

Formulasi Dan Stabilitas Fisik Sediaan *Cream* Ekstrak Rimpang Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val.) Dan Uji Aktivitas Sebagai Tabir Surya Secara *In Vitro*

Formulation and Physical Stability of Intersection Mango (Curcuma mangga Val.) Extract Cream and In Vitro Activity Test as Sunscreen

Abdul Karim Zulkarnain^{1*}, Kinuyo Matsumoto², Naemi Kajiwar³

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

² Kobe Womens University Kobe Japan

³ Graduate School of Science of Health and Nutrition KWU Kobe Japan

Corresponding author: Abdul Karim Zulkarnain: Email: akarimzk@ugm.ac.id

Submitted: 29-05-2023

Revised: 31-05-2023

Accepted: 05-06-2023

ABSTRAK

Rimpang temu mangga (*Curcuma mangga* Val.) memiliki kandungan kurkumin dan flavonoid yang dapat berfungsi sebagai fotoprotektor. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas fisik *cream* ekstrak temu mangga dan menilai aktivitasnya sebagai tabir surya secara *in vitro*. Tujuan penelitian adalah untuk memperoleh sediaan yang optimal dari *cream* temu mangga yang memiliki sifat fisik yang baik dan stabil selama penyimpanan. Metode yang digunakan dalam pembuatan ekstrak temu mangga adalah maserasi dengan pelarut etanol 70%. Sediaan basis *cream* dibuat dengan *software Design Expert*[®] versi 10, sehingga diperoleh basis formula optimum. Sediaan *cream* dibuat dengan cara penambahan ekstrak temu mangga 10% pada basis optimum yang telah dihasilkan. Sediaan yang diperoleh diuji stabilitas fisik meliputi viskositas, daya sebar, daya lekat, dan rasio pemisahan. Aktivitas *cream* ditentukan secara *in vitro* dengan spektrofotometri dan hasilnya dinyatakan dengan nilai *Sun Protecting Factor* (SPF). Analisis data dilakukan secara statistik dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa bahan formula optimum untuk karbopol sebesar 0,67 dan gliseril monostearate sebesar 3,33. Sifat fisik yang diperoleh dari *cream* temu mangga adalah baik dan tidak mengalami perubahan yang signifikan selama masa penyimpanan, sehingga disimpulkan bahwa sediaan cukup stabil dan baik serta nilai SPF sebesar 15,16.

Kata kunci: optimasi; *cream*; temu mangga; SPF

ABSTRACT

Extract of (*Curcuma mangga* Val.) rhizomes contain curcumin and flavonoid compound that have the activity as photoprotectant. The purpose of this research was to determine the physical stability of cream with tumeric rhizomes and to observe the sunscreens activity. *Curcuma mangga* was extracted by maceration method using 70% ethanol as solvent. Formulation of basis was performed by software of *Design Expert*[®] version 10 that obtained optimum basis. Cream dosage form was prepared with various concentration of extract at the basis optimum resulted. Then, the cream was evaluated the physical stability, includes viscosity, spreadability, adhesion, and ratio of separation. The activity of cream was subjected to in-vitro studies using spectrophotometry method and the output was performed by SPF (Sun Protecting Factor) value. Data analyzed in descriptive and statistically 95% level of confidence. The results showed that the optimum formula ingredients for carbopol were 0.67 and glyceryl monostearate 3.33. The physical properties obtained from *curcuma mango* cream were good and did not change significantly during the storage period, so it was concluded that the preparation was quite stable and good with an SPF value of 15.16.

Keywords: optimization; cream; temu mangga; SPF

PENDAHULUAN

Paparan sinar ultraviolet yang terus menerus dengan intensitas tinggi, dapat menyebabkan kerusakan kulit (Hassan *et al*, 2013; Balakrishnan & Narayanaswamy, 2011).

Radiasi sinar ultraviolet dapat menyebabkan eritema, peradangan, dan kanker. sinar UV dapat menyebabkan kerusakan DNA baik secara langsung atau tidak langsung yang dapat mengakibatkan mutagenesis pada sel kulit

(Geoffrey, dkk., 2019). Ada sinar UV (100 nm-290 nm) yang bersifat karsinogenik, namun sinar tersebut dapat disaring oleh lapisan ozon sehingga tidak sampai di permukaan bumi (Elmarzugli, N.A., 2013).

