

Analisis Konsentrasi Nanoliposom Minyak Biji Alpukat (*Persea americana* Mill) dan Ekstrak Saffron (*Crocus sativus* L) terhadap Mutu Fisik Gel Nanoliposom *Wound Healing*

Yoshe Vania¹, Abdul Aziz², Shinta Arina Shaleha³, Berlian Naela Amalia⁴, Riska Miftakhur Rohmah⁵, Istianatus Sunnah⁶

^{1,2,3,4,5}Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Ngudi Waluyo

⁶Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Kesehatan, Universitas Ngudi Waluyo

Email Korespondensi: istihizna@yahoo.com

ABSTRAK

Minyak biji alpukat merupakan minyak nabati yang kaya akan asam lemak dan dapat digunakan sebagai kosmetika, penyembuh luka dan antimikroba. Saffron mengandung senyawa crocin, picrocrocin, crocetin dan safranal yang bermanfaat sebagai antioksidan sehingga banyak digunakan dalam bidang kesehatan dan kosmetik. Aplikasi kedua bahan tersebut akan lebih optimal dalam bentuk sediaan topikal ukuran nano partikel. Sediaan nano partikel dinilai lebih efektif dalam penghantaran zat aktif suatu sediaan, karena dapat menembus lapisan *stratum corneum* kulit sehingga penghantaran zat aktif lebih optimal. Penelitian bertujuan untuk mengevaluasi mutu fisik gel nanoliposom kombinasi minyak biji alpukat dengan ekstrak saffron dengan variasi konsentrasi nanoliposom minyak biji alpukat (1% dan 5%) serta ekstrak saffron (15% dan 20%). Pembuatan nanoliposom menggunakan metode *thin-film hydration* yang dilakukan dengan energi tinggi *ultraturax*. Analisis data dilakukan dengan ANOVA *One-Way* pada aplikasi SPSS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan homogen, tekstur kental, berwarna kuning dan bau khas saffron. Nilai rata-rata±SD hasil pengujian yaitu pH 3,94±0,25-4,19±0,15; viskositas 9.912±90,6-11.490±567,2 cps; daya sebar 4±0,3-6,4±0,3 ; daya lekat 1,0±0,1-1,12±0,1 dan serta tidak terjadi sineresis selama 72 jam penyimpanan. Hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada uji viskositas dan daya sebar, serta tidak ada perbedaan signifikan pada uji pH, daya lekat dan sineresis.

Kata Kunci: Mutu Fisik, Gel, Nanoliposom, Minyak Biji Alpukat, Ekstrak Saffron

ABSTRACT

Analysis of Avocado Seed Oil (*Persea americana* Mill) and Saffron Extract (*Crocus sativus* L) Nanoliposome Concentration on the Physical Quality of Wound Healing Nanoliposome Gel

Avocado seed oil is a vegetable oil rich in fatty acids and can be used as a cosmetic, wound healing and antimicrobial. Saffron contains crocin, picrocrocin, crocetin and safranal compounds which are useful as antioxidants so that they are widely used in the health and cosmetic fields. The application of these two ingredients will be more optimal in the form of topical nanoparticle-sized preparations. Nanoparticle preparations are considered more effective in delivering active substances of a preparation, because they can penetrate the stratum corneum layer of the skin so that the delivery of active substances is more optimal. The purpose of this study was to evaluate the physical quality of nanoliposome gels combined with

avocado seed oil and saffron extract with varying concentrations of avocado seed oil nanoliposome (1% and 5%) and saffron extract (15% and 20%). The preparation of nanoliposomes used the thin-film hydration method carried out with high-energy ultraturax. Data analysis was carried out with One-Way ANOVA in the SPSS application. The results showed that the preparation was homogeneous, thick in texture, yellow in color and had a distinctive saffron odor. The average value \pm SD of the test results were pH 3.94 ± 0.25 - 4.19 ± 0.15 ; viscosity $9,912 \pm 90.6$ - $11,490 \pm 567.2$ cps; spreadability 4 ± 0.3 - 6.4 ± 0.3 ; adhesiveness 1.0 ± 0.1 - 1.12 ± 0.1 and no syneresis occurred during storage. The analysis results showed significant differences in the viscosity and spreadability tests, and no significant differences in the pH, adhesiveness and syneresis tests.

Keywords: *Physical Quality, Nanoliposome, Avocado Seed Oil, Saffron Extract*

PENDAHULUAN

Gel merupakan sediaan topikal yang memiliki daya hantar baik pada kulit karena mengandung banyak air. Sediaan gel banyak disukai karena keuntungannya yang mudah digunakan, mudah menyerap pada kulit, memberi sensasi *cooling*, dan tidak menimbulkan bekas (Afifah & Nurwaini, 2019). Formulasi sediaan gel dimulai dari pemilihan *gelling agent*. *Gelling agent* merupakan zat pembentuk gel yang berperan dalam menstabilkan gel serta meningkatkan viskositas gel. *Gelling agent* memiliki beberapa macam yaitu gum alam, sintetis, resin dan hidrokoloid (Thomas *et al.*, 2023). Karbopol merupakan salah satu *gelling agent* yang umum digunakan dalam pembuatan gel. Konsentrasi karbopol sebagai *gelling agent* yaitu 0,5-2,0% (Rowe, 2006). Kelebihan karbopol dalam sediaan gel yaitu stabilitasnya dan kompatibilitas yang tinggi, memiliki daya sebar yang baik, serta tidak toksik saat diaplikasikan pada kulit (Thomas *et al.*, 2023).

