

UJI KARAKTERISTIK FISIK *NANOSTRUCTURED LIPID CARRIER* RESVERATROL DENGAN VARIASI SURFAKTAN PEG-7 GLYCERYL COCOATE DAN TWEEN 20

Dita Nurlita Rakhma*, Mariana Nur Hamidah, Yuyun Nailufa, Yuli Ainun Najih

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia.

*Penulis Korespondensi: dita.nurlita@hangtuah.ac.id

ABSTRAK

Resveratrol (RSV) merupakan suatu senyawa polifenol yang telah diketahui memiliki aktivitas antioksidan. Namun kelemahan RSV yang memiliki kelarutan rendah dan sensitif terhadap cahaya menjadi keterbatasan untuk dikembangkan sebagai produk topikal. Oleh karena itu diperlukan modifikasi sistem penghantaran seperti *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) untuk mengatasi hal tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh rasio surfaktan PEG-7 *Glyceryl Cocoate* (PEG-7 GC) dan Tween 20 terhadap karakteristik fisik sistem NLC RSV. Pada penelitian ini, sistem NLC RSV dibuat menggunakan Metode *High Shear Homogenization* (HSH) dengan surfaktan PEG-7 GC dan Tween 20 dalam tiga formula F1 (3:9), F2 (3:12), dan (3:15) kemudian dilakukan uji karakteristik fisik meliputi organoleptis, tipe emulsi, pH, viskositas, ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI), zeta potensial (ZP). Uji karakteristik fisik yang diperoleh menunjukkan seluruh formula memenuhi rentang pH kulit. Urutan viskositas terbesar yaitu F3 ($853,33 \pm 20,81$ nm) > F2 ($793,33 \pm 20,81$ nm) > F1 ($713,33 \pm 61,10$ nm). Ukuran partikel terbesar yaitu F3 ($308,55 \pm 11,66$) > F2 ($270,1 \pm 18,95$) > F1 ($216,05 \pm 8,98$), PDI F3 ($0,26 \pm 0,00$) > F2 ($0,25 \pm 0,03$) > F1 ($0,22 \pm 0,04$). Dari hasil tersebut diketahui bahwa rasio surfaktan berpengaruh terhadap karakteristik fisik NLC RSV.

Kata Kunci: RSV, *Nanostructured Lipid Carrier*, PEG-7 glyceryl cocoate, Tween 20.

ABSTRACT

Resveratrol (RSV) is a polyphenol compound that has been known to have antioxidant activity. However, the weakness of RSV, which has low solubility and is sensitive to light, is a limitation to be developed as a topical product. Therefore, modification of the delivery system, such as *Nanostructured Lipid Carrier* (NLCs), is needed to overcome this. This study aims to determine the effect of the ratio of PEG-7 *Glyceryl Cocoate* (GC) and Tween 20 surfactants on the physical characteristics of the RSV NLC system. In this study, the RSV NLC system was made using the *High Shear Homogenization* (HSH) Method with PEG-7 GC and Tween 20 surfactants in three formulas, F1 (3:9), F2 (3:12), and (3:15), and then the physical characteristics of the RSV NLC system were tested, including organoleptic, emulsion type, pH, viscosity, particle size, polydispersity index (PDI), zeta potential (ZP). The results of the physical characteristics test obtained showed that all formulas met the skin pH range. The highest viscosity sequence is (853.33 ± 20.81 nm) > F2 (793.33 ± 20.81 nm) > F1 (713.33 ± 61.10 nm). The largest particle size is F3 (308.55 ± 11.66) > F2 (270.1 ± 18.95) > F1 (216.05 ± 8.98), PDI F3 (0.26 ± 0.00) > F2 (0.25 ± 0.03) > F1 (0.22 ± 0.04). From these results it is known that the surfactant ratio affects the physical characteristics of NLC RSV.

Keywords: : RSV, *Nanostructured lipid carrier*, PEG-7 glyceryl cocoate, Tween 20.