Photoprotector berperan penting dalam perlindungan kulit, bekerja melalui dua mekanisme yaitu perlindungan langsung terhadap sinar UV untuk mencegah kerusakan kulit, dan pada reaksi radikal dari *reactive oxygen species* yang terbentuk akibat paparan sinar UV (Geoffrey, dkk., 2019). Tabir surya menyerap sinar UV yang kemudian dilepaskan dari kulit yang diubah menjadi energi panas. Efektivitas sediaan tabir surya didasarkan pada penentuan nilai SPF (*sun protection factor*), persentase transmisi eritema (%Te), dan persentase transmisi pigmentasi (%Tp). Nilai SPF yang tercantum dalam sediaan tabir surya menunjukkan kemampuan sediaan untuk melindungi kulit dari paparan UV B dan tidak secara khusus diperuntukan untuk melawan UV A. Nilai SPF dan %Te untuk menunjukkan efektivitas tabir surya terhadap sinar UV B dan %Tp menunjukkan efektivitas tabir surya terhadap sinar UV A (Wisayastuti, dkk., 2015). Nilai aktivitas SPF dalam sediaan tabir surya sangat penting karena nilai SPF digunakan untuk mengevaluasi efektivitas tabir surya (Schalka & Reis, 2011). Gliseril monostearate untuk sediaan *cream* diformulasikan dalam rentang konsentrasi antara 0,5-4% (Rowe et al. 2012).

Flavonoid dan kurkumin merupakan contoh senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan yang berpotensi sebagai tabir surya (Suryanto, 2012). Yuliani (2010) menyatakan bahwa larutan 1,25 ml ekstrak *Curcuma mangga* Val. and van Zijp dalam 10 ml larutan stok dapat menghasilkan SPF sekitar 15.

Sediaan *cream* berbentuk emulsi, secara termodinamika tidak stabil, viskositas lebih kental dibanding *lotion* (Khan, et al., 2011; Sarathchandraprakash, et al., 2013). Sediaan Emulsi berupa fase terdispersi dengan bulatan-bulatan kecil zat cair yang terdistribusi ke seluruh pembawa yang tidak bercampur (Sarathchandraprakash, et al., 2013). Emulsi secara makroskopis terlihat homogen, namun bila dilihat secara mikroskopis maka emulsi tampak heterogen (Khan, et al., 2011). Sediaan *semisolid o/w* memiliki keuntungan yaitu sediaan tidak berminyak, mudah dilepas dari permukaan kulit dan bila digunakan secara

eksternal dapat memberikan efek pendinginan. Obat larut dalam air lebih cepat dibebaskan dari emulsi o/w. Fase eksternal emulsi o/w memberikan tes merupakan konduktor listrik yang baik (Khan et al., 2011). Kebanyakan krim dipilih karena krim cocok atau sesuai untuk pasien yang memiliki kulit sensitif atau kulit kering yang mudah mengalami iritasi dan pasien lebih nyaman menggunakan krim dibandingkan dengan sediaan lainnya, sebab krim dapat memberikan efek berminyak ketika diaplikasikan pada kulit (Kumar et al., 2011).

METODE

Alat

Penangas air (Yenaco®), oven (Mommert®), timbangan analitik (Adventurer Labortechnik), alat uji daya lekat dan daya sebar (Fa UGM), spektrofotometri UV-Vis (Hitachi U-2900®), Ultra Turrax T25 (Jenke & Kunkel IKA®), pH meter (Hana H15211), sonikator (JP Selecta®), viskosimeter Brookfield (DV-1 Prime), *waterbath* (Yenaco).

Bahan

Temu mangga yang diperoleh dari Kulonprogo, DIY. etanol 70% (teknis). Karbopol, trietanolamin, gliseril monostearat, propilen glikol, metilparaben, propilparaben, gliserin (semuanya derajat farmasetis), etanol (pro analitik).

