

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI TWEEN 80 TERHADAP LAJU
DIFUSI PADA FORMULASI NANOEMULSI EKSTRAK ETANOL
DAUN TEMBAKAU (*Nicotiana tabacum L.*)**

**Skripsi
Untuk melengkapi syarat - syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**Disusun Oleh:
Riska Nimas Pramesti
1604015065**

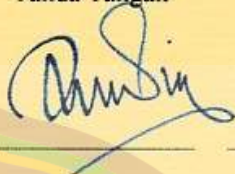







**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan judul

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI TWEEN 80 TERHADAP LAJU
DIFUSI PADA FORMULASI NANOEMULSI EKSTRAK ETAANOL
DAUN TEMBAKAU (*Nicotiana tabacum* L.)**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh :
Riska Nimas Pramesti, NIM 1604015065

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		21 Juni 2021
<u>Penguji I</u> Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M.Si.		25/11/2020
<u>Penguji II</u> apt. Yudi Srifiana, M.Farm.		13/12/2020
<u>Pembimbing I</u> apt. Kori Yati, M. Farm.		22/12/2020
<u>Pembimbing II</u> Anisa Amalia, M.Farm.		15/12/2020
<u>Mengetahui</u> Ketua Program Studi apt. Kori Yati, M.Farm.		22/12/2020

Dinyatakan lulus pada tanggal: **9 November 2020**

ABSTRAK

PENGARUH VARIASI KONSENTRASI TWEEN 80 TERHADAP LAJU DIFUSI PADA FORMULASI NANOEMULSI EKSTRAK ETANOL DAUN TEMBAKAU (*Nicotiana tabacum* L.)

Riska Nimas Pramesti
1604015065

Daun tembakau merupakan tanaman yang kaya akan senyawa polifenol yang memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan. Pada sediaan yang diberikan secara topikal, terdapat hambatan penyerapan senyawa ke dalam kulit, maka diperlukan sistem nanoemulsi untuk meningkatkan penetrasinya. Komponen nanoemulsi yang berpengaruh terhadap penetrasi sistem adalah surfaktan. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh variasi konsentrasi tween 80 terhadap laju difusi pada formulasi nanoemulsi ekstrak etanol daun tembakau. Sediaan dibuat dalam 3 formula yang memiliki variasi konsentrasi Tween 80 F1 (37,5%), F2 (40%) dan F3 (42,5%). Kemudian dilakukan uji evaluasi sediaan untuk melihat sifat fisik dari formula. Dilanjutkan pengujian laju difusi menggunakan alat difusi Franz selama 8 jam. Nanoemulsi ekstrak etanol daun tembakau menghasilkan ukuran partikel antara 13,2–14,9 nm, zeta potensial -22,97 sampai -24,20 mV dan indeks polidispersi 0,217-0,252. Persentase rata-rata terdifusi F1, F2 dan F3 berturut-turut pada menit ke-480 adalah 0,1964%, 0,2023 dan 0,2374%. Hasil menunjukkan penggunaan Tween 80 dengan konsentrasi 42,5% (F3) memiliki jumlah terdifusi dan laju difusi yang paling tinggi dibandingkan formula lainnya.

Kata Kunci: Daun Tembakau, Surfaktan, Nanoemulsi, Difusi

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah penulis memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan judul **“PENGARUH VARIASI KONSENTRASI TWEEN 80 TERHADAP LAJU DIFUSI PADA FORMULASI NANOEMULSI EKSTRAK ETANOL DAUN TEMBAKAU (*Nicotiana tabacum* L.)”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm., selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
5. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA dan sekaligus pembimbing I yang telah memberikan kemudahan dalam proses penyelesaian skripsi ini serta senantiasa membantu dalam memberikan bimbingan, arahan, dan motivasi yang sangat berarti selama penelitian.
6. Ibu Anisa Amalia, M.Farm., selaku pembimbing II yang telah memberikan arahan, bimbingan dan nasehat-nasehat yang baik dan berarti selama penelitian sehingga terselesaikannya skripsi ini.
7. Bapak apt. Landyyun Rahmawan Sjadid, M.Sc., selaku pembimbing akademik atas saran, bimbingan dan arahnya selama menempuh pendidikan hingga terselesaikannya skripsi ini.
8. Dengan penuh kasih sayang penulis mengucapkan terima kasih kepada Ayahanda dan Ibunda tercinta yang selalu memberikan doa, perhatian, kasih sayang dan dukungan baik moril maupun materi kepada penulis, serta kepada mbah Sani (Alm) tercinta sebagai penyemangat hidup bagi penulis.
9. Dengan penuh rasa sayang pula penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Ilham Hoirurrozi yang terus memberikan dukungan, semangat dan motivasi untuk menyelesaikan skripsi ini.
10. Seluruh teman-teman dan kakak tingkat yang tidak bisa disebutkan namanya yang secara langsung maupun tidak langsung telah menemani selama menempuh pendidikan dan penelitian.
11. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan namanya satu persatu.

