

FORMULASI NANOEMULGEL EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia Mangostana L.*)

Hilda Damayanti¹, Saleh Wikarsa², Garnadi Jafar³

^{1,3} Universitas Bhakti Kencana Bandung

²Institut Teknologi Bandung

Email Korespondensi : hildadamay99@gmail.com

ABSTRAK

Sediaan kosmetik antioksidan berfungsi sebagai *antiaging* melalui kemampuannya untuk menghambat radikal bebas. Ekstrak kulit buah manggis memiliki aktifitas antioksidan yang sangat kuat. Untuk meningkatkan efektifitas dan kenyamanan penggunaan kulit manggis pada kulit dilakukan formulasi dalam sediaan kosmetik nanoemulgel. Tujuan penelitian ini adalah memformulasikan sediaan nanoemulgel kulit manggis dengan menggunakan bahan-bahan yang halal yang dinyatakan halal sesuai syariat islam. Bahan kosmetik yang digunakan tidak mengandung bahan bangkai, darah, babi dan atau hewan yang tidak sesuai dengan syariat islam. Nanoemulgel kulit manggis dibuat dengan cara memvariasikan konsentrasi Plantacare[®] 1200 UP sebagai kosurfaktan (5, 10, 15, 20 dan 25%) nanoemulsi kemudian diinkorporasikan ke dalam basis gel, setelah itu dilakukan evaluasi. Evaluasi meliputi pengujian aktifitas antioksidan, pengamatan organolpetik, pH, viskositas, uji stabilitas, ukuran partikel serta uji panelis. Aktivitas antioksidan dengan metode DPPH menunjukkan nilai IC₅₀ ekstrak kulit manggis yaitu 5,545 ppm yang menunjukkan bahwa memiliki aktifitas antioksidan yang sangat kuat. Nanoemulsi pada formula 3 dengan konsentrasi kosurfaktan 15% memberikan hasil terbaik dengan parameter dapat ditembus sinar laser dengan ukuran partikel 23,65 nm, hasil *Transmission Electron Microscopy* (TEM). Nanoemulgel dengan konsentrasi viscolam[®] MAC 10 tujuh persen menghasilkan formula yang stabil dengan parameter uji *freeze thaw* dan sentrifuga. Kelima formula menghasilkan sediaan kosmetik nanoemulgel yang stabil.

Kata kunci : Kulit Manggis, Nanoemulgel, Antioksidan

NANOEMULSION-GEL OF MANGOSTEEN PEEL EXTRACT (*Garcinia Mangostana* L.)

ABSTRACT

Antioxidant-containing cosmetic has antiaging therapy that can inhibit the free radical formation. Mangosteen peel extract has very strong antioxidant activity. To enhance the effect and comfortness of mangosteen peel extract use on the skin, it could be made into nanoemulgel. The article provides the information about method of preparation and evaluation of nanoemulsion-gel. The purpose of this study was to formulate a stable microemulgel of mangosteen peel extract using halal materials declared halal according to Islamic Shari'a. The materials used don't contain carrion, blood, pig and/ animals that don't conform to Islamic Shari'a. Microemulgel mangosteen peel extract was made by varying plantacare® 1200 UP concentration as cosurfactant (5, 10, 15, 20 and 25%) in the microemulsion and it was incorporated into the gel base. Evaluations were included the antioxidant activity test and organoleptic, pH, viscosity, stability, particle size analysis and panelist test. The antioxidant activity determined by DPPH method showed that IC₅₀ value of mangosteen peel extract was 5.54 ppm. The third microemulsion formula containing cosurfactant of 15% resulted in the best results in that the parameter of the product can be penetrated by ray laser was at particle size of 23.65 nm, was determined by transmission Electron Microscopy (TEM). Microemulgel containing Viscolam® MAC 10 of seven percent gave the stable formula proofed by freeze thaw and sentrifuga test. The five microemulgel formulations were stable.

