

Tinjauan Pustaka Bentuk Sediaan Tabir Surya Bahan Alam, Keamanan dan Efektivitas Tabir Surya

Putriana Rachmawati^{1*}, Reynelda Juliani Sagala¹, Pretty F. A. Kambira¹

Artikel Review

Abstract: The Indonesian government recommended sunbathing for 15 to 30 minutes in the morning to deal with the Covid-19 pandemic. Exposure to sunlight will activate the formation of vitamin D, which the body needs for defense against Covid-19 infection. However, excessive sun exposure will cause skin problems, including psoriasis, sarcoidosis, sunburn to skin cancer. One of the protections against sun exposure is the use of sunscreen. Sunscreen protects the skin from UV exposure by two mechanisms, namely, absorbing UV rays or reflecting UV rays. Currently, many sunscreens are developed with active substances derived from nature in various dosage forms. Sunscreen protection is stated using a photoprotector claim in the form of an SPF value or other supporting claims. This SPF value can be claimed using *in vivo* test, which previously could be predicted by *on paper* and *in vitro* approaches. Sunscreen safety is carried out by ensuring that the raw materials used comply with the requirements and penetration tests.

Keywords: sunscreen, dosage form, natural ingredients, SPF value claim, penetration test

Abstrak: Salah satu anjuran pemerintah Indonesia untuk menghadapi kondisi pandemik Covid-19 adalah dengan berjemur dibawah sinar matahari selama 15 hingga 30 menit di pagi hari. Paparan sinar matahari akan mengaktifasi pembentukan vitamin D, yang diperlukan tubuh untuk pertahanan terhadap infeksi Covid-19. Namun paparan sinar matahari yang berlebih akan menyebabkan masalah kulit antara lain psoriasis, sarcoidosis, sunburn hingga kanker kulit. Salah satu perlindungan yang dapat dilakukan terhadap paparan sinar matahari adalah penggunaan tabir surya. Tabir surya melindungi kulit dari paparan UV dengan dua mekanisme yaitu menyerap sinar UV atau memantulkan kembali sinar UV. Saat ini, banyak tabir surya dikembangkan dengan zat aktif berasal dari alam dengan berbagai bentuk bentuk sediaan. Perlindungan tabir surya dinyatakan menggunakan klaim fotoprotektor berupa nilai SPF maupun klaim lain yang mendukung. Nilai SPF ini dapat dilakukan secara *in vivo*, yang sebelumnya dapat di prediksi dengan pendekatan secara *on paper* dan *in vitro*. Keamanan tabir surya dilakukan dengan penjaminan bahwa bahan baku yang digunakan sesuai dengan persyaratan dan uji penetrasi.

Kata kunci: tabir surya, bentuk sediaan, bahan alam, klaim SPF, uji penetrasi

¹Program Studi Farmasi
Universitas Katolik
Indonesia Atma Jaya, Jakarta,
DKI Jakarta, Indonesia

Korespondensi:

Putriana Rachmawati
putriana.rachmawati@atmajaya
.ac.id

Pendahuluan

Pandemik melanda dunia pada tahun 2019 akibat merebaknya coronavirus (COVID-19). Ditengah kondisi pandemik, pemerintah Indonesia menghimbau warga untuk melakukan kegiatan berjemur selama 15-30 menit di pagi hari (1). Himbauan ini bertujuan untuk membantu proses aktivasi vitamin D karena tingginya kasus kematian pada COVID-19 berkaitan dengan adanya defisiensi vitamin D. Intensitas sinar UV (*Ultra violet*) di wilayah khatulistiwa menunjukkan keterkaitan antara insiden terjadinya COVID-19, tingkat keparahan, dan laju pemulihan terhadap penyakit ini (2,3)

Sinar matahari terdiri dari spektrum UV A, B dan C dengan rentang panjang gelombang masing-masing adalah 320-400 nm, 260-320 nm dan 200-260 nm(4). Sinar matahari memiliki beragam manfaat seperti membantu mencegah defisiensi vitamin D, kelainan psoriasis, sarcoidosis, mycosis fungoides, dan beragam penyakit kulit (5). Namun selain memberikan manfaat, sinar matahari dapat memberikan efek negatif seperti penuaan akibat sinar matahari bahkan hingga kanker kulit jika terjadi paparan secara berlebihan. Sinar matahari diketahui sebagai faktor resiko pada tiga jenis kanker kulit (6,7). Perlindungan terhadap paparan sinar matahari dapat dilakukan secara fisik, seperti pakaian, topi, payung dan kacamata, namun seringkali terdapat bagian tubuh yang tidak dapat terlindungi secara fisik, maka tabir surya dapat digunakan (8). Tabir surya melindungi kulit dari paparan UV dengan dua mekanisme yaitu menyerap sinar UV atau memantulkan kembali sinar UV (9). Tabir surya memiliki berbagai bentuk sediaan yang dapat disesuaikan dengan kebutuhan konsumen.

Perlindungan tabir surya ditujukan dengan klaim pada sediaan tersebut berupa nilai SPF (*Sun Protection Factor*) atau pun klaim lainnya yang mendukung fungsi tabir surya (10). Berdasarkan bahan aktifnya, tabir surya terdiri dari bahan organik dan anorganik. Berdasarkan asal bahan aktif

tersebut, terdapat bahan aktif dari bahan alam dan hasil sintesis. Bahan alam sebagai bahan aktif ini cukup banyak dikembangkan di Indonesia, dengan keragaman sumber daya yang berlimpah. Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk menghimpun beberapa tabir surya yang sudah pernah dikembangkan dengan zat aktif berasal dari bahan alam. Efektivitas kinerja suatu tabir surya dinyatakan salah satunya dalam nilai SPF. Hasil pengujian nilai SPF hanya dapat di klaim apabila dilakukan secara *in vivo*. Namun dalam prakteknya, beberapa pendekatan perlu dilakukan sebelum dilakukan uji *in vivo*, untuk meminimalkan resiko nilai SPF yang jauh dari target (11).

Dalam sediaan kosmetik, termasuk tabir surya, keamanan merupakan faktor yang harus dipenuhi. Keamanan ini dijaga dari mulai pemilihan bahan baku. Bahan baku yang diizinkan terdapat dalam tabir surya tertera pada parturan BPOM Nomor 23 Tahun 2019 (12). Selain itu, produksi tabir surya juga hanya dapat dilakukan oleh industri kosmetik golongan A dimana industri tersebut memiliki apoteker sebagai penanggung jawab, fasilitas produksi dan laboratorium yang sesuai dan sudah menerapkan CPKB (Cara Pembuatan Kosmetik yang Baik). Salah satu pengujian yang dilakukan untuk memastikan keamanan sediaan ditahap akhir produksi adalah uji penetrasi (13).

Mekanisme Kerja

Tabir surya adalah sediaan kosmetika yang digunakan untuk melindungi kulit manusia dari pengaruh yang tidak diinginkan dari sinar matahari dengan mekanisme perlindungan tertentu. Sediaan tabir surya dapat dibuat dalam berbagai bentuk sediaan yaitu krim, losion, dan salep (14). Pada sediaan yang diaplikasikan secara topikal, tabir surya dibagi menjadi dua mekanisme, yaitu tabir surya yang mampu memantulkan atau menghamburkan cahaya matahari (*reflecting/scattering*) dan tabir surya yang menyerap sinar matahari (*absorbing*) (15).