Penulis berharap Allah SWT akan membalas semua kebaikan kepada pihak yang membantu. Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Untuk itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari pembaca. Semoga penelitian ini bermanfaat bagi semua pihak dan khususnya dunia kefarmasian.

Jakarta, Oktober 2020

Penulis



DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
A. Landasan Teori	3
1. Tanaman Tembakau	3
2. Ekstraksi	4
3. Kulit	4
4. Nanoemulsi	5
5. Tween 80	7
6. Difusi	8
7. Sel Difusi Franz	10
8. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)	11
9. Monografi bahan	12
B. Kerangka Berpikir	13
C. Hipotesis	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	15
A. Tempat dan Waktu Penelitian	15
1. Tempat Penelitian	15
2. Waktu Penelitian	15
B. Alat Penelitian	15
C. Bahan Penelitian	15
D. Pola Penelitian	15
E. Prosedur Penelitian	16
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	22
A. Hasil Skrining Fitokimia	22
B. Formula Penentuan Daerah Nanoemulsi	23
C. Evaluasi Fisik Sediaan Nanoemulsi	23
D. Kurva Kalibrasi Nikotin dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,4	28
E. Hasil Penetapan Kadar Nikotin dalam Sediaan Nanoemulsi	29
F. Uji Difusi Nanoemulsi Ekstrak Etanol Daun Tembakau	29
G. Hasil Analisa Data	32
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	33
A. Simpulan	33

B. Saran	33
DAFTAR PUSTAKA	34
LAMPIRAN	38



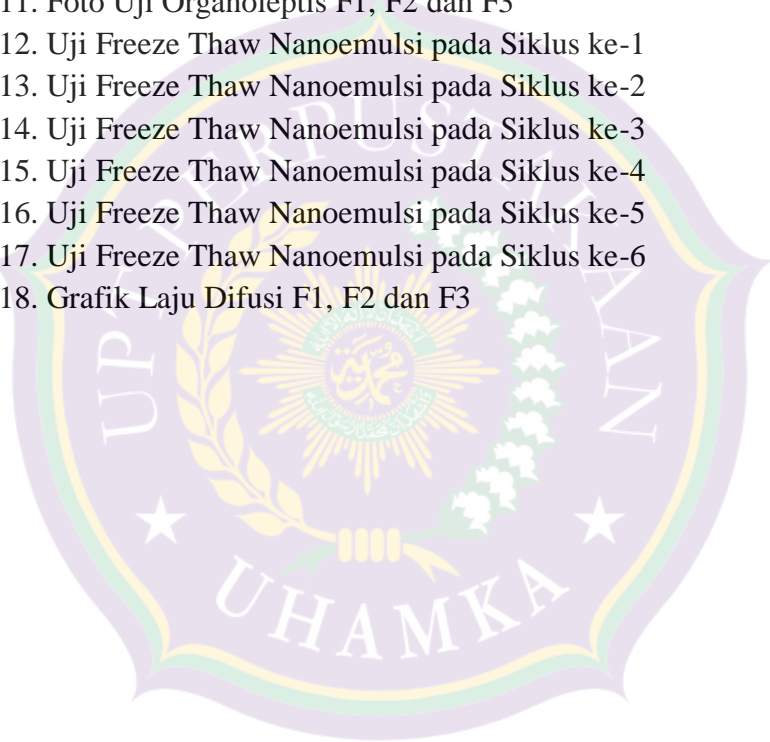
DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Formula Nanoemulsi Ekstrak Etanol Daun	17
Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia	22
Tabel 3. Formula Penentuan Daerah Nanoemulsi	23
Tabel 4. Pengamatan Organoleptis	24
Tabel 5. Hasil Pengukuran pH	25
Tabel 6. Hasil Freeze Thaw Nanoemulsi	26
Tabel 7. Hasil Ukuran Partikel, Zeta Potensial dan Pdl	28
Tabel 8. Optimasi membran millipore	29
Tabel 9. Kinetika Pelepasan Obat Nanoemulsi	31
Tabel 10. Hasil Identifikasi Ekstrak	39
Tabel 11. Data Hasil Pengukuran pH Nanoemulsi	48
Tabel 12. Data Hasil Bobot Jenis	49
Tabel 13. Data Hasil Viskositas	50
Tabel 14. Hasil Impregnasi Membran	61
Tabel 15. Hasil Penetapan Kadar Nanoemulsi	63
Tabel 16. Hasil Uji Difusi	64