Nanoliposom merupakan sediaan yang berukuran nano dan terdiri dari vesikel berlapis lipid sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas, stabilitas, serta pelepasan yang terkontrol pada senyawa hidrofilik maupun lipofilik (Osanloo *et al.*, 2022). Sediaan yang berukuran nano memiliki luas permukaan yang baik sehingga dapat meningkatkan stabilitas agar pelepasan zat aktif dalam sediaan dapat dilakukan secara maksimal (Kar *et al.*, 2024). Pada penelitian Dragicevic *et al.* (2019), menunjukkan kombinasi gel dengan liposom menghasilkan sediaan yang lebih stabil, tanpa merusak liposom dan tidak merubah karakteristik sediaan. Hal ini menjelaskan bahwa dengan liposom yang memiliki ukuran nanopartikel, secara topikal zat aktif tetap memiliki ukuran partikel yang kecil dan memudahkan penetrasi.

Minyak biji alpukat mengandung senyawa polifenol yang memiliki khasiat sebagai antioksidan, antiinflamasi dan antimikroba (Bhuyan *et al.*, 2019). Senyawa metabolit sekunder lain yang terkandung di dalam minyak biji alpukat diantaranya flavonoid, saponin, tanin, terpenoid, karotenoid dan tokoferol (Onyedikachi *et al.*, 2024). Penelitian (Olas, 2024) menyatakan bahwa produk terbuang seperti biji dari buah alpukat memiliki kandungan bioaktif yaitu senyawa fenolik dan asam organik yang dapat menurunkan kadar lipid, melindungi organ hati dan pencernaan, serta sifat hipoglikemik. Nanoliposom minyak biji alpukat merupakan teknologi nanopartikel yang memiliki struktur liposomal yang dapat meningkatkan stabilitas

dan penyerapan zat aktif.

Saffron atau *Crocus sativus* L. merupakan salah satu tanaman yang banyak digunakan dalam formulasi sediaan topikal seperti kosmetik dan pengobatan (Purwaningsih *et al.*, 2021). Saffron memiliki empat kandungan senyawa utama yaitu crocin, picrocrocin, crocetin dan safranal (Afifah & Hasanah, 2020). Senyawa yang terkandung dalam ekstrak saffron murni memiliki khasiat yaitu antioksidan, antiinflamasi, analgetik, antimikroba, antidepresan dan efek neuroprotektif. Efek saffron sebagai anti inflamasi dan anti mikroba inilah yang mendukung saffron memiliki aksi farmakologis sebagai *wound healing* (Golpour-Hamedani *et al.*, 2024). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi mutu fisik gel nanoliposom kombinasi minyak biji alpukat dan ekstrak saffron yang meliputi organoleptis, homogenitas, pH, daya sebar, daya lekat, viskositas dan sineresis.

METODE

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu minyak biji alpukat, lesitin soya (kualitas farmasetis), kolesterol (sigma), kloroform (kualitas teknis), Na₂HPO₄ (kualitas farmasetis), NaH₂PO₄ (sigma, kualitas farmasetis), NaCl (kualitas teknis), tween 80 (kualitas farmasetis), karbopol (kualitas farmasetis), TEA (kualitas farmasetis), putik saffron, aquadest (kualitas farmasetis).

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu neraca analitik (Ohaus®), *beaker glass* (Pyrex), gelas ukur (Pyrex), sendok tanduk, spatula, batang pengaduk, pipet tetes, aluminium foil, rotary evaporator, ultraturrax (IKA), viskometer (brookfield), pH meter (Ohaus®), climatic chamber (memmert), tabung reaksi (Pyrex), labu ukur (Pyrex), object glass, alat uji daya lekat, stopwatch, jangka sorong, dan alat uji daya sebar.