Keywords : *Mangosteen Peel, Nanoemulgel, Antioxidant*

PENDAHULUAN

Penuaan kulit/ skin aging adalah perubahan dermatologi yang berkembang karena usia seseorang atau karena paparan radiasi ultraviolet (UVR). Penuaan kulit ditandai dengan kulit yang kering, kasar, berpigmen dan melipat/ kerut secara khusus pada wajah dan tangan (faktor ekstrinsik), adanya kerutan yang halus dan lembut, kulit yang kering dan pucat (faktor intrinsik). Dengan paparan sinar matahari, kulit akan mengabsorpsi radiasi UV menghasilkan generasi *Reactive oxygen Species* (ROS). Antioksidan bertindak sebagai anti *aging* (penuaan dini)

karena kemampuannya mempertahankan homeostatis pada ROS (Reactive Oxidative Species) di dalam sel (Jadoon dkk., 2015).

Menurut penelitian Palakawong dkk tahun 2011, ekstrak kulit manggis memiliki keunggulan bila digunakan dalam sediaan kosmetik karena efeknya dalam regenerasi jaringan, serta memiliki aktivitas antioksidan dan antibakteri. Berdasarkan hasil penelitian aktivitas antioksidan pada kulit manggis yang diperoleh dengan metode peredaman radikal bebas DPPH memiliki nilai IC₅₀ 5,94 µg/mL aktivitas

antioksidan yang sangat kuat memiliki nilai IC_{50} kurang dari 50 $\mu\text{g/mL}$.

Nanoemulgel diformulasi dari nanoemulsi yang diinkorporasi kedalam basis gel. Nano emulsi secara termodinamika stabil dan transparan namun penggunaan pada kulit tidak nyaman dan memiliki viskositas yang rendah sehingga ditambahkan gel untuk meningkatkan kekentalan dan kenyamanan (Khurana dkk.,2013)

Indonesia sebagai negara dengan jumlah penduduk muslim Indonesia yang terbesar di dunia yang mempengaruhi dalam pembelian kosmetik berlabel halal (Hardiati, 2016). Berdasarkan Undang-undang Republik Indonesia (UU RI No. 33 tahun 2014) produk halal adalah produk yang dinyatakan halal sesuai syariat islam. Bahan kosmetik yang digunakan tidak mengandung bahan yang berasal dari hewan yang diharamkan dalam pasal 18 bahan tersebut yaitu bangkai, darah dan babi dan atau hewan yang tidak sesuai dengan syariat islam.

Untuk meningkatkan efektifitas dan jaminan halal dapat dilakukan formulasi nanoemulgel ekstrak kulit manggis. Emulgel adalah emulsi, baik itu air dalam minyak ataupun minyak dalam air yang dibuat sediaan gel dengan mencampurkan *gelling agent* (Baibhav dkk, 2012). Nanoemugel dibuat dengan

cara nanoemulsi diinkorporasi ke dalam basis gel.

Berdasarkan latar belakang masalah diatas maka dirumuskan masalah sebagai berikut Bahan-bahan apa saja yang digunakan untuk mendapatkan sediaan kosmetik nanoemulgel yang halal dan Bagaimana cara preparasi dan evaluasi sediaan kosmetik nanoemulgel ekstrak kulit manggis. Tujuan penelitian ini adalah mendapatkan formulasi sediaan nanoemulgel yang stabil dari ekstrak kulit manggis yang memiliki aktivitas antioksidan

METODE PENELITIAN

MATERIAL

Ekstrak kulit manggis, etanol 96%, tween 80, plantacare[®] 1200 UP, minyak zaitun, viscolam[®] MAC 10, propilenglikol, gliserin, DMDM hydantoin dan aquadest

Rancangan Penelitian

Formula nanoemulsi dibuat dengan mencampurkan Tween 80 dan Minyak zaitun kemudian ditambahkan larutan plantacare[®] 1200 UP selanjutnya ditambahkan fase air setelah itu diaduk dengan menggunakan *magneticheater stirrer* pada kecepatan 500 rpm selama 5 menit. Ekstrak kulit manggis kemudian ditambahkan terakhir pada campuran tersebut.