Memantulkan atau membelokkan cahaya matahari (Reflecting/scattering)

Kemampuan tabir surya untuk memblokir radiasi UV ditentukan oleh indeks refraktif, ukuran partikel dan keadaan terdispersi dalam basis seta tebal lapisan saat pengaplikasian di kulit. Semakin tinggi nilai refraktif indeks, maka semakin tinggi kemampuan tabir surya tersebut memantulkan radiasi UV.

Kelemahan dari tabir surya tipe ini adalah memberikan warna keputihan pada kulit penggunaannya atau bisa kita sebut opasifikasi (*whitecast*). Tabir surya ini sering dikenal sebagai tabir surya anorganik sehingga aman dipakai pada anak-anak karena stabil dengan potensi alergi yang rendah.

Contoh bahan aktif dari kategori ini adalah titanium dioksida (TiO_2), zink oksida (ZnO), kaolin, talk dan magnesium oksida (MgO). Titanium dioksida merupakan salah satu bahan aktif bersumber dari alam yang dapat ditambang dari batuan ilmenite, rutilite dan anatase(16). Kaolin, talk dan magnesium oksida juga merupakan bahan yang dapat diisolasi dari alam dimana termasuk dalam bahan alam berupa mineral (17-19). Selain itu, terdapat lignin yang memiliki sifat memblokir UV dan telah digunakan dalam konsentrasi 5-10% (20-22).

Menyerap cahaya matahari (absorbing)

Tabir surya jenis ini dapat menyerap radiasi UV pada panjang gelombang yang berbeda sehingga dapat diklasifikasikan dalam tiga kategori, yaitu tabir surya untuk UV B, UV A dan tabir surya spektrum luas menyerap panjang gelombang 290-400 nm (9). Secara umum tabir surya ini memiliki struktur cincin aromatik yang terhubung dengan gugus karbonil (23). Tabir surya ini sering disebut dengan tabir surya organik, cenderung diserap oleh kulit sehingga tidak dapat digunakan oleh bayi. Contoh bahan aktif tabir surya anti UV-A adalah benzofenon-3 (*Phalera macrocarpa*) (24) dan avobenzone. Sedangkan bahan aktif tabir surya anti UV-B adalah oktil metoksisinamat dan oktil salisilat.

Tabir surya dari alam yang bekerja dengan mekanisme ini adalah silymarin (*Silybum marianum*) karena memiliki sifat sebagai antioksidan(25). Selain itu, terdapat kelompok

marine antioxidant yang terkandung dalam alga (*Gracilariopsis longissimi* dan *Hydropuntia cornea*)(26). Tumbuhan lain yang memiliki zat aktif dengan mekanisme sebagai antioksidan dalam menghalau efek UV adalah tumbuhan dengan kandungan fenol, flavonoid dan tirosinase seperti *phaeranthus indicus* (SI) Linn (Asteraceae), *Elaeagnus*, *Moringa oleifera* dan *Helianthus annuus* (27-30).

Secara penggunaan sediaan, tabir surya dapat diaplikasikan secara topikal (bagian luar tubuh) dan secara sistemik dimana sediaan akan diminum oleh pasien (oral). Jenis tabir surya secara sistemik ini diserap oleh tubuh dan terakumulasi pada kulit agar terlindung dari sinar UV. Terdapat beberapa senyawa yang memberikan efek fotoproteksi secara sistemik seperti β -karoten, vitamin A, C, dan E), retinol, selenium, polifenol the hijau, PABA, antihistamin, aspirin, indomethasin, kotrikosteroid (31).

Bentuk Sediaan Tabir Surya Bahan Alam

Pemilihan bentuk sediaan tabir surya disesuaikan dengan jenis kulit dan aktifitas konsumen. Untuk kulit normal cenderung berminyak bentuk sediaan losion lebih cocok digunakan karena kekentalan yang rendah sehingga mudah merata pada kulit, sediaan krim sesuai untuk jenis kulit kering, dan gel cocok untuk kulit berminyak karena tidak mengandung komponen minyak. Bentuk sediaan lain yang lebih inovatif dan cocok digunakan oleh anak-anak adalah bentuk spray karena mudah digunakan. Namun kelemahan dari bentuk sediaan spray adalah membutuhkan lebih banyak ruang (untuk bobot yang sama) dibandingkan bentuk sediaan lain sehingga tidak praktis untuk dibawa. Selain itu terdapat bentuk sediaan stik yang dapat digunakan untuk area tubuh bagian tertentu (32).

Pengujian stabilitas fisik sediaan losion, gel dan krim dapat dilihat dari homogenitas fisik dari waktu ke waktu dimana tidak ada perubahan fisik seperti pemisahan fasa untuk sistem dua fasa seperti losion dan krim, dan sineresis pada gel. Pembuatan tabir surya sangat dipengaruhi oleh stabilisator (energi kimia), panas (energi panas) dan proses pencampuran untuk sediaan dua fasa (krim dan losion). Untuk sediaan gel yang merupakan sistem satu fasa, penggunaan panas

tidak diperlukan, namun pengadukan tetap diperlukan (33). Sebagai zat aktif, selain menggunakan agen tabir surya sintetis seperti yang telah dijelaskan diatas, tabir surya juga dapat menggunakan bahan alami, khususnya berasal dari tumbuhan seperti yang ada di **Tabel 1**.

Berdasarkan hasil pengujian *in vitro*, peningkatan konsentrasi ekstrak dalam sediaan tabir surya, mampu memberikan nilai SPF yang lebih tinggi. Agen tabir surya yang berasal dari tumbuhan ini lebih banyak bekerja dengan mekanisme menyerap UV atau digolongkan sebagai tabir surya organik (34). Penelitian nilai

SPF secara *in vivo* juga sudah dilakukan seperti pada formulasi ekstrak kulit bawang merah yang menunjukkan perlindungan pada *erythema* selama 24 jam. Untuk memberikan nilai SPF, perlu dibandingkan nilai nya dengan hasil *scoring erythema* pada kulit yang tidak terlindungi (35).

Klaim Fotoprotektor Tabir Surya

Tabir surya memiliki efek fotoprotektor karena melindungi kulit dari paparan sinar matahari. Paparan sinar matahari yang berkepanjangan dapat menyebabkan edema, *sunburn*, *photoaging*, *photoimmunosuppression* dan *photocarcinogenesis* (38).