Cara Kerja

Pembuatan ekstrak

Rimpang temu mangga sebanyak 4 kg serbuk dimaserasi dengan cara direndam dengan 12 L etanol 70% dalam bejana gelas besar. Maserasi dilakukan selama 3 x 24 jam. Maserat yang dihasilkan disaring menggunakan corong *Buchner*. Dilakukan remaserasi sebanyak 2 kali. Maserat diuapkan di atas penangas air sampai diperoleh ekstrak kental temu mangga.

Optimasi Formulasi *Cream*

Salah satu metode untuk memperoleh formula optimum adalah metode *simplex lattice design*. Teknik ini dapat menunjukkan efek komposisi bahan yang dioptimasi terhadap respon. Interaksi dari masing-masing bahan yang dioptimasi tersebut terhadap respon yang diamati (Bolton, 2010). Optimasi formula *cream* ekstrak temu mangga menggunakan *software Design Expert*® versi 10. Berdasarkan *software*

untuk campuran 2 komponen dengan replikasi 3 kali dibuat 5 formulasi dan 3 formulasi validasi pada berbagai komposisi kombinasi.

Formula sediaan *cream* yang digunakan dalam pembuatan *cream* tabir surya ekstrak temu mangga adalah :

Pembuatan *cream* ekstrak kunir mangga

Fase 1: Gliseril monostearat, mineral oil dicampur terpisah, Fase 2: karbopol ditambah air 20 kalinya diaduk sampai homogen, lalu ditambahkan trietanolamin diaduk sampai mengembang di atas penangas air, gliserin ditambahkan sambil diaduk. Metil paraben dan propil paraben dilarutkan dalam propilen glikol, ditambahkan aquades ditimbang, terus dimasukkan pada fase 2. Fase 1 dimasukkan sedikit-sedikit ke dalam fase 2, dan dipanaskan pada *waterbath* dengan suhu 65°C – 75°C diaduk sampai homogen. Ekstrak diencerkan dengan air lalu ditambahkan sedikit demi sedikit pada fase *cream* yang terbentuk terus diaduk menggunakan *ultrathurax* dengan kecepatan konstan selama 15-20 menit sampai *cream* homogen. *Cream* yang telah jadi dimasukkan ke dalam wadah tertutup dan disimpan selama 24 jam (Usman,2018; Daud, dkk., 2018).

Uji stabilitas fisik

Cream diuji sifat fisik selama 4 minggu penyimpanan, meliputi pengukuran respon viskositas, daya sebar , daya lekat, pH dan rasio pemisahan.

Uji viskositas *cream*

Cream sebanyak 100 ml dimasukkan dalam wadah dan dipasang pada *viscotester*. Setelah itu dicelupkan rotor yang sesuai dan alat dinyalakan. Viskositas diketahui dengan mengamati gerakan jarum penunjuk viskositas yang akan menunjukkan angka dengan satuan dPa.s = 1 (1 dPa.s = 1 Poise). Angka tersebut merupakan viskositas *cream* dengan satuan dPa.s = 1 (1 dPa.s = 1 Poise) (Marchaban, dkk., 2015).

Uji daya sebar *cream*

Sediaan ditimbang seberat 500 mg dan diletakkan di tengah kaca bulat berskala. Kemudian, diatas sediaan diletakkan kaca yang telah diketahui bebannya dan setiap interval waktu satu menit ditambah dengan anak timbang 50 mg sampai beban akhir 300 gram.

Setiap interval satu menit setelah penambahan beban, dicatat diameter penyebaran dari empat sisi. Luas penyebaran yang dihasilkan dengan naiknya beban menggambarkan suatu karakteristik untuk daya sebar (Marchaban, 2015).

Uji daya lekat *cream*

Sediaan sebanyak 100,0 mg dioleskan diatas obyek *creamas* yang telah ditentukan luasnya dan di atas sediaan tersebut diletakkan objek *creamas* yang lain dan ditindih dengan beban 1 kg selama 5 menit. Kemudian, objek *creamas* dipasang pada alat uji, beban seberat 21 gram dilepaskan dan dicatat waktunya hingga kedua objek *creamas* tersebut lepas (Marchaban, 2015).

Uji pH *Cream*

pH meter semisolid dikalibrasi terlebih dahulu dengan larutan dapar standar pH 4,01, pH 7,01 dan pH 10 hingga alat membaca pH tersebut. Kemudian *electrode* dicuci dengan air suling, dipastikan kering sebelum digunakan untuk membaca. *Electrode* dicelupkan ke dalam wadah berisi sampel. Angka yang ditunjukkan pH meter digital merupakan pH sediaan (Yumas, dkk., 2016).