Tahapan Penelitian

Pembuatan Nanoliposom Minyak Biji Alpukat

Biji alpukat yang digunakan sebagai bahan minyak, dideterminasi di laboratorium Ekologi dan Biosistematik Departemen Biologi Universitas Diponegoro Semarang. Nanoliposom minyak biji alpukat dibuat menggunakan metode *thin-film hydration* (hidrasi lapis tipis). Lipid yang digunakan yaitu kolesterol dan lesitin soya yang dilarutkan dalam pelarut kloroform bersama dengan tween 80 dalam *beaker glass*. Campuran tersebut kemudian dimasukkan ke dalam labu alas bulat untuk dilakukan penguapan dengan *rotary evaporator* selama 60 menit, suhu 50°C, serta kecepatan 150 rpm. Lapisan yang telah terbentuk dari proses tersebut kemudian ditambahkan minyak biji alpukat dan di *vacuum* selama 30 menit menggunakan suhu dan kecepatan yang sama. Hidrasi dilakukan dengan penambahan larutan PBS pH 7,4 dan di *vacuum* selama 30 menit. Hasil liposom dari proses tersebut kemudian di *ultraturrax* untuk memperkecil ukuran partikelnya, selama 30 menit dan kecepatan 10.000 rpm. Formula yang digunakan merupakan formula hasil penelitian Purwanto *et al.* (2019) yang telah dimodifikasi pada tabel 1.

Tabel 1. Formula Nanoliposom Minyak Biji Alpukat

Bahan	Formula	Fungsi
Minyak biji alpukat (g)	5	Zat aktif

Bahan	Formula	Fungsi
Lesitin soya (g)	2,7	Lipid bilayer
Cholesterol (mg)	10	Eksipien bilayer
Kloroform (mL)	10	Pelarut organik
Tween 80 (mL)	5	Surfaktan
PBS pH 7,4 (mL) ad	30	Buffer

Pembuatan Ekstrak Saffron

Ekstrak saffron dibuat dengan menimbang 15 dan 20 mg putik saffron sesuai formula, lalu dimaserasi menggunakan aquadest masing-masing 15 dan 20 ml dalam labu takar selama 30 menit sampai berubah warna menjadi orange.

Formulasi Gel Nanoliposom Kombinasi Minyak Biji Alpukat dengan Ekstrak Saffron

Formula gel nanoliposom didapatkan dari hasil penelitian Hilmarni *et al.* (2023) yang sudah dimodifikasi dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Formula Gel Nanoliposom Minyak Biji Alpukat

Bahan	Formula (%)		
	Basis	F1	F2
Nanoliposom minyak biji alpukat	0	1	5
Ekstrak saffron	0	15	20
Karbopol	2	2	2
Propilenglikol	5	5	5
TEA	0,2	0,2	0,2
Metilparaben	0,02	0,02	0,02
Propil paraben	0,02	0,02	0,02
Aquadest	Ad 100	Ad 100	Ad 100

Pengujian Mutu Fisik Gel Nanoliposom Kombinasi Minyak Biji Alpukat dengan Ekstrak Saffron

Pengujian karakteristik fisik nanoliposom minyak biji alpukat dilakukan pada parameter organoleptis, homogenitas, pH, daya sebar, daya lekat, viskositas sineresis.

Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan dengan mengamati sediaan secara visual menggunakan indra penglihatan dan penciuman yaitu bentuk, warna dan bau sediaan (Baruna *et al.*, 2024).

Homogenitas

Sediaan sebanyak 1 g dioleskan pada sekeping *object glass*, untuk diamati ada atau tidaknya partikel kasar yang nampak. Sediaan dikatakan homogen jika tidak terlihat adanya partikel kasar tersebut (Setiawan *et al.*, 2023).

pH

Sebanyak 1 g sediaan dilarutkan dengan aquadest 10 ml, untuk pengukuran pH dengan memasukkan elektroda pH meter ke dalam larutan sampel. Nilai pH yang sesuai yaitu antara 4,5 - 6,5 (Nurhayana *et al.*, 2022).

Viskositas

Gel nanoliposom sebanyak 50 g diuji dengan memasukkan wadah, diukur viskositasnya menggunakan Viskometeer Brokfield dengan *spindle* 64 yang telah terpasang pada viskometer dengan kecepatan 50 rpm selama 1 menit (Erwiyani *et al.*, 2020).

Daya sebar

Sediaan sebanyak 0,5 g diletakkan pada kaca bulat berskala dan bagian atas ditutup dengan kaca lainnya. Pemberat 50 g diletakkan di atas kaca penutup dan didiamkan selama 1 menit untuk kemudian diukur diameter daya sebar yang terbentuk menggunakan jangka sorong. Penambahan beban dilakukan hingga beban 200 g. Nilai daya sebar yang baik pada sediaan gel yaitu 5-7 cm (Sayuti, 2015).

Daya lekat

Gel nanoliposom sebanyak 0,25 g diletakkan pada *object glass* dan ditutup dengan *object glass* lainnya. Beban 1 kg diletakkan pada dua *object glass* yang menempel tersebut selama 5 menit. Daya lekat didapatkan dari waktu yang terhitung saat kedua *object glass* terlepas (Nurlely *et al.*, 2021).

