultraviolet Radiation To Stem Cells, *Experimental Dermatology*, 30:560–571.
- Yukuyama, M.N., Katoa, E.T.M., de Araujo, G.L.B., Löbenberg, R., Monteiroa, L.M., Lourenço, F.R., Bou-Chacr, N.A. 2019, Olive oil nanoemulsion preparation using high-pressure homogenization and D-phase emulsification – A design space approach, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, (49): 622-631.
- Yunita, Elvira. 2021, Mekanisme Kerja Andrografolida Dari Sambiloto Sebagai Senyawa Antioksidan, *Herb-Medicine Journal*, Volume 4, Nomor 1.