Uji rasio pemisahan *cream*

Cream dimasukkan ke dalam tabung reaksi dengan skala tertentu dan disimpan pada suhu kamar. Pengamatan dilakukan mulai dari minggu ke-0 sampai minggu ke-4. Bila tidak terjadi pemisahan dilakukan uji stabilitas emulsi yang dipercepat dengan metode sentrifugasi. Basis dengan volume tertentu sampai dengan skala tertentu dimasukkan ke dalam sentrifuge pada kecepatan 3750 rpm selama 5 jam, kemudian diamati volume pemisahan yang terjadi.

Uji aktivitas *cream* temu mangga sebagai tabir surya

Cream ditimbang sebanyak 0,1 mg. Masing-masing dipindahkan ke labu ukur 10 ml dan dilarutkan dengan etanol 70%. Selanjutnya, dilakukan ultrasonikasi selama 5 menit. Kemudian dari 10 ml , diambil sebanyak 2 ml lalu diencerkan sampai 10 ml. Diukur nilai absorbansinya menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Spektrum absorbansi sampel dalam bentuk larutan diperoleh pada

Tabel I. Variasi komposisi campuran untuk menentukan formula optimum

Bahan	Run							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Ekstrak	10	10	10	10	10	10	10	10
Karbopol	2	0,875	1,25	2	0,5	2	1,625	0,5
Gliseril m.stearat	2	3,135	2,75	2	3,5	2	3,375	3,5
Trietanolamin	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Mineral oil	5	5	5	5	5	5	5	5
Propil paraben	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Gliserin	5	5	5	5	5	5	5	5
Metil paraben	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Akuades ad	100	100	100	100	100	100	100	100

Keterangan: formula run 1,4 dan 6 sebagai validasi

kisaran 290-320 nm, setiap interval 5 nm (Mishra, 2012). Penentuan persentase transmisi pigmentasi dengan dibaca pada panjang gelombang 292,5-372,5 nm dan dihitung persentase transmisi pigmentasi (Wisayastuti, dkk., 2015).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak rimpang kunir mangga dibuat secara maserasi dan remaserasi dengan etanol 70%. Ekstrak yang diperoleh adalah warna coklat tua, berbau khas, rasa pahit, kental, susut pengeringan $17,13 \pm 0,78\%$, dan berendemen $4,415\%$ b/b.

Uji aktivitas ekstrak

Penetapan SPF ekstraknya saja dengan membuat kadar 10% dari larutan induk. Larutan ekstrak ditetapkan absorbansinya pada rentang panjang gelombang 290 nm sampai 320 nm pada tiap kenaikan 5 nm. Nilai SPF dihitung dengan persamaan Mansur. Hasil uji SPF ekstrak temu mangga yang belum dibuat cream pada konsentrasi 10% sebesar $30,248 \pm 0,624$. Hasil SPF ini menunjukkan bahwa ekstrak temu mangga memiliki potensi sebagai tabir surya.

Ekstrak selanjutnya dibuat sediaan *cream* seperti pada tabel I, setelah dilakukan percobaan dan dianalisis dengan *software* diperoleh komposisi karbopol dan gliseril monostearate pada formula optimum adalah 0.67% dan 1.62%. Formula optimum memiliki viskositas sebesar $163,375 \pm 7,64$ dPa.s, daya

sebar sebesar $22,11 \pm 2,61$ cm², dan daya lekat sebesar $4,12 \pm 0,167$ detik, nilai pH sebesar $6,123 \pm 0,087$.

Sediaan *Cream* stabil selama uji pemisahan dan uji sifat fisik sediaan. Formulasi sediaan *cream* yang terdiri dari formula basis dan sediaan dengan kadar konsentrasi ekstrak temu mangga 10%, diuji stabilitas fisiknya selama empat minggu. Sediaan *cream* ekstrak temu mangga diuji sifat fisiknya pada minggu ke-0, minggu ke-1, minggu ke-2, minggu ke-3, dan minggu ke-4 meliputi uji: daya lekat, daya sebar, dan viskositas. Penyimpanan dilakukan pada suhu ruangan (26-32°C).