Sineresis

Sebanyak 5 g gel dimasukkan ke dalam wadah untuk kemudian disimpan selama 24, 48 dan 72 jam dengan suhu $\pm 10^{\circ}\text{C}$. Data uji sineresis didapatkan dengan menghitung kekurangan berat saat penyimpanan, lalu dibandingkan dengan berat awal gel (Bachmid *et al.*, 2022). Berikut rumus menghitung persentase bobot pada uji sineresis (Sormin *et al.*, 2021):

$$\% \text{ Sineresis} = \frac{\text{berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{berat awal}} \times 100\%$$

Analisis Data

Hasil uji mutu fisik sediaan gel nanoliposom kombinasi minyak biji alpukat dengan ekstrak saffron diuji dengan ANOVA *satu jalan (one way Anova)*, yang diawali dengan uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk dan uji homogenitas menggunakan uji Levene.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gel yang diproduksi merupakan kombinasi antara nanoliposom minyak biji alpukat dengan ekstrak saffron. Metode untuk pembuatan nanoliposom minyak biji alpukat menggunakan hidrasi lapis tipis. Gel yang diproduksi, dilakukan pengujian mutu fisik organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, daya sebar, daya lekat dan sineresis.

HASIL

Organoleptis dan Homogenitas

Tabel 3. Hasil Uji Organoleptis dan Homogenitas

Formula	Warna	Aroma	Tekstur	Homogenitas
Basis	Kuning jernih	Khas saffron	Kental	Homogen
F1	Kuning pucat	Khas saffron	Kental	Homogen
F2	Kuning pucat	Khas saffron	Tidak terlalu kental	Homogen

pH

Tabel 4. Hasil Uji pH

Formula	Replikasi	pH	Rata-rata±SD
Basis	R1	5,88	4,52±1,23
	R2	4,21	
	R3	3,48	
F1	R1	3,75	3,94±0,25
	R2	3,86	
	R3	4,22	
F2	R1	4,03	4,19±0,15
	R2	4,34	
	R3	4,21	

p value = 0,733

Viskositas

Tabel 5. Hasil Uji Viskositas

Formula	Replikasi	Viskositas (cP)	Rata-rata±SD
Basis	R1	11.860	11.503±370,7
	R2	11.120	
	R3	11.530	
F1	R1	10.860	11.490±567,2
	R2	11.960	
	R3	11.650	
F2	R1	9.996	9.912±90,6
	R2	9.924	
	R3	9.816	

p value = 0,004

Daya Sebar

Tabel 6. Hasil Uji Daya Sebar

Formula	Replikasi	Daya Sebar (cm)	Rata-rata±SD
Basis	R1	3,4	3,4±0,4
	R2	3,9	
	R3	3,1	
F1	R1	4,3	4±0,3
	R2	3,9	
	R3	3,8	
F2	R1	6,3	6,4±0,3
	R2	6,1	
	R3	6,7	

p value = 0,000

Daya Lekat

Tabel 7. Hasil Uji Daya Lekat

Formula	Replikasi	Daya Lekat (detik)	Rata-rata±SD
Basis	R1	1,15	1,27±0,27

Formula	Replikasi	Daya Lekat (detik)	Rata-rata±SD
F1	R2	1,07	1,12±0,1
	R3	1,58	
	R1	1,23	
F2	R2	0,98	1,0±0,1
	R3	1,15	
	R1	1,15	
			P value = 0,234

Sineresis

Tabel 8. Hasil Uji Sineresis

Formula	Replikasi	Rata-rata±SD
Basis	R1	0%±0
	R2	
	R3	
F1	R1	0%±0
	R2	
	R3	
F2	R1	0%±0
	R2	
	R3	
P value = 0		

PEMBAHASAN

Nanoliposom merupakan sediaan yang memiliki ukuran partikel nano, umumnya untuk penghantaran secara topikal yang dapat dibuat menggunakan 2 metode yaitu energi rendah dan energi tinggi. Formulasi liposom bertujuan untuk memperkecil ukuran partikel, sehingga akan mudah berpenetrasi ke dalam stratum korneum sehingga akan memberikan efektivitas yang optimal. Energi rendah merupakan metode pembuatan liposom yang dilakukan tanpa bantuan alat, sehingga hanya mengandalkan kemampuan sediaan untuk menghasilkan droplet dengan ukuran nano (Guttoff *et al.*, 2015). Proses pembuatan dengan metode energi tinggi dilakukan dengan alat untuk memperkecil ukuran partikel salah satunya *ultra-turrax*. Mekanisme kerjanya dengan memecahkan partikel-partikel menggunakan alat, sehingga akan terbentuk partikel yang memiliki ukuran lebih kecil dan seragam. Penggunaan metode energi tinggi dalam formulasi liposom akan memberikan ukuran partikel yang lebih seragam dan kecepatan pengadukan juga konstan (Salvia-Trujillo *et al.*, 2017). Hal tersebut sesuai dengan penelitian Na Nan *et al.* (2024) yang menyebutkan bahwa penggunaan *homogenizer* bertekanan tinggi menghasilkan nilai PDI sekitar 0,1 (<0,5), yang menandakan bahwa distribusi ukuran partikel sempit dan ukuran tetesan yang seragam.

