

Formulasi Sediaan Nanoemulsi Mengandung Minyak Cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry)

Syifa Siti Fatimah Azzahro*, Sani Ega Priani, Fitrianti Darusman

Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Prodi Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*syifasfazzahra@gmail.com, egapriani@gmail.com, efit.bien@gmail.com

Abstract. Clove is one of the natural ingredients that can be used in the health sector. The essential oil contained in the clove plant contains eugenol compounds, which have anti-inflammatory and analgesic effects. This study aims to develop nanoemulsion containing clove oil with good characteristics and physical stability. This research was initiated with the optimization of 5% clove oil nanoemulsion with variation of concentrations between tween 80 as surfactant and PEG 400 as cosurfactant. Then the nanoemulsion of clove oil was evaluated for pharmaceuticals including organoleptic test, homogeneity, pH, viscosity, rheology, dispersibility, measurement of transmittance, globule size, polydispersity index, and centrifugation. The results showed that the clove oil nanoemulsion F6 consisting of 5% clove oil, 30% tween 80, and 15% PEG 400 had fulfilled the evaluation requirements of pharmaceutical preparations with clear visuals, globule size of $18,7 \pm 0,1$ nm, the polydispersity index value was $0,177 \pm 0,01$, and it was stable without any phase separation.

Keywords: *Nanoemulsion, Clove oil, Anti-inflammatory, and Analgesic.*

Abstrak. Cengkeh merupakan yang salah satu bahan alam dapat dimanfaatkan dalam bidang kesehatan. Minyak atsiri yang terkandung pada tanaman cengkeh dengan kandungan senyawa eugenol, memiliki efek sebagai antiinflamasi dan analgesik. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan sediaan nanoemulsi yang mengandung minyak cengkeh dengan karakteristik dan stabilitas fisik yang baik. Penelitian ini diawali dengan melakukan optimasi sediaan nanoemulsi minyak cengkeh 5% dengan variasi konsentrasi tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai kosurfaktan. Kemudian sediaan nanoemulsi minyak cengkeh dilakukan evaluasi farmasetika meliputi uji organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, rheologi, daya sebar, pengukuran nilai transmittan, rata-rata ukuran globul, nilai PDI, dan sentrifugasi. Hasil penelitian menunjukkan sediaan nanoemulsi minyak cengkeh F6 yang terdiri dari minyak cengkeh sebanyak 5%, tween 80 sebanyak 30%, dan PEG 400 sebanyak 15% telah memenuhi persyaratan evaluasi sediaan farmasetika dengan visual sediaan yang jernih, ukuran globul sebesar $18,7 \pm 0,1$ nm, nilai indeks polidispersitas sebesar $0,177 \pm 0,01$, dan stabil tanpa adanya pemisahan fase.

Kata Kunci: *Nanoemulsi, Minyak cengkeh, Antiinflamasi, dan Analgesik.*

A. Pendahuluan

Penggunaan bahan alam telah banyak digunakan dalam bidang kesehatan untuk pengobatan. Salah satu bahan alam yang dapat dimanfaatkan dalam bidang kesehatan adalah tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry). Cengkeh mengandung minyak atsiri yang memiliki aktivitas sebagai antipiretik, antimikroba, antiviral, antifungal, antiseptik, antispasmodik, antiemetik, stimulan, dan anestetik lokal karena adanya kandungan senyawa eugenol, eugenil asetat, β -caryophyllene, dan α -humulene (1). Selain itu, eugenol ($\pm 80\%$) yang merupakan kandungan utama pada minyak cengkeh diketahui memiliki potensi sebagai antiinflamasi dan analgesik dengan menghambat sintesis prostaglandin dan *neutrofil chemotaxis* (2). Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Sugihartini *et al.* (3), minyak cengkeh efektif sebagai antiinflamasi dan analgesik pada konsentrasi minimal 2,5%. Dan penelitian lainnya banyak mengembangkan minyak cengkeh pada konsentrasi lebih tinggi seperti 5% (4).