PENDAHULUAN

Penuaan kulit (*skin aging*) adalah suatu proses biologis yang menginduksi perubahan fungsi fisiologis dan struktur pada kulit (Prakoewa *et al.*, 2022). Faktor intrinsik dan ekstrinsik merupakan dua faktor utama yang menyebabkan terjadinya penuaan kulit (Yusharyahya, 2021). Faktor intrinsik disebabkan oleh faktor genetik dan faktor hormon yang semakin bertambahnya usia semakin menurun dan terjadi pada semua individu. Faktor ekstrinsik disebabkan oleh paparan sinar ultraviolet (UV). Paparan sinar UV berkepanjangan juga berpotensi dalam menyebabkan kanker kulit. Menurut *World Health Organization* (WHO), setiap tahunnya lebih dari 65.000 orang meninggal akibat kanker kulit. Di wilayah Asia, tercatat sebanyak 25.033 kasus, dengan 1.716 kasus terjadi di Indonesia (Nafiah *et al.*, 2024).

Berbagai macam cara yang dapat dilakukan untuk mencegah dan mengatasi penuaan kulit akibat paparan UV yaitu dengan penggunaan tabir surya, terapi yang lebih agresif seperti injeksi filler, mikroderibrasi, dan penyuntikkan botox, serta penggunaan kosmetik yang berasal dari antioksidan (Sutanto, 2022). Penuaan kulit

berdampak nyata pada perubahan estetika kulit sehingga dapat mempengaruhi kepercayaan diri seseorang (Wiranti, 2024). Saat ini semakin berkembang penelitian tentang potensi anti-aging melalui mekanisme antioksidan.

Antioksidan memiliki peran yang sangat penting dalam melindungi tubuh dari radikal bebas. Antioksidan adalah suatu molekul yang dapat menghambat proses oksidasi dari molekul lain (Yunita, 2021). Salah satu senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan yang sangat tinggi yaitu RSV. RSV (3,5,4'-trihydroxystilbene) merupakan senyawa polifenol turunan stilbene yang dapat ditemukan pada tanaman dengan konsentrasi tinggi seperti kacang tanah, coklat hitam, buah berry, dan anggur merah (Mappamasing *et al.*, 2017). RSV menurunkan faktor transkripsi *activator protein 1* (AP1) dan faktor nuklear kappa beta (Nf-kB) yang berperan dalam patogenesis penuaan kulit. Dengan adanya penurunan AP1 dan NF-kB dapat mencegah terjadinya penuaan kulit (Farris *et al.*, 2013). Namun, RSV memiliki kelemahan yaitu kelarutan terhadap air sangat rendah dan sensitif terhadap cahaya (Samprasit *et al.*, 2024). Oleh karena itu, diperlukan

modifikasi sistem penghantaran untuk melindungi bahan aktif dari degradasi dan mampu meningkatkan kemampuan penetrasi ke dalam kulit.

Nanostructured Lipid Carrier (NLC) merupakan lipid nanopartikel generasi terbaru yang mengandung lipid padat dan lipid cair dalam suatu matriks inti yang distabilkan oleh surfaktan (Fathi *et al.*, 2024). Lipid nanopartikel generasi pertama dengan sistem pembawa berbasis koloid dan bahan pembentuk matriks yang terbuat dari lipid padat dikenal sebagai *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) (Tyagi *et al.*, 2024). NLC dikembangkan untuk mengatasi kelemahan SLN yaitu keterbatasan pada *loading capacity* dan terjadinya ekspulsi obat selama penyimpanan (Listiyana *et al.*, 2020). Komposisi formula NLC menjadi salah satu faktor yang dapat mempengaruhi karakteristik fisik, stabilitas hingga efektivitas.