Tabel 1 Formulasi Nanoemulsi Ekstrak kulit manggis

Plantacare [®] 1200 UP	5	10	15	20	25
Minyak Zaitun	3	3	3	3	3
DMDM Hydantoin	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Aquadest add	100	100	100	100	100

Pengamatan Morfologi

Morfologi nanoemulsi kulit manggis dianalisis menggunakan *transmission electron microscopy* (TEM). 10 μ L nanoemulsi diteteskan di atas spesimen. Alat grid 400 mesh diletakkan di atas spesimen yang sudah terdapat tetesan nanoemulsi dan dibiarkan selama 1 menit. Sisa tetesan nanoemulsi pada grid dibersihkan menggunakan kertas saring kemudian diteteskan 10 μ L urasil asetat di atas grid dan sisa tetesan dibersihkan kembali menggunakan kertas saring. Grid dibiarkan selama 30 menit hingga kering dan dimasukkan ke alat TEM untuk diambil gambarnya

Pembuatan nanoemulgel ekstrak kulit manggis

Kelima nanoemulsi ekstrak kulit manggis yang terbentuk diinkorporasikan ke dalam gel viscolam[®]MAC 10 dengan menggunakan ultra turax selama 10 menit hingga terbentuk nanoemulgel yang homogen.

Pengamatan Organoleptik

Pengamatan organoleptik dilakukan dengan mengamati perubahan konsistensi warna, bau nanoemulgel ekstrak kulit manggis dengan berbagai konsentrasi.

Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter, dimana bagian katoda pada pH meter dicelupkan ke dalam nanoemulgel, dan selanjutnya dilihat nilai pH yang terukur

pada layar hingga diperoleh angka yang stabil. Pengamatan dilakukan pada sediaan yang baru dibuat dan telah mengalami penyimpanan.

Pengukuran Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan dengan menggunakan viskotester, dengan cara memasukan spindel yang sesuai (spindel 64) ke dalam wadah yang berisi nanoemulgel hingga tanda batas. Klep pengamanan dilepaskan dan rotor dinyalakan sampai diperoleh angka viskositas.

Pengujian Sentrifugasi

Nanoemulgel ditimbang sebanyak 1 gram dan dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi. Kemudian nanoemulgel disentrifugasi pada suhu ruangan dengan kecepatan 3800 rpm selama 5 jam.

Pengujian Freez Thaw

Uji “freeze thaw” dilakukan dengan menganalisa formula yang disimpan pada suhu rendah (4°C) selama 48 jam lalu dikeluarkan dan ditempatkan pada suhu tinggi (40°C) selama 48 jam. Perlakuan ini adalah satu siklus. Percobaan di ulang selama 6 siklus. Kondisi fisik sediaan di bandingkan selama percobaan dengan sediaan sebelumnya untuk menganalisa terjadinya kristalisasi atau tidak

Pengujian Kualitatif Aktivitas Antioksidan dengan Kromatografi Lapis tipis

Ekstrak dan sediaan nanoemulgel kulit buah manggis diuji

sifat antioksidan yang terlebih dahulu dilakukan pemisahan secara Kromatografi Lapis Tipis dengan fase diam silika gel dan fase gerak n-heksan: etil asetat (7:3) dan butanol: asam asetat : air (4:1:5). Hasil elusi kemudian dikeringkan dan disemprot dengan penampak bercak DPPH.

Pengujian Kuantitatif Aktivitas Antioksidan dengan spektrofotometer UV-Vis

Larutan uji ekstrak kulit manggis dibuat konsentrasi 20 microgram/mL dalam pelarut metanol. Pengujian dilakukan dengan cara penambahan 3 mL larutan sampel dengan kadar tertentu dengan 2 mL larutan DPPH microgram/mL. Campuran selanjutnya dihomogenkan dan diukur serapannya setelah 30 menit pada spektrofotometer dengan panjang gelombang 516 nm. Sebagai pembanding digunakan vitamin C

Besarnya presentase pengikatan radikal bebas dihitung dengan rumus:

$$(\% \text{ inhibisi}) = \frac{A_{\text{kontrol}} - A_{\text{sampel}}}{A_{\text{kontrol}}}$$

Ket :

A_{kontrol} : Absorbansi DPPH

A_{sampel} : Absorbansi DPPH setelah penambahan sampel

HASIL DAN PEMBAHASAN

Untuk mendapatkan formulasi nanoemulsi yang stabil terlebih dahulu dilakukan percobaan pendahuluan. Tahap ini dilakukan dengan cara mencampurkan fasa air, fasa minyak, surfaktan dan kosurfaktan serta melakukan variasi parameter proses.

Hasil percobaan pendahuluan didapat kondisi optimum untuk membuat nanoemulsi yaitu dengan kecepatan *stirrer* 500 rpm selama 5 menit. Pembuatan nanoemulsi terlebih dahulu dilakukan orientasi konsentrasi surfaktan. Hasil menunjukkan bahwa pada konsentrasi 25 dan 30 % belum memberikan nanoemulsi yang stabil, tetapi pada konsentrasi 35% sudah

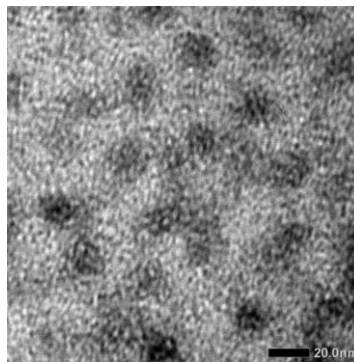
dapat menghasilkan nanoemulsi yang stabil.

Pengamatan Ukuran Partikel

Tranmission electron microscopy (TEM) digunakan untuk menguji morfologi nanopartikel dan konfirmasi ukuran partikel yang dihasilkan dari pengukuran distribusi ukuran partikel. Formula 3 merupakan formula yang mampu dilewati sinar laser terbaik yang selanjutnya diuji ukuran partikel. Hasil *tranmission electron microscopy* (TEM) ukuran globul nanoemulsi ekstrak kulit manggis pada formula 3 yaitu 23,65 nm (Gambar 1). Ukuran partikel atau droplet menjadi karakteristik kimia yang penting pada nano emulsi.

keuntungannya yaitu dapat meningkatkan kelarutan, meningkatkan pelepasan obat dan dapat meningkatkan bioavailabilitas (Mahdi dkk., 2011). Semakin kecil ukuran partikel dapat meningkatkan luas area yang dapat meningkatkan penetrasi kulit (Harwansh dkk., 2015). ukuran partikel yang kecil dapat mencegah pemisahan dan flokulasi (woostek dkk.m 2008).

Nano emulgel merupakan sistem penghantaran yang dapat meningkatkan aktifitas antioksidan yang berkhasiat sebagai antiaging. Nanocarrier seperti nano emulgel yang memiliki ukuran partikel atau droplet <500 nm diaplikasikan pada permukaan kulit untuk memberikan efek lokal pada kulit, dermal ataupun transdermal (Montenegro, 2014).



Gambar 1: Hasil pengukuran ukuran partikel dengan *transmission electron microscopy* (TEM) perbesaran 150.000 x

Nanoemulgel ekstrak kulit manggis diformulasikan dengan mengiinkorporasi kelima nanoemulsi kedalam basis gel, hasil optimasi basis gel sebelumnya yaitu viscolam[®] MAC 10 5% tidak dapat membentuk nanoemulgel sehingga konsentrasi

viscolam[®] MAC 10 ditingkatkan, sehingga pada konsentrasi 7% nanoemulgel terbentuk. Kemudian dilakukan uji evaluasi meliputi uji organoleptis, pH, viskositas, *freeze thaw*, sentrifuga dan uji aktifitas antioksidan secara kualitatif

Tabel 2 Pengukuran pH Nanoemulgel ekstrak kulit manggis

Nano-Emulgel	Pengukuran pH Hari ke-					
	1	3	7	14	21	28
F1	6,99	6,71	6,99	6,93	6,88	6,72
F2	7,12	6,98	6,95	6,96	6,73	6,72
F3	6,99	6,97	6,95	6,93	6,80	6,74
F4	7,01	6,83	6,84	6,83	6,69	6,63
F5	6,87	6,94	6,85	6,84	6,69	6,63

