

**KARAKTERISTIK SEDIAAN NANOEMULSI DARI EKSTRAK ETANOL
DAUN PADA BERBAGAI TUMBUHAN: TINJAUAN LITERATUR**

SKRIPSI

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S1 Farmasi



Diajukan oleh:
Nora Nur Aini
NIM: 17.0605.0023

FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAGELANG
MAGELANG

2020

BAB I
PENDAHULUAN
A. Latar Belakang

Emulsi dalam Farmakope Indonesia merupakan sediaan yang mengandung bahan obat cair atau larutan obat, terdispersi dalam cairan pembawa, distabilkan dengan zat pengemulsi atau surfaktan yang cocok. Sedangkan menurut Formularium Nasional emulsi merupakan sediaan berupa campuran antar dua fase yaitu fase air dan fase minyak dalam sistem dispersi fase cairan yang satu terdispersi sangat halus dan merata dalam fase cairan lainnya, kemudian distabilkan dengan surfaktan (Hisprastin & Nuwarda, 2018). Untuk menentukan jenis pengemulsi atau surfaktan dan jumlah yang akan ditambahkan ke dalam emulsi yaitu dengan memperhatikan sifat surfaktan dan jenis emulsi. Sistem nanoemulsi terdiri dari komponen air, minyak, dan pengemulsi. Kecenderungan Hidrofilik/hidrofobik suatu pengemulsi dapat diketahui dengan sistem neraca *Hidrofilik-Lypophilic Balance*. Semakin rendah nilai HLB suatu pengemulsi, maka akan semakin hidrofobik, dan semakin tinggi nilai HLB maka akan cenderung bersifat hidrofilik (Skala HLB 0-20) (Sondari & Tursiloadi, 2018).

Aplikasi nanoteknologi untuk pangan dan obat-obatan menunjukkan kecenderungan yang terus meningkat. Teknologi ini menawarkan keunggulan dalam meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif, pengendalian pelepasan bahan aktif serta memperbaiki sifat sensoris. Nanoemulsi merupakan bagian dari sub kelompok emulsi yang memiliki ukuran tetesan 1-100 nm (S. Zhang et al., 2016) dengan polidispersitas rendah, memiliki stabilitas kinetik yang tinggi dan

transparan sehingga banyak diminati di industri kimia, farmasi, kosmetik dan makanan (Alvarado et al., 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Jusnita & Syurya (2019) menyebutkan bahwa dengan ukuran nanoemulsi yang sangat kecil memungkinkan partikel bahan aktif lebih mudah diserap oleh dinding usus halus, sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya. Nanoemulsi memiliki luas permukaan dan energi bebas yang lebih besar, kelebihan ini antara lain dapat mencegah terjadinya *creaming*, *flokulasi*, *koalesen* dan sedimentasi. Selain itu, nanoemulsi juga dapat dibentuk dalam berbagai formulasi, seperti busa, krim, cairan dan semprotan (Jusnita & Syurya, 2019). Sediaan nanoemulsi merupakan sediaan dengan berbagai keuntungan diantaranya yaitu dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat, tidak beracun dan tidak menyebabkan iritasi, mampu meningkatkan stabilitas fisik, nanoemulsi memiliki tetesan berukuran kecil sehingga luas permukaan lebih besar dan memiliki kemampuan penyerapan yang lebih besar pula. (Jaiswal et al., 2015).

Nanoemulsi tipe W/O atau air dalam minyak merupakan system dimana air terdispersi halus kedalam fase minyak kontinyu. Dalam penelitian Khan et al., (2011) menyebutkan bahwa nanoemulsi tipe W/O memiliki efek oklusif dengan menghidrasi stratum korneum dan mampu menghambat penguapan sekresi ekrin, hal tersebut menunjukkan adanya keterkaitan dengan absorpsi obat tipe W/O. selain itu, tipe W/O sangat cocok dalam penerapannya di bidang kosmetik karena dapat membersihkan kulit dari kotoran yang larut dalam minyak.

Wijesekera (1991) dalam (Arifianti et al., 2014) menyebutkan bahwa untuk mendapatkan ekstraksi yang menyeluruh dan mendapatkan senyawa-senyawa

yang mempunyai aktivitas farmakologi maka pemilihan pelarut yang digunakan untuk mengekstraksi menjadi faktor yang penting. Pelarut ideal yang sering digunakan adalah alkohol atau campurannya dengan air karena merupakan pelarut pengestraksi yang terbaik untuk hampir semua senyawa dengan berat molekul rendah seperti saponin dan flavonoid. Salah satu pelarut yang sering digunakan laboratorium adalah etanol dimana etanol sendiri mempunyai kelarutan yang relatif tinggi dan bersifat *inert* sehingga tidak bereaksi dengan komponen lainnya. Etanol memiliki titik didih yang rendah sehingga memudahkan pemisahan minyak dari pelarutnya dalam proses destilasi (Susanti et al., 2012).

Tujuan dari tinjauan ini untuk mengkaji, mengevaluasi dan menganalisis literature yang difokuskan pada karakteristik sediaan nanoemulsi dari ekstrak etanol daun pada berbagai tumbuhan terkait komponen nanoemulsi, metode pembuatan, dan karakteristik sediaan nanoemulsi.

B. Rumusan Masalah

Bagaimana karakteristik sediaan nanoemulsi dari ekstrak etanol daun pada berbagai tumbuhan berdasarkan komponen nanoemulsi, metode pembuatan, dan karakteristik sediaan nanoemulsi?

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui karakteristik sediaan nanoemulsi dari ekstrak etanol daun pada berbagai tumbuhan berdasarkan komponen nanoemulsi, metode pembuatan dan karakteristik nanoemulsi.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai referensi dalam bidang penelitian teknologi nanoemulsi dari ekstrak etanol daun pada berbagai tumbuhan dan dapat dijadikan tambahan kepustakaan dalam pengembangan penelitian selanjutnya.

2. Bagi Peneliti

Memberikan tambahan pengetahuan tentang teknologi nanoemulsi dari ekstrak etanol daun pada berbagai tumbuhan.

3. Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai aplikasi nanoemulsi khususnya dari ekstrak etanol daun pada berbagai tumbuhan dalam rangka pengembangan produk obat-obatan tradisional menjadi sediaan nanoemulsi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Emulsi

Emulsi adalah suatu sistem terdispersi kasar dari dua atau lebih cairan yang tidak larut satu sama lain, atau dapat diartikan dimana suatu cairan yang satu terdispersi dalam cairan yang lain (Sari & Sulistyono, 2015). Suatu sistem emulsi memiliki tiga bagian utama yaitu bagian yang terdispersi yang terdiri dari butir-butir yang biasanya terdiri dari lemak/minyak, bagian kedua disebut media pendispersi yang biasanya terdiri dari air, dan bagian ketiga adalah emulsifier yang berfungsi menjaga agar butir minyak tadi tetap tersuspensi di dalam air (Setiawan et al., 2015). Ukuran partikel fase tersebar biasanya berkisar antara 0,1 hingga 100 μm (Khan et al., 2011).

B. Nanoemulsi

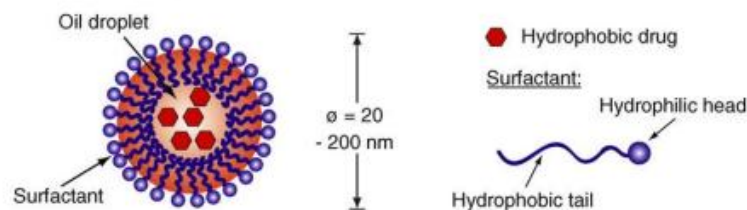
Nanoemulsi merupakan bagian dari sub kelompok emulsi yang memiliki ukuran tetesan 1-100 nm (S. Zhang et al., 2016). Nanoemulsi merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri atas dua fase yaitu fase minyak dan fase air yang berbentuk transparan, tembus cahaya dan merupakan dispersi minyak air yang distabilkan oleh lapisan film dari surfaktan atau molekul surfaktan (T.Chazraj Chalid, 2011). Nanoemulsi merupakan bagian dari nanoteknologi yang banyak dikembangkan pada *nanomedicine* dan *nanodermatology* untuk meningkatkan kinerja bahan obat terutama untuk bahan obat yang sukar larut dalam air atau sebaliknya (Singh & Sharma, 2016).