Sediaan nano dipilih karena sediaan tersebut mampu memberikan aktivitas farmakologis, meningkatkan stabilitas fisik dan meningkatkan dinamisme zat aktif

(Pittore *et al.*, 2017). Nanoliposom memiliki sifat amfifilik yang berpotensi untuk menangkap dan melepaskan berbagai macam senyawa hidrofilik dan senyawa hidrofobik secara bersamaan, sehingga memberikan manfaat yang lebih optimal. Struktur nanoliposom yang berupa dwi-lapis (*bilayer*) yang khas sangat kompatibel dengan permukaan kulit, sehingga meningkatkan penetrasi senyawa bioaktif ke lokasi target (Farghaly *et al.*, 2017). Nanoliposom dibuat menggunakan dua lipid yaitu kolesterol dan lesitin soya. Kedua lipid itu dapat membentuk *bilayer* liposomal. Lesitin soya dapat berperan sebagai struktur membran alami dan kolesterol sebagai peningkat stabilitas serta kekakuan membran dan memodulasi pelepasan zat aktif (Abbaszadegan *et al.*, 2021). Suhu untuk pembuatan nanoliposom 50°C karena suhu tersebut mampu untuk menguapkan pelarut organik tanpa merusak zat aktif atau lipid yang terkandung pada campuran dalam labu alas bulat. Penguapan dengan *rotary evaporator* bertujuan untuk membantu distribusi panas dari air dalam *heating bath* dan membantu pembentukan lapisan lipid yang seragam. Larutan PBS (*Phosphate-Buffered Saline*) digunakan sebagai pelarut pada sediaan nanoliposom karena berfungsi sebagai *buffer* biologis untuk menjaga pH agar tetap stabil dan isotonis sehingga sediaan lebih kompatibel dengan kulit dan stabil secara kimia kimia (Zhang *et al.*, 2023).

Bentuk sediaan gel dipilih untuk memudahkan aplikasi kombinasi nanoliposom minyak biji alpukat dan ekstrak safforn. Sediaan gel banyak diminati dalam kosmetika karena bentuk sediaan yang menyenangkan, praktis tidak lengket di kulit dan tidak bersifat *oily*. Gel memberikan bentuk yang transparan, dengan memberikan rasa dingin di kulit, daya penyebarannya lebih baik dari sediaan lain, dan pelepasan obatnya baik. Sediaan gel dibuat menggunakan *gelling agent* karbopol. Karbopol dipilih sebagai *gelling agent* dalam formulasi ini karena memiliki tekstur yang lebih lembut, dapat meningkatkan tampilan warna sediaan dan memiliki aroma yang lebih baik daripada Na-CMC dan HPMC (Ulinuha *et al.*, 2024). Pada penelitian Putri (2012) dan Rahmadani (2017) yang dikutip oleh Nurlely *et al.* (2021), menyebutkan bahwa penggunaan karbopol dapat meningkatkan kejernihan gel, meningkatkan daya lekat dan viskositas sediaan gel.

Konsentrasi karbopol 2% ditentukan berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Thomas *et al.* (2023) yang menunjukkan hasil pengujian yang baik pada uji organoleptis, homogenitas, viskositas, pH, daya sebar dan daya lekat. Air digunakan sebagai *solvent* untuk mengembangkan karbopol. Pencampuran kedua bahan tersebut menyebabkan terbentuknya dispersi koloid yang kemudian perlu ditambahkan dengan agen penetral, sehingga polimer yang tadinya bersifat asam berubah menjadi netral. Pencampuran tersebut dapat menyebabkan polimer menarik air disekitarnya, sehingga rantai polimer yang terhubung akan terhidrasi. Saat proses hidrasi, ikatan rantai yang terbentuk dapat meningkat hingga 10 kali dari diameter awal, sehingga membuat karbopol yang dikembangkan akan membengkak karena telah terbentuk jaringan mikrogel dengan ikatan yang lebih kuat (Varges *et al.*, 2019). Pengembangan *gelling agent* tersebut juga membantu mengatasi kekurangan karbopol yaitu memiliki pH 2,7-3,5 (Hasriyani *et al.*, 2021), sehingga perlu ditambahkan penetral, salah satunya yaitu TEA (*Triethanolamine*) agar menetralkan pH sediaan, meningkatkan viskositas serta kejernihan sediaan gel (Jamaludin *et al.*, 2024). Penambahan metil paraben dan propil paraben dilakukan setelah melarutkan kedua bahan tersebut menggunakan air panas, karena keduanya

merupakan bahan yang sukar larut dalam air biasa (Rowe, 2009).