Surfaktan memiliki peran yang sangat penting dalam menstabilkan sistem lipid nanopartikel dengan mencegah agregasi serta menentukan karakteristik lipid nanopartikel seperti ukuran partikel, zeta potensial, indeks polidispersitas hingga viskositas (Wu *et al.*, 2021). Namun pada formulasi lipid nanopartikel penggunaan surfaktan

tunggal saja tidak cukup untuk menurunkan tegangan antarmuka sehingga perlu adanya upaya menghasilkan sistem yang lebih stabil, salah satunya dengan menggunakan kombinasi dua jenis surfaktan (Nirmalayanti, 2021).

Golongan surfaktan polisorbit (Tween) telah diketahui secara luas penggunaannya sebagai sediaan topikal. Tween 20 merupakan surfaktan yang mempunyai nilai kelarutan lebih tinggi pada sistem NLC dibandingkan dengan Tween 80. Hal ini disebabkan karena Tween 20 merupakan surfaktan nonionik dengan nilai HLB 16,7 yang cenderung bersifat hidrofilik sehingga memiliki kemampuan yang baik dalam melarutkan dan menjaga stabilitas suatu sediaan (Tungadi *et al.*, 2021).

Surfaktan lainnya yang dapat digunakan dalam formulasi produk kosmetika adalah PEG 7 GC, suatu surfaktan nonionik yang aman digunakan hingga konsentrasi 100% dan memiliki nilai HLB 11 (Jang *et al.*, 2015). Riset tentang penggunaan PEG 7 GC sebagai surfaktan tunggal maupun kombinasi dalam sistem lipid nanopartikel belum banyak dilakukan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh rasio

surfaktan Tween 20 dan PEG 7 GC terhadap karakteristik fisik sistem NLC RSV. Hasil dari penelitian ini dapat memberikan informasi terkait pengembangan formula NLC Resveratrol dengan kombinasi surfaktan nonionik Tween 20 dan PEG 7 GC.

METODE PENELITIAN

Alat

Ultra Turax High Shear Homogenization, timbangan analitik, batang pengaduk, alat gelas, *hot plate*, viskosimeter *Brookfield*, pH meter, *Sonicators*, *Particle Size Analyzer* (PSA), dan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR).

Bahan

RSV, Setil palmitat, *Medium Chain Triglyceride* (MCT), PEG-7 GC, Tween 20, Propilenglikol, Etanol dan Aquadest.

Pembuatan NLC RSV

Komposisi dan konsentrasi formula NLC RSV yang akan dibuat dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula NLC RSV

Bahan	Konsentrasi Formula (%) (b/b)		
	F1	F2	F3
RSV	1	1	1
Setil	5	5	5
Palmitat			
MCT	5	5	5
PEG-7	3	3	3
Tween 20	9	12	15
Propilen	10	10	10
Glikol			
Aquadest	Ad 100		

Pembuatan sistem NLC RSV dilakukan dengan menggunakan metode *High Shear Homogenization*. Tahap awal yang dilakukan yaitu fase minyak yang terdiri atas lipid padat (setil palmitat) dan lipid cair (MCT) dilebur pada suhu 65°C. Pada waktu yang bersamaan fase air yang terdiri dari propilen glikol dan etanol dilakukan pengadukan dengan *magnetic stirrer* kecepatan 800 rpm dilebur pada suhu 65°C dalam wadah berbeda, lalu masukkan RSV sedikit demi sedikit, tween 20, PEG-7 dan aquadest. Kemudian campuran fase air ditambahkan pada campuran fase minyak lalu dilakukan pengadukan dengan *magnetic stirrer* kecepatan 800

rpm selama 3 menit kemudian dilanjutkan pengadukan dengan *Ultra Turax High Shear Homogenization* dengan laju pengadukan 24.000 rpm selama 5 menit dan dilakukan pengadukan dengan *Sonicators* amplitudo 70% selama 10 menit. Kemudian tahap pendinginan yang dilakukan diatas *hot plate* dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* kecepatan 500 rpm hingga mencapai suhu ruang (25°C). Tahap akhir yaitu uji karakteristik fisik sistem NLC RSV dan analisis data.

Uji Karakteristik Fisik NLC RSV

Organoleptis

Pengamatan organoleptis yang dilakukan meliputi warna, bau, dan bentuk pada sistem NLC.