Nanoemulsi memiliki beberapa keuntungan yaitu memiliki ukuran tetesan dan kejernihan yang tinggi, stabilitas fisik yang baik terhadap pemisahan gravitasi dan agregasi tetesan, peningkatan ketersediaan hayati zat enkapsulasi sehingga cocok untuk aplikasi pada makanan (Montes de Oca-Ávalos et al., 2017). Selain itu, nanoemulsi merupakan sistem bebas energi dan memiliki luas permukaan yang lebih besar, sehingga mampu berinteraksi dengan target lebih mudah dan cepat (Safitri et al., 2019).

C. Tipe-tipe Nanoemulsi

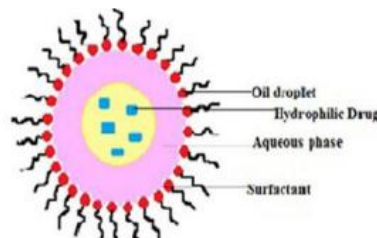
Berdasarkan tipenya, emulsi dibagi menjadi empat yaitu (Hisprastin & Nuwarda, 2018) :

1. *Oil in water (o/w)* : fase minyak terdispersi kedalam fase luar air



Gambar 1. Bentuk Droplet Nanoemulsi Tipe O/W (Chen et al., 2011).

2. *Water in oil (w/o)* : fase air terdispersi secara keseluruhan kedalam fase luar minyak

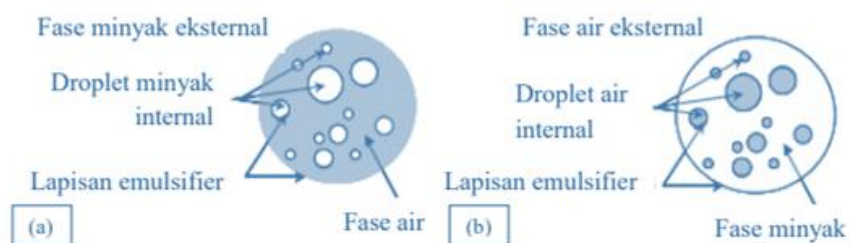


Gambar 2. Bentuk Droplet Nanoemulsi Tipe W/O (Halnor et al., 2018).

3. *Oil in water in oil (o/w/o)* : fase minyak terdispersi kedalam fase air dan kemudian terdispersi juga kedalam fase minyak kontinyu. Nanoemulsi ini

tersusun dari droplet minyak internal (O1), droplet air (W) dan droplet minyak eksternal (W2). Lapisan emulsifier berfungsi untuk mengikat droplet air dan minyak agar tidak saling memisah. Emulsi O1/W/O2 umumnya disingkat menjadi O/W/O (Aserin, 2008).

4. *Water in oil in water (w/o/w)* : fase air terdispersi kedalam fase minyak yang selanjutnya terdispersi dalam fase air kontinyu. Nanoemulsi tipe ini memiliki beberapa manfaat untuk industri kosmetik, makanan, *nutraceutical*, dan farmasi karena kemampuannya untuk melindungi senyawa aktif alami (Raviadaran et al., 2018). Selain itu, emulsi ganda memberikan sejumlah manfaat potensial dibandingkan dengan emulsi konvensional, seperti pengurangan kandungan lemak (Lobato-Calleros et al., 2006). Nanoemulsi tipe W/O/W telah banyak dipelajari karena potensinya dalam melepaskan senyawa aktif melalui beberapa kompartemen (Bonnet et al., 2010).



Gambar 3. Bentuk Nanoemulsi (a). O/W/O dan (b). W/O/W

D. Komponen Nanoemulsi

Sistem nanoemulsi harus memiliki komponen-komponen yang mampu meningkatkan stabilitas sediaan. Adapun komponen-komponen tersebut diantaranya yaitu surfaktan, minyak, air dan ko-surfaktan.

1. Fase Minyak

Minyak merupakan salah satu komponen penting dalam formulasi nanoemulsi. Fase minyak merupakan pembawa zat aktif yang bersifat hidrofobik. Selain itu, kelarutan zat aktif atau obat pada fase minyak berpengaruh terhadap kemampuan nanoemulsi dalam menjaga zat aktif atau obat dalam bentuk terlarut (Stephanie, 2016). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Jaworska et al (2014) menyebutkan bahwa semakin polar fase minyak yang digunakan dalam pembuatan nanoemulsi, maka ukuran droplet suatu nanoemulsi akan jauh lebih besar dibandingkan dengan ukuran droplet yang dihasilkan dari fase minyak yang lebih non polar. Pemilihan fase minyak sangat mempengaruhi terhadap stabilitas nanoemulsi yang dihasilkan, dimana minyak yang mempunyai rantai pendek sampai sedang lebih stabil bila dibandingkan dengan rantai panjang (Khor et al., 2014).

2. Fase Air

Fase air merupakan bahan yang mempunyai sifat hidrofilik, fase ini juga berpengaruh karena menentukan stabilitas, dan pH dari nanoemulsi. Penambahan akuades sebagai fase air sering dilakukan dalam formulasi sediaan nanoemulsi, namun penambahan senyawa buffer juga banyak diteliti dalam berbagai formulasi nanoemulsi (Muzaffar et al., 2013).

3. Surfaktan

Bahan pengemulsi (surfaktan) menstabilkan dengan cara menempati antar permukaan antara tetesan dan fase eksternal, dan dengan membuat batas fisik di sekeliling partikel yang akan berkoalesensi. Surfaktan juga mengurangi tegangan antar permukaan fase, sehingga meningkatkan proses emulsifikasi selama pencampuran (Dirjen POM.1995). Schramm (2020) menyebutkan bahwa surfaktan merupakan senyawa yang memiliki gugus hidrofilik pada bagian kepala dan hidrofobik pada bagian ekor. Surfaktan memiliki peranan penting dalam pembentukan nanoemulsi dengan menurunkan tegangan antarmuka antara fase minyak dan air. Terdapat 4 jenis surfaktan berdasarkan ionisasinya dalam larutan yaitu kationik, anionik, nonionik dan amfoterik. Surfaktan digunakan untuk mengurangi ketegangan permukaan dan menstabilkan fase tetesan selama proses emulsifikasi. Adapun surfaktan, seperti surfaktan ionik dan non-ionik dapat digunakan untuk menstabilkan emulsi minyak dalam air (Sharma et al., 2016). Surfaktan yang biasa digunakan dalam penggunaan topikal adalah golongan non ionik dikarenakan surfaktan non ionik memiliki sedikit sifat mengiritasi sehingga lebih aman (Kakoty & Gogoi, 2019).

a. Surfaktan Anionik

Surfaktan anionik adalah surfaktan yang mempunyai muatan negatif di bagian hidrofilik, contoh surfaktan anionik diantaranya adalah garam asam sulfonat (olefin sulfonat, sulfosuksinat), atau turunan asam sulfat atau asam sulfat ester atau alkohol sulfat (natrium lauril sulfat, amonium

lauril sulfat), asam karboksilat, asam amino terasilasi dan peptida dan turunan asam fosfat atau asam fosfat ester (Sekhon, 2013).

b. Surfaktan Kationik

Surfaktan kationik, yaitu surfaktan yang bagian permukaannya membawa muatan positif (Darajah & Kusumastuti, 2018). Surfaktan kationik digunakan dalam berbagai produk, seperti pelembut kain, inhibitor korosi, dan agen antimikroba. Surfaktan kationik yang umum digunakan termasuk alkil amonium kuatemer, benzylalkylammonium, alkylpyridinium, dan imidazolium garam. Surfaktan kationik sering digunakan sebagai molekul pengarah dalam sintesis material berpori (Juni et al., 2012).

c. Surfaktan Non Ionik

Surfaktan nonionik yang relatif aman karena toksisitas dan sifat mengiritasinya rendah. Walaupun demikian harus diperhatikan temperatur yang digunakan. Pada suhu rendah, surfaktan nonionik menjadi lebih hidrofilik dan membentuk sistem M/A. Pada suhu tinggi, bersifat lipofilik dan membentuk sistem A/M (Hasrawati et al., 2016).

d. Amfoterik

Surfaktan amfoter adalah surfaktan yang mengandung gugus anionik dan kationik, dimana muatannya bergantung kepada pH. Pada pH tinggi dapat menunjukkan sifat anionik dan pada pH rendah dapat menunjukkan sifat kationik (Swasono et al., 2012).