Hasil analisis statistik tentang pengaruh lama penyimpanan terhadap viskositas, daya lekat, daya sebaran pH *cream* pada minggu ke-0 sampai minggu ke-4 pada basis dan sediaan temu mangga diperoleh nilai signifikansi $>0,05$ yang berarti tidak adanya pengaruh lama penyimpanan antara minggu ke-0 dan minggu ke-4 terhadap sifat fisik masing-masing formula.

Pengujian *cream* dengan uji mekanik bertujuan untuk mengetahui kestabilan *cream* setelah pengocokan yang sangat kuat. *Cream* dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi kemudian diputar dengan kecepatan tinggi yaitu 3750 rpm selama 5 jam yang ekuivalen dengan efek gravitasi selama 1 tahun. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa *cream* dengan kadar ekstrak 10% dengan basis tidak mengalami pemisahan fase (stabil).

Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa *cream* ekstrak temu mangga

Tabel II. Hasil uji sifat fisik selama penyimpanan

Respon	Minggu ke 0	Minggu ke 1	Minggu ke 2	Minggu ke 3	Minggu ke 4
Viskositas	163,375±7,64	163,148±6,65	162,175±7,64	161,975±7,64	161,388±7,64
Daya sebar	22,11±2,61	22,01±3,46	21,94±2,06	21,87±2,15	21,71±2,46
Daya lekat	4,12±0,06	4,32±0,12	4,46±0,17	4,48±0,27	4,49±0,24
pH	6,123±0,087	6,121±0,048	6,218±0,067	6,220±0,091	6,282±0,096

Tabel III. Hasil uji *t test cream* ekstrak temu mangga

Respon	Prediksi	Percobaan	Sigifikansi (2-tailed)	Kesimpulan
Viskositas	165,215	163,375±7,64	0,885	Tidak berbeda bermakna
Daya sebar	21,306	22,11±2,61	0,227	Tidak berbeda bermakna
Daya lekat	4,292	4,12±0,06	0,168	Tidak berbeda bermakna

memiliki sifat fisik yang Tidak berbeda signifikan dari minggu ke-0 hingga minggu ke-4, sehingga disimpulkan sediaan selama penyimpanan baik dan stabilan.

Pengukuran Nilai SPF

Nilai SPF diukur menggunakan metode spektrofotometri dan hasilnya dihitung dengan rumus mansur. Data dianalisis secara statistik. Hasil pengukuran nilai SPF dari sediaan *cream* 10%, dihasilkan nilai SPF sebesar 15,16. Aktivitas tabir surya dari *cream* ekstrak temu mangga diketahui memberikan proteksi yang baik dan senyawa yang diduga bertanggung jawab adalah kurkumin. Kurkumin merupakan golongan senyawa fenolik yang diketahui mampu mencegah penetrasi sinar matahari ke kulit dengan cara mengurangi intensitas radiasi matahari yang mengenai kulit. Menurut Yuliani (2010) struktur molekul kurkumin mempunyai gugus kromofor dan auksokrom yang dapat menyerap sinar pada panjang gelombang UV-B. Kurkumin juga diketahui memiliki fungsi sebagai senyawa antioksidan. Menurut Frank (2016), senyawa antioksidan dapat meningkatkan aktivitas fotoproteksi dari tabir surya. Sehingga dapat dikatakan bahwa *cream* ekstrak rimpang kunir mangga yang mengandung kurkumin dapat dijadikan sebagai tabir surya.

Rasio pemisahan

Uji rasio pemisahan dilakukan dengan tujuan untuk menggambarkan kondisi *cream* pada penyimpanan dalam jangka waktu yang lama. Uji ini dilakukan dengan pengamatan pemisahan fase pada suhu kamar mulai dari

minggu ke-0 sampai minggu ke-4. Hasil pengamatan hingga minggu ke-4 pada suhu kamar tidak terjadi pemisahan, sehingga dapat dikatakan bahwa basis dan *cream* yang dibuat stabil pada suhu kamar.