Tabel 3 Pengukuran Viskositas Nanoemulgel ekstrak kulit manggis

Nano Emulgel	Pengukuran Viskosita Hari ke- (CPs)					
	1	3	7	14	21	28
F1	68500	69000	70000	70500	73000	79000
F2	67000	67500	68000	68500	69000	71000
F3	54000	54500	54750	55000	56500	60000
F4	36000	37000	39000	44500	48000	50000
F5	34500	35000	35500	36000	37000	39000

Evaluasi Nanoemulgel**Pengamatan Organoleptik**

Nanoemulgel berwarna coklat, kental, homogen. Hasil pengamatan nanoemulgel tidak menunjukkan perubahan warna dan bau selama 28 hari penyimpanan.

Pengukuran pH

Nanoemulgel diukur pada hari ke-1, 3, 7, 14, 21 dan 28. Pengukuran dilakukan pada nanoemulgel yang disimpan pada suhu kamar ($\pm 28^\circ\text{C}$). Nilai pH menunjukkan tidak menunjukkan perubahan pH yang signifikan selama penyimpanan 28 hari. Formula terbaik yaitu formula 3 ditunjukkan dengan standar deviasi terkecil (Tabel 2).

Pengukuran Viskositas

Sediaan nanoemulgel diukur viskositasnya dengan menggunakan viskometer brookfield dengan spindel no 64 pada suhu kamar. Pada pengujian viskositas dari variasi konsentrasi kosurfaktan plantacare[®] 1200 UP, semakin tinggi konsentrasi plantacare[®]

maka semakin menurun viskositasnya (Tabel 3).

Pengujian Freeze Thaw

Pengujian *freez thaw* dilakukan untuk mengetahui kestabilan selama 6 siklus dengan penyimpanan suhu yang berbeda. Uji ini dilakukan dengan menyimpan mikro emulgel pada suhu dingin (4°C) selama 48 jam dan pada suhu panas (44°C) selama 48 jam percobaan itu diulang selama 6 siklus. Setelah 6 siklus, nanoemulgel tetap stabil tidak mengalami pemisahan fase .

Pengujian Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Manggis

Radikal Bebas dapat menyebabkan kerusakan dan penurunan relatif antioksidan enzimatik dan nonenzimatik yang merupakan sistem pertahanan kulit dan akhirnya dapat menyebabkan berbagai gangguan seperti kanker kulit, menekan sistem kekebalan tubuh termasuk penuaan kulit dini (Chen dkk., 2012). Terapi antioksidan merupakan pengobatan untuk mencegah atau mengurangi efek

buruk oksidan. Manfaat antioksidan telah di uji sistem in vitro maupun in vivo. Sebagian besar antioksidan, bila diterapkan secara langsung dan pada konsentrasi yang relatif tinggi terhadap sistem seluler secara in vitro efektif memberikan perlindungan melawan oksidan (Suntres, 2011).

Aplikasi antoksidan secara topikal dapat melawan stres oksidatif dan melindungi kulit dari fotoaging. Pendekatan yang paling umum untuk mengamati aktivitas antioksidan yaitu dengan pengujian secara in vitro. Sampel dicampur dengan radikal yang stabil kemudian

laju degradasi radikal diukur misalkan dengan spektrofotometri. (Zillich et al, 2015).

Uji Kualitatif

Uji kualitatif dilakukan untuk mengetahui apakah ekstrak dan sediaan mikroemulgel kulit buah manggis memiliki sifat antioksidan. Hasil pada plat KLT menunjukkan adanya warna kuning hasil penotolan sampel yang disemprot dengan penampak bercak DPPH. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sampel ekstrak dan sediaan mikroemulgel ekstrak kulit manggis mengandung antioksidan (Gambar 2).



(a) (b)

Gambar2 : Hasil kromatografi lapis tipis fase diam silica gel GF₂₅₄

(a) Ekstrak kulit manggis, fase gerak N-heksan : Etil Asetat (7:3)

(b) Sediaan mikroemulgel ekstrak kulit manggis, fase gerak Butanol – Acid Acetat - Water (4:1:5)

Uji Kuantitatif DPPH

Berdasarkan hasil analisis aktivitas penangkal radikal bebas DPPH ekstrak kulit manggis memiliki nilai % inhibisi terendah yaitu 38,939% sehingga di dapat nilai IC₅₀ yaitu 5,545 microgram/mL sedangkan pembanding yaitu vitamin C memiliki

didapat nilai IC₅₀ yaitu 5,526 microgram/mL, keduanya memiliki aktifitas antioksidan yang sangat kuat menunjukkan nilai IC₅₀<50 microgram/mL. Nilai IC₅₀ dihitung dengan menggunakan rumus persamaan regresi linear $y = ax \pm b$ (Gambar 3).

Sampel	VitaminC					Persamaan
Konsentrasi (microgram/mL)	2	3	4	5	6	$Y = 8,47 x + 3,1963$ $r^2 = 0,997$
% inhibisi	21,16	27,21	37,53	44,96	54,28	$IC_{50} =$ 5,526 microgram/mL
Sampel	Ekstrak Kulit Manggis					Persamaan
Konsentrasi (microgram/mL)	1	2	4	8	16	$Y = 2,509 x + 36,088$ $r^2 = 0,999$
% inhibisi	38,939	40,880	46,054	56,015	76,326	$IC_{50} =$ 5,545 microgram/mL

Kulit manggis merupakan antioksidan yang potensial. Kulit manggis kaya akan derivat a-mangostin dan xanton (yu dkk., 2007). Kulit manggis memiliki IC_{50} yang hampir setara dengan pembandingnya yaitu Vitamin C sehingga pada sediaan Nano emulgel konsentrasi ekstrak kulit manggis yang digunakan yaitu sebesar 5% yang berdasarkan hasil penelitian Humbert dkk. tahun 2003 Vitamin C yang digunakan pada sediaan topikal untuk terapi photoaging adalah 5% dan penelitian yang dilakukan oleh Raschke, T. dkk. tahun 2004 konsentrasi 3% asam askorbat dalam kosmetik dapat melawan stress oksidatif.

Topikal antioksidan memiliki banyak manfaat namun tidak dapat bertahan lama di kulit sehingga tidak bisa melindungi kulit dari paparan sinar matahari secara maksimal sehingga harus digunakan berulang kali (N.R. Prasad dkk., 2007). Nano emulsi gel merupakan sediaan *sustained release* yang dapat melawan paparan Sinar

UVA. Nano emulsi gel merupakan suatu sediaan yang stabil, aman dan efektif untuk aplikasi topikal melawan paparan sinar UV (Harwansh dkk., 2015).

SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pengujian aktivitas antioksidan dilakukan dengan metode DPPH (*Diphenylhydrazylpicryl*) menunjukkan nilai IC_{50} Ekstrak kulit manggis menunjukkan aktifitas antioksidan yang sangat kuat yaitu 5,545 microgram/mL dan pembandingnya Vitamin C yaitu 5,526 microgram/mL. Hasil *Transmission Electron Microscopy* (TEM) ukuran globul nanoemulsi kulit manggis pada formula 3 yaitu 23,65 nm. Berdasarkan data yang diperoleh maka dapat disimpulkan bahwa formulasi nanoemulgel ekstrak kulit manggis (ekstrak kulit manggis 3%, tween 80 35%, plantacare[®] 1200 UP 5, 10, 15, 20 dan 25%, minyak zaitun 3%, DMDM Hydantoin 0,6%, viscolam[®] MAC 10 7%, propilen glikol 15%, gliserin 5%,

trietanolamin 1%, Aquadest) relatif stabil dengan parameter uji kestabilan meliputi uji *freeze thaw* dan sentrifuga serta uji pada suhu ruang selama penyimpanan 28 hari dengan parameter pH dan viskositas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini, peneliti ingin mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu terwujudnya penelitian ini :

1. Sekolah Tinggi Farmasi Bandung
2. Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung

DAFTAR PUSTAKA

- Baibhav, Joshi, S.Gurpreet, Rana A.C. dan S.Seema. (2012). *Development And Characterization Of Clarithromycin Emulgel For Topical Delivery. International Journal of Drug Development & Research: 4(3) :310-323*
- Chen L, Hu JY, Wang SQ. (2012). The Role Antioxidant in Photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol.*; 43: 112-7.
- Hardiati Endah, Nur. (2016). Perilaku Pembelian kosmetik berlabel halal oleh konsumen Indonesia. *Jurnal Ekonomi dan Pembangunan 12(1) : 25 – 39*
- Harwansh, R. K., Mukherjee, P. K., Bahadur, S., & Biswas, R. (2015). Enhanced permeability of ferulic acid loaded nanoemulsion based gel through skin against UVA mediated oxidative stress. *Life Sciences, 141, 202–211. doi:10.1016/j.lfs.2015.10.001*
- Humbert, P. G., Haftek, M., Creidi, P., Lapiere, C., Nusgens, B., Richard, A., ... Zahouani, H. (2003). *Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. Experimental Dermatology, 12(3), 237–244.*
- Jadoon dkk., (2015). Anti-Aging Potential of Phytoextract Loaded-Pharmaceutical Creams for Human Skin Cell Longevity *Review Article. Hindawi Publishing Corporation idative Medicine and Cellular Longevity*
- Mahdi, E. S., Sakeena, M. H. F., Abdulkarim, M., Sattar, M., Noor, A. M., & Abdullah, G. (2011). Formulation and in vitro release evaluation of newly synthesized palm kernel oil esters-based nanoemulsion delivery system for 30% ethanolic dried extract derived from local *Phyllanthus urinaria* for skin antiaging. *International Journal of Nanomedicine, 2499.*
- Montenegro, L. (2014). Nanocarriers for skin delivery of cosmetic antioxidants. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research, 2(4), 73-92.*
- N.R. Prasad, S. Ramachandran, K.V. Pugalendi, V.P. Menon. (2007)

- Ferulic acid inhibits UV-B induced oxidative stress in human lymphocytes, *Nutr. Res.* 27, 559-564
- Palakawong, C., Sophanodora, P., Pisuchpen, S. dan Phongpaichit, S. (2010). *Antioxidant and antimicrobial activities of crude extracts from mangosteen (Garcinia mangostana L.) parts and some essential oils.* *International Food Research Journal* 17: 583-589
- Raschke, T., Koop, U., Düsing, H.-J., Filbry, A., Sauermann, K., Jaspers, S., ... Wittern, K.-P. (2004). Topical Activity of Ascorbic Acid: From in vitro Optimization to in vivo Efficacy. *Skin Pharmacology and Physiology*, 17(4), 200–206.
- S. Khurana, N.K. Jain, P.M.S. Bedi. (2013). Nanoemulsion based gel for transdermal delivery of meloxicam: Physico-chemical, mechanistic investigation. *Life Sciences* 92 : 383–392
- Suntres, Z. E. (2011). Liposomal antioxidants for protection against oxidant-induced damage. *Journal of toxicology*, 2011.
- Undang undang Republik Indonesia (UU RI) No.33 tahun 2014 tentang jaminaN produk halal
- Winarsi, Hery. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Yogyakarta: Kanisius
- Wooster TJ, Golding M, Sanguansri P. (2008). Impact of oil type on nanoemulsion formation and Ostwald ripening stability. *Langmuir.*;24(22):12758–12765.
- Yu, L., Zhao, M., Yang, B., Zhao, Q., Jiang, Y., (2007). Phenolics from hull of *Garcinia mangostana* fruit and their antioxidant activities. *Food Chemistry* 104 (1), 176–181.
- Zillich, O. V., Schweiggert- Weisz, U., Eisner, P., & Kerscher, M. (2015). Polyphenols as active ingredients for cosmetic products. *International journal of cosmetic science*, 37(5), 455-464