Pembuatan ekstrak saffron menggunakan pelarut aquadest, karena aquadest merupakan pelarut yang bersifat netral, tidak mengandung zat yang dapat memengaruhi pH dan struktur liposom, sehingga sesuai untuk menjaga stabilitas sediaan nanoliposom. Menurut penelitian (Golpour-Hamedani *et al.*, 2024), perendaman putik saffron dalam aquadest selama 30 menit efektif untuk mengekstraksi kandungan aktif dalam saffron seperti *crocin* dan safranal tanpa menyebabkan degradasi ataupun kontaminasi. Penelitian Criado-Navarro *et al.* (2024) dan Tsimidou (2023), bahwa aquadest merupakan pelarut yang sangat sesuai untuk mengekstraksi kandungan *crocin* dan *picrocrocin* dalam putik saffron. *Crocin* merupakan karotenoid yang dapat larut dalam air karena mengandung glikosil tinggi, serta dapat memberikan warna pada saffron (Afifah & Hasanah, 2020). Kandungan tersebut merupakan salah satu faktor yang memengaruhi hasil pengujian organoleptis, yaitu warna kuning pada sediaan gel nanoliposom.

Evaluasi mutu fisik sediaan perlu dilakukan dalam rangka jaminan mutu produk yang dihasilkan. Proses ini merupakan parameter yang penting untuk memastikan kualitas, stabilitas serta kenyamanan sediaan saat diaplikasikan pada kulit. Hasil pengujian homogenitas semua sediaan menunjukkan tidak terdapat butiran partikel kasar atau gumpalan pada *object glass*. Hal ini sesuai dengan pernyataan (Tungadi *et al.*, 2023) yaitu homogen memiliki arti bahwa partikel dalam sediaan telah terdispersi merata dan tidak terdapat gumpalan yang terlihat. Faktor yang dapat memengaruhi homogenitas sediaan yaitu dapat berasal dari proses pencampuran semua bahan. Proses pencampuran menggunakan *ultra-turrax* yang merupakan energi tinggi sehingga setiap bahan dapat terdispersi sempurna dalam sediaan.

Hasil pengujian pH menunjukkan sediaan gel memiliki pH di bawah 4,5, sehingga sediaan dapat dikatakan asam. Nilai pH tersebut dapat mengakibatkan terjadinya iritasi pada kulit, sedangkan pH yang tinggi dapat menyebabkan kulit kering dan gatal (Aspadijah *et al.*, 2024). Berdasarkan penelitian Rahmadani *et al.* (2023), putik saffron sebanyak 2 g dilarutkan dalam 200 ml aquadest menghasilkan rata-rata pH 6, sehingga menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi putik saffron dalam aquadest menghasilkan pH yang cenderung netral, sedangkan ekstrak saffron yang encer dengan konsentrasi putik yang rendah justru menghasilkan pH asam (<4,5). Faktor lain yang dapat memengaruhi pH ekstrak saffron yaitu pelarut yang digunakan. Aquadest merupakan air murni hasil penyulingan sehingga bebas dari zat atau senyawa lainnya termasuk CO₂ (Tominik & Haiti, 2020). Namun aquadest memiliki kemampuan menyerap CO₂ yang terdapat pada udara sekitarnya. CO₂ tersebut kemudian menghasilkan asam karbonat (Jahad *et al.*, 2022) yang dapat menurunkan nilai pH aquadest (Mohammadian *et al.*, 2023). Selain faktor pelarut, *gelling agent* yang digunakan juga dapat berpengaruh dalam sediaan. Karbopol yang memiliki pH rendah (2,7-3,5) dan telah dinetralkan dengan TEA tetap menghasilkan sediaan yang bersifat asam. Hal tersebut mungkin terjadi karena konsentrasi TEA yang kurang tepat, karena konsentrasi TEA yang digunakan dalam sediaan topikal yaitu 2-4% (Rowe, 2009). Namun dalam praktiknya penggunaan TEA dalam sediaan gel nanoliposom hanya sebesar 0.2%. Hasil analisis data menunjukkan bahwa pH antara 3,94-4,52 memiliki nilai signifikansi 0,733 ($p > 0,05$), menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang nyata pada pH antar

formula gel nanoliposom.

Hasil pengujian viskositas sediaan gel nanoliposom yaitu 9.912-11.503 cP. Hasil tersebut sesuai dengan pernyataan Sulastrri & Zamzam (2018) yang menyebutkan bahwa syarat viskositas sediaan gel yaitu berkisar 3.000-50.000 cP. Bahan yang berperan dalam kekentalan gel yaitu karbopol, karena karbopol dapat membentuk ikatan hidrogen dengan aquadest dan membentuk polimer gel sehingga menghasilkan massa yang padat (Tsabitah *et al.*, 2020). Sediaan harus memiliki viskositas yang sesuai, karena jika sediaan terlalu encer atau terlalu kental maka akan sulit diaplikasikan pada kulit (Agustiani *et al.*, 2022). Hasil analisis data viskositas menghasilkan nilai signifikansi 0,004 ($p < 0,05$) yang menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan pada hasil viskositas sediaan gel nanoliposom. Perbedaan tersebut dapat disebabkan oleh konsentrasi nanoliposom minyak biji alpukat dan ekstrak saffron yang berbeda setiap formula, sehingga menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi nanoliposom dan ekstrak saffron maka viskositas semakin menurun. Adanya variasi konsentrasi nanoliposom dan ekstrak saffron yang memiliki konsistensi cair, menyebabkan sediaan lebih encer, sehingga viskositas menurun.