Tipe Emulsi

Pemeriksaan tipe emulsi dilakukan dengan mencampur NLC dengan *methylene blue* kemudian aduk hingga homogen dan pengamatan dilakukan secara visual. Jika hasil pengamatan berwarna biru di dalam cawan yang terdapat NLC maka tipe emulsi O/W karena larutan *methylene blue* bersifat larut dalam air.

Pemeriksaan pH

Pengukuran pH sediaan dilakukan dengan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi menggunakan larutan dapar standart pH 7,00 dan larutan dapar pH 4,00. Sediaan sistem NLC dituang ke dalam *beaker glass* kemudian elektroda dimasukkan ke dalam sediaan lalu catat angka yang ditunjukkan dengan pH meter.

Viskositas

Pemeriksaan viskositas sediaan menggunakan viskosimeter *Brookfield*. Pemeriksaan dilakukan dengan memasang spindel dengan nomor spindel yang harus dioptimasi terlebih dahulu. Sediaan sistem NLC dimasukkan ke dalam gelas kemudian dipilih spindel yang sesuai, setelah jarum menunjukkan angka yang tetap maka pemeriksaan dianggap selesai.

Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

Pemeriksaan ukuran partikel menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Tahap pertama yaitu dilakukan pengenceran sediaan. Sampel ditimbang sebanyak 50 mg lalu ditambahkan aquadest sebanyak 50 ml kemudian dilakukan pengadukan *magnetic stirrer*

dengan laju pengadukan 500 rpm selama 10 menit. Setelah itu, sebanyak 2 mL larutan diambil lalu ditambahkan aquadest 8 mL kemudian dilakukan pengadukan selama 10 menit dengan kecepatan 100 rpm. Sampel yang telah diencerkan dimasukkan ke dalam kuvet kemudian kuvet dimasukkan ke dalam sampel holder. Alat dinyalakan dan pilih menu *particle size*. Data yang diamati adalah ukuran partikel dan polidispersitas indeks (PDI). Polidispersitas Indeks (PDI) menggambarkan variasi dalam sampel. Sediaan NLC dengan nilai PDI mendekati 0 menunjukkan sampel tersebut monodispersi.

Zeta Potensial

Pemeriksaan zeta potensial menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Sampel dimasukkan ke dalam kuvet zeta potensial kemudian kuvet dimasukkan ke dalam sample holder. Nilai zeta potensial (ZP) harus kurang dari -30mV atau lebih besar dari +30mV untuk sistem NLC menjadi stabil.

Analisa Data

Hasil penelitian yang bersifat kuantitatif dianalisa statistik *One Way ANOVA* dengan software SPSS 26,

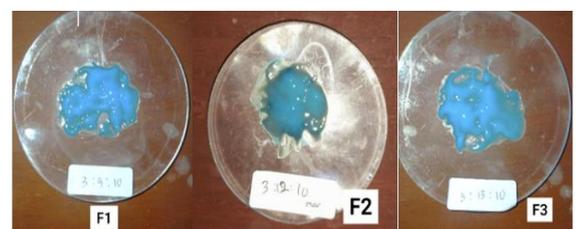
hasil dikatan berbeda signifikan apabila $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan organoleptis bertujuan untuk mengetahui penampilan fisik sediaan sistem NLC RSV dengan melihat secara visual mulai dari bentuk, warna, dan bau. Hasil pengamatan dari pemeriksaan organoleptis pada F1, F2, dan F3 memiliki penampilan fisik yang baik serta memiliki bentuk semisolid yang memiliki tekstur halus ketika diaplikasikan pada kulit, berwarna putih, dan tidak memiliki bau. Hasil pemeriksaan NLC dapat dilihat pada Gambar 1 dan Tabel 2.



Gambar 1. Hasil Pemeriksaan Organoleptis NLC RSV.



Gambar 2. Hasil Pemeriksaan Tipe Emulsi NLC RSV.