Minyak cengkeh sebagai antiinflamasi dan analgesik telah marak diformulasikan dalam bentuk sediaan topikal berupa krim, salep, dan gel. Seperti pada penelitian Safriani *et al.* (5), Pratimasari *et al.* (6), dan Pertiwi *et al.* (7) yang mengembangkan minyak cengkeh masing-masing menjadi sediaan krim, salep, dan gel. Pemberian obat antiinflamasi dan analgesik secara topikal dapat menghindari *first past effect* serta efek toksik seperti gangguan gastrointestinal dan toksisitas pada ginjal (8). Namun, untuk mencapai efek terapi pada sediaan topikal perlu adanya penghantaran obat yang mampu memfasilitasi zat agar dapat berpenetrasi menembus lapisan stratum korneum (9). Maka dari itu, pada penelitian ini dilakukan modifikasi bentuk sediaan minyak cengkeh yang bersifat hidrofob untuk dapat meningkatkan penetrasi percutan minyak cengkeh, yakni dalam bentuk sediaan nanoemulsi. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Shoviantari *et al.* (10) yang menunjukkan bahwa formulasi minyak kemiri dengan sistem nanoemulsi memberikan aktivitas lebih baik dari sediaan konvensional.

Nanoemulsi adalah campuran dua cairan yang tidak bercampur yang distabilkan oleh lapisan film surfaktan dan kosurfaktan dengan ukuran globul kurang dari 100 nm (11). Droplet nanoemulsi memiliki tegangan permukaan yang sangat kecil dan luas permukaan yang besar sehingga dapat memudahkan penetrasi zat ke dalam kulit serta dapat membuat kelarutan dan bioavailabilitas zat yang bersifat hidrofobik meningkat (12).

Berdasarkan uraian di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini, yaitu bagaimana formulasi sediaan nanoemulsi mengandung minyak cengkeh yang memiliki karakteristik dan stabilitas fisik yang baik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formula sediaan nanoemulsi yang mengandung minyak cengkeh agar memiliki karakteristik dan stabilitas fisik yang baik. Maka dari itu, manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat dihasilkan sediaan nanoemulsi yang mengandung minyak cengkeh yang aman, berkhasiat dan bermutu untuk digunakan.

B. Metodologi Penelitian

Minyak cengkeh dengan *Certificate of Analysis* (CoA) di karakterisasi sesuai dengan SNI 06-4267-1996 yang terdiri dari uji organoleptis, penetapan bobot jenis, penentuan kelarutan dalam etanol 70%, dan katakterisasi kandungan senyawa yang terkandung dalam minyak cengkeh menggunakan *Gas Chromatography Mass Spectroscopy* (GC-MS).

Tahap selanjutnya dilakukan optimasi formula nanoemulsi yang mengandung minyak cengkeh dengan beberapa perbandingan konsentrasi surfaktan (Tween 80) dan kosurfaktan (PEG 400) menggunakan alat ultrasonikasi. Kemudian, sediaan nanoemulsi dilakukan evaluasi awal dengan uji organoleptis, pengukuran nilai transmittan, dan sentrifugasi. Pada sediaan nanoemulsi yang terpilih dilakukan evaluasi lanjutan meliputi uji homogenitas, pengukuran pH, viskositas dan rheologi, daya sebar, penentuan ukuran globul, dan indeks polidispersitas (PDI) menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Setelah dilakukan evaluasi, pengawet *phenoxyethanol* 0,5% ditambahkan pada sediaan nanoemulsi terbaik.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pada penelitian ini, minyak atsiri dari bunga cengkeh yang telah dilengkapi dengan *Certificate of Analysis* (CoA) dikarakterisasi untuk memastikan kemurnian bahan serta kesesuaian hasilnya dengan Standar Nasional Indonesia. Hasil karakterisasi minyak cengkeh dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Karakterisasi Minyak Cengkeh

Pengujian	Hasil Pengamatan		Pustaka (SNI 06-4267-1996)
	Bentuk	Cair	Cair
Organoleptis	Warna	Kuning kecoklatan	Kuning-Coklat
	Bau	Khas Cengkeh	Khas Cengkeh
Bobot Jenis		1,047	1,040-1,070
Kelarutan dalam etanol 70%		1:2	1:2
Kadar Eugenol		90,09%	80% -95%

Hasil pengujian kandungan senyawa yang terkandung dalam minyak cengkeh menggunakan alat GC-MS adalah adanya kandungan senyawa eugenol dengan % area sebesar 90,09% dan waktu retensi sebesar 11,961, dimana senyawa eugenol yang terkandung pada minyak cengkeh telah memasuki rentang yang telah ditetapkan oleh SNI (80-95%). Semakin tinggi kadar eugenol pada minyak cengkeh, maka semakin tinggi juga kualitas dari minyak cengkeh itu sendiri.

Optimasi Formula Nanoemulsi Minyak Cengkeh

Optimasi formula nanoemulsi bertujuan untuk menentukan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan yang paling baik agar didapatkan formula sediaan nanoemulsi yang stabil dan memiliki ukuran globul yang sesuai. Nanoemulsi diformulasi oleh fase minyak, fase air, surfaktan dan kosurfaktan (15). Optimasi sediaan nanoemulsi minyak cengkeh dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Optimasi Formula Nanoemulsi Minyak Cengkeh

Formula	Komponen (%)			
	Minyak Cengkeh	Tween 80	PEG 400	Aquadest (ad)
F1	5	17,5	17,5	100
F2	5	23,3	11,7	100
F3	5	20	20	100
F4	5	26,7	13,3	100
F5	5	22,5	22,5	100
F6	5	30	15	100
F7	5	25	25	100
F8	5	33,3	16,7	100

Menurut Sugihartini *et al.* (3), minyak cengkeh dengan konsentrasi 5% memiliki efek antiinflamasi dan analgesik. Merujuk pada penelitian sebelumnya, Devi *et al.* (14), surfaktan yang digunakan pada penelitian ini adalah tween 80 sedangkan kosurfaktan yang digunakan adalah PEG 400, dimana tween 80 dan PEG 400 dapat menghasilkan sediaan nanoemulsi yang

baik dan stabil dengan menurunkan tegangan permukaan dan membentuk lapisan film. Selain itu, tween 80 dan PEG 400 termasuk surfaktan nonionik yang aman, tidak toksik, tidak mengiritasi, bersifat hidrofilik dan memiliki nilai HLB masing-masing adalah 15 dan 13,1 yang dimana nilai HLB diatas 10 cenderung membentuk sistem nanoemulsi M/A (15). Penggunaan PEG 400 dengan BM yang kecil juga akan meningkatkan proses emulsifikasi dalam pembuatan sediaan nanoemulsi karena dapat ditempatkan di antara celah dari sistem nanoemulsi (16).

Pembuatan sediaan nanoemulsi minyak cengkeh dilakukan dengan mencampurkan seluruh bahan dengan bantuan *magnetic stirrer* 500 rpm dan disonikasi selama 20 menit pada frekuensi 40 kHz menggunakan alat ultrasonikator (17).

Evaluasi Optimasi Formula Nanoemulsi Minyak Cengkeh

Setelah pembuatan nanoemulsi, dilakukan skrining awal pada seluruh formula nanoemulsi yang meliputi uji organoleptis, pengukuran nilai transmitan, dan sentrifugasi. Hasil pengujian dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Evaluasi Optimasi Formula Nanoemulsi Minyak Cengkeh

Formula	Hasil Pengamatan					
	Organoleptis				% Transmitan	Sentrifugasi
	Warna	Kejernihan	Bau	Konsistensi		
F1	Kuning	Keruh	Bau Khas Cengkeh	Cair	94,08 ± 0,02	Stabil
F2	Kuning	Jernih	Bau Khas Cengkeh	Cair	95,69 ± 0,26	Stabil
F3	Kuning	Jernih	Bau Khas Cengkeh	Cair	98,71 ± 0,02	Stabil
F4	Kuning	Jernih	Bau Khas Cengkeh	Cair	98,35 ± 0,01	Stabil
F5	Kuning	Jernih	Bau Khas Cengkeh	Cair	98,91 ± 0,01	Stabil
F6	Kuning	Jernih	Bau Khas Cengkeh	Cair	99,43 ± 0,01	Stabil
F7	Kuning	Jernih	Bau Khas Cengkeh	Cair	99,40 ± 0,01	Stabil
F8	Kuning	Jernih	Bau Khas Cengkeh	Cair	99,18 ± 0,01	Stabil

Uji organoleptis bertujuan untuk melihat kesesuaian bentuk, warna, dan bau sediaan menggunakan panca indera. Hasil uji organoleptis F2-F8 menghasilkan penampilan fisik dengan warna, kejernihan, dan konsistensi sediaan yang sesuai serta memiliki aroma bau cengkeh yang khas. Namun, pada F1 memiliki kejernihan yang kurang baik. Hal ini kemungkinan dikarenakan jumlah surfaktan yang rendah, sehingga membuat sistem nanoglobul belum terbentuk dengan baik (18).

Pengukuran nilai transmitan bertujuan untuk memastikan kejernihan dari sediaan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 650 nm, dimana nilai transmitan merupakan indikasi dari ukuran fase yang terdispersi (19). Hasil pengujian menunjukkan nanoemulsi F6 memiliki nilai transmitan paling tinggi.

Pengujian sentrifugasi bertujuan untuk mengetahui kestabilan sediaan dengan melihat ada atau tidaknya pemisahan pada kedua fase akibat adanya gaya gravitasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 30 menit (20). Seluruh formula menunjukkan tidak adanya pemisahan fase, hal ini mengartikan bahwa sediaan stabil. Berdasarkan skrining awal yang dilakukan pada sediaan nanoemulsi, formula yang dipilih adalah F6 dengan hasil pengujian yang paling baik.

Evaluasi Lanjutan Sediaan Nanoemulsi Minyak Cengkeh

Setelah didapatkan formula optimum sediaan nanoemulsi minyak cengkeh, selanjutnya dilakukan evaluasi lanjutan terhadap nanoemulsi F6 meliputi uji homogenitas, pH, viskositas, rheologi, daya sebar, penentuan ukuran globul, dan indeks polidispersitas (PDI).

Tabel 4. Hasil Evaluasi Lanjutan Formula Nanoemulsi Minyak Cengkeh (F6)

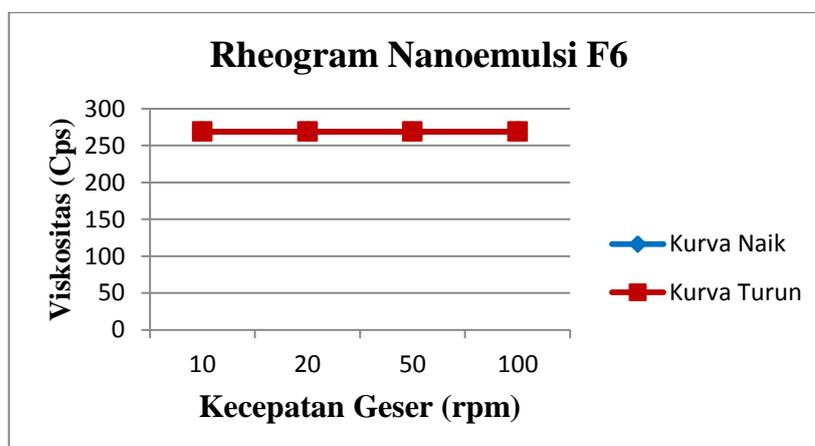
Evaluasi	Formula Nanoemulsi F6	
	Hasil Pengamatan	Pustaka
Homogenitas	Homogen	Homogen (Hajrah <i>et al.</i> , 2017)
pH	$5,68 \pm 0,02$	4-8 (Lambers <i>et al.</i> , 2006)
Viskositas	$268,8 \pm 12,8$ cPs	10-2.000 cPs (Gupta <i>et al.</i> , 2010)
Rheologi	Newtonian	Newtonian (Kong <i>et al.</i> , 2021)
Daya Sebar	$6,45 \pm 0,13$ cm	5 - 7 cm (Husnani dan Al Muazham, 2017)
Ukuran Globul	$18,7 \pm 0,1$ nm	< 100 nm (Chavda <i>et al.</i> , 2019)
Indeks Polidispersitas	$0,177 \pm 0,01$	0,01-0,7 (Wahyuningsih & Putranti, 2015)

Uji homogenitas pada sediaan nanoemulsi minyak cengkeh bertujuan untuk melihat ketercampuran seluruh bahan dengan melihat ada atau tidaknya butiran yang kasar pada sediaan (21). Hasil pengujian menunjukkan nanoemulsi F6 memiliki homogenitas yang baik karena tidak ada butiran kasar yang menggumpal.

Pengukuran pH pada sediaan nanoemulsi menggunakan alat pH meter bertujuan untuk mengetahui tingkat keasaman dari sediaan sehingga dapat diketahui kesesuaian antara pH sediaan dengan pH kulit. Hasil pada pengukuran pH sediaan nanoemulsi minyak cengkeh dapat dilihat pada **Tabel 4** dengan nilai $5,68 \pm 0,02$ yang mendekati pH kulit sehingga memenuhi pH yang aman untuk penggunaan pada kulit (pH 4-7) (22).

Pengujian viskositas dilakukan untuk mengukur kekentalan pada sediaan dengan menggunakan alat Viskometer *Brookfield* tipe RV (D-I Prime) pada kecepatan 100 rpm dengan spindle no.64. Berdasarkan hasil yang di dapat, viskositas F6 sebesar $268,8 \pm 12,8$ cPs telah masuk ke dalam rentang untuk sediaan nanoemulsi (23).

Pengujian selanjutnya adalah uji rheologi atau sifat alir. Hasil dari uji rheologi yang dihasilkan pada penelitian ini dapat dilihat pada **Tabel 4** dan **Gambar 1**. Dimana, sifat alir pada nanoemulsi F6 adalah newtonian. Newtonian merupakan tipe aliran yang umumnya pada sediaan nanoemulsi, karena rendahnya viskositas dari sediaan (24).



Gambar 1. Rheogram Nanoemulsi Minyak Cengkeh F6

Pengujian daya sebar pada sediaan nanoemulsi bertujuan untuk melihat kemampuan sediaan menyebar pada permukaan kulit. Hasil uji daya sebar yang diperoleh menunjukkan pada sediaan nanoemulsi F6 memiliki daya sebar yang baik, yakni $6,45 \pm 0,13$ cm (25).

Pengujian ukuran globul dan PDI dilakukan dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui ukuran globul dan homogenitas dari distribusi globul pada sediaan nanoemulsi. Hasil penentuan ukuran globul pada sediaan nanoemulsi F6 adalah $18,7 \pm 0,1$ nm. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sediaan memiliki ukuran globul < 100 nm (11). Adapun hasil dari pengujian PDI yang diperoleh adalah $0,177 \pm 0,01$. Hal ini menyatakan bahwa globul pada sediaan nanoemulsi terdistribusi homogen, karena termasuk ke dalam rentang 0,01-0,7 (26).

Berdasarkan seluruh hasil evaluasi yang didapat, maka sediaan nanoemulsi F6 dipercaya memiliki sifat fisikokimia dan stabilitas nanoemulsi yang telah memenuhi persyaratan. Di dalam formula akhir nanoemulsi F6 ditambahkan *phenoxyethanol* sebagai pengawet. Formula akhir sediaan nanoemulsi F6 dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Formulasi Akhir Sediaan Nanoemulsi Minyak Cengkeh (F6)

Komponen	Kadar (%)
Minyak Cengkeh	5
Tween 80	30
PEG 400	15
<i>Phenoxyethanol</i>	0,5
Air	ad 100

Phenoxyethanol sebagai pengawet ditambahkan dengan tujuan untuk memperpanjang jangka waktu sediaan dengan menghambat aktivitas mikroba serta mengurangi kerusakan pada sediaan dari perubahan fisik atau komposisi (27). *Phenoxyethanol* juga memiliki sensitifitas pada kulit yang relatif rendah sehingga tidak mengiritasi kulit (28).

D. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa sediaan nanoemulsi F6 yang mengandung minyak cengkeh 5% dengan menggunakan tween 80 sebagai surfaktan sebesar 30% dan PEG 400 sebagai kosurfaktan sebesar 15% telah memenuhi persyaratan farmasetika yang meliputi uji organoleptis, homogenitas, pengukuran pH, viskositas, rheologi, daya sebar, pengukuran nilai transmitan, ukuran globul, nilai PDI, dan sentrifugasi dengan memiliki penampilan sediaan yang jernih, ukuran globul sebesar $18,7 \pm 0,1$ nm, nilai indeks polidispersitas sebesar $0,177 \pm 0,01$, dan stabil tanpa adanya pemisahan fase.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada Ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si. dan Ibu apt. Fitrianti Darusman, M.Si., selaku dosen pembimbing yang telah senantiasa memberikan bimbingan, arahan, dan motivasi kepada penulis selama penelitian. Dan juga tak lupa penulis memberikan terimakasih kepada seluruh keluarga, teman, serta banyak pihak yang telah memberikan doa dan bantuan kepada penulis selama penelitian.

Daftar Pustaka

- [1] Susilowati, E, P., & Wahyuningsih, S, S. (2014). Optimasi Sediaan Salep Yang Mengandung Eugenol Dari Isolasi Minyak Cengkeh (*Eugenia caryophyllatta* Tunb.). *Indonesian journal on medical science*, Vol 1 No. 2, 29-34.
- [2] Murakami, Y., Shoji, M., Hanazawa, S., Tanaka, S., & Fujisawa, S. (2003). Preventive effect of bis-eugenol, a eugenol ortho dimer, on lipopolysaccharide-stimulated nuclear

- factor kappa B activation and inflammatory cytokine expression in macrophages. *Biochemical pharmacology*, 66(6), 1061-1066.
- [3] Sugihartini, N., Yuwono, T., & Sofia, V. (2015). Optimasi Formulasi Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) Sebagai Sediaan Herbal Terstandar Antiinflamasi. *Laporan Hibah Penelitian Tim Pascasarjana Universitas Ahmad Dahlan*.
- [4] Cavallaro, A. (2015). *U.S. Patent No. 9,095,607*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [5] Safriani, R., Sugihartini, N., & Yuliani, S. (2017). Physical characteristic and irritation index of *Syzygium aromaticum* essential oil in O/W and W/O creams. *In IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 259(1), p. 012005.
- [6] Pratimasari, D., Sugihartini, N., & Yuwono, T. (2015). Evaluasi sifat fisik dan uji iritasi sediaan salep minyak atsiri bunga cengkeh dalam basis larut air. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 11(1), 9-15.
- [7] Pertiwi, D. V., Ikhsanudin, A., Ningsih, A. K., & Sugihartini, N. (2017). Formulasi Dan Karakterisasi Sediaan Hidrogel Minyak Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) Berbasis Kitosan. *Media Farmasi*, 14(1), 17-28
- [8] Barkin, R. L. (2015). Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of drug, delivery, and therapeutic outcome. *American journal of therapeutics*, 22(5), 388-407.
- [9] Haque, T., & Talukder, M. M. U. (2018). Chemical enhancer: a simplistic way to modulate barrier function of the stratum corneum. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 8(2), 169.
- [10] Shoviantari, F., Liziarmezilia, Z., Bahing, A., & Agustina, L. (2019). Uji aktivitas tonik rambut nanoemulsi minyak kemiri (*Aleurites moluccana* L.). *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 6(2), 69-73.
- [11] Chavda, V. P. (2019). Nanobased nano drug delivery: a comprehensive review. *Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems*, 69-92.
- [12] Kaplan, A. B. U., Cetin, M., Orgul, D., Taghizadehghalehjoughi, A., Hacimuftuoglu, A., & Hekimoglu, S. (2019). Formulation and in vitro evaluation of topical nanoemulsion and nanoemulsion-based gels containing daidzein. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 52, 189-203.
- [13] Dizaj, S. M. (2013). Preparation and study of vitamin A palmitate microemulsion drug delivery system and investigation of co-surfactant effect. *Journal of nanostructure in chemistry*, 3(1), 1-6.
- [14] Devi, A. M., Hidayat, A. F., & Priani, S. E. (2020). Formulasi Sediaan Spray Gel Mengandung Nanoemulsi Minyak Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) untuk Kandidiasis Oral. *Prosiding Farmasi*, 6(2), 567-574.
- [15] Rowe, et al. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edition*. London: The Pharmaceutical Press.
- [16] Rismarika., Indri, M., Yusnelti. (2020). Pengaruh konsentrasi PEG 400 Sebagai Kosurfaktan Pada Formulasi Nanoemulsi Minyak Kepayang. *Chempublish*. 5(1):1-14.
- [17] Shahavi, M. H., Hosseini, M., Jahanshahi, M., Meyer, R. L., Darzi, G. M. (2019). Evaluation of Critical Parameters for Preparation of Stable Clove Nanoemulsion. *Arabian Journal of Chemistry*, Vol. 12, 3225-3230.
- [18] Sarmah, S., Subrata B.G., Fan X., Annanya A.B. (2019). Characterization and identification of the most appropriate nonionic surfactant for enhanced oil recovery. *Journal of Petroleum Exploration and Production Technology*, 9(34), 383.
- [19] Reddy, B. S., Harish, G., & Ul-Haq, M. F. (2016). Formulation and in-vitro characterisation of solid-self nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of rilpivirine. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 7(7), 3117.
- [20] Listyorini, N. M. D., Wijayanti, N. L. P. D., & Astuti, K. W. (2018). Optimasi Pembuatan Nanoemulsi Virgin Coconut Oil. *Jurnal Kimia*, 12(1), 8-12.

- [21] Hajrah, H., Meylina, L., Sulistiarini, R., Puspitasari, L., & Kusumo, A. P. (2017). Optimasi Formula Nanoemulgel Ekstrak Daun Pidada Merah (*Sonneratia Caseolaris* L) Dengan Variasi Gelling Agent. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 1(7), 333-337.
- [22] Lambers, H., Piessens, S., Bloem, A., Pronk, H., & Finkel, P. (2006). Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *International Journal of Cosmetic Science*, 28(5), 359–370.
- [23] Gupta, P. K., Pandit, J. K., Kumar, A., Swaroop, P., & Gupta, S. (2010). Pharmaceutical nanotechnology novel nanoemulsion-high energy emulsification preparation, evaluation and application. *The Pharma Research*, 3(3), 117-138.
- [24] Kong, W. Y., Salim, N., Masoumi, H. R. F., Basri, M., Da Costa, S. S., & Ahmad, N. (2018). Optimization of Hydrocortisone-Loaded Nanoemulsion Formulation Using D-Optimal Mixture Design. *Asian Journal of Chemistry*, 30(4).
- [25] Husnani, H., & Al Muazham, M. F. (2017). Optimasi Parameter Fisik Viskositas, Daya Sebar dan Daya Lekat Pada Basis Natrium CMC dan Carbopol 940 Pada Gel Madu Dengan Metode Simplex Lattice Design. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 14(1), 11-18.
- [26] Wahyuningsih, I., & Putranti, W. (2015). Optimasi Perbandingan Tween 80 dan Polietilenglikol 400 pada Formula Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 12(2), 223-241.
- [27] Azizah, A. V., Mulyani, S., & Suhendra, L. (2021). Mempelajari Laju Kerusakan Krim Kunyit-Lidah Buaya (*Curcuma domestica* Val.-*Aloe vera*) pada Berbagai Konsentrasi Phenoxyethanol selama Penyimpanan. *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*, 9(3), 394-405.
- [28] Kim, T. H., Min G. K., Min G. K., Beom S. S., Kyu B. K., Jong B. L., Soo H. P., & Sun D. Y. (2015). Simultaneous determination of phenoxyethanol and its major metabolite, phenoxyacetic acid, in rat biological matrices by lcms/ms with polarity switching: application to adme studies. *Talanta*, 144, 29-38.
- [29] R, Fathan Said, Darma, Gita cahya Eka. (2021). *Formulasi Sediaan Cuka Buah Kopi Menggunakan Ragi (Saccharomyces cerevisiae) dan Bakteri (Acetobacter aceti)*. *Jurnal Riset Farmasi*. 1(1). 38-45.