Hasil uji daya sebar ketiga formula berada dalam rentang 3,4-6,7 cm. Hasil tersebut menunjukkan beberapa formula tidak sesuai dengan syarat daya sebar sediaan gel yaitu 5-7 cm (Sayuti, 2015). Daya sebar suatu sediaan berbanding terbalik dengan viskositas, yaitu sediaan dengan viskositas tinggi memiliki daya sebar sempit, sedangkan sediaan dengan viskositas rendah memiliki daya sebar luas. Hal tersebut sesuai dengan pernyataan Bhalekar *et al.* (2015) yaitu semakin rendah viskositas maka akan semakin tinggi daya sebar suatu sediaan. Hubungan tersebut penting karena viskositas sediaan berpengaruh pada kemampuan sediaan menyebar di permukaan kulit (Emelda *et al.*, 2021). Hasil analisis uji daya sebar menghasilkan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$), yaitu terdapat perbedaan yang signifikan pada setiap formula gel nanoliposom. Nilai tersebut menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi nanoliposom minyak biji alpukat dan ekstrak saffron berpengaruh pada daya sebar sediaan, yaitu semakin tinggi konsentrasi nanoliposom dan ekstrak saffron maka daya sebar semakin luas. Daya sebar berbanding terbalik dengan viskositas. Nanoliposom dan ekstrak saffron memiliki bentuk cair, sehingga adanya peningkatan konsentrasi nanoliposom dan ekstrak saffron, maka sediaan menjadi lebih encer yang menyebabkan perluasan penyebaran

Hasil pengujian daya lekat gel nanoliposom formula basis dan formula 1 telah memenuhi syarat uji daya lekat yaitu >1 detik (Mursal *et al.*, 2019), sedangkan formula 2 memiliki rata-rata 1 detik. Perbedaan tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh kekentalan dari setiap formula, yaitu semakin kental sediaan maka kemampuan melekatnya juga tinggi. Hasil analisis data daya lekat menunjukkan p value 0,234 ($p > 0,05$) menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan daya lekat di semua formula. Hasil tersebut menunjukkan bahwa variasi nanoliposom dan ekstrak saffron setiap formula tidak memengaruhi kemampuan gel untuk melekat pada kulit. Daya lekat yang baik sangat penting karena jika gel tidak menempel dengan baik di kulit, zat aktif di dalamnya tidak akan sempat diserap secara maksimal. Akibatnya, efektivitas terapi menjadi menurun. Sebaliknya, jika daya lekat cukup, maka gel bisa tetap berada di tempat aplikasi dalam waktu yang cukup

lama untuk bekerja secara optimal (Rohmani & Kuncoro, 2019).

Hasil uji sineresis menunjukkan bahwa bobot gel saat awal dan setelah penyimpanan sama yang menunjukkan tidak terdapat proses sineresis dalam sediaan. Sediaan dinyatakan memiliki kemampuan sineresis yang memenuhi syarat apabila persentase sineresis kurang dari 1% (Chaerunisaa *et al.*, 2020). Sineresis merupakan proses keluarnya air dari dalam sediaan gel, yang berarti bahwa air tidak mampu melarutkan *gelling agent* secara sempurna. Jika terdapat pengurangan kandungan air pada gel, maka sediaan dapat dikatakan tidak stabil karena terdapat pelepasan medium cair yang meningkat pada konsentrasi rendah *gelling agent* sehingga menyebabkan ketidakstabilan termodinamika gel yang dapat memengaruhi kinerja sediaan gel (Sowmya *et al.*, 2015). Hasil analisis sineresis menunjukkan variasi konsentrasi berpengaruh terhadap sineresis.