Tabel 1 Bentuk Sediaan Tabir Surya

Bentuk Sediaan	Kandungan Aktif	Jenis Tabir Surya	Formula	Kesimpulan	Metode pengujian
Gel (24)	Mangiferin dari buah <i>Phaleria macrocarpa</i> (Mahkota Dewa)	Benzophenone (Organik dan natural)	Gelling agent: Carbopol 934 Pengawet: Propilparaben dan metilparaben Humektan: Propilenglikol Penyesuaian pH: TEA (Triethanolamine) Pelarut: Aquades	Peningkatan konsentrasi Mangiferin (1,25%; 2,5% dan 5%) meningkatkan nilai SPF dari 11,2; 38,6; dan 88,53 berdasarkan hasil	<i>In vitro</i>
Losion (36)	Kulit luar buah jengkol	Flavonoid yang mengandung gugus benzene aromatik terkonjugasi (Organik dan natural)	Pengemulsi: asam stearat, membentuk sabun dengan TEA menjadi TEA stearat Pelembut: Parafin cair Emolien: Setil Alkohol Pengawet: Metil Paraben dan Propil Paraben Humektan: Gliserin Pewangi: Oleum Rosae Pelarut: Aquades	Ekstrak metanol kulit luar buah jengkol 300 ppm sebanyak 0,3% dalam formulai losion memberikan nilai SPF 27,90	<i>In vitro</i>
Krim (37)	Buah Parijoto (<i>Madinilla speciosa</i> Blume)	Flavonoid, saponin (natural)	Fase air: Surfaktan: Tween 80 Ko-surfaktan: Gliserin Pengawet: metil paraben Pelarut: aquades Fase minyak: Surfaktan: Span 80 Ko-surfaktan: setil alkohol, asam stearate Pelarut: minyak mineral Pengawet: propil paraben	Krim tabir surya dengan ekstrak buah Parjoto memberikan nilai SPF 6,66	<i>In vitro</i>
Emulgel (35)	Kulit Bawang Merah (<i>Allium cepa</i> L.)	Flavonoid dan tanin (natural)	Gelling agent: Karbopol 940 Fase minyak : Minyak zaitun Pengemulsi: Tween 80: Span 80(3:2) Pengawet : Metil paraben dan propil paraben Antioksidan :BHT Humektan : Propilenglikol Penyesuaian pH: TEA Pelarut : Aquadest	Peningkatan konsentrasi Ekstrak etanol kulit bawang merah (0,05%; 0,1% dan 0,2% adalah) meningkatkan nilai SPF dari 9,59; 21,14 dan 35,85 berdasarkan hasil uji <i>in vitro</i> . Hasil <i>scoring erythema</i> adalah 0 setelah pemaparan 24 jam.	<i>In vivo</i>

Konsep *sun protection factor* (SPF) digunakan oleh FDA pada tahun 1978 dan merupakan metode yang digunakan secara universal untuk mengukur tingkat fotoprotektif dari tabir surya (38). Namun SPF hanya menggambarkan perlindungan terhadap sinar UVB dan tidak menggambarkan perlindungan terhadap sinar UVA. Hingga saat ini belum ada standard pengukuran fotoprotektor terhadap UVA yang diakui di seluruh dunia (39). Produsen tabir surya, L'Oreal mengembangkan suatu metode untuk mengukur fotoprotektif terhadap UVA yaitu metode *the persistent pigment darkening* (PPD) (40). Metode ini diukur berdasarkan kemampuan tabir surya melindungi terhadap PPD, yang merupakan hasil reaksi kimia dari melanin akibat terpapar radiasi UVA dalam waktu yang panjang. Metode PPD kemudian diklasifikasikan menjadi PA+, PA++, PA+++ dan PA++++ dan menjadi standar fotoprotektor di Japan secara resmi pada tahun 2013 (41) pada tahun dan banyak digunakan di negara asia.

Negara Australia dan Selandia Baru pada tahun 1993 mengesahkan standar fotoprotektor "*broad spectrum*" (42). Klaim ini hanya bisa digunakan pada produk yang memberikan batas transmisi absolut 10% dalam kisaran UV 320 hingga 360 nm. Produk *broad spectrum* tidak boleh memiliki SPF kurang dari 4.

Penentuan nilai SPF

Nilai SPF (*Sun Protection Factor*) didefinisikan sebagai energi yang dibutuhkan oleh paparan UV untuk menimbulkan efek terbakar karena sinar matahari (*sunburn*) pada kulit yang terlindungi dengan adanya tabir surya, dibandingkan terhadap kulit tanpa penggunaan pelindung. Nilai SPF juga dapat diartikan sebagai perbandingan numerik antara dosis eritemal minimal (MED, *minimal erythematous dose*) dari kulit yang dilindungi tabir surya dalam jumlah 2 mg/cm² dan dosis eritemal minimal kulit yang tidak dilindungi tabir surya. Hubungan matematis yang dapat diwakili oleh persamaan: $SPF = MED \text{ (kulit terlindungi)} / MED \text{ (kulit tidak terlindungi)}$. Nilai SPF tidak dapat diasosiasikan secara langsung terhadap waktu paparan sinar matahari, karena terdapat parameter lain yang memengaruhi intensitas paparan seperti pagi dan siang hari, lokasi geografis dan keadaan berawan atau tidak (43)

Nilai klaim SPF dari suatu produk tabir surya harus dibuktikan secara *in vivo* menggunakan metode yang sudah disetujui untuk setiap negara target pemasaran Namun, karena pengujian *in vivo* ini membutuhkan biaya yang tidak sedikit dan waktu yang panjang, seringkali dilakukan pendekatan sebelum dilakukannya uji tersebut.

a. Prediksi nilai SPF berdasarkan literatur

Beberapa nilai SPF dari tabir surya tunggal bisa di dapatkan dari literatur atau menggunakan aplikasi seperti BASF sunscreen simulator® (44) atau DSM sunscreen optimizer® (45). Namun seringkali nilai SPF hasil prediksi ini berbeda dengan nilai SPF hasil uji *in vivo* karena penggunaan kombinasi jenis tabir surya dalam satu formula dan bahan eksepian lain yang mampu memengaruhi nilai SPF. Selain itu, karakteristik sediaan seperti bentuk sediaan, viskositas, jenis pembawa dan fisikokimia dari tabir surya itu sendiri seperti ukuran partikel dan kelarutan (46) juga memengaruhi kemampuan tabir surya dalam memberikan perlindungan.

b. Pengujian *in vitro*

Terdapat dua tipe *in vitro* yang dapat digunakan yaitu mengukur absorpsi atau transmisi radiasi UV melalui lapisan dalam lempengan quartz atau biomembran dan metode yang mengidentifikasi karakteristik absorpsi tabir surya menggunakan spektrofotometer analisis dari larutan encer (47,48). Review ini mencari sumber data primer dari internet dengan menggunakan mesin pencari/*search engine* secara *online* dari pedoman instansi yang berwenang. Kata kunci pencarian secara online adalah uji *in vitro*; nilai SPF; FDA, Colipa dan Boots (**Tabel 2**).