Pemeriksaan tipe emulsi pada sediaan sistem NLC RSV menunjukkan bahwa ketiga formula menghasilkan tipe emulsi minyak dalam air (O/W) seperti pada gambar 2. Hal ini karena penggunaan *methylene blue* memberikan warna yang merata pada semua formula. Emulsi tipe minyak dalam air (O/W) mempunyai kelebihan tidak lengket dan mudah dicuci dengan air (Murdiana *et al.*, 2022). Pengukuran pH bertujuan untuk mengetahui sediaan sistem NLC yang dibuat sesuai dengan persyaratan pH kulit sehingga mencegah terjadinya iritasi pada kulit, serta sebagai salah satu parameter mutu yang memastikan bahwa pH sediaan sesuai dengan pH stabilitas bahan aktif. Nilai pH yang telah diperoleh diolah menggunakan metode ANOVA *one way* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada masing-masing formula ditandai dengan nilai signifikansi $p > 0,05$. Menurut Zupancic *et al* (2015), RSV cenderung bersifat asam dan stabil hingga pH 6,8. Berdasarkan nilai rata-rata pH menunjukkan bahwa sediaan sistem NLC RSV memenuhi syarat pH kulit yaitu 4,5-6,5.

Pengukuran viskositas bertujuan untuk mengetahui konsistensi kekentalan

pada sediaan sistem NLC. Nilai viskositas masing-masing formula diolah menggunakan metode ANOVA *one way* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada masing-masing formula yaitu $p < 0,05$. Perbedaan ini disebabkan karena penggunaan konsentrasi surfaktan yang berbeda yaitu pada F1 (3:9), F2 (3:12), dan F3 (3:15). Menurut Rohmah *et al* (2019), semakin besar konsentrasi surfaktan maka semakin meningkat viskositas sistem. Hal ini terjadi karena penggunaan surfaktan yang berlebih ke dalam suatu sediaan maka surfaktan akan membentuk agregat berbentuk bulat yang dinamakan misel, akibatnya kemampuan surfaktan dalam menurunkan tegangan antarmuka lebih kecil dan saling berikatan sehingga viskositas sediaan menjadi meningkat (Jadhav *et al.*, 2015).

Tabel 2. Data Hasil Pengukuran Sistem NLC RSV

	F1	F2	F3
pH	6,33± 0,07	6,16± 0,18	6,12±0,32
Viskositas (cP)	713,33±61,10	793,33 ±20,81	853,33± 20,81
Ukuran Partikel (nm)	270,1± 18,95	286,05 ±8,98	308,55± 11,66
PDI	0,22± 0,04	0,25± 0,03	0,26±0,00
Zeta Potensial (mV)	-23,94± 3,20	-24,85± 1,20	-25,31± 0,21

Pemeriksaan ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial dilakukan menggunakan alat *particle size analyzer*. Hasil yang diperoleh ketiga formula sistem NLC RSV memenuhi syarat yaitu 10-1000 nm, namun tidak memenuhi persyaratan zeta potensial yaitu kurang dari -30 mV atau lebih dari +30 mV. Nilai ukuran partikel yang diolah menggunakan metode *One Way ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna pada masing-masing formula yaitu ($p < 0,05$). Perbedaan ini disebabkan karena adanya pembentukan misel. Penambahan surfaktan yang melebihi batas *Critical Micelle Concentration* (CMC), tidak mampu lagi menurunkan tegangan permukaan karena telah mencapai titik jenuh (Mabrouk *et al.*, 2022). Pada konsentrasi kecil surfaktan mampu menurunkan tegangan antarmuka. Adanya penambahan surfaktan berlebih akan mengalami agregasi dan membentuk struktur misel yang menyebabkan ukuran partikel lebih besar (Bratovcic *et al.*, 2018; Suhery *et al.*, 2018). Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian ini, berdasarkan nilai rata-rata ukuran partikel pada F2 yaitu $216,05 \pm 8,98$ nm lebih kecil dibandingkan F1 dengan nilai ukuran

partikel $270,1 \pm 18,95$ nm dan F3 $308,55 \pm 11,66$ nm. Dari hasil tersebut dapat dikatakan bahwa F2 (3:12) adalah formula yang optimal dalam menurunkan tegangan antar muka yang lebih baik sehingga menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil.

Pengukuran indeks polidispersitas (PDI) digunakan untuk menggambarkan tingkat keseragaman distribusi ukuran partikel. Nilai polidispersitas indeks yang telah diperoleh diolah secara statistik menggunakan metode ANOVA *one way*. Hasil menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada masing-masing formula yaitu ($p > 0,05$). Nilai rata-rata indeks polidispersitas berurutan pada F1 $0,22 \pm 0,04$; F2 $0,25 \pm 0,03$ dan F3 $0,26 \pm 0,00$. Formula NLC dengan nilai indeks polidispersitas mendekati $< 0,7$ bersifat homogen dan monodispersi, (Firmansyah *et al.*, 2022). Hal ini menunjukkan bahwa ketiga formula NLC RSV memenuhi persyaratan indeks polidispersitas yaitu mendekati 0 yang merupakan sistem monodispersi.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan rasio surfaktan PEG-7

GC dan Tween 20 memberikan pengaruh yang signifikan terhadap karakteristik fisik sistem NLC RSV yaitu viskositas, ukuran partikel, dan zeta potensial. Peningkatan konsentrasi surfaktan PEG-7 GC dan Tween 20 hingga rasio 3:15 menghasilkan viskositas dan ukuran partikel yang semakin besar.

DAFTAR PUSTAKA

- Bratovic, A., Nazdrajic, S., Odobasic, A., and Sestan, I. The influence of type of surfactant on physicochemical properties of liquid soap. *International Journal of Materials and Chemistry*, 2018, 8(2), 31-37.
- Fathi, F., Machado, T.O., de AC Kodel, H., Portugal, I., Ferreira, I.O., Zielinska, A. *et al.* Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for the delivery of bioactives sourced from plants: part I—composition and production methods. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2024, 21(10), 1479-1490.
- Firmansyah, F., Wulandari, W., Muhtadi, W.K., dan Nofriyanti, N. Optimasi Formula Nanoemulsi Antioksidan minyak nilam (*Pogostemon cablin* Benth.) dengan metode box behnken design. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 2022, 8(2), 294-306.
- Jang, H.J., Shin, C.Y., and Kim, K.B. Safety evaluation of polyethylene glycol (PEG) compounds for cosmetic use. *Toxicological Research*, 2015, 31, 105-136.
- Listiyana, A., Muti'ah, R., Suryadinata, A., dan Salsabilla, F.R. Pengembangan sistem nanostructured lipid carrier (NLC) daun *Chrysanthemum Cinerariifolium* (Trev.) Vis dengan variasi konsentrasi lipid. *Juournal of Islamic Medicine*, 2020, 4(2), 86-97.
- Mabrouk, M.M., Hamed, N.A. and Mansour, F.R. Physicochemical and electrochemical methods for determination of critical micelle concentrations of surfactants: A comprehensive review. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 2022, 153(2), 125-138.
- Mappamasing, F., Anwar, E., dan Mun'im, A. Formulasi, karakterisasi dan uji penetrasi *in vitro* resveratrol solid lipid nanopartikel dalam krim topikal. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 2017, 13(2), 137-144.
- Murdiana, H.E., Putri, M.K., Rosita, M.E., Kristariyanto, Y.A., dan Kurniawaty, A.Y. Optimasi formula sediaan krim beras (*Oryza sativa* L.) tipe m/a dengan variasi asam stearat, setil alkohol dan trietanolamin. *Jurnal Farmamedika*, 2022, 7(2), 55-63.
- Nafiah, S.R., Fitraneti, E., Rizal, Y., Primawati, I. dan Hamama, D.A. Pengaruh paparan sinar ultraviolet terhadap kesehatan kulit dan upaya pencegahannya: Tinjauan literatur. *Scientific Journal*, 2024, 3(3), 185-194.
- Nirmalayanti, N.L.P.K.V. Skrining berbagai jenis surfaktan dan

- kosurfaktan sebagai dasar pemilihan formulasi nanoemulsi. *Metta: Jurnal Ilmu Multidisiplin*, 2021, 1(3), 158-166.
- Patricia Farris, M., Jean Krutmann, M., Yuan-Hong Li, M., David McDaniel, M. and Krolj, Y. Resveratrol: A Unique Antioxidant Offering A Multi-Mechanistic Approach For Treating Aging skin. *Journal of Drugs in Dermatology*, 2013, 12(12), 1389-1394.
- Prakoewa, F.R.S., dan Sari, W.A. Penuaan kulit dan terapi yang aman bagi geriatri: Artikel review. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2022, 4(5), 557-568.
- Rohmah, M., Raharjo, S., Hidayat, C., dan Martien, R. Formulasi dan stabilitas nanostructured lipid carrier dari campuran fraksi stearin dan olein minyak kelapa sawit. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 2019, 8(1), 23-30.
- Samprasit, W., Suriyaamporn, P., Sriamornsak, P., Opanasopit, P., and Chamsai, B. Resveratrol-loaded lipid-based nanocarriers for topical delivery: Comparative physical properties and antioxidant activity. *OpenNano*, 2024, 19, 100211.
- Suhery, W.N., Febrina, M., dan Permatasari, I. Formulasi mikroemulsi dari kombinasi minyak kelapa murni (*virgin coconut oil*) dan minyak dedak padi (*rice bran oil*) sebagai penyubur rambut. *Traditional Medicine Journal*, 2018, 23(1), 40-46.
- Sun, R., Zhao, G., Ni, S., and Xia, Q. Lipid based nanocarriers with different lipid compositions for topical delivery of resveratrol: comparative analysis of characteristics and performance. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2014, 24(6), 591-600.
- Sutanto, E.B. Kombinasi microfocused ultrasound with visualization (MFU-V) dan botulinum toxin untuk mengatasi penuaan kulit. *Jurnal Pranata Biomedika*, 2022, 1(2), 110-117.
- Tungadi, R., Thomas, N.A., dan Van Gobel, W.G. Formulasi, karakterisasi, dan evaluasi drops liquid self nano-emulsifying drug delivery system (snedds) astaxanthin. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 2021, 1(3), 168-178.
- Tyagi, B., and Verma, M. Nano lipid carriers: A novel approach for nose to brain drug delivery. *Current Indian Science*, 2024, 2(1), E2210299X260333.
- Wu, K.W., Sweeney, C., Dudhipala, N., Lakhani, P., Chaurasiya, N.D., Tekwani, B.L., *et al.* Primaquine loaded solid lipid nanoparticles (SLN), nanostructured lipid carriers (NLC), and nanoemulsion (NE): Effect of lipid matrix and surfactant on drug entrapment, *in vitro* release, and *ex vivo* hemolysis. *AAPS Pharmscitech*, 2021, 22, 1-12.

- Yunita, E. Mekanisme kerja andrografolida dari sambiloto sebagai senyawa antioksidan. *Herb-Medicine Journal*, 2021, 4(1), 43-56.
- Wiranti, B. Urgensi aspek psikodermatologi dalam perawatan kulit: Memahami keterkaitan emosi dan kesehatan kulit. *Mutiara: Jurnal Ilmiah Multidisiplin Indonesia*, 2024, 2(1), 224-244.
- Yusharyahya, S.N. Mekanisme penuaan kulit sebagai dasar pencegahan dan pengobatan kulit menua: Mechanism of skin aging. *E-Journal Kedokteran Indonesia*, 2021, 150-150.
- Zupančič, Š., Lavrič, Z., and Kristl, J. Stability and solubility of trans-resveratrol are strongly influenced by pH and temperature. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2015, 93, 196-204.