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Struktur Kulit	4
Gambar 2. Diagram Tiga Fasa	7
Gambar 3. Struktur Kimia Tween 80	8
Gambar 4. Instrumen UHPLC	12
Gambar 5. Grafik Hasil Pengukuran Bobot Jenis	25
Gambar 6. Grafik Hasil pengukuran Viskositas	26
Gambar 7. Kurva Kalibrasi Nikotin dalam Dapar Fosfat pH 7,4	28
Gambar 8. Grafik Hubungan Jumlah Terdifusi terhadap Waktu	30
Gambar 9. Diagram Tiga Fase	47
Gambar 10. Foto Hasil Penentuan Daerah Nanoemulsi	47
Gambar 11. Foto Uji Organoleptis F1, F2 dan F3	48
Gambar 12. Uji Freeze Thaw Nanoemulsi pada Siklus ke-1	51
Gambar 13. Uji Freeze Thaw Nanoemulsi pada Siklus ke-2	52
Gambar 14. Uji Freeze Thaw Nanoemulsi pada Siklus ke-3	53
Gambar 15. Uji Freeze Thaw Nanoemulsi pada Siklus ke-4	54
Gambar 16. Uji Freeze Thaw Nanoemulsi pada Siklus ke-5	55
Gambar 17. Uji Freeze Thaw Nanoemulsi pada Siklus ke-6	56
Gambar 18. Grafik Laju Difusi F1, F2 dan F3	66



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Prosedur Ekstraksi	38
Lampiran 2. Hasil Identifikasi Ekstrak	39
Lampiran 3. Hasil Analisis GCMS	41
Lampiran 4. Sertifikat Analisis Tween 80	43
Lampiran 5. Sertifikat Analisis PEG 400	44
Lampiran 6. Sertifikat Analisis Minyak Zaitun	45
Lampiran 7. Sertifikat Analisis Nikotin	46
Lampiran 8. Diagram Tiga Fase dan Foto Hasil Penentuan Daerah Nanoemulsi	47
Lampiran 9. Foto Uji Organoleptis dan Data Hasil Pengukuran pH	48
Lampiran 10. Data Hasil Bobot Jenis Nanoemulsi	49
Lampiran 11. Data Hasil Viskositas Nanoemulsi	50
Lampiran 12. Foto Hasil Uji Freeze Thaw	51
Lampiran 13. Data Hasil Ukuran Partikel, Zeta Potensial dan Pd Indeks	57
Lampiran 14. Perhitungan Dapar Fosfat pH 7,4	60
Lampiran 15. Hasil Impregnasi Membran	61
Lampiran 16. Kurva Kalibrasi Nikotin dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,4	62
Lampiran 17. Data Hasil Penetapan Kadar Nanoemulsi	63
Lampiran 18. Data Hasil Uji Difusi Nanoemulsi	64
Lampiran 19. Contoh Perhitungan Persen Terdifusi Nanoemulsi	65
Lampiran 20. Hasil Kinetika Pelepasan Obat	66
Lampiran 21. Hasil Analisa Statistik	67