Uji dilanjutkan dengan uji stabilitas dipercepat menggunakan metode sentrifugasi. Metode sentrifugasi dapat digunakan untuk uji stabilitas dipercepat karena terkait dengan gravitasi. Menurut hukum Stokes, pemisahan dipengaruhi oleh gravitasi dan peningkatan gravitasi akan membuat pemisahan sediaan menjadi lebih cepat, Sentrifugasi dilakukan dengan kecepatan putar sebesar 3750 rpm selama 5 jam. Metode sentrifugasi tersebut berguna untuk memprediksikan waktu simpan sediaan. Berdasarkan konversi, kecepatan putar sentrifugasi sebesar 3750 rpm selama 5 jam setara dengan efek gravitasi untuk kira-kira satu tahun penyimpanan.

Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak temu mangga 10% menyebabkan penurunan nilai rasio pemisahan (F). nilai rasio F yang baik adalah mendekati 0,993 atau mendekati 1. Sediaan yang dibuat tersebut menunjukkan bahwa, bila sediaan disimpan semakin lama akan semakin tidak stabil atau sediaan *cream* 10% yang dibuat diprediksi kurang stabil apabila disimpan selama 1 tahun.

Hasil sediaan *cream* yang dibuat menunjukkan antara prediksi dan percobaan sesuai harapan *software* yaitu berbeda tidak signifikan.

Selama penyimpanan sediaan *cream* menunjukkan hasil yang stabil. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa *cream*

Tabel IV. Hasil uji sifat fisik selama penyimpanan satu bulan

Respon	Minggu ke 0	Minggu ke 1	Minggu ke 2	Minggu ke 3	Minggu ke 4
Viskositas	163,375±7,64	163,148±6,65	162,175±7,64	161,975±7,64	161,388±7,64
Daya sebar	22,11±2,61	22,01±3,46	21,94±2,06	21,87±2,15	21,71±2,46
Daya lekat	4,12±0,06	4,32±0,12	4,46±0,17	4,48±0,27	4,49±0,24
pH	6,123±0,087	6,121±0,048	6,218±0,067	6,220±0,091	6,282±0,096

ekstrak temu mangga tidak mengalami perubahan sifat fisik.

Uji volume pemisahan dipercepat

Cycling test dilakukan secara kualitatif untuk melihat pemisahan dari *cream o/w* saat penyimpanan di kondisi ekstrem. Pengujian dilakukan selama 3 siklus dengan tiap siklus disimpan pada suhu 8°C dan 40°C. Penyimpanan pada suhu 8°C dimaksudkan untuk proses pendinginan dimana *cream* cenderung untuk mengental karena partikel-partikel cenderung bergabung membentuk ikatan partikel lebih rapat. Setelah didinginkan, kemudian *cream* disimpan pada suhu 40°C untuk mengembalikan konsistensi ke bentuk semula (Zulkarnain, 2013). Hasil pengamatan menunjukkan bahwa tidak terjadi pemisahan pada *cream* setelah disimpan selama enam siklus.

KESIMPULAN

Formula optimum yang diperoleh memiliki komposisi bahan karbopol sebesar 0,67 dan gliseril monostearate sebesar 3,33. Formula *cream* ekstrak temu mangga dengan kadar 10% memberikan nilai SPF sebesar 15,16. Sediaan *cream* memiliki sifat fisik yaitu viskositas, daya lekat, daya sebar dan pH yang baik, stabil selama penyimpanan

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih yang sebesar besarnya kepada Fakultas Farmasi UGM yang telah memberi fasilitas dan *Graduate School of Science of Health and Nutrition KWU Kobe Japan* yang telah memberikan dana kepada kami untuk dapat melakukan riset Kobe Women's University Kobe Jepang.

DAFTAR PUSTAKA

Bolton, S., 2010, *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications*, Fifth Edition, 439-443, Informa Healthcare Inc, New York.

- Balakrishnan K.P. & Narayanaswamy N, 2011, Botanicals as Sunscreens: Their Role in The Prevention of Photoaging and Skin Cancer, *International Journal of Research in Cosmetic Science*, **1**(1), 1-12.
- Daud, N. S., Musdalupah, & Idayati, 2018, Optimasi Formula Cream Tabir Surya Ekstrak Kulit Buah Naga Super Merah (*Hylocereus costaricensis*) Menggunakan Metode Desain D-Optimal, *Jurnal Sains Farmasi Dan Klinis*, **5**(2), 72-77.
- Elmarzugi, N.A. Keleb, E. I. Mohamed, A.T. Issa, Y.S. Hamza, A.M. Layla, A.A. Salama, M. Bentaleb, A.M., 2013, The Relation between Sunscreen and Skin Pathochanges Mini Review, *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, **2**(7), 43-52.
- Frank, D., Thiele, J., Levin, J., 2016, *Antioxidant in Cosmeutical and Active Cosmetics*, 177-190, Taylor and Francis Group, New York.
- Geoffrey, Kiriiri, A.n. Mwangi, & S.m. Maru, 2019, Sunscreen Products: Rationale for Use, Formulation Development and Regulatory Considerations, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22 Oktober 2019.
- Hassan, I., Konchok D., Abdul S., Parvaiz A., 2013, Sunscreens and Antioxidants as Photo-Protective Measure: An Update, *Our Dermatol Online*, **4** (3), 369-374.
- Kumar, K., K., Sasikanth, K., Sabareesh, K., and Dorababu, N., 2011, Formulation and Evaluation of Diacerein Cream, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* Vol.4, Issue 2, ISSN - 0974-2441.
- 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, *Afr.J.Pharm. Pharmacol.*, vo. 5(25), 2715-2725.
- Mishra, A. K, A.Mishra, & P. Chattopadhyay, 2012, Assessment of *In vitro* Sun Protection of *Calendula officinalis* L.

- (Asteraceae) Essential Oil Formulation, *J. Young Pharm*, **4**, 17-21.
- Marchaban,dkk,2015, *Buku Petunjuk Praktikum: Teknologi Formulasi Sediaan Cair Semi Padat*, Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Rowe, RC., Sheskey, P.J., & Owen, S.C., 2012, *Handbook of Pharmaceutical Exipients*, Edisi VII, Pharmaceutical Press, London.
- Schalka, S. and Reis VM., 2011, Sun protection factor: meaning and Controversies, *An Bras Dermatol.*, **86** (3), 507-15.
- Sarathchandraprakash, N.K., Mahendra, C., Prashanth, S.J., Mantral, K., Babu, U.V., Gowda, V.S., 2013, Emulsions and Emulsifiers, *AJEC*, Volume 8 (1&2), 30-45.
- Suryanto, B., & Sri Hidayati Syarief,2013, Uji Aktivitas Tabir Surya Paduan Oktil P-Metoksi Sinamat (OPMS) Nanopartikel Emas Sebagai Bahan Kosmetik, *Journal of Chemistry*, **2** (3) 32-36.
- Usman, Y., 2018, Perbandingan Uji Stabilitas dan Aktivitas Cream Lidah Buaya (*Aloe vera L.*) pada Basis CMC Na, dan Karbopol, *Jurnal Ilmiah Kesehatan Diagnosis*, **12**(6), 621-625.
- Wisayastuti, Rizqi I.F., & Ade S., 2015, Pengujian Aktivitas Antioksidan dan Tabir Surya Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Super Merah (*Hylocereus costaricensis* (F.A.C Weber) Britton & Rose), *Scientia*, **5**(2) 70-75.
- Yumas, M., 2016, Formulasi Sediaan Krim Wajah Berbahaya Aktif Ekstra Metanol Biji Kakao Non Fermentasi (*Theobroma cacao L*) Kombinasi Madu Lebah, *Jurnal Industri Hasil Perkebunan*, **11**(2), 75-87.
- Yuliani, S.H., 2010, Optimasi Kombinasi Campuran Sorbitol, Gliserol, dan Propilenglikol Dalam Cream Sunscreen Ekstrak Etanolik Kunir Mangga, *Majalah Farmasi Indonesia*, **5** (2), 83-89.
- Zulkarnain, A. K., Susanti, M., dan Lathifa, A. N., 2013, Stabilitas Fisik Sediaan *Cream O/W dan W/O* Ekstrak Buah Mahkota Dewa Sebagai Tabir Surya dan Uji Iritasi Primer pada Kelinci, *Traditional Medicine Journal*, **18**(3), 143-144.