4. Kosurfaktan

Penggunaan surfaktan dalam jumlah sedikit dapat menyebabkan nanoemulsi tidak stabil. Berdasarkan hal ini, diketahui bahwa penggunaan surfaktan saja tidak cukup untuk menurunkan tegangan permukaan antara fase minyak dan fase air sehingga diperlukan komponen ko-surfaktan untuk membantu menurunkan tegangan permukaan (Sarmah et al., 2019). Penambahan kosurfaktan diperlukan untuk menstabilkan misel yang terbentuk. Kosurfaktan yang biasa digunakan merupakan golongan alkohol rantai pendek, antara lain etanol, isopropanol, propanol, butanol (Kantarci et al., 2007). Kosurfaktan berperan dalam membantu kelarutan zat terlarut dalam medium disperse dengan meningkatkan fleksibilitas lapisan di sekitar area droplet dan menurunkan energi bebas permukaan sehingga stabilitas lebih dapat dipertahankan. Kosurfaktan dapat berupa molekul ampifilik rantai pendek yang dapat menurunkan tegangan antarmuka (Azeem et al., 2009).

E. Metode Pembuatan Nanoemulsi

Pembuatan nanoemulsi menggunakan dua cara yaitu metode energi tinggi yang menggunakan peralatan mekanik dan metode energi rendah yang memanfaatkan sifat kimia dari komponen nanoemulsi yang dipakai. Pada umumnya, metode energi tinggi mengalami dua langkah diantaranya yang pertama, deformasi dan pengacauan makrometrik droplet menjadi droplet yang lebih kecil. Kedua, absorpsi surfaktan pada antarmuka droplet (untuk memastikan stabilitas). Metode energi tinggi dikategorikan menjadi 4 kelompok: (i) *high-shear stirring* menggunakan sistem rotor/stator, (ii) ultrasonikasi, (iii)

homogenization dan (iv) *microfluidization*. Metode *High-shear stirring* pada prosesnya menggunakan alat dengan sistem rotor/stator seperti Omni-mixer® atau Ultraturrax® dengan tujuan untuk memecah droplet yang besar menjadi droplet yang lebih kecil (Herbianto, 2018). Sedangkan pada metode energi rendah, tetesan yang lebih kecil akan terbentuk ketika sistem mengalami fase inversi dalam menghadapi perubahan komposisi atau suhu dan melewati ketegangan interfasial yang rendah (Gupta et al., 2016). Pendekatan metode energi rendah memanfaatkan sifat intrinsik dari sistem pengemulsi, minyak dan air dalam pembentukan nanoemulsi (Montes de Oca-Ávalos et al., 2017). Pada metode energi rendah, pembentukan nanoemulsi ini sangat tergantung dari kondisi lingkungan (komposisi, temperature dan pengadukan) yang kemudian bisa membentuk kondisi metastabil (Handayani et al., 2019). Metode energi rendah terdiri dari (i) inversi emulsi titik, (ii) inversi suhu, dan (iii) emulsifikasi spontan.

1. Metode Energi Tinggi

a. *High-shear stirring*

Pengadukan dengan kecepatan tinggi yaitu dengan menggunakan homogenizer rotor-stator. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa sistem rotor-stator dapat membentuk emulsi dengan ukuran tetesan rata-rata di wilayah mikrometer bawah (Scholz & Keck, 2014).

b. Ultrasonikasi

Emulsifikasi ultrasonik sangat efisien dalam mengurangi ukuran tetesan. Dalam emulsifikasi ultrasonik, energi disediakan melalui *sonotrodes* yang disebut sebagai *probe sonikator* yang mengandung kristal

kuarsa *piezoelektrik* yang dapat memperluas dan berkontraksi sebagai respons terhadap tegangan listrik bergantian. Pada ujung sonikator bersentuhan dengan cairan, sehingga menghasilkan getaran dan terjadi kavitasi. Kavitasi adalah pembentukan dan runtuhnya rongga uap dalam cairan. Dengan demikian, USG dapat langsung digunakan untuk menghasilkan emulsi terutama yang digunakan di laboratorium di mana ukuran tetesan emulsi terendah yaitu 0,2 mikrometer dapat diperoleh (Jaiswal et al., 2015).

c. *Homogenization*

Persiapan nanoemulsi membutuhkan homogenisasi bertekanan tinggi. Teknik ini memanfaatkan homogenizer / homogenizer piston bertekanan tinggi untuk menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran partikel yang sangat kecil (hingga 1 nm) (Anton et al., 2008). Dalam prosedur standar, bahan diteruskan di antara celah sempit homogenizer dalam tekanan tinggi (50–200 Mpa). Tekanan tinggi ini menyebabkan kekuatan disruptif yang kuat seperti geser, tabrakan, dan kavitasi. Turbulensi intensif dan geser hidrolik menyebabkan perubahan emulsi kasar pada nanoemulsi (Maali & Mosavian, 2012). Ukuran tetesan tergantung pada jumlah siklus, tekanan, dan suhu sistem. Semakin banyak jumlah siklus dan tekanan, semakin kecil ukuran tetesan yang dihasilkan (Lee & McClements, 2010).

d. *Microfluidization*

Metode ini dianggap sebagai metode energi tinggi di mana pompa tekanan tinggi memiliki tekanan hingga 2000 psi (13,79 MPa) digunakan

untuk mendorong emulsi kasar yang disiapkan melalui ruang interaksi. Emulsi melalui saluran mikro, yang dirancang di ruang interaksi, sehingga nanoemulsi diproduksi. Diameter tetesan nanoemulsi dipengaruhi oleh parameter yang berbeda seperti jumlah saluran mikro, tekanan dan jumlah siklus operasi (Maali & Mosavian, 2012)

2. Metode Energi Rendah

a. Inversi Suhu

Metode energi rendah ini diperkenalkan oleh Shinoda dan Saito (1968, 1969) yaitu metode suhu inversi fase (metode PIT). Minyak, air, dan surfaktan nonionik semuanya dicampur bersama pada suhu kamar dan sedikit diaduk. Selanjutnya, campuran secara bertahap dipanaskan. Hasilnya, kelarutan surfaktan secara progresif berubah dari fase air ke fase minyak. Pada fase inversi suhu ini, surfaktan sepenuhnya larut dalam minyak dan dengan demikian campuran mengalami fase inversi, dari minyak-dalam-air (o / w) ke emulsi air-dalam-minyak (w / o) (Anton et al., 2008).