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tanaman tembakau dibudidayakan untuk diambil daunnya sebagai bahan baku industri rokok. Daun tembakau mengandung senyawa alkaloid, saponin, triterpenoid, glikosida, flavonoid serta polifenol. Kandungan utama daun tembakau adalah nikotin dari senyawa golongan alkaloid (Alegantina 2017). Daun tembakau kaya akan senyawa polifenol yang dimana senyawa ini memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan (Duangsri 2012). Ada beberapa kajian aktivitas antioksidan dari daun tembakau yang telah dilakukan, pada penelitian yang dilakukan Rahmani dkk (2010) menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun tembakau mempunyai aktivitas antioksidan yang kuat terhadap radikal bebas DPPH pada konsentrasi 63,62 µg/mL. Khasiat tersebut dapat dioptimalkan dengan membuat ekstrak etanol daun tembakau ke dalam bentuk sediaan nanoemulsi.

Nanoemulsi merupakan sediaan yang stabil secara termodinamik yang terdiri dari minyak, air dan surfaktan dengan ukuran tetesan berkisar 10-100 nm (Azeem *et al.* 2009). Nanoemulsi tampaknya menjadi pembawa cair yang ideal untuk pengiriman obat karena nanoemulsi memberikan semua persyaratan yang mungkin dari sistem cair termasuk pembuatan yang mudah, viskositas rendah, solubilisasi tinggi untuk bahan lipofilik dan hidrofilik, dan ukuran droplet yang sangat kecil (Kong *et al.* 2011). Pembuatan ekstrak etanol daun tembakau dalam sediaan nanoemulsi akan meningkatkan penetrasinya melalui kulit. Selain itu, komponen nanoemulsi yang berperan terhadap penetrasi adalah surfaktan. Surfaktan termasuk ke dalam salah satu faktor fisiko-kimia yang mempengaruhi penetrasi obat ke dalam kulit (Lovelyn & Attama 2011).

Surfaktan (*Surface active agent*) merupakan molekul amfifilik yang ditambahkan untuk menstabilkan suatu sistem dengan mengurangi tegangan antarmuka, dan mencegah terjadinya agregasi, dan meningkatkan penyebaran (Singh 2017). Salah satu surfaktan yang dapat digunakan adalah Tween 80. Pada penelitian yang dilakukan oleh Yati (2017) menunjukkan bahwa formulasi mikroemulsi nitrogliserin yang mengandung konsentrasi Tween 80 sebagai

surfaktan sebesar 42,5% memberikan penetrasi yang baik. Penelitian oleh Fadhila *et al* (2019) menunjukkan bahwa formulasi nanoemulsi dengan campuran Tween 80 dan PEG 400 sebesar 18% memberikan penetrasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan emulsi. Berdasarkan uraian diatas, hal tersebut yang mendasari perlunya dilakukan penelitian terhadap pengaruh variasi konsentrasi Tween 80 terhadap laju difusi pada formulasi nanoemulsi yang mengandung ekstrak etanol daun tembakau (*Nicotiana tabacum* L.).

B. Permasalahan Penelitian

Pada penghantaran senyawa ke dalam kulit terdapat penghambatan penyerapan senyawa ke dalam kulit. Nanoemulsi merupakan sistem penghantaran yang dapat meningkatkan penyerapan obat. Komponen nanoemulsi yang berpengaruh terhadap penyerapan dan laju difusi nanoemulsi adalah surfaktan. Pada penelitian ini menggunakan Tween 80 sebagai surfaktan. Berdasarkan hal tersebut maka bagaimana pengaruh variasi konsentrasi Tween 80 terhadap laju difusi pada formulasi nanoemulsi yang mengandung ekstrak etanol daun tembakau (*Nicotiana tabacum* L.) ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi Tween 80 terhadap laju difusi pada formulasi nanoemulsi yang mengandung ekstrak etanol daun tembakau (*Nicotiana tabacum* L.).

D. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang mekanisme obat yang masuk kedalam kulit dan menambah pengetahuan tentang faktor-faktor yang mempengaruhi laju difusi obat, mempelajari formulasi nanoemulsi yang baik dan sesuai persyaratan.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes G. 2008. Seri Farmasi Industri 3: *Sistem Penghantaran Obat Pelepasan Terkendali*. Institut Teknologi Bandung. Bandung. Hlm 259-263, 309.
- Alegantina S. 2018. Penetapan Kadar Nikotin dan Karakteristik Ekstrak Daun Tembakau (*Nicotiana tabacum L.*). *Jurnal Penelitian Dan Pengembangan Pelayanan Kesehatan*, 1(2), 113–119.
- Ansel H. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi IV*. Universitas Indonesia Press. Jakarta. Hlm 387.
- Arfiani Y. 2010. Perbandingan Laju Difusi Ketokonazol Dalam Sediaan Miikroemulsi dan Makroemulsi Minyak Kelapa Murni dengan Tween 80 Sebagai Surfaktan. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA. Jakarta. Hlm 31-33.
- Astuti KW, Yeyet CS, Ni NW. 2012. Difusi Natrium Diklofenak dalam Gel Methocel 400 pada berbagai pH. Dalam: *Jurnal Kimia Vol 6 (1)*. Fakultas MIPA Universitas Udayana. Bukit Jimbaran. Hlm 17-22.
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F. J., Iqbal, Z., Khar, R. K., Aqil, M., & Talegaonkar, S. (2009). Brief / Technical Note Nanoemulsion Components Screening and Selection : a Technical Note. 10(1).
- Bakan, JA. 1995. Microemulsion. Dalam: Swarbick J, Boylan CJ, Editors. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol 9. Marcel Dekker Inc. New York. Hlm 375-413.
- Ben S. H, Suardi M, Chalid T, Chazraj, Yulianto T. 2013. Optimasi Nanoemulsi Minyak kelapa Sawit (Palm Oil) Menggunakan Sukrosa Monoester. *Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik III*. Universitas Andalas.
- Cahyani, E.W. 2018. Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Tween 80 dan Span 80 Terhadap Sifat Fisik Nanoemulsi Ekstrak Likopen Buah Semangka. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA. Jakarta. Hlm 17.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Jakarta: Departement Kesehatan Republik Indonesia. *Edisi IV*, 9–11, 16.

- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm 856
- Devissaguet J, Aiache J.M. 1993. *Farmasetika 2 Biofarmasi Edisi ke-2*. Terjemahan: Widji Soerarti. Airlangga University Press. Surabaya. Hlm. 443-458, 172.
- Diba R. F, Yasni S, Yuliani S. 2014. Nanoemulsifikasi Spontan Ekstrak Jinten Hitam dan Karakteristik Produk Enkapsulasinya. Dalam: *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan* Vol.25 No.2. Hlm 134-139.
- Duangstri P, Juntarapun K, & Satirapipathkul C. 2012. The Tobacco Leaf Extract And Antibacterial Activity In Textile. RMUTP International Conference: Textiles & Fashion 2012. Thailand. 3–8.
- Haidar, I., Harding LH, Bowater L.C, Eldridge D.S, Charman W.N. 2017. The Role of Lecithin Degradation on The pH Dependent Stability of Halofantrine Encapsulated Fat Nano-Emulsions. *Int. J. Pharm.* 528, 524-535.
- Haque, F.A. 2015. Karakteristik Nanoemulsi Ekstrak Jahe (*Zingiber officinale* var. *Amarum*). Skripsi. Fakultas Teknologi Pertanian. Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Harbone J.B. 1987. *Metode Fitokimia*. Terjemahan: Padmawinata dan I. Soediso. Penerbit Institut Teknologi Bandung. Bandung.
- Integrated Taxonomic Information System report. 2019. *Nicotiana tabacum L.* Taxonomic Serial No.: 30568. Dalam: <http://www.itis.gov>. diperoleh tanggal 12 Desember 2019.
- Kalangi S.J.R. 2013. Histofisiologi Kulit. Dalam: *Jurnal Biomedik (JBM)*. Vol 5 No.3 Suplemen. Hlm S12-16.
- Kong M, Chen X. G, Kweon D. K, & Park H. J. 2011. Investigations on skin permeation of hyaluronic acid based nanoemulsion as transdermal carrier. *Carbohydrate Polymers*, 86(2), 837–843.
- Kumar R, Soni G. C, & Prajapati S. K. 2017. Formulation development and evaluation of Telmisartan Nanoemulsion. *International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Sciences*, 06(04), 2711–2719.
- Lachman L, Lieberman HA, Kaninh JL. 1994. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi II. Terjemahan: Siti Suyatmi. UI Press. Jakarta. Hlm 1029-1081
- Lieberman H, M.M Rieger, and G.S Banker. 1988. Pharmaceutical Dosage Forms Disperse System. Vol I. Marcel Dekker Inc., New York and Basel, 51, 239-240, 263-268.