Dari tiga metode pada **Tabel 2**, lampu yang digunakan sebagai sumber radiasi adalah lampu yang memiliki panjang gelombang 290-400 nm yang menggambarkan UV A dan B. Ketiganya juga menggunakan substrat PPMA bertekstur untuk menggambarkan kulit. PMMA merupakan polimer asam acrylates yang tidak berbau, memiliki densitas rendah, mudah dibentuk dengan tingkat toksisitas yang rendah. Namun PMMA ini memiliki kekurangan yaitu memiliki kemampuan menyerap air yang tinggi sehingga teksturnya mudah berubah (49). Hal ini dapat memengaruhi hasil pengujian ketika sediaan tabir

surya memiliki kandungan air yang signifikan. Dari ketiga metode diatas FDA mensyaratkan jumlah pengujian yang lebih banyak dibandingkan metode Boots. Metode FDA ini sudah disetujui untuk klaim tabir surya spektrum luas sehingga tidak perlu dilakukan uji *in vivo* untuk klaim tersebut.

c. Pengujian *in vivo*

Untuk klaim nilai SPF pada produk tabir surya, perlu dilakukan pengujian secara *in vivo* agar produk tersebut dapat diregistrasikan. Untuk melakukan uji tersebut dapat menggunakan beberapa pedoman tergantung negara target pemasaran produk. Pedoman yang berlaku yaitu FDA untuk wilayah USA, COLIPA untuk wilayah eropa dan secara international terdapat pula ISO 24444:2010 yang merupakan harmonisasi dari aturan-aturan tersebut (**Tabel 3**).

d. Perbandingan nilai SPF berdasarkan literatur, hasil uji *in vivo* dan *in vitro*

Jika dilihat dari nilai SPF Titanium dioxide dan Ethyl hexyl triazone (**Tabel 4**), terdapat nilai yang berbeda secara signifikan antara pengujian *in vitro* dan *in vivo*. Dan tidak juga menunjukkan bahwa hasil *in vivo* lebih kecil atau lebih rendah dari uji *in vitro*. Hal ini menunjukkan bahwa banyak pengaruh yang belum terakomodasi dari pengujian *in vitro*. Kemungkinan besar adalah dari substrat yang digunakan belum menggambarkan respon kulit. Korelasi antara nilai SPF menggunakan DSM simulator cukup menggambarkan hasil *in vitro* untuk tabir surya dalam penggunaan tunggal, namun jika tabir surya tersebut sudah dilakukan kombinasi, perhitungan menggunakan simulasi menjadi tidak sesuai. Karena korelasi antara literatur dan metode *in vivo* yang tersedia saat ini masih rendah dibandingkan dengan hasil uji *in vivo*, maka memang selayaknya uji *in vivo* ini menjadi acuan yang harus dipenuhi untuk klaim nilai SPF sediaan tabir surya yang dipasarkan.

Tabel 2 Uji *In Vitro* Penentuan Nilai SPF

Acuan	Prinsip pengujian	Sumber radiasi	Substrat	Kontrol	Sampel
FDA (50)	Mengukur transmisi sinar UV yang dapat melalui membrane lapisan tabir surya menggunakan panjang gelombang tertentu	Sumber cahaya yang menghasilkan spektrum UV 290-400 nm	Plate PMMA dengan permukaan kasar pada salah satu sisi dengan tinggi dimensi 2-7 μ m. Luas permukaan minimal 16 cm ² dan salah satu sisinya tidak kurang dari 4 cm. Nilai absorbansi minimal terdiri dari 3 plat PMMA dan dilakukan 5 pengukuran per plat sehingga total terdapat 15 hasil pengukuran.	Gliserin	0.75 mg/cm ²
Colipa (European Union) (51)	Mengukur transmisi sinar UV yang dapat melalui lapisan tabir surya yang disebarkan pada substrat kasar PMMA	Lampu Xenon yang mengemisikan cahaya pada panjang gelombang 290-400 nm 50-140W/m ²	PMMA yang memiliki bagian kasar (ketinggian sekitar 2 μ m) pada permukaan bagian atas untuk menggambarkan struktur kulit berbentuk kotak dengan luas permukaan >16 cm ² (sekitar 50x50x2,5 mm).	Gliserin atau substansi tranparan	0,75 mg/cm ²
Boots (United Kingdom) (52)	Mengukur transmisi sinar UV yang dapat melalui lapisan tabir surya yang disebarkan pada substrat kasar PMMA, sebelum dan sesudah proses radiasi	Lampu Xenon yang mengemisikan cahaya pada Panjang gelombang 290-400 nm 17,5J/sq	PMMA (Polymrthymethacrylate) Minimal dilakukan 5 kali pengukuran pada wilayah yang tidak saling <i>overlying</i>	Gliserin	1,3 mg/cm ²

Tabel 3 Uji In Vivo Penentuan Nilai SPF

Acuan	FDA (53)	ISO 24444:2010 (54)
Sumber radiasi	Port tunggal atau rangkap yang dilengkapi dengan filter sehingga menghasilkan spektrum emisi 290-400 nm dengan batas daya 1500W/m ² dan Panjang gelombang berada diantara 250-1400 nm	Solar simulator Xenon Arc dengan Panjang gelombang 250-400 nm dengan daya 150 Watt
Standard	Sediaan dengan formula mengandung 7% padimate O dan 3% oxybenzone	NA
Subjek	Minimal menghasilkan 10 hasil uji yang valid. Maksimum 3 subjek tidak memenuhi kriteria pengujian. Memiliki tipe kulit I, II, III. Telah melalui penilaian fisik seperti keberadaan <i>sunburn</i> , <i>suntan</i> , luka atau watna kulit tidak merata pada lokasi uji. Subjek dengan <i>dysplastic</i> nevi tidak dapat diikutsertakan. Rambut berlebih pada lokasi uji diperbolehkan asalkan di klip dan tidak dicukur karena dapat menghilangkan stratum korneum secara signifikan.	Minimal 10 volunteer sehat dan tipe kulit I, II dan III
Lokasi pengujian	Pada bagian punggung, <i>belt line</i> dan bahu, lateral ke <i>midline</i> . Lokasi uji harus secara acak berlokasi di area tersebut. Setiap lokasi uji minimal 30 cm ² , terdiri dari 5 sub bagian dengan luas 0,5 cm ² dan jarak 0,8 cm.	Bagian punggung dengan area 40 cm ² . Setiap lokasi pengujian minimal 1 cm ² dan terpisah 1 cm.
Jumlah	2 mg/cm ²	2 mg/cm ²
Invalid test data	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak terdapat <i>erythema</i> pada lokasi yang terlindungi atau tidak terlindungi tabir surya • Erythema muncul di semua lokasi uji • Respon tidak konsisten pada serangkaian dosis tabir surya atau subjek tidak memenuhi syarat ketika pengujian berlangsung 	<ul style="list-style-type: none"> • Respon pada lokasi uji menghasilkan respon yang tidak sesuai secara acak yang mengindikasikan produk tidak disebar dengan merata. • MED tidak dapat diperoleh karena menimbulkan respon di semua situs paparan. • Rangkaian paparan gagal untuk mendapatkan respon MED baik pada area kulit yang tidak diobati atau yang diaplikasikan.

Tabel 4 Perbandingan Nilai SPF

Agen tabir surya	Klasifikasi	Nilai SPF		
		Literatur (45)	In vivo	In vitro
Titanium Dioxide	Anorganik	<ul style="list-style-type: none"> • 9.1 (Parsol TX® 5%) • 15.5 (Parsol TX® 5% +Parsol 1789® 3%+Parsol TX5%)⁸ 	15.4 (5%+Avobenzone 3%+Ethylhexyl methoxycinnamate 7.5%)(58)	29.0 (5%+Avobenzone 3%+Ethylhexyl methoxycinnamate 7.5%)(58)
Ethylhexyl Triazone	Organik UV A	<ul style="list-style-type: none"> • 8.9 (5%, Parsol EHT®)⁸ • 45.1 (Parsol EHT®5%+Parsol Shield®10%)⁸ 	19.7(5%+BEMT10%)(59)	11.3 (5%+BEMT10%)(59)
Avobenzon		3.0 (Parsol 1789® 2%) ⁸	16.68 (3% dan oxtylmethoxycinnamate 7.5%)(60)	2.9 (2%)(61)
Bis-Ethylhexylox yohanol	Spektrum luas (UV A dan B)	<ul style="list-style-type: none"> • 24.9 (Parsol shield® 10%)⁸ 	19.7(10% +ethylhexyl Triazone 5%)(59)	19.7 (10%) ²³ 11.3 (10%+Ethylhexyl Triazone 5%)(59)

Agen tabir surya	Klasifikasi	Nilai SPF		
		Literatur (45)	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>
Methoxynyl Triazine (BEMT)		<ul style="list-style-type: none"> 45.1 (Parsol shield® 10%+Parsol EHT® 5%)⁸ 		

Uji Penetrasi

Agen tabir surya yang cukup banyak digunakan adalah titanium dioksida dan zinc oksida. Kedua tabir surya ini bekerja dengan memantulkan paparan UV. Keduanya memiliki kelemahan dimana menimbulkan warna keputihan pada kulit atau sering disebut dengan opasifikasi atau *whitecast* (55). Seiring dengan kemajuan teknologi, inovasi zinc oksida dan titanium dioksida dalam ukuran nanometer dikembangkan sebagai salah satu solusi untuk mengatasi masalah opasifikasi tadi, namun ukuran yang sangat kecil ini menimbulkan masalah baru dimana zat aktif rentan terabsorpsi kedalam kulit. Tabir surya merupakan salah satu sediaan yang digunakan dalam waktu cukup panjang dan sering kali dilakukan pemakaian secara berulang untuk mendapatkan efek perlindungan, dengan seperti itu, walaupun laju absorpsi dalam kulit berjumlah sedikit, dapat terjadi akumulasi karena waktu kontak yang panjang dan luas permukaan yang besar (56). Tabir surya hanya boleh berada di stratum korneum, karena ketika terjadi penetrasi dapat timbul kerusakan yang signifikan pada DNA (52). FDA juga mulai meberlakukan untuk setiap tabir surya menggunakan bahan yang sudah dikategorikan dalam GRASE (*Generally Recognized as safe and effective*) dan menyarankan untuk melakukan pengujian penetrasi pada tabir surya yang akan dipasarkan (57).

Bahan yang diijinkan digunakan di Indonesia

Di Indonesia, tabir surya digolongkan sebagai sediaan tabir surya yang didefinisikan sebagai kosmetika yang digunakan untuk melindungi kulit dari pengaruh sinar matahari (66). Kosmetika menurut definisi perundangan adalah “bahan atau sediaan yang dimaksudkan untuk digunakan pada bagian luar tubuh manusia seperti epidermis, rambut, kuku, bibir dan organ genital bagian luar, atau gigi dan membran

mukosa mulut terutama untuk membersihkan, mewangikan, mengubah penampilan dan/atau memperbaiki bau badan atau melindungi atau memelihara tubuh pada kondisi baik” (66). Bahan penyusun dari kosmetika tidak boleh menembus lapisan kulit dan beredar didalam sistem sirkulasi. Hal ini dikarenakan kosmetika digunakan untuk bagian luar tubuh dan penggunaan dengan intensitas tinggi dalam jangka waktu panjang, sehingga harus dipastikan bahwa penggunaannya tidak akan memberikan efek buruk jangka panjang.

Dalam menjamin keamanan dari tabir surya ini, maka pemerintah Indonesia melalui Badan Pengawasan Obat dan Makanan menerbitkan daftar bahan yang diatur dalam sediaan tabir surya (67). Peraturan ini memuat daftar bahan yang diperbolehkan untuk digunakan dalam sediaan tabir surya. Bahan selain dari yang disebutkan didalam peraturan, dilarang digunakan untuk sediaan tabir surya yang beredar di Indonesia, kecuali bahan alam di Indonesia. Namun, bahan alam berkhasiat tabir surya tersebut harus disertai pembuktian secara ilmiah atau empiris (68). Terdapat 30 bahan yang diperbolehkan dalam tabir surya, namun setiap bahan memiliki kadar maksimum yang boleh digunakan (**Tabel 6**). Diantara 30 bahan tersebut, 3 bahan diijinkan untuk digunakan dalam bentuk nano partikel, yaitu titanium dioxide, tris-briphenyl triazine dan zinc oxide (67). Bahan nanopartikel boleh digunakan dengan ketentuan tambahan yang harus dipenuhi oleh masing-masing bahan.

Tabel 5 Laju Penetrasi Sediaan Tabir Surya

Agen tabir surya	Bentuk sediaan	Aplikasi	Media uji	Sampel	Hasil	Instrumen analisa
Avobenzone, oxybenzone, octocrylene, homosalate, octisalate, and octinoxate (62)	Losion, aerosol spray, nanoaerosol spray dan pump spray	2 mg/cm ² pada 75% area tubuh selama 4 hari	12 subjek manusia	Sampel darah diambil selama 21 hari pada titik yang sudah ditentukan	Avobenzone memiliki laju penetrasi terbesar diantara agen tabir surya lainnya. Avobenzone terpenetrasi 7,1 ng/mL (73,9%) untuk losion, 3,5 ng/mL (70,9%) untuk aerosol spray, 3,5 ng/mL (73,0%) untuk nano aerosol spray, dan 3,3 ng/mL (47,8%)	HPLC tandem MS
2-ethylhexyl-4-methoxy cinnamate (Octinoxate), 2-ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylacrylate (Octocrylene) (BASF), 4-t-butyl-4-methoxy dibenzoylmethane (Avobenzone) (DSM), 2-ethylhexyl-p-dimethyl PABA (Padimate O) (ISP) and 2-hydroxy-4-methoxy-benzophenone (Oxybenzone) (63)	2.0% w/w larutan dalam mineral oil	2 tetes	Membran epidermis dari kulit manusia perempuan bagian abdomen yang ditempatkan bagian atas sel difusi Franz	4% bovine serum albumin dalam dapar fosfat pH 7.4 pada suhu 35°C	95-98% berada dipermukaan kulit dan tidak terpenetrasi penetrated material	HPLC
s, isoamyl p-methoxycinnamate (IPMC), diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate (DHHB), and bis-ethylhexylphenol methoxyphenyl triazine (BEMT) (64)	Biomimetic lamellar o/w	5 µL/cm ²	Kulit babi dari bagian telinga	Larutan dapar fosfat saline yang disampling selama 12 jam	94% dari dosis yang diberikan tidak berpenetrasi lebih dari 1,7 mm lapisan kulit. Mempertimbangkan permeabilitas dar kulit porcin yang lebih tinggi diabndingkan manusia, maka tidak ada permease trandermal dari agen tabir surya tersebut.	HPLC
benzophenone-3 (BP-3) (65)	Encapsulated in mesoporous silica (MS) dalam emulsi o/w	500 mg pada area 3,14 cm ²	Franz glass diffusion cell	Larutan dapar fosfat pH 7.4 dan 2% Tween 20. Diambil selama 24 jam	Enkapsulasi BP 3 menahan laju penetrasi hingga 3 kali lebih lambat dibandingkan BP 3 yang tidak di enkapsulasi	UV-Vis spektrofotometer

Tabel 6 Daftar Bahan Tabir Surya dalam Kosmetika yang Diizinkan Digunakan di Indonesia (67) Dibandingkan dengan Global (69)

NAMA BAHAN (INCI)	Kadar Maksimum	Perlindungan	Perijinan dan Keterangan
Benzylidene camphor sulfonic acid (INCI)	6%	UV B	AUS, EU, JP, dan US-PCPC*
Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate	10%	UVA1 UVA2	EU, JP, dan AUS
Diethylhexyl butamido triazone	10%	UVB UVA1 UVA2	EU, JP, US-PCPC
Octocrylene	10%	UVB UVA2	AUS, EU, JP dan US (Nongrase III).
Polysilicone - 15	10%	UVB UVA2	AUS, EU, JP, US-PCPC
Ethylhexyl Dimethyl PABA	8%	UVB	AUS, EU, JP, dan US (Nongrase III) Merupakan senyawa turunan PABA yang tidak larut air.
PEG-25 PABA	10%	UVB	Digunakan di EU dan US-PCPC
Ethylhexyl salicylate	5%	UVB UVA2	di AUS, EU, JP dan USA (Nongrase III). merupakan senyawa fotodegradasi, <i>water-resistant</i> dan larut minyak.
Homosalate	10%	UVB UVA2	AUS, EU, JP, dan USA (Nongrase III) Merupakan senyawa fotodegradasi, teradsorpsi di kulit, larut minyak, berpotensi mengganggu hormon endokrin dan ditemukan pada ASI.
Benzophenone-4 Benzophenone-5	5%	UVB UVA2	AUS, EU, JP dan USA (Nongrase III). Di Indonesia digunakan sebagai asam. <i>Photostable</i> dan diserap oleh kulit
Isoamyl p-methoxycinnamate	10%	UVB UVA2	AUS, EU, US-PCPC
Menthyl anthranilate	5%	UVA1 UVA2	AUS dan USA (Nongrase III).
Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol	10%	UVB UVA1 UVA2	AUS, EU, JP dan US-PCPC Sedikit bersifat fotodegradasi, kurang larut baik dalam minyak maupun air, minimal terserap oleh kulit, dan partikel mikrofine bersifat mirip dengan nanopartikel.
4-Methylbenzylidene camphor	4%	UVB UVA2	AUS, EU dan CA Merupakan senyawa berpotensi mengganggu fungsi endokrin.
Disodium phenyl dibenzimidazole tetrasulfonate	10%	UVA1 UVA2	AUS, EU, US-PCPC Di Indonesia digunakan sebagai asam. Senyawa <i>photostable</i> , larut air dan merupakan golongan <i>cosmetic photostabilizer</i> .
Ethylhexyl methoxycinnamate	10%	UVB UVA2	AUS (maks 10%), EU (maks 10%), JP (maks 20%), US (Nongrase III, maks 7,5%). Merupakan senyawa tidak larut air, <i>photodegradation</i> , berpotensi mengganggu endokrin, teradsorpsi pada kulit, dan dideteksi pada ASI.
Benzophenone-3	6%	UVB UVA2	AUS, EU, JP dan USA (Nongrase III). Merupakan senyawa <i>photostable</i> , teradsorpsi di kulit, terdeteksi pada ASI dan senyawa berpotensi mengganggu endokrin.
Drometrizole trisiloxane	15%	UVA1 UVA2	EU (maks 15%), AUS (maks 15%), CA (maks 10%), US-PCPC.

NAMA BAHAN (INCI)	Kadar Maksimum	Perlindungan	Perijinan dan Keterangan
			<i>Photostable</i> , larut minyak, sinergis terhadap terephthalylidene dicamphor sulfonic acid.
Phenyl benzimidazole sulfonic acid	8%	UVB UVA2	AUS, EU (maks 8%), JP (maks 3%), UAS (Nongrase III, maks 4%). Di Indonesia digunakan sebagai asam. <i>Photostable</i>
Terephthalylidene dicamphor sulfonic acid	10%	UVA1 UVA2	AUS, EU, USA (Tanpa rating GRASE, diijinkan melalui NDA 2006). Di Indonesia diijinkan digunakan sebagai asam. <i>Photostable</i> dan larut air.
Polyacrylamidomethyl Benzylidene Campho	6%	UVB	AUS, EU dan US-PCPC
Butyl methoxydibenzoylmethane	5%	UVA1	AUS (maks 5%), EU (maks 5%), JP (maks 10%), dan US (Nongrase III, maks 3%). <i>Photodegradation, photo-allergen</i> , larut minyak.
Titanium dioxide	25%	UVB UVA2	AUS (tanpa batas), EU, JP (25%), USA (Grase I, maks 25%). <i>Photostable</i> , berwarna putih.
Ethylhexyl Triazone	5%	UVB UVA2	AUS (maks 5%), EU (maks 5%), JP (maks 3%), dan US-PCPC. Tidak larut air, dan <i>water-resistant</i> .
Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine	10%	UVB UVA1 UVA2	AUS, EU, JP dan US-PCPC. <i>Photostable</i> , larut minyak, dan sedikit penetrasi ke dalam kulit.
Tris-biphenyl triazine	10%	UVB UVA2	EU
Camphor benzalkonium methosulfate	6%	UVB	EU dan US-PCPC (jarang).
Zinc oxide	25%	UVB UVA1 UVA2	AUS (tanpa batas), EU, JP (maks 25%) dan USA (Grase I, maks 25%). <i>Photostable</i> , warna putih.

Keterangan: GREASE = *generally recognized as safe and effective*. INCI = *International Nomenclature for Cosmetic Ingredients*. PCPC only = digunakan untuk *personal care products and cosmetics* tapi tidak digunakan pada sediaan tabir surya. UVA1: 340 – 400 nm, UVA2: 320 – 340 nm, UVB: 290 – 320 nm. USA-FDA Grase I adalah senyawa yang diijinkan untuk digunakan pada sediaan tabir surya. USA-FDA Nongrase II adalah senyawa yang tidak diijinkan untuk digunakan pada produk tabir surya. USA-FDA Nongrase III adalah senyawa yang saat ini belum mendapatkan ijin namun diperbolehkan ada pada produk yang ada dan sedang ditinjau oleh FDA.

Referensi

- Indonesia. Surat Edaran Nomor HK.02.01/Menkes/202/2020 tentang Protokol Isolasi Diri Sendiri dalam Penanganan Coronavirus Disease (Covid-19). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; Mar 16, 2020.
- Sharun K, Tiwari R, Dhama K. COVID-19 and sunlight: Impact on SARS-CoV-2 transmissibility, morbidity, and mortality. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021 Jun;66:102419.
- Asyary A, Veruswati M. Sunlight exposure increased Covid-19 recovery rates: A study in the central pandemic area of Indonesia. *Science of The Total Environment*. 2020 Aug;729:139016.
- Latha MS, Martis J, Shobha V, Sham Shinde R, Bangera S, Krishnankutty B, et al. Sunscreening agents: a review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013 Jan;6(1):16–26.
- Wilson BD, Moon S, Armstrong F. Comprehensive review of ultraviolet radiation and the current status on sunscreens. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(9):18.
- el Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y,

- Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—part D: radiation. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):751–2.
7. Iannacone MR, Hughes MCB, Green AC. Effects of sunscreen on skin cancer and photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014;30(2–3):55–61.
 8. Donglikar MM, Deore SL. Sunscreens: A review. *Pharmacognosy Journals.* 2016;8(3).
 9. Quatrano NA, Dinulos JG. Current principles of sunscreen use in children. Vol. 25, *Current Opinion in Pediatrics.* 2013. p. 122–9.
 10. US FDA. Sun Protection Factor (SPF) [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 26]. Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/sun-protection-factor-spf>
 11. Food and Drug Administration (FDA). Labeling and Effectiveness Testing: Sunscreen Drug Products for Over-The-Counter Human Use — Small Entity Compliance Guide [Internet]. 2012 [cited 2022 Sep 26]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/labeling-and-effectiveness-testing-sunscreen-drug-products-over-counter-human-use-small-entity>
 12. Kementerian Kesehatan. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1175/MENKES/PER/VIII/2010 tentang Izin Produksi Kosmetik. 2010;
 13. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 23 Tahun 2019 tentang Persyaratan Teknis Bahan Kosmetika. In 2019.
 14. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia Edisi VI [Internet]. Jakarta: Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan; 2020 [cited 2021 Jul 7]. Available from: <https://farmalkes.kemkes.go.id/2020/11/farmakope-indonesia-edisi-vi/>
 15. Fields SW. Sunscreens: mechanisms of action, use, and excipients. *IJPC.* 2008;6(1):4–5.
 16. National Library of Medicine. PubChem Compound Summary for CID 26042, Titanium dioxide [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 26]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Titanium-dioxide>
 17. Stefanidis SD, Karakoulia SA, Kalogiannis KG, Iliopoulou EF, Delimitis A, Yiannoulakis H, et al. Natural magnesium oxide (MgO) catalysts: A cost-effective sustainable alternative to acid zeolites for the in situ upgrading of biomass fast pyrolysis oil. *Appl Catal B.* 2016 Nov;196:155–73.
 18. Bergfeld M, Belsito M, Hill RA. Talc as used in cosmetics. *Cosmetic Ingredient Review* [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2022 Sep 26]; Available from: http://www.cir-safety.org/sites/default/files/talc_082012SLR.pdf
 19. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 56841936, Kaolin [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 26]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Kaolin>.
 20. Zhou Y, Qian Y, Wang J, Qiu X, Zeng H. Bioinspired Lignin-Polydopamine Nanocapsules with Strong Bioadhesion for Long-Acting and High-Performance Natural Sunscreens. *Biomacromolecules.* 2020 Aug 10;21(8):3231–41.
 21. Ratanasumarn N, Chitprasert P. Cosmetic potential of lignin extracts from alkaline-treated sugarcane bagasse: Optimization of extraction conditions using response surface methodology. *Int J Biol Macromol.* 2020 Jun;153:138–45.
 22. Li SX, Li MF, Bian J, Wu XF, Peng F, Ma MG. Preparation of organic acid lignin submicrometer particle as a natural broad-spectrum photo-protection agent. *Int J Biol Macromol.* 2019 Jul;132:836–43.
 23. Geoffrey K, Mwangi AN, Maru SM. Sunscreen products: Rationale for use, formulation development and regulatory considerations. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2019 Nov;27(7):1009–18.
 24. Yanti Eff AR, Rahayu ST, Saraswati H, Munim A. Formulation and Evaluation of Sunscreen Gels Containing Mangiferin Isolated from *Phaleria*

- macrocarpa Fruits. *Int J Pharm Investig.* 2019;9(3):141-5.
25. Couteau C, Cheignon C, Papis E, Coiffard LJM. Silymarin, a molecule of interest for topical photoprotection. *Nat Prod Res.* 2012 Dec;26(23):2211-4.
 26. Álvarez-Gómez F, Korbee N, Casas-Arrojo V, Abdala-Díaz R, Figueroa F. UV Photoprotection, Cytotoxicity and Immunology Capacity of Red Algae Extracts. *Molecules.* 2019 Jan 18;24(2):341.
 27. Banerjee K, Thiagarajan N, Thiagarajan P. Formulation and characterization of a *Helianthus annuus* - alkyl polyglucoside emulsion cream for topical applications. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Apr 26;18(2):628-37.
 28. Baldisserotto A, Buso P, Radice M, Dissette V, Lampronti I, Gambari R, et al. Moringa oleifera Leaf Extracts as Multifunctional Ingredients for "Natural and Organic" Sunscreens and Photoprotective Preparations. *Molecules.* 2018 Mar 15;23(3):664.
 29. Ahmady A, Amini MH, Zhakfar AM, Babak G, Sediqi MN. Sun Protective Potential and Physical Stability of Herbal Sunscreen Developed from Afghan Medicinal Plants. *Turk J Pharm Sci.* 2020 Jun 1;17(3):285-92.
 30. Ahmad HI, Khan HMS, Akhtar N. Development of topical drug delivery system with *Sphaeranthus indicus* flower extract and its investigation on skin as a cosmeceutical product. *J Cosmet Dermatol.* 2020 Apr 24;19(4):985-94.
 31. Kaimal S, Abraham A. Sunscreens. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(2):238-43.
 32. Minerva P. Penggunaan Tabir Surya Bagi Kesehatan Kulit. *Jurnal Pendidikan Dan Keluarga.* 2019;11(1):87.
 33. Mosa FA, Makhlof RO. Sunscreen Cream Formulation with Natural Ingredients, including Arabic gum and Beeswax Foundation . *Sirte University Scientific Journal(Applied Sciences).* 2019;9(1):1-11.
 34. He hailun, Li anqi, Li shiqin, Tang jie, Li li, Xiong lidan. Natural components in sunscreens: Topical formulations with sun protection factor (SPF). *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021 Feb;134:111161.
 35. Wulandari L, Suhartinah, Nopiyanti V. Formulasi dan Uji Aktivitas Perlindungan Tabir Surya Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah (*Allium cepa* L .) secara *In Vitro* dan *In Vivo*. *Jurnal Ilmu Farmasi.* 2021;12(1):1-9.
 36. Sopian A, Fajr IRF, Syahdania N. FORMULASI SEDIAAN LOTION SEBAGAI TABIR SURYA DARI EKSTRAK METANOL KULIT LUAR BUAH JENGKOL (*Archidendron jiringa* (jack) I.C.Nielsen). *Edu Masda Journal.* 2021;5(2):64.
 37. Geraldine ET, Hastuti ED. Formulasi Krim Tabir Surya Ekstrak Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) dan Uji Nilai SPF secara *In Vitro*. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community.* 2018;15(2):92-8.
 38. Lim HW, Honigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology.* CRC Press; 2007.
 39. Lim HW, Naylor M, Hönigsmann H, Gilchrest BA, Cooper K, Morison W, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on UVA protection of sunscreens: Summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Mar;44(3):505-8.
 40. Chardon A, Moyal D, Hourseau C. Persistent pigment-darkening response as a method for evaluation of ultraviolet A protection assays. *Cosmetic Science and Technology Series.* 1997;559-82.
 41. Eurofins Dermatest. JCIA ISO *In vivo* UVAPF Test [Internet]. [cited 2021 Nov 11]. Available from: extension://elhekieabhbkmcefcobjddigjcaadp/https://cdnmedia.eurofins.com/apac/media/601374/jcia.pdf
 42. Standards Association of Australia, Standards New Zealand. Sunscreen products : evaluation and classification. Standards Australia; 1993.
 43. Sun Protection Factor (SPF) | FDA [Internet]. [cited 2021 Dec 10]. Available from: https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/sun-protection-factor-spf
 44. BASF. Sunscreen Simulator [Internet]. [cited 2021 Oct 11]. Available from: https://sunscreensimulator.basf.com/Sunscre

- en_Simulator/login
45. DSM. DSM SUNSCREEN OPTIMIZER™ [Internet]. [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.sunscreen-optimizer.com/index.html>
 46. Geoffrey K, Mwangi AN, Maru SM. Sunscreen products: Rationale for use, formulation development and regulatory considerations. Vol. 27, Saudi Pharmaceutical Journal. Elsevier B.V.; 2019. p. 1009–18.
 47. Dutra EA, Gonçalves Da Costa E Oliveira DA, Rosa E, Kedor-Hackmann M, Rocha MI, Santoro M, et al. Determination of sun protection factor (SPF) of sunscreens by ultraviolet spectrophotometry. Vol. 40, Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2004.
 48. Donglikar MM, Deore SL. Sunscreens: A review. Vol. 8, Pharmacognosy Journal. EManuscript Services; 2016. p. 171–9.
 49. Zafar MS. Prosthodontic applications of polymethyl methacrylate (PMMA): An update. Vol. 12, Polymers. MDPI AG; 2020. p. 1–35.
 50. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/cfrsearch.cfm>
 51. Matts PJ, Alard V, Brown MW, Ferrero L, Gers-Barlag H, Issachar N, et al. The COLIPA *in vitro* UVA method: A standard and reproducible measure of sunscreen UVA protection. Int J Cosmet Sci. 2010 Feb;32(1):35–46.
 52. Tampucci S, Burgalassi S, Chetoni P, Monti D. Cutaneous permeation and penetration of sunscreens: Formulation strategies and *in vitro* methods. Vol. 5, Cosmetics. MDPI AG; 2018.
 53. US FDA. Code of Federal Regulations Title 21. 2022.
 54. SPF TEST ACCORDING TO THE ISO 24444 PROTOCOL.
 55. Latha M, Martis J, Sham Shinde R, Bangera S, Krishnankutty B, Bellary S, et al. Sunscreening Agents A Review. Vol. 6, J Clin Aesthet Dermatol. 2013.
 56. US FDA. An update on sunscreen requirements: The deemed final order and the proposed order [Internet]. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/update-sunscreen-requirements-deemed-final-order-and-proposed-order>. 2021 [cited 2022 Jul 12]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/update-sunscreen-requirements-deemed-final-order-and-proposed-order>
 57. Fda, Cder, Beitz, Julie G. Nonprescription Sunscreen Drug Products— Safety and Effectiveness Data Guidance for Industry [Internet]. 2016. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
 58. Rosado C, Tokunaga VK, Sauce R, de Oliveira CA, Sarruf FD, Parise-Filho R, et al. Another reason for using caffeine in dermocosmetics: Sunscreen adjuvant. Front Physiol. 2019;10(MAY).
 59. Peres DDA, Sarruf FD, de Oliveira CA, Velasco MVR, Baby AR. Ferulic acid photoprotective properties in association with UV filters: multifunctional sunscreen with improved SPF and UVA-PF. J Photochem Photobiol B. 2018 Aug 1;185:46–9.
 60. He hailun, Li anqi, Li shiqin, Tang jie, Li li, Xiong lidan. Natural components in sunscreens: Topical formulations with sun protection factor (SPF). Vol. 134, Biomedicine and Pharmacotherapy. Elsevier Masson s.r.l.; 2021.
 61. Abdassah M, Aryani R, Surachman E, Muchtaridi M. In-vitro assessment of effectiveness and photostability avobenzone in cream formulations by combination ethyl ascorbic acid and alpha tocopherol acetate. J Appl Pharm Sci. 2015;5(6):070–4.
 62. Matta MK, Florian J, Zusterzeel R, Pilli NR, Patel V, Volpe DA, et al. Effect of Sunscreen Application on Plasma Concentration of Sunscreen Active Ingredients: A Randomized Clinical Trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020 Jan 21;323(3):256–67.
 63. Hayden CGJ, Cross SE, Anderson C, Saunders NA, Roberts MS. Sunscreen penetration of human skin and related keratinocyte toxicity

- after topical application. *Skin Pharmacol Physiol.* 2005 Jul;18(4):170-4.
64. Haque T, Crowther JM, Lane ME, Moore DJ. Chemical ultraviolet absorbers topically applied in a skin barrier mimetic formulation remain in the outer stratum corneum of porcine skin. *Int J Pharm.* 2016 Aug 20;510(1):250-4.
 65. Li CC, Lin YT, Chen YT, Sie SF, Chen-Yang YW. Improvement in UV protection retention capability and reduction in skin penetration of benzophenone-3 with mesoporous silica as drug carrier by encapsulation. *J Photochem Photobiol B.* 2015 Jul 1;148:277-83.
 66. Indonesia. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 12 Tahun 2020 Tentang Tata Cara Pengajuan Notifikasi Kosmetika. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan; Jun 24, 2020.
 67. Indonesia. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan No 23 Tahun 2019 tentang Persyaratan Teknis Bahan Kosmetika. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan; Aug 22, 2019.
 68. Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. A-Z Notifikasi Kosmetika di Indonesia. Direktorat Registrasi Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Kosmetik BPOM RI; 2020.
 69. Sabzevari N, Qiblawi S, Norton SA, Fivenson D. Sunscreens: UV filters to protect us: Part 1: Changing regulations and choices for optimal sun protection. *Int J Womens Dermatol.* 2021 Jan;7(1):28-44.