b. Emulsifikasi Spontan

Metode ini melibatkan tiga langkah: (a) persiapan larutan organik homogen yang terdiri dari minyak dan surfaktan lipofilik dalam pelarut air dan surfaktan hidrofilik, (b) fase organik disuntikkan dalam fase air di bawah pengadukan magnetik terus menerus, emulsi o / w terbentuk, dan (c) fase air dihilangkan melalui penguapan di bawah tekanan berkurang (Jaiswal et al., 2015). Emulsifikasi spontan telah dilaporkan sebagai

pembentukan spontan emulsi atau nanoemulsi, ketika dua cairan yang tidak dapat diubah (biasanya fase organik dan fase air) dicampur bersama pada suhu tertentu (Anton & Vandamme, 2009). Metode emulsifikasi spontan dilakukan dengan sangat sederhana. Emulsi dibuat sebagai hasil dari campuran dua cairan pada suhu kamar yang salah satunya adalah fase murni. Sedangkan yang lainnya adalah campuran minyak, surfaktan dan pelarut air (Anton & Vandamme, 2009). Penelitian yang dilakukan oleh (Komaiko & McClements, 2014) menyebutkan bahwa emulsifikasi spontan hanya melibatkan titrating campuran minyak dan surfaktan ke dalam air. Metode ini sangat menguntungkan untuk aplikasi komersial tertentu karena mudah diterapkan dan tidak memerlukan biaya produksi yang mahal ataupun dengan peralatan yang canggih seperti yang diperlukan untuk homogenisasi energi tinggi. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa nanoemulsi minyak esensial dapat dibentuk oleh emulsifikasi spontan (Chang et al., 2013).

c. Emulsi Inversi Titik

Pada metode ini, proses emulsifikasi bergantung pada perubahan substansi yang memicu terjadinya perubahan nilai HLB pada sistem pada suhu yang tetap. Metode EIP juga sering disebut dengan metode phase inversion composition(PIC) atau terkadang disebut dengan metode titrasi. Nanoemulsi O/W akan terbentuk ketika jumlah air yang ditambahkan telah melebihi batas titik perubahan tipe nanoemulsi(Koroleva & Yurtov, 2012).

F. Karakteristik Nanoemulsi

Karakteristik sediaan nanoemulsi dapat diketahui melalui beberapa pengujian seperti persen transmittan, ukuran droplet, zeta potensial dan penjerapan atau EE.

1. Indeks Polidispersitas

Nilai Indeks Polidispersitas (PDI) menggambarkan distribusi ukuran partikel. Nilai PDI yang baik menunjukkan stabilitas jangka panjang yang baik. Nilai ini menunjukkan hasil perhitungan dari rata-rata berat molekul. Semakin mendekati nol berarti distribusinya semakin baik (Akbari et al., 2011).

2. Ukuran droplet

Tujuan uji ukuran droplet untuk mengetahui ukuran partikel pada sediaan nanoemulsi (Hidayati, 2020). Ukuran droplet diukur dengan menggunakan particle size analyzer dengan tipe dynamic light scattering. Sebanyak 10 mL sampel diambil dan dimasukkan ke dalam kuvet. Kuvet harus terlebih dahulu dibersihkan sehingga tidak mempengaruhi hasil analisis. Kuvet yang telah diisi dengan sampel kemudian dimasukkan ke dalam sampel holder dan dilakukan analisis oleh instrument (Stephanie, 2016). Analisis ukuran tetesan nanoemulsi juga dapat dilakukan dengan mikroskop elektron transmisi (TEM)(Jaiswal et al., 2015).

3. Zeta Potensial

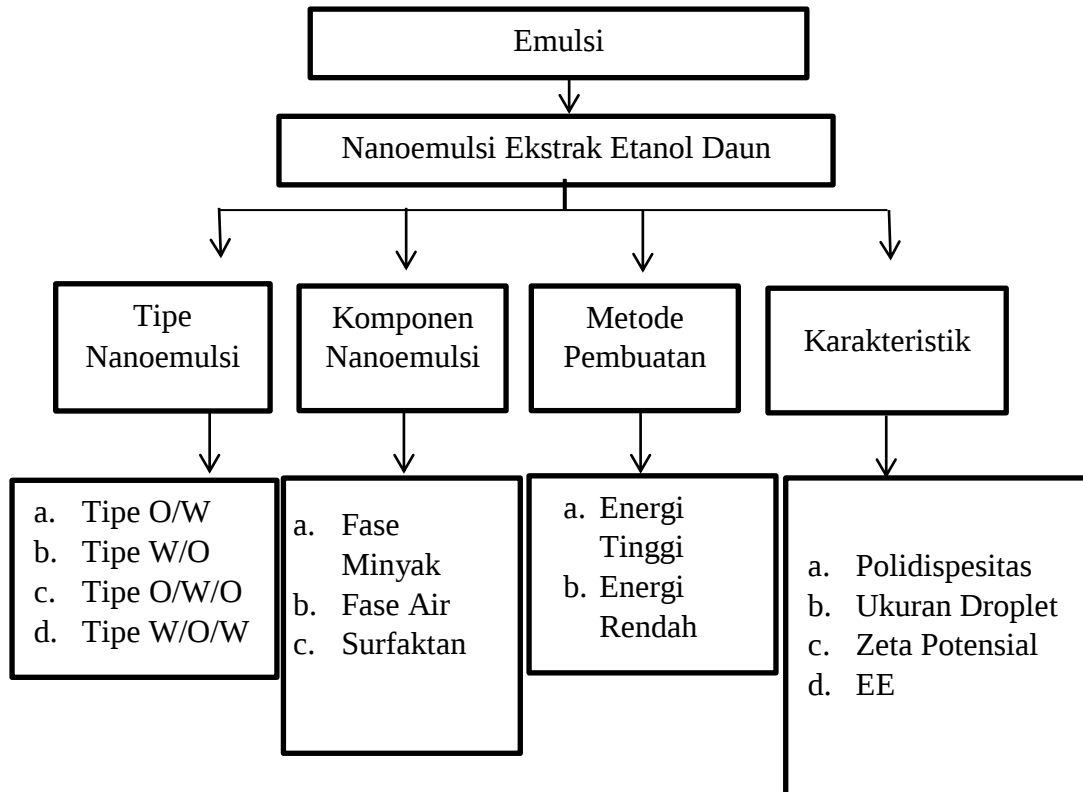
Uji Zeta Potensial berfungsi untuk mengetahui muatan pada sediaan nanoemulsi, sekaligus digunakan untuk mengukur gaya tolak-menolak antar

partikel yang terjadi untuk mencegah agregasi partikel. Pengukuran zeta potensial bertujuan untuk menentukan stabilitas dispersi ataupun nanoemulsi (Swardini, 2019).

4. Efisiensi Penjerapan/ *Encapsulation Efficiency*

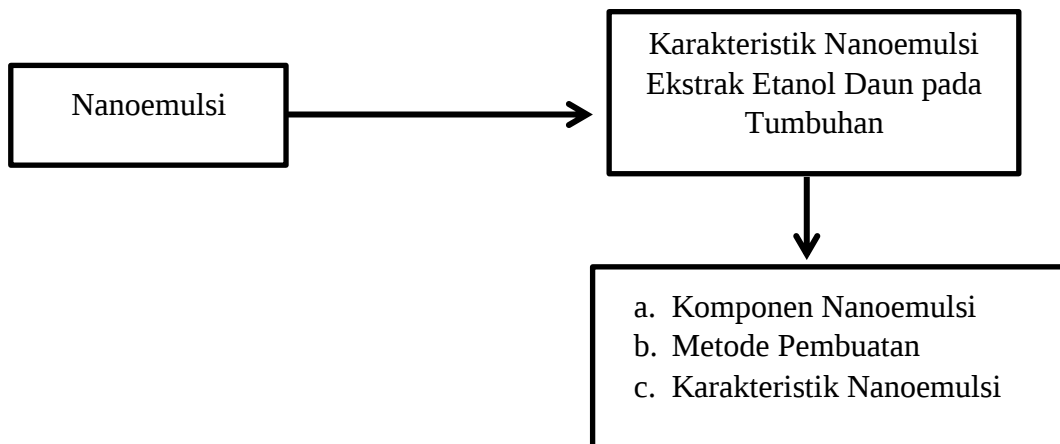
Salah satu karakteristik yang diujikan dalam nanoteknologi adalah efisiensi penjerapan. Karakterisasi dengan menilai penjerapan zat aktif menjadi hal yang sangat penting untuk sistem penghantaran obat, terutama bila menggunakan zat aktif dengan harga yang mahal (Z. Zhang & Feng, 2006). Efisiensi penjerapan (Entrapment Efficiency/ Encapsulation Efficiency/ EE) ditentukan dengan mengukur konsentrasi obat bebas (yang tidak terjerap) di dalam suatu medium cair. Efisiensi penjerapan diinterpretasikan sebagai dalam bentuk persen (%). Kuantifikasi nilai ini menghitung obat yang ditambahkan ketika dilakukan preparasi nanopartikel yang akan digunakan sebagai sistem pembawa (Patel et al., 2014).

G. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

H. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode tinjauan literatur atau tinjauan naratif, pencarian literatur ilmiah yang diterbitkan diindeks dalam berbagai database. Pencarian artikel dengan melalui berbagai database untuk memastikan bahwa mayoritas studi yang relevan telah diidentifikasi.

B. Populasi dan Sampel Penelitian

1. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah artikel ilmiah terkait dengan formulasi sediaan nanoemulsi dari ekstrak etanol daun pada berbagai tumbuhan.

2. Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperti populasi namun sesuai dengan kriteria inklusi

a. Kriteria Inklusi

- 1) Artikel dipublikasikan dari 2015-2020
- 2) Artikel ditulis dalam bahasa Inggris
- 3) Artikel tersedia dalam *full text*
- 4) Original artikel
- 5) Artikel nanoemulsi ekstrak etanol daun

b. Kriteria Eksklusi

- 1) Artikel tidak relevan
- 2) Semua artikel tanpa teks lengkap
- 3) Duplikasi
- 4) Review artikel

C. Pengumpulan Data

1. Sumber Data

Sumber data didapatkan dari artikel dan laporan yang dicari berdasarkan hasil-hasil penelitian yang telah dilakukan dan diterbitkan dalam jurnal online nasional dan internasional. Pencarian artikel melalui *Google Scholar* dan *Science Direct*.

2. Strategi Searching (Mendapatkan Artikel)

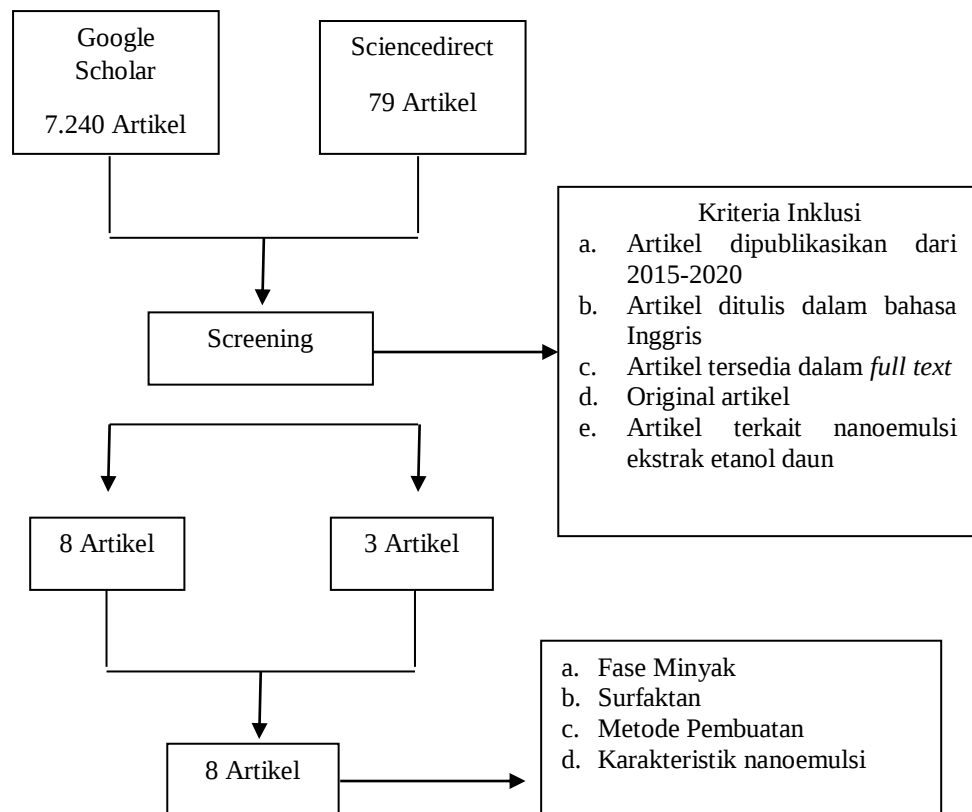
Langkah awal yaitu dengan mencari artikel-artikel di *Google Scholar* dan *Science Direct* dengan memasukkan kata kunci : ("Formulation AND Nanoemulsion AND Extract Ethanol AND Leaves AND Characteristics"). Berdasarkan pencarian artikel melalui *search engine (google scholar)* didapatkan artikel sebanyak 7.240 artikel, sedangkan melalui *sciencedirect* didapatkan 79 artikel. Artikel-artikel yang telah didapatkan selanjutnya dilakukan *screening* yaitu dengan mengeliminasi artikel-artikel yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi. Setelah dilakukan *screening*, maka didapatkan sebanyak 8 artikel dari *Google Scholar* dan 3 artikel dari *Sciencedirect*.

3. Pengumpulan dan Ekstraksi Artikel

Artikel penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dikumpulkan dan dibuat ringkasan jurnal meliputi judul, fase minyak, surfaktan, metode pembuatan dan karakteristik nanoemulsi lalu dibahas untuk menarik kesimpulan.

Review artikel ini disintesis pada tabel menggunakan metode tinjauan naratif dengan mengelompokkan data-data hasil ekstraksi artikel yang sejenis untuk menjawab tujuan penelitian. Ringkasan artikel penelitian tersebut dimasukan ke dalam tabel diurutkan sesuai alphabet, tahun terbit jurnal dan sesuai dengan format yang ditentukan meliputi judul, fase minyak, surfaktan, metode pembuatan dan karakteristik nanoemulsi. Kemudian untuk lebih memperjelas analisis abstrak dan *full text* artikel dibaca dan dicermati.

Ringkasan artikel tersebut kemudian dianalisis terkait isi yang terdapat dalam tujuan penelitian. Analisis yang digunakan menggunakan analisis isi jurnal, kemudian data yang sudah terkumpul dicari persamaan dan perbedaannya.



Gambar 6. Diagram Pengumpulan Data

D. Analisis Data

1. Analisa data

Analisa data menggunakan analisa review artikel dengan mengumpulkan data untuk mendapatkan teori maupun temuan-temuan yang dapat digunakan sebagai hasil atau kesimpulan untuk dapat menjawab tujuan penelitian.

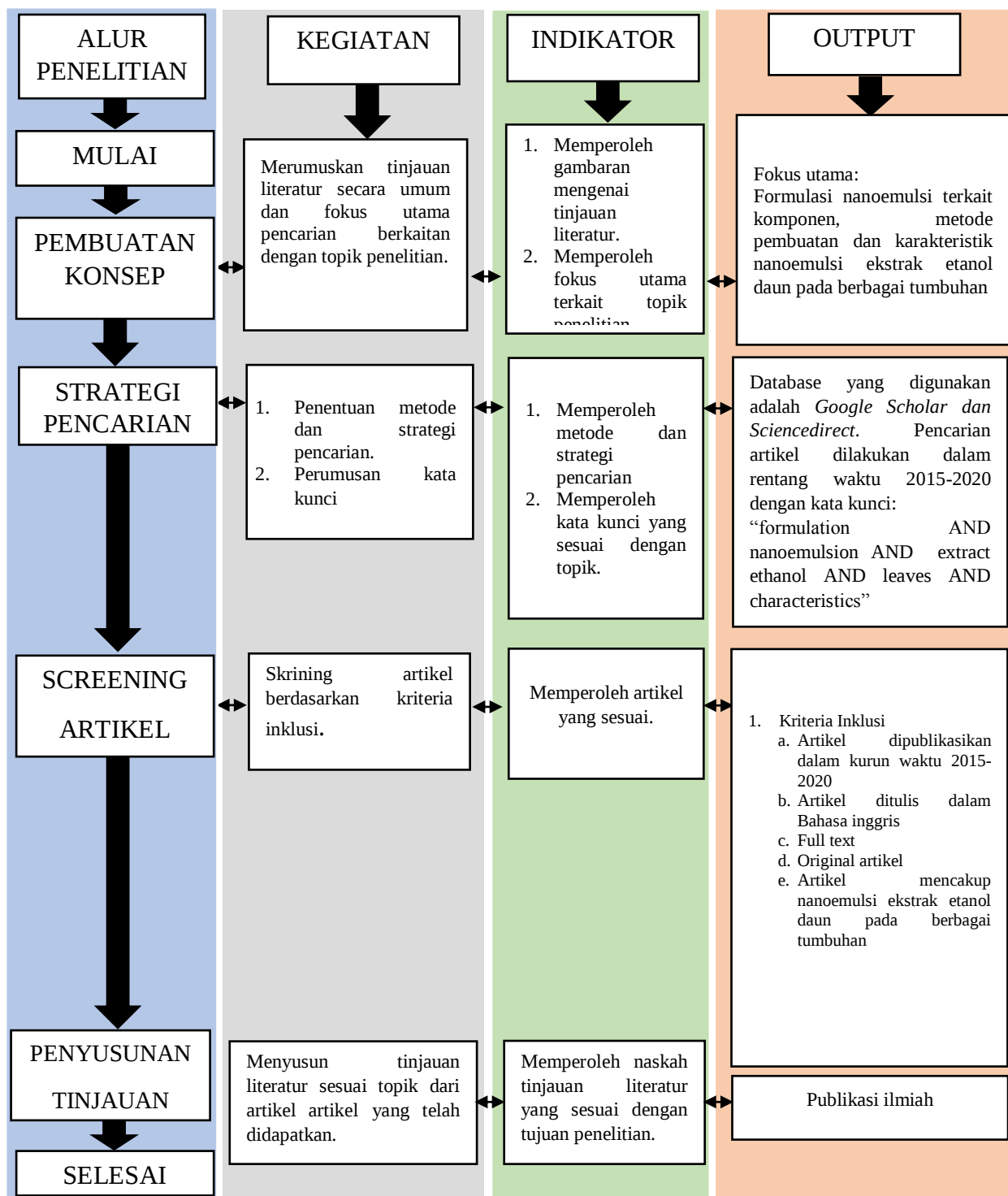
2. Penyajian data

Data disajikan dalam bentuk tabel dimana isi tabel mencakup judul, fase minyak, surfaktan, metode pembuatan nanoemulsi dan karakteristik nanoemulsi.

Tabel 1. Penyajian Data Hasil Analisis

Judul Artikel	Fase Minyak	Surfaktan	Metode Pembuatan	Karakteristik Nanoemulsi

E. Prosedur Penelitian



Gambar 7. Roadmap Penelitian

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil tinjauan literatur disimpulkan surfaktan yang paling banyak digunakan dalam review artikel-artikel tersebut adalah Polysorbat 80 atau Tween 80 yang merupakan surfaktan non ionik dan bersifat non-iritatif yang umum digunakan dalam sediaan farmasi dan kosmetik. Metode ultrasonifikasi dan mikrofluidasi juga diterapkan dalam beberapa artikel karena metode tersebut mampu menghasilkan diameter tetesan minimum 150 hingga 170 nm.. Hasil kajian ukuran partikel pada artikel menghasilkan ukuran partikel antara 10,9 nm – 312,1 nm. Nilai Indeks polidispersitas 0,08-0,7 nilai potensial zeta di atas ± 30 dan nilai EE menunjukkan nilai diatas 80%. Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa karakteristik nanoemulsi dari masing-masing artikel telah memenuhi persyaratan dan menghasilkan nanoemulsi yang stabil.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait formulasi nanoemulsi dari bahan alam dengan jumlah sampel artikel lebih banyak sehingga didapatkan penelitian yang lebih variatif.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjut terkait pengkajian komponen nanoemulsi, metode pembuatan dan karakteristik nanoemulsi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahsan, A., Rezaul, M., & Shishir, I. (2016). Production, Stability And Application Of Micro And Nanoemulsion In Food Production And The Food Processing Industry. In *Emulsions*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804306-6/00012-X>
- Akbari, B., Tavandashti, M. P., & Zandrahimi, M. (2011). Particle size characterization of nanoparticles- a practical approach. *Iranian Journal of Materials Science and Engineering*, 8(2), 48–56.
- Alvarado, H. L., Abrego, G., Souto, E. B., Garduño-Ramirez, M. L., Clares, B., García, M. L., & Calpena, A. C. (2015). Nanoemulsions for dermal controlled release of oleanolic and ursolic acids: In vitro, ex vivo and in vivo characterization. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 130, 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.03.062>
- Anton, N., Benoit, J. P., & Saulnier, P. (2008). Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates-A review. *Journal of Controlled Release*, 128, 185–199. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.02.007>
- Anton, N., & Vandamme, T. F. (2009). The universality of low-energy nano-emulsification. *International Journal of Pharmaceutics*, 377, 142–147. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.05.014>
- Arifianti, L., Oktarina, R. D., & Kusumawati, I. (2014). Pengaruh Jenis Pelarut Pengekstraksi. *E-Journal Planta Husada*, 2(1), 3–6.
- Aserin, A. (2008). Multiple Emulsions Technology And Applications. In *Small* (Vol. 5, Issue 18). <https://doi.org/10.1002/sml.200990090>
- Atun, S., Arianingrum, R., Cahyaningsih, L., Pratiwi, F. A., Kusumaningrum, R., & Khairuddean, M. (2020). Formulation and characterization of quercitrin nanoemulsion isolated from dendrophoe falcata and its antioxidant activity test. *Rasayan Journal of Chemistry*, 13(3), 1347–1356. <https://doi.org/10.31788/RJC.2020.1335868>
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F. J., Iqbal, Z., Khar, R. K., Aqil, M., & Talegaonkar, S. (2009). Nanoemulsion components screening and selection: A technical note. *AAPS PharmSciTech*. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9178-x>
- Barreto, S. M. A. G., Maia, M. S., Benicá, A. M., de Assis, H. R. B. S., Leite-Silva, V. R., da Rocha-Filho, P. A., de Negreiros, M. M. F., de Oliveira Rocha, H. A., Ostrosky, E. A., Lopes, P. S., de Farias Sales, V. S., Giordani,

- R. B., & Ferrari, M. (2017). Evaluation of in vitro and in vivo safety of the by-product of *Agave sisalana* as a new cosmetic raw material: Development and clinical evaluation of a nanoemulsion to improve skin moisturizing. *Industrial Crops and Products*, 108, 470–479. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.06.064>
- Bonnet, M., Cansell, M., Placin, F., David-Briand, E., Anton, M., & Leal-Calderon, F. (2010). Influence of ionic complexation on release rate profiles from multiple water-in-oil-in-water (W/O/W) emulsions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(13), 7762–7769. <https://doi.org/10.1021/jf100917w>
- Chang, Y., McLandsborough, L., & McClements, D. J. (2013). Physicochemical properties and antimicrobial efficacy of carvacrol nanoemulsions formed by spontaneous emulsification. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(37), 8906–8913. <https://doi.org/10.1021/jf402147p>
- Chen, H., Khemtong, C., Yang, X., Chang, X., & Gao, J. (2011). Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs. *Drug Discovery Today*, 16(7–8), 354–360. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.02.009>
- Darojah, L. I., & Kusumastuti, E. (2018). Modifikasi Zeolit A dengan Surfaktan HDTMA dan Aplikasinya sebagai Adsorben Ion Nitrat. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 7(1), 94–101.
- Dewandari, K. T., Sofwan, G., & T, H. (2019). Preparasi Dan Karakterisasi Beads Kalsium Alginat Yang Mengandung Nanoemulsi Minyak Sawit Merah (*Elaeis Guineensis* Jacq.) Dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Penelitian Pascapanen Pertanian*, 15(2), 99. <https://doi.org/10.21082/jpasca.v15n2.2018.99-105>
- Di Maio, G., Pittia, P., Mazzarino, L., Maraschin, M., & Kuhnen, S. (2019). Cow milk enriched with nanoencapsulated phenolic extract of jaboticaba (*Plinia peruviana*). *Journal of Food Science and Technology*, 56(3), 1165–1173. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-03579-y>
- El-Naggar, M. E., Hussein, J., El-sayed, S. M., Youssef, A. M., El Bana, M., Latif, Y. A., & Medhat, D. (2020). Protective effect of the functional yogurt based on *Malva parviflora* leaves extract nanoemulsion on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Journal of Materials Research and Technology*, 9(6), 14500–14508. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2020.10.047>
- Gadhawe, A. D. (2014). Nanoemulsions: Formation, Stability and Applications. *International Journal for Resear Ch in Science & Advanced Technologies Issue-3*, 2(3), 38–43.

- Gupta, A., Eral, H. B., Hatton, T. A., & Doyle, P. S. (2016). Nanoemulsions: Formation, properties and applications. *Soft Matter*, 12(11), 2826–2841. <https://doi.org/10.1039/c5sm02958a>
- Halnor, V., VV, P., DD, B., & HS, N. (2018). Nanoemulsion : A Novel Platform for Drug Delivery System. *Journal of Materials Science & Nanotechnology* ISSN 2348-9812, 6(1).
- Handayani, F. S., Nugroho, B. H., & Munawiroh, S. Z. (2019). Optimization of low energy nanoemulsion of Grape seed oil formulation using D-Optimal Mixture Design (DMD) Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Rendah dengan D- Optimal Mixture Design (DMD). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1), 17–34.
- Hanifah, M., & Jufri, M. (2018). Formulation and stability testing of nanoemulsion lotion containing centella asiatica extract. *Journal of Young Pharmacists*, 10(4), 404–408. <https://doi.org/10.5530/jyp.2018.10.89>
- Hasrawati, A., Hasyim, N., & Irsyad, N. A. (2016). Pengembangan Formulasi Mikroemulsi Minyak Sereh (Cymbopogon Nardus) Menggunakan Emulgator Surfaktan Nonionik. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 3(1), 151–154. <https://doi.org/10.33096/jffi.v3i1.176>
- Herbianto, A. S. (2018). Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Surfaktan Terhadap Karakter Fisik Dan pH Nanoemulsi Pencerah Kulit. *Calyptra: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 7(1).
- Hidayati, S. R. (2020). Formulasi Dan Uji Stabilitas Nanoemulsi Ekstrak Buah Parijoto (Medinilla speciosa Blume). *Universitas Ngudi Waluyo*. <https://doi.org/10.1155/2010/706872>
- Hisprastin, Y., & Nuwarda, R. F. (2018). Review: Perbedaan Emulsi Dan Mikroemulsi Pada Minyak Nabati. *Farmaka Suplemen*, 16(1), 133–139.
- Jaiswal, M., Dudhe, R., & Sharma, P. K. (2015). Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. 3 *Biotech*, 5, 123–127. <https://doi.org/10.1007/s13205-014-0214-0>
- Jaworska, M., Sikora, E., & Ogonowski, J. (2014). The influence of glicerides oil phase on O/W nanoemulsion formation by pic method. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*. <https://doi.org/10.3311/PPch.7299>
- Juni, E. W., Arnelli, A., & Sriatun, S. (2012). Pemanfaatan Surfaktan Kationik Hasil Sublasi sebagai Molekul Pengarah pada Pembuatan Material Berpori dari Sekam Padi. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 15(1), 24–28. <https://doi.org/10.14710/jksa.15.1.24-28>

- Jusnita, N., & Nasution, K. (2019). Formulasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk.). *Industria: Jurnal Teknologi Dan Manajemen Agroindustri*, 8(3), 165–170. <https://doi.org/10.21776/ub.industria.2019.008.03.1>
- Jusnita, N., & Syurya, W. (2019). Karakteristik Nanoemulsi Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk.). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(1), 16–24. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.1.16-24.2019>
- Kakoty, M., & Gogoi, S. B. (2019). *Evaluation of Surfactant Formulation for EOR in Some Depleted Oil Fields of Upper Assam*. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-01929-7_5
- kamea, K. G. (2019). Formulasi Sediaan Gel Nanopartikel Lipid Ekstrak Tempe Terstandarisasi Genistein. In *Universitas Sanata Dharma*.
- Kantarci, G., Özgüney, I., Karasulu, H. Y., Arzik, S., & Güneri, T. (2007). Comparison of different water/oil microemulsions containing diclofenac sodium: Preparation, characterization, release rate, and skin irritation studies. *AAPS PharmSciTech*, 8(4). <https://doi.org/10.1208/pt0804093>
- Khan, B. A., Akhtar, N., Khan, H. M. S., Waseem, K., Mahmood, T., Rasul, A., Iqbal, M., & Khan, H. (2011). Basics of pharmaceutical emulsions: A review. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(25), 2715–2725. <https://doi.org/10.5897/AJPP11.698>
- Khor, Y. P., Koh, S. P., Long, K., Long, S., Ahmad, S. Z. S., & Tan, C. P. (2014). A comparative study of the physicochemical properties of a virgin coconut oil emulsion and commercial food supplement emulsions. *Molecules*, 19(7), 9187–9202. <https://doi.org/10.3390/molecules19079187>
- Komaiko, J., & McClements, D. J. (2014). Optimization of isothermal low-energy nanoemulsion formation: Hydrocarbon oil, non-ionic surfactant, and water systems. *Journal of Colloid and Interface Science*, 425, 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.03.035>
- Koroleva, M. Y., & Yurtov, E. V. (2012). Nanoemulsions: the properties, methods of preparation and promising applications. *Russian Chemical Reviews*, 81(1), 21–43. <https://doi.org/10.1070/rc2012v081n01abeh004219>
- Lee, S. J., & McClements, D. J. (2010). Fabrication of protein-stabilized nanoemulsions using a combined homogenization and amphiphilic solvent dissolution/evaporation approach. *Food Hydrocolloids*, 24, 560–569. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2010.02.002>

- Limthin, D., & Phromyothin, D. (2017). Application of nanotechnology in Eichhornia crassipes extracts. *Journal of Applied Science*, 16(Special issue), 118–124. <https://doi.org/10.14416/j.appsci.2017.10.s18>
- Lobato-Calleros, C., Rodriguez, E., Sandoval-Castilla, O., Vernon-Carter, E. J., & Alvarez-Ramirez, J. (2006). Reduced-fat white fresh cheese-like products obtained from W1/O/W2 multiple emulsions: Viscoelastic and high-resolution image analyses. *Food Research International*, 39(6), 678–685. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2006.01.006>
- Maali, A., & Mosavian, M. T. H. (2012). Preparation and Application of Nanoemulsions in the Last Decade (2000-2010). *Journal of Dispersion Science and Technology*, 34, 92–105. <https://doi.org/10.1080/01932691.2011.648498>
- Manasika, A., & Widjanarko, S. B. (2015). Carotenoid Pigment Extraction Of Kabocha Using Ultrasound Assisted Extraction (Study of Material: Solvent Ratio and Extraction Time). *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 3(3), 928–938.
- 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*, 2(2), 24–30. <https://doi.org/10.32734/idjpcr.v2i2.3204>
- Modarres-Gheisari, S. M. M., Gavagsaz-Ghoachani, R., Malaki, M., Safarpour, P., & Zandi, M. (2018). Ultrasonic nano-emulsification – A review. *Ultrasonics Sonochemistry*, 52, 88–105. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2018.11.005>
- Montes de Oca-Ávalos, J. M., Candal, R. J., & Herrera, M. L. (2017). Nanoemulsions: stability and physical properties. *Current Opinion in Food Science*, 16, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2017.06.003>
- Muzaffar, F., Singh, U. K., & Chauhan, L. (2013). Review on microemulsion as futuristic drug delivery. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(3), 39–53.
- Patel, P. J., Gohel, M. C., & Acharya, S. R. (2014). Exploration of statistical experimental design to improve entrapment efficiency of acyclovir in poly (d, l) lactide nanoparticles. *Pharmaceutical Development and Technology*, 19(2), 200–212. <https://doi.org/10.3109/10837450.2013.769566>
- Poomanee, W., Khunkitti, W., Chaiyana, W., & Leelapornpisid, P. (2020). Optimization of mangifera indica L. Kernel extract-loaded nanoemulsions

via response surface methodology, characterization, stability, and skin permeation for anti-acne cosmeceutical application. *Pharmaceutics*, 12, 1–16. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050454>

- Rahmaniyah, D. N. K. (2018). *Perbandingan Formulasi Sistem dan Nanoemulsi Gel Hidrokortison dengan Variasi Konsentrasi Fase Minyak Palm Oil*. http://ec.europa.eu/energy/res/legislation/doc/biofuels/2006_05_05_consultation_en.pdf%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2017.10.076%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.biortech.2018.07.087%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.fuel.2017.11.042%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.seppur.2
- Raviadaran, R., Muthoosamy, K., & Manickam, S. (2018). Simple and Multiple Emulsions Emphasizing on Industrial Applications and Stability Assessment. *Food Process Engineering and Quality Assurance, February*, 179–230. <https://www.taylorfrancis.com/books/e/9781351869638/chapters/10.1201%2F9781315232966-18>
- Safitri, D., Samsiar, A., Astuti, D. Y., & Roanisca, O. (2019). Nanoemulsi Ekstrak Daun Pelawan (*Tristanopsis Merguensis*) Sebagai Antibakteri (*Escherichia Coli* Dan *Staphylococcus Aureus*) Menggunakan Microwave Assisted Extraction (Mae). *Prosiding Seminar Nasional Penelitian & Pengabdian Pada Masyarakat*, 1–4.
- Sari, D. K., & Sulisty, R. D. L. (2015). Pengaruh Waktu dan Kecepatan Pengadukan Terhadap Emulsi Minyak Biji Matahari (*Helianthus annuus L.*) dan Air. *Jurnal Integrasi Proses*, 5(3), 155–159.
- Sarmah, S., Gogoi, S. B., Xianfeng, F., & Baruah, A. A. (2019). Characterization and identification of the most appropriate nonionic surfactant for enhanced oil recovery. *Journal of Petroleum Exploration and Production Technology*. <https://doi.org/10.1007/s13202-019-0682-1>
- Scholz, P., & Keck, C. M. (2014). Nanoemulsions produced by rotor-stator high speed stirring. *International Journal of Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.040>
- Sekhon, B. S. (2013). Surfactants: Pharmaceutical and Medicinal Aspects. *Journal of Pharmaceutical Technology, Research and Management*, 1(1), 43–68. <https://doi.org/10.15415/jptrm.2013.11004>
- Setiawan, A. B., Rachmawan, O., & Sutardjo, D. S. (2015). Pengaruh Penggunaan Berbagai Jenis Kuning Telur Terhadap Kestabilan Emulsi, Viskositas, Dan pH Mayonnaise. *Students E-Journal*, 4(2).

- Sharma, N., Madan, P., & Lin, S. (2016). Effect of process and formulation variables on the preparation of parenteral paclitaxel-loaded biodegradable polymeric nanoparticles: A co-surfactant study. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(3), 404–416. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.09.004>
- Singh, T. G., & Sharma, N. (2016). Nanobiomaterials in cosmetics: Current status and future prospects. In *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics: Applications of Nanobiomaterials*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42868-2.00007-3>
- Sondari, D., & Tursiloadi, S. (2018). The effect of surfactan on formulation and stability of nanoemulsion using extract of Centella Asiatica and Zingiber Officinale. *AIP Conference Proceedings*. <https://doi.org/10.1063/1.5082515>
- Stephanie. (2016). Pengaruh Variasi Fase Minyak Virgin Coconut Oil dan Medium-Chain Triglycerides Oil Terhadap Stabilitas Fisik Nanoemulsi Minyak Biji Delima dengan Kombinasi Surfaktan Tween 80 dan Kosurfaktan PEG 400. In *Naskah Publikasi*. https://repository.usd.ac.id/2666/2/128114145_full.pdf
- Susanti, A. D., Ardiana, D., P.Gumelar, G., & G. Bening, Y. (2012). Polaritas Pelarut Sebagai Pertimbangan Dalam Pe,ilihan Pelarut Untuk Ekstraksi Minyak Bekatul Dari Bekatul Varietas Ketan (Oriza Sativa .G). *Journal of Social Welfare and Family Law*, 22(3), 277–294. <https://doi.org/10.1080/01418030050130185>
- Suzetti, E. . (2017). Formulasi Dan Karakteristik Nanoemulsi Minyak Biji Kelor (Moringa oleifera) Dengan Surfaktan Dan Kosurfaktan. *Skripsi, Universitas Setia Budi*.
- Swardini, Z. P. (2019). *Optimasi Tween 80 Dan Lesitin Dalam Sediaan Nanoemulsion Ibuprofen*.
- Swasono, A. W. P., Sianturi, P. D. E., & Masyithah, Z. (2012). Sintesis Surfaktan Alkil Poliglikosida Dari Glukosa Dan Dodekanol Dengan Katalis Asam. *Jurnal Teknik Kimia USU*, 1(1). <https://doi.org/10.32734/jtk.v1i1.1398>
- T.Chazraj Chalid. (2011). Optimasi Nanoemulsi Minyak Kelapa Sawit (Palm Oil) Menggunakan Sukrosa Monoester. In *Naskah Publikasi*.
- Tsai, Y. J., & Chen, B. H. (2016). Preparation of catechin extracts and nanoemulsions from green tea leaf waste and their inhibition effect on prostate cancer cell PC-3. *International Journal of Nanomedicine*, 11, 1907–1926. <https://doi.org/10.2147/IJN.S103759>

- Yuliani, S. H., Hartini, M., Stephanie, Pudyastuti, B., & Istyastono, E. P. (2016). Perbandingan Stabilitas Fisis Sediaan Nanoemulsi Minyak Biji Delima Dengan Fase Minyak Long-Chain Triglyceride dan Medium Chain Triglyceride. *Traditional Medicine Journal*, 21(August), 3–7.
- Yuliasari, S., Fardiaz, D., & Andarwulan, N. (2014). Karakteristik Nanoemulsi Minyak Sawit Merah Yang Diperkaya Beta Karoten Characteristics of Red Palm Oil Nanoemulsions Enriched with Beta Carotene. *Littri*, 20(September), 111–121.
- Zaichik, S., Steinbring, C., Jelkmann, M., & Bernkop-Schnürch, A. (2020). Zeta potential changing nanoemulsions: Impact of PEG-corona on phosphate cleavage. *International Journal of Pharmaceutics*, 581(March), 119299. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119299>
- Zhang, S., Zhang, M., Fang, Z., & Liu, Y. (2016). Preparation and characterization of blended cloves/cinnamon essential oil nanoemulsions. *LWT - Food Science and Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.08.046>
- Zhang, Z., & Feng, S. S. (2006). The drug encapsulation efficiency, in vitro drug release, cellular uptake and cytotoxicity of paclitaxel-loaded poly(lactide)-tocopheryl polyethylene glycol succinate nanoparticles. *Biomaterials*, 27, 4025–4033. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.03.006>
- Zorzi, G. K., Caregnato, F., Moreira, J. C. F., Teixeira, H. F., & Carvalho, E. L. S. (2016). Antioxidant Effect of Nanoemulsions Containing Extract of *Achyrocline satureioides* (Lam) D.C.—Asteraceae. *AAPS PharmSciTech*, 17(4), 844–850. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0408-8>