- Lovelyn C, & Attama A. A. 2011. Current State of Nanoemulsions in Drug Delivery. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 02(05), 626–639.
- Martin F, Swarbrick J, Cammarata J. 2008. *Farmasi Fisik: Dasar-dasar Farmasi Fisik Dalam Ilmu Farmasitika Edisi Ketiga. Jilid II*. Universitas Indonesia Press. Jakarta. Hlm 81, 494, 580, 620, 629, 724, 725.
- Mescher A.L. 2010. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. McGraw Hill Medical. New York.
- Putri R.H, Barid I, dan Kusumawardani B. 2014. Daya Hambat Ekstrak Daun Tembakau terhadap Pertumbuhan Mikroba Rongga Mulut. Universitas Jember. Jember.
- Rahmani P, Wiranti S, Dwi H. 2010. Perbandingan Ekstrak Metanol Daun Tembakau (*Nicotiana tabaccum L.*) dengan Rutin Terhadap Radikal Bebas 1,1-Diphenil-2-Pikrilhidrazil (DPPH). Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto. Purwokerto. Hlm 110, 117
- Rahmawanti Y, Anwar E, Bahtiar A. 2014. Formulasi Gel Menggunakan Serbuk Daging Ikan Haruan (*Channa striatus*) Sebagai Penyembuh Luka. *Media Farmasi*. 11(1): 29-40.
- Rosano, H. L. 1984. *High Viskosity Microemulsion*. United Stated Int. Cl. USA
- Rowe RC, PJ. Sheskey, and PJ. Weller. 2012. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. Edisi 7. The Pharmaceutical Press. London. Hlm. 26, 532, 585.
- Shaikh HK, Kshirsagar RV, Patil SG. 2015. Mathematical models for drug release characterization: a review. Dalam: *World J. Pharm. Pharm. Sci*, Vol. 4(4). Mumbai. Hlm. 324-338.
- Sinila, S. 2016. *Farmasi Fisik. Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm 116.
- Sinko P.J. 2011. *Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Terjemahan: Alih Bahasa, Joshita Djajadisastra. Penerbit Buku kedokteran EGC. Jakarta. Hlm 378-379.
- Sonal Setya, Sushama Talegaonkar, D. B. K. R. 2014. Nanoemulsions: formulation methods and stability aspects. *World Journal of Pharmacy and Pharceutical Sciences*, 3(2), 375–394.
- Swain S, Patra C. N, & Rao M. E. B. 2016. *Pharmaceutical Drug Delivery Systems and Vehicles*. Woodhead Publishing India Pvt. Ltd. India. Hlm. 27, 32, 38.

- Wahyuningsih I, Putranti W. 2015. Optimasi Perbandingan Tween 80 dan Propilenglikol 400 pada Formula Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (Snedds) Minyak Biji Jinten Hitam. *Pharmacy*. 2(12), 223-241.
- Walters K. 2012. *Dermatological and Transdermal Formulation*. CRC Press. New York. Hlm 217-221.
- Witt, Krista, D. Bucks. 2003. Studying In Vitro Skin Penetration and Drug Release to Optimize Dermatological Formulation In *Pharmaceutical Technology*. Advanstar Communication Inc. USA.
- Yan Chen, Qingqing W, Zhenghai Z, Ling Y, Xuan L, Lei Z. 2012. Preparation of Curcumin Loaded Liposomes and Evaluation of Their Skin Permeation and Pharmacodynamic. *Molecules*. 5976-5983.
- Yati K, Situmorang A, Umoro A. 2017. Uji Difusi Mikroemulsi Nitroglicerin Menggunakan Tween 80 Sebagai Surfaktan. Dalam: *Jurnal Farmasi Indonesia*. Jakarta. 11(1), 1-8.