SIMPULAN

Peningkatan konsentrasi nanoliposom minyak biji alpukat dan ekstrak saffron dalam sediaan gel berpengaruh signifikan terhadap viskositas dan daya sebar sediaan, namun tidak berpengaruh terhadap pH, daya lekat dan sineresis sediaan. Hasil analisis dengan *one way* ANOVA menunjukkan adanya perbedaan signifikan ($p < 0,05$) pada uji viskositas dan daya sebar, serta tidak ada perbedaan signifikan ($p > 0,05$) pada uji pH, daya lekat dan sineresis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi dan memberikan dukungan dalam penyusunan artikel ini. Terima kasih kepada Kementrian Pendidikan Tinggi, Sains dan Teknologi (Kemdikti Saintek) atas hibah pendanaan dalam Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) tahun 2025.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbaszadegan, S., Hosseinzadeh, H., Alavizadeh, S. H., Moghri, M., Abbasi, A., & Jaafari, M. R. (2021). *Anti-tumor activity of nanoliposomes containing crude extract of saffron in mice bearing C26 colon carcinoma. Nanomedicine Journal*, 8(4), 290-297.
- Afifah, M. N., & Hasanah, A. N. (2020). Saffron (*Crocus sativus* L): Kandungan dan Aktivitas Farmakologinya. *Majalah Farmasetika*, 5(3), 116–123. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i3.26291>
- Afifah, H., & Nurwaini, S. (2019). Uji Aktivitas Antijamur Gel Serbuk Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) Berbasis Carbopol 934 Terhadap *Candida albicans* dan *Trichophyton mentagrophytes*. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 15(2), 42–51. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v15i2.7658>
- Agustiani, F. R. T., Sjahid, L. R., & Nursal, F. K. (2022). Kajian Literatur : Peranan Berbagai Jenis Polimer Sebagai *Gelling Agent* Terhadap Sifat Fisik Sediaan Gel. *Majalah Farmasetika*, 7(4), 270. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v7i4.39016>
- Aspadih, V., Zubaydah, W. O. S., Muliadi, R., Anwar, I., & Jumilta, J. (2024). Formulasi, Evaluasi dan Uji Iritasi Sediaan Toner Niacinamide. *Lansau: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 2(1), 1–10. <https://doi.org/10.33772/lansau.v2i1.20>

- Bachmid, S. N., Dewi, C., & Ridwan, B. A. (2022). Formulasi Sediaan Gel Pembersih Gigi Infusa Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle.) dan Uji Aktivitas Terhadap Bakteri *Streptococcus* Formulation Of Dental Cleanser Gel Lime Leaves (*Citrus aurantifolia* Swingle) Infused And Antibacterial Test Of. *Jurnal Pharmacia Mandala Wlaluya*, 1(6), 278–289.
- Baruna, R. R. I., Ramadani, A. P., & Chabib, L. (2024). Karakteristik Gel-Nanoliposom Minyak Rosemari. *MEDFARM: Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*, 13(1), 1–8.
- Bhalekar, M. R., Madgulkar, A. R., & Kadam, G. J. (2015). Evaluation of Gelling Agent for Clindamycin Phosphate Gel. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(7), 2022–2033.
- Bhuyan, D. J., Alsherbiny, M. A., Perera, S., Low, M., Basu, A., Devi, O. A., Barooah, M. S., Li, C. G., & Papoutsis, K. (2019). The odyssey of bioactive compounds in Avocado (*Persea Americana*) and their health benefits. *Antioxidants*, 8(10). <https://doi.org/10.3390/antiox8100426>
- Chaerunisaa, A. Y., Husni, P., & Murthadiah, F. A. (2020). Modifikasi Viskositas Kappa Karagenan Sebagai Gelling Agent Menggunakan Metode Polymer Blend. *Journal of The Indonesian Society of Integrated Chemistry*, 12(2), 73–83. <https://doi.org/10.22437/jisic.v12i2.12040>
- Dragicevic, N., Krajisnik, D., Milic, J., Fahr, A., & Maibach, H. (2019). Development of hydrophilic gels containing coenzyme Q 10 -loaded liposomes: characterization, stability and rheology measurements. In *Drug Development and Industrial Pharmacy* (Vol. 45, Issue 1). Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1515220>
- Emelda., Septiawan, A. N., Pratiwi, D. A. (2021). Formulasi Dan Uji Sifat Fisik Sediaan Gel Ekstrak Etanolik Ganggang Hijau (*Ulva lactuca* Linn.). 3(2), 167–186. <https://doi.org/10.36387/jifi.v3i2.654>
- Erwiyani, A. R., Haswan, D., Agasi, A., & Karminingtyas, S. R. (2020). Pengaruh Sediaan Gel Dan Krim Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lamk) Terhadap Penurunan Luas Luka Bakar Pada Tikus. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 3(2), 41–52. <https://doi.org/10.35473/ijpnp.v3i2.666>
- Farghaly, D. A., Aboelwafa, A. A., Hamza, M. Y., & Mohamed, M. I. (2017). Topical Delivery of Fenoprofen Calcium via Elastic Nano-vesicular Spanlastics: Optimization Using Experimental Design and In Vivo Evaluation. *AAPS PharmSciTech*, 18(8), 2898–2909. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0771-8>
- Golpour-Hamedani, S., Pourmasoumi, M., Zarifi, S. Askari, G., H., Jamialahmadi, T., Bagherniya, M., Sahebkar, A. (2024). Therapeutic effects of saffron and its components on neurodegenerative diseases (p. Volume 10, Issue 2). *Heliyon*. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24334.%0A>
- Guttrof, M., Saberi, A. H., McClements, D. J. (2015). Formation of vitamin D nanoemulsion-based delivery systems by spontaneous emulsification: Factors affecting particle size and stability (pp. 117–122). *Food Chemistry*.
- Hasriyani, H., Krisgiantara, N., Djamal, J. M., Murharyanti, R., & Etