

---

## SIFAT FISIK DAN INDEKS IRITASI MASKER SHEET NANOGEL MINYAK BIJI MATAHARI

**Wulandari, Achmad Wildan, Lilies Wahyu Ariani**  
Program Studi S1 Farmasi, STIFAR” Yayasan Pharmasi” Semarang  
Email : [Wulwul001@gmail.com](mailto:Wulwul001@gmail.com)

### ABSTRACT

*Intensitas sinar matahari di Indonesia yang tinggi banyak menimbulkan dampak pada kulit. Dampak yang sering ditimbulkan pada kulit yaitu hiperpigmentasi (flek), menua lebih dini, dan berisiko terkena tumor serta kanker. Minyak biji matahari merupakan salah satu antioksidan yang dihasilkan dari tanaman bunga matahari, mempunyai kandungan vitamin E, asam oleat dan asam linoleat. Pada penelitian ini dibuat formulasi sediaan masker sheet nanogel untuk meningkatkan stabilitas dengan ukuran partikel yang kecil dan penyerapan dari kandungan senyawa sediaan yang diformulasikan menjadi masker sheet nanogel minyak biji matahari. Variasi konsentrasi minyak biji matahari yang digunakan yaitu F I 2,5%, F II 5% dan F III 7,5%. Evaluasi yang dilakukan meliputi karakteristik fisik meliputi analisa PSA, organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, daya lekat, daya sebar dan indeks iritasi menggunakan tikus jantan galur wistar. Data dianalisis menggunakan SPSS 16,0 dengan Oneway anova dan uji T berpasangan. Hasil penelitian menunjukkan semua sediaan nanogel berwarna kuning jernih, berbau khas dengan ukuran partikel F I 16,84 nm; F II 11,34 nm; F III 10,67 nm. Pada uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ) terhadap semua sifat fisik sediaan. Pada penentuan indeks iritasi menunjukkan semua sediaan tidak menimbulkan iritasi pada kulit tikus.*

**Kata kunci :** Minyak biji matahari, nanogel, masker sheet, karakteristik fisik, indeks iritasi

### PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara dengan iklim tropis, dimana intensitas sinar matahari dan kelembaban yang tinggi sehingga banyak menimbulkan dampak. Dampak yang ditimbulkan salah satunya permasalahan pada kulit. Secara umum kulit orang Indonesia yang tinggal di negara tropis cenderung lebih mudah menjadi kusam dan kering jika tidak dirawat dengan baik. Selain itu, banyak yang mengalami masalah hiperpigmentasi (flek), menjadi kendur dan menua lebih dini, serta berisiko terkena tumor dan kanker. Permasalahan tersebut disebabkan oleh paparan sinar matahari yang berlebih pada kulit, efek fotobiologik sinar ultra violet (UVA dan UVB) menghasilkan radikal bebas dan menimbulkan kerusakan pada DNA (Baumann & Allemann, 2009). Faktor radikal bebas menyebabkan dapat mempercepat proses aktivasi enzim elastase yang mampu mendegradasi elastin. Elastin merupakan komponen utama dari serat elastis dari jaringan ikat dan tendon. Serat elastis tersebut bersama dengan serat kolagen membentuk jaringan bawah epidermis. Dengan adanya aktivasi enzim tersebut akan merusak protein matriks jaringan ikat utama termasuk elastin, kolagen, proteoglikan, dan keratin sehingga menyebabkan pengerutan pada kulit (Kim et al., 2008).

Untuk melindungi kulit dari paparan sinar matahari dapat dilakukan proteksi secara fisik maupun kimia. Proteksi fisik dapat dengan menggunakan topi, payung atau kacamata hitam, sedangkan proteksi kimia dapat menggunakan bahan yang berfungsi sebagai antioksidan. Antioksidan tersebut dapat berfungsi sebagai sistem pertahanan terhadap radikal bebas sehingga dapat mereduksi pembentukan kerutan serta melindungi kulit. Antioksidan adalah zat yang dapat menetralkan radikal bebas dengan memberikan elektronnya pada radikal bebas sehingga menjadi stabil.

Minyak biji matahari merupakan salah satu antioksidan yang dihasilkan dari tanaman bunga matahari, mempunyai kandungan vitamin E, asam oleat dan asam linoleat. Minyak biji matahari dapat digunakan untuk memperlambat proses penuaan dini. Berdasarkan penelitian Sembiring, 2016 efektivitas antiaging dari minyak biji matahari sediaan masker mengandung konsentrasi 8% merupakan yang paling efektif.

Berdasarkan hal tersebut diatas tujuan penelitian yaitu memanfaatkan minyak biji matahari sebagai kosmetika dari bahan alam dengan memformulasikan sediaan nanogel masker sheet minyak biji matahari sebagai anti aging, karena sediaan nanogel memiliki kestabilan yang tinggi dengan ukuran droplet yang kecil, tidak toksik dan tidak mengiritasi. Sediaan tersebut dikemas dalam bentuk sheet masker. Sheet masker merupakan salah satu jenis masker yang masih tren sekarang ini, salah satu keuntungannya yaitu mudah dan praktis dalam penggunaannya. Penelitian ini diharapkan dapat mengetahui pengaruh konsentrasi nanogel minyak biji matahari pada sifat fisik dan indeks iritasi.

## ALAT DAN BAHAN

Alat yang digunakan adalah Neraca analitik (Ohaus), vortex (Thermo), *multistirrer* (VELP), sonikator (ElmaTranssonic 570), pengaduk magnetic (Stuart CB162), alumunium foil, spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10 Thermo), *hotplate*, mikropipet (Boeco), pH meter, *particle size analyzer* (Horiba SZ-100), *viskosimeter Brookfield*, piknometer, mortir, stamper, kompor listrik, alat uji daya lekat, alat uji daya sebar dan peralatan gelas.

Bahan yang digunakan adalah Minyak biji matahari, aquadest, Carbophol, metil paraben (Brataco), gliserin, nipagin, nipasol, propilenglikol, *essence strawberry*, tikus jantan, Tween 80, dan PEG 400

## METODOLOGI PENELITIAN

### Pembuatan nanoemulsi minyak biji matahari

Pembuatan nanoemulsi minyak biji matahari dibuat menggunakan metode emulsifikasi spontan dengan memvariasi konsentrasi Tween 80 dan PEG 400. Persentase komponen pembawa formula nanoemulsi minyak biji matahari dari orientasi komposisi diperoleh 3 formula dengan kondisi dan komposisi yang baik dari sediaan nanoemulsi yang transparan dan stabil. Hasil orientasi dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Persentase komposisi nanoemulsi minyak biji matahari

Bahan (%)	Formula I	Formula II	Formula III
Minyak biji matahari	2,5	5	7,5
Tween 80 : PEG 400 (8: 1)	65	60	70
Aquadest	32,5	35	22,5

### Prosedur pembuatan nanoemulsi minyak biji matahari

Tween 80 dan PEG 400 dihomogenkan dengan distirer selama 5 menit kemudian ditambahkan minyak biji matahari sedikit demi sedikit dan distirer pada suhu 60°C selama 30 menit. Campuran tadi kemudian ditambahkan air sedikit demi sedikit distirer pada suhu 60°C selama 30 menit dan disonifikasi selama 30 menit pada suhu 37°C ( 1 siklus). Perlakuan tersebut diulangi selama 5 siklus.

### Evaluasi nanoemulsi minyak biji matahari

#### 1. Pemeriksaan organoleptis

Pemeriksaan dilakukan secara visual dilihat bentuk, warna kejernihan bebas dari kontaminan pengotor, dan bau.

#### 2. Uji transmitan

Sediaan nanoemulsi dimasukkan dalam kuvet dan dibaca nilai transmitannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan aquadestilata sebagai blangko pada panjang gelombang 650 nm.

#### 3. Pengukuran distribusi ukuran partikel

Pengukuran partikel dengan menggunakan alat *particle size analyzer*. Sampel sediaan nanoemulsi diambil sebanyak 5 mL dimasukkan dalam kuvet. Kuvet yang telah berisi sampel dimasukkan kedalam sample holder. Alat dinyalakan dan dipilih menu *particle size*. Alat akan mengukur sample dalam waktu 15 menit.

### Formulasi masker sheet nanogel minyak biji matahari

Pembuatan nanogel minyak biji matahari dengan membuat massa gel terlebih dahulu. Carbophol dikembangkan terlebih dahulu dengan air panas kemudian ditambahkan campuran TEA, propilenglikol dan nipagin diaduk homogen. Nanoemulsi minyak biji matahari kemudian ditambahkan kedalam massa gel diaduk sampai homogen. Formula nanogel minyak biji matahari dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2. Formula masker sheet nanogel minyak biji matahari**

Bahan (%)	Formula I	Formula II	Formula III
Nanoemulsi	2,5	5	7,5
Carbophol	1	1	1
TEA	2	2	2
Propilenglikol	5	5	5
Metilparaben	0,5	0,5	0,5
Aquadest sampai	100	100	100

### Evaluasi Sediaan masker sheet nanogel minyak biji matahari

#### 1. Uji organoleptis

Pemeriksaannya berupa bentuk, bau dan warna dilakukan secara visual

#### 2. Uji pH

Sebanyak 0,5 gram sediaan diencerkan dengan 5 mL aquadest, kemudian diukur menggunakan pHmeter.

#### 3. Uji homogenitas

Sediaan nanogel diletakkan pada obyek glass kemudian dilihat dengan menggunakan kaca pembesar.

#### 4. Uji daya lekat

Sediaan sebanyak 0,5 g diletakkan di atas obyek glass, ditutup lagi dengan obyek glass yang luasnya sudah ditentukan, kemudian ditekan dengan beban 1 kg selama 5 menit, dilepaskan beban seberat 1 kg selanjutnya dipasang obyek glass pada alat uji, dicatat waktunya hingga kedua obyek glass terlepas (Rukmi dkk., 2003).

#### 5. Uji Daya sebar

Sediaan sebanyak 500 mg ditimbang kemudian diletakkan di antara dua lempeng kaca ditambahkan beban di atasnya kemudian didiamkan selama 1 menit dan dicatat diameter. Permukaan penyebaran yang dihasilkan dengan meningkatkan beban, maupun karakteristik daya sebaranya.

#### 6. Penentuan viskositas

Pengujiannya dengan menggunakan alat viskometer Brookfield. Sediaan sebanyak 50 g dimasukkan dalam pot plastik kemudian diatur spindel dan kecepatannya, kemudian viskositas dari sediaan akan terbaca pada alat.

**Tabel 3. Kategori Respon dan Iritasi**

Kategori	Indeks iritasi primer
Tidak berarti	0 – 0,4
Iritasi ringan	0,5 – 1,9
Iritasi sedang	2 – 4,9
Iritasi parah	5,0 – 8,0

### Uji Iritasi

Rancangan percobaan yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap. Penelitian ini menggunakan 3 ekor tikus jantan. Kelinci yang telah diaklimatisasi masing-masing dicukur rambutnya bagian punggung dengan luas 3x3 cm sisi kanan dan kiri, kemudian dioleskan krim depilatori (*Veet® Cream Hair Removal*). Pada tengah bagian punggung yang dicukur dibuat tanda kotak sebagai area pengolesan dengan luas 2x2 cm untuk tiap daerah uji. Setelah 24 jam, bahan uji

dioleskan pada bagian yang bertanda kotak sebanyak 0,5 gram, ditutup kasa dan plester, lalu didiamkan selama 24 jam. Pengamatan dilakukan setelah 40 menit. Parameter yang diamati adalah terjadinya eritema dan oedema. Kategori respon an iritasi dapat dilihat pada Tabel 3. Permukaan kulit diamati untuk setiap perubahan yang terlihat seperti eritema (kemerahan) dan oedema (bengkak) setelah 24, 48 dan 72 jam dari aplikasi formulasi (Bachhav and Patravale, 2010). Data yang diperoleh dianalisis untuk memperoleh indeks iritasi primer kulit (primary irritation index/PII) dengan rumus sebagai berikut :

$$PII = \frac{\text{jumlah semua nilai eritema dan oedema pada waktu pengamatan}}{\text{jumlah hewan x jumlah waktu pengamatan}}$$

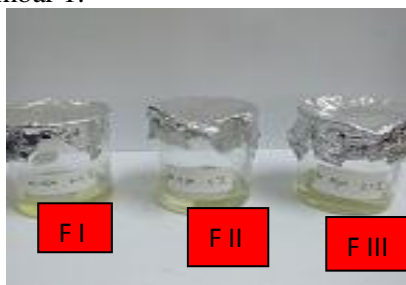
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Sediaan masker sheet nanoemulsi minyak biji matahari dibuat dengan memvariasikan konsentrasi minyak 2,5%, 5%, 7,5% dan pada konsentrasi diatas 10% nanoemulsi tidak terbentuk. Pada pembuatan sediaan nanoemulsi minyak biji matahari, metode yang digunakan yaitu metode emulsifikasi spontan. Metode tersebut adalah metode yang paling sederhana dalam pembuatan nanoemulsi. Nanoemulsi yang baik bila proporsi campuran antara minyak, air, surfaktan, dan kosurfaktan tepat.

### Evaluasi Karakteristik fisik nanoemulsi minyak biji matahari

#### Organleptis

Sediaan nanoemulsi yang dihasilkan dari F I, F II dan F III berwarna kuning lemah, jernih dan beraroma khas dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Sediaan nanoemulsi minyak biji matahari

#### Uji Transmitan

Salah satu kontrol terhadap kejernihan sediaan nanoemulsi yaitu dengan mengukur dalam % Transmitan. Nilai Transmitan mendekati 100% menunjukkan bahwa nanoemulsi menghasilkan dispersi jernih dan transparan dengan ukuran tetesan diperkirakan mencapai nanometer (Bali dkk., 2010). Ukuran fase terdispersi dapat mempengaruhi penampilan emulsi jernih atau keruh. Ukuran droplet yang sangat kecil dapat dilewati cahaya sehingga berkas cahaya diteruskan sehingga warna larutan transparan dan nilai transmitan semakin besar. Hasil pembacaan Transmitan sediaan nanoemulsi minyak biji matahari dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Nilai Transmitan nanoemulsi minyak biji matahari

Formula	MBJM (%)	Tween:PEG 400 (%) 8:1	Air (%)	Rata-rata Transmittan (%) ± SD
I	2,5	65	32,5	89,9 ± 2,78
II	5	60	35	96,23 ± 1,31
III	7,5	70	22,5	73,03 ± 6,84

Tabel 4 menunjukkan nilai Transmittan Formula II lebih besar dibanding Formula I dan III. Pada Formula II menghasilkan dispersi jernih dengan nilai Transmittan lebih dari 90 % dikarenakan proporsi penggunaan Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai ko-surfaktan sudah sesuai untuk membentuk sistem nanoemulsi secara spontan sehingga mampu melingkupi minyak dan diperoleh ukuran partikel yang kecil dengan penampilan yang jernih. Formula I dan III persentase

perbandingan Tween 80 dan PEG 400 belum sesuai sehingga belum bisa melingkupi minyak dengan sempurna. Semakin tinggi komposisi minyak maka diperlukan surfaktan lebih besar agar bisa melingkupi minyak.

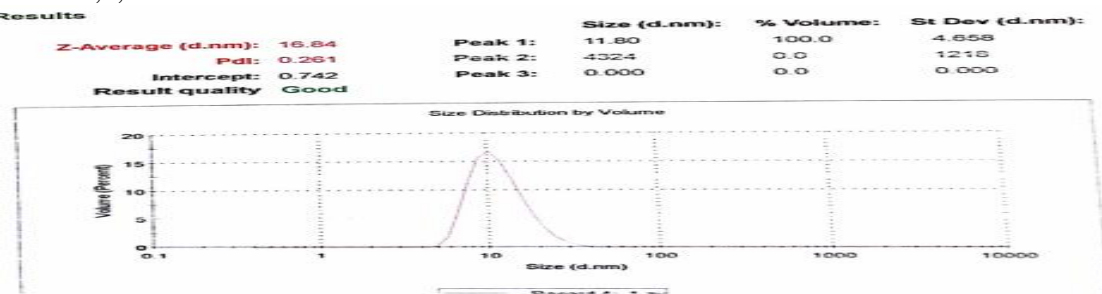
**Pengukuran distribusi ukuran partikel**

Untuk penentuan ukuran partikel menggunakan alat *particle size Analyzer*. Hasil pengukuran dapat dilihat pada tabel 5.

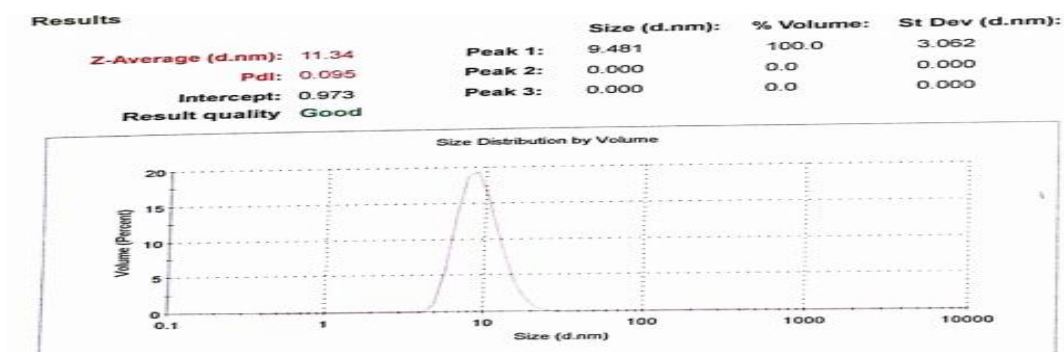
**Tabel 5. Hasil pengukuran ukuran partikel nanoemulsi minyak biji matahari**

Formula	Ukuran partikel (nm)	PDI ( <i>Polidispers indeks</i> )
I	16,84	0,261
II	11,34	0,091
III	10,67	0,080

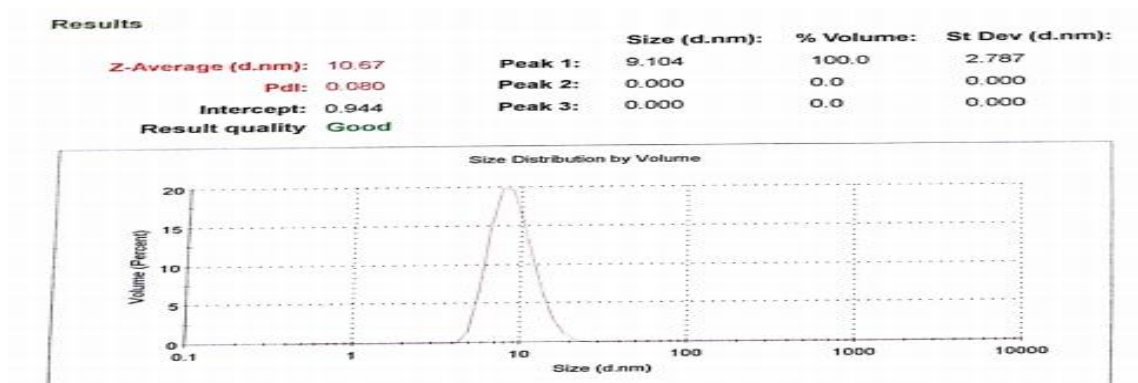
Pada tabel 5 menunjukkan bahwa pengukuran droplet size termasuk dalam ukuran yang baik yaitu 10 -200 nm, serta nilai PDI yang baik juga < 0,7. Nilai indeks PDI menggambarkan luas atau sempitnya distribusi partikel, nilai indeks PDI semakin tinggi maka semakin cepat terbentuknya flokulasi dan koalesens pada sediaan. Peningkatan proporsi penggunaan surfaktan dan ko-surfaktan semakin tinggi memiliki ukuran partikel semakin kecil bila dilihat pada tabel 4. Penggunaan surfaktan Tween 80 dapat menurunkan ukuran partikel. Hal tersebut disebabkan penyerapan surfaktan pada permukaan minyak dapat menurunkan tegangan antarmuka pada sistem nanoemulsi sehingga menghasilkan ukuran partikel yang kecil dan penggunaan ko-surfaktan menyebabkan nanoemulsi menjadi stabil. Gambar grafik pengukuran droplet size dapat dilihat pada gambar 2,3,dan 4.



**Gambar 2. Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel nanoemulsi minyak biji matahari 2,5%**



**Gambar 3. Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel nanoemulsi minyak biji matahari 5%**



Gambar 4. Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel nanoemulsi minyak biji matahari 7,5%

Sediaan nanogel minyak biji matahari



Gambar 5. Sediaan nanogel minyak biji matahari (a) Konsentrasi 2,5% (b) Konsentrasi 5% (c) Konsentrasi 7,5%

Evaluasi sediaan nanogel minyak biji matahari

Tabel 6. Hasil Uji Karakteristik Fisik nanogel minyak biji matahari

Evaluasi	Formula 2,5%	Formula 5%	Formula 7,5%
Organoleptis			
- Bentuk	Gel (kental)	Gel (kental)	Gel (kental)
- Bau	Mawar	Mawar	Mawar
- Warna	Putih Jernih	Putih Jernih	Putih jernih
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen
Viskositas* (centipoise)	426000 ± 79303,22	615333,3 ± 147639,2	636333,3 ± 70882,53
pH*	7,89 ± 0	7,58 ± 0,27	7,98 ± 0,08
Daya Sebar* (cm)	4,93 ± 0,0181	4,62 ± 0,0126	4,64 ± 0,0121
Daya Lekat*(detik)	76 ± 3,61	119,67 ± 8,50	89,67 ± 4,51

Organoleptis

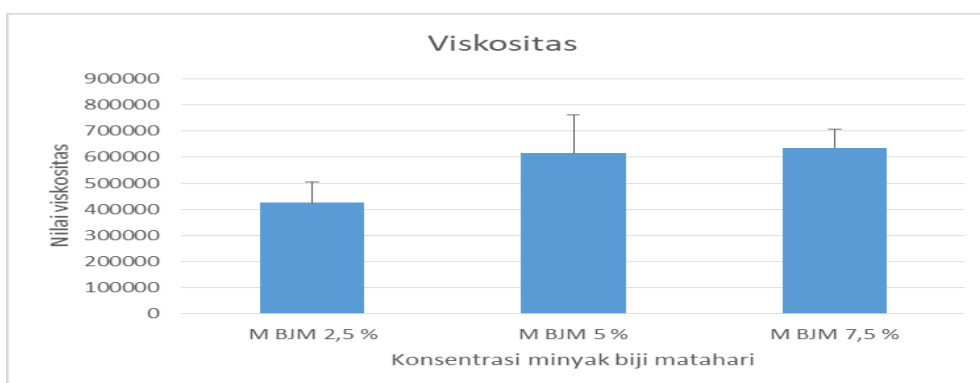
Pengujian organoleptis berdasarkan bentuk, warna dan bau yang dilihat secara visual

### Uji Homogenitas

Pengujian ini bertujuan untuk melihat homogenitas dari sediaan nanogel. Dilihat pada tabel 5 sediaan nanogel minyak biji matahari homogen. Sediaan tersebut menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terdapat bintik-bintik. Bahan aktif yang merata maka pelepasan senyawa aktif pada kulit akan maksimal.

### Uji viskositas

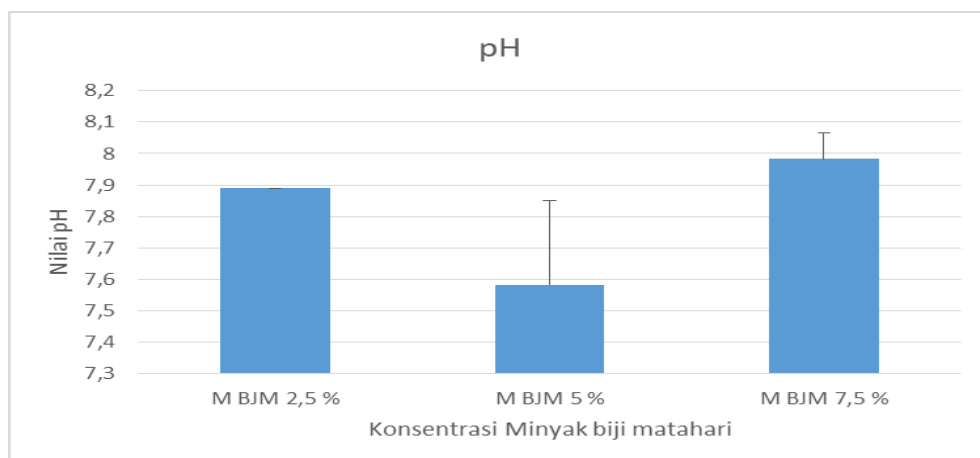
Sediaan nanogel minyak biji matahari diukur menggunakan viskometer *Brookfield*. Hasil Pengujian viskositas dapat dilihat pada tabel 5, ketiga formula menghasilkan nilai viskositas yang beragam. Pada hasil viskositas diatas, semakin tinggi konsentrasi minyak biji matahari nilai viskositasnya semakin besar. Hasil pengujian statistika menunjukkan data berdistribusi normal dan homogen kemudian diuji dengan uji anava satu jalan yang menunjukkan tidak adanya perbedaan dengan nilai signifikan  $p > 0,05$ . Hasil uji viskositas dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Diagram hasil viskositas sediaan nanogel minyak biji matahari

### Uji pH

Pada sediaan topikal pH yang diinginkan disesuaikan dengan pH kulit menurut SNI nomor 16-4399-1996 yaitu 4,5 – 8,0. pH terlalu asam mengakibatkan dapat mengiritasi kulit dan bila terlalu basa dapat menyebabkan kulit bersisik. Hasil pengujian ketiga formula yang dapat dilihat pada tabel 5 memenuhi kriteria pH kulit. Berdasarkan hasil pengujian statistika menunjukkan bahwa tidak adanya pengaruh perbedaan pH sediaan nanogel minyak biji matahari dengan nilai signifikan  $p > 0,05$ . Grafik pengukuran pH dapat dilihat pada gambar 7.

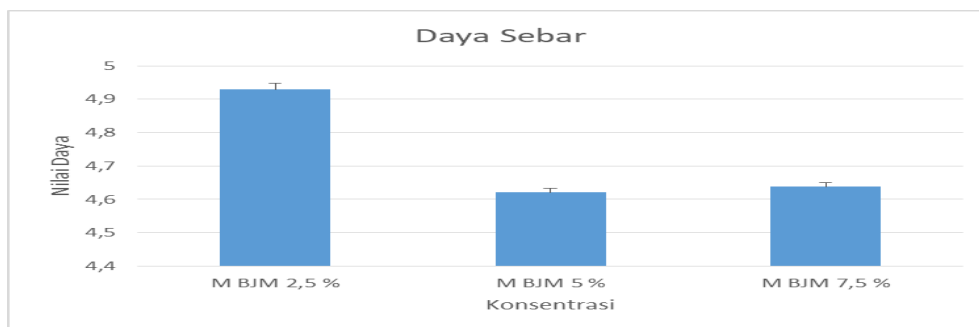


Gambar 7. Grafik hasil pengukuran nanogel minyak biji matahari

### Uji Daya Sebar

Pengujian daya sebar bertujuan untuk mengetahui kemampuan sediaan menyebar pada tempat pemakaian pada saat penggunaan. Nilai daya sebar sediaan nanogel minyak biji matahari,

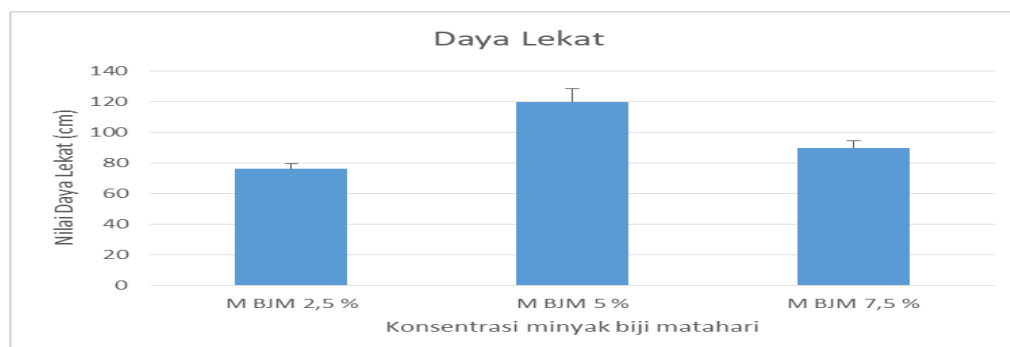
semakin meningkat konsentrasi minyak biji matahari semakin kecil daya sebar sediaan. Nilai daya sebar berbanding terbalik dengan viskositas, semakin besar daya sebar maka nilai viskositasnya semakin kecil. Pada pengujian hasil statistik menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan  $p>0,05$  ketiga formula. Grafik hasil pengukuran daya sebar dapat dilihat pada gambar 8.



**Gambar 8. Grafik hasil daya sebar sediaan nanogel minyak biji matahari**

### Uji Daya Lekat

Pengujian daya lekat pada sediaan bertujuan untuk mengetahui berapa lama sediaan akan melekat sehingga mempengaruhi absorpsi zat aktif dalam sediaan. Sediaan yang baik memiliki daya lekat yang lebih lama. Sediaan topikal yang melekat lebih lama akan meningkatkan potensi absorpsi obat pada kulit lebih baik. Daya lekat untuk sediaan semi padat yaitu tidak kurang dari 4 detik (Ulaen, Banne and Suatan, 2012). Dilihat pada tabel 5 hasil ketiga formula memenuhi kriteria daya lekat sediaan. Pada hasil statistik menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan  $p>0,05$  ketiga formula. Grafik hasil uji daya lekat dapat dilihat pada gambar 9.



**Gambar 9. Grafik hasil daya sebar sediaan nanogel minyak biji matahari**

### Penentuan Uji Daya Iritasi

Dilakukan pengujian keamanan sediaan nanogel minyak biji matahari dengan perlakuan uji iritasi pada kulit tikus putih jantan galur wistar. Pada tabel 8 indeks analisis indeks iritasi primer (P II) menunjukkan angka 0 yang berarti ketiga formulasi nanogel tidak terlihat adanya efek samping berupa eritema dan oedem. Hal tersebut menunjukkan sediaan tersebut tidak menimbulkan efek iritasi pada kulit sehingga aman dalam penggunaannya. Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena pH sediaan nanogel minyak biji matahari dibuat sesuai dengan derajat keasaman kulit sehingga penggunaannya tidak mengakibatkan iritasi. Data penentuan indeks iritasi tersaji pada tabel 8.

**Tabel 8. Hasil Uji Iritasi**

Kelompok Uji	Indeks Iritasi	
	Nilai eritema	Nilai Oedema
Kontrol (Basis)	0	0
F 2,5%	0	0
F 5%	0	0
F 7,5%	0	0



**Tabel 7. Kategori Nilai Keadaan Kulit**

Eritema		Oedema	
Jenis	Nilai	Jenis	Nilai
Tidak ada eritema	0	Tidak ada oedema	0
Sedikit eritema (hamper tidak tampak)	1	Oedema sangat ringan	1
Eritema tampak jelas	2	Oedema ringan (tepi & pembesaran jelas)	2
Eritema sedang sampai kuat	3	Oedema sedang (ketebalan $\pm$ 1 mm)	3
Eritema parah	4	Oedema parah (ketebalan $>$ 1 mm)	4

## KESIMPULAN

### Kesimpulan

Sediaan nanogel dengan variasi konsentrasi minyak biji matahari tidak mempengaruhi karakteristik fisik sediaan yang dihasilkan. Pada hasil pengujian statistik tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan terhadap semua karakteristik fisik sediaan. Ketiga sediaan nanogel minyak biji matahari memiliki indeks iritasi 0 yang artinya sediaan nanogel pada masing-masing konsentrasi tidak menyebabkan iritasi pada kulit tikus jantan wistar.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima Kasih diucapkan kepada STIFAR “Yayasan Pharmasi Semarang” yang telah mendanai keberlangsungan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Baumann, L & Allemann, IB 2009, Antioxidants. in: Baumann L, Saghari, S, Weisberg (eds). *Cosmetic dermatology principles and practice*, 2nd edn. New York: McGraw-Hill, pp. 292-311.
- Chellapa, P. *et al.* (2015) ‘Nanoemulsion and Nanoemulgel as a Topical Formulation’, *IOSR Journal of Pharmacy*.
- Devarajan, V., dan Ravichandran, V. (2011). Nanoemulsion As Modified Drug Delivery Tool. *International Journal Of Comprehensive Pharmacy*. 4 (01) : 2.
- Garg A., Aggarwal D., Garg S. and Singla A.K., 2002, Spreading of Semisolid Formulations, *Pharmaceutical Technology*, (September), 84–88.
- Hakim, N.A. (2017). *Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Nanoemulsi Minyak Zaitun Ekstra Murni (Extra Virgin Olive Oil) Sebagai Anti-Aging*. Skripsi. Medan : Universitas Sumatera Utara.
- Jaehwan Kim et al. (2011). Preparation and Characterization of Bacterial Cellulose/ Chitosan Composite for Potential Biomedical Application. *Jurnal Polymer Research* 18. Halaman 739-744.
- Sinko P.J. and Singh Y., 2009, *Martin’s Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences*. Editor, Troy, D. B., ed., Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, New York, London.
- Sharma N., Mishra S., Sharma S., Deshpande R.D. and Sharma R.K., 2013, Preparation and Optimization of Nanoemulsions for targeting Drug Delivery, *Int. J. Drug Dev. & Res.*, 5 (4), 37–48.
- Sari D.K., Sugihartini N. and Yuwono T., 2015, Evaluasi Uji Iritasi dan Uji Sifat Fisik Sediaan Emulgel Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*), *Pharmaciana*, 5 (2), 115–120.
- Robinson, M.K., dan Perkins, M.A. (2002). A Strategy for Skin Irritation Testing. *American Journal of Contact Dermatitis*. 13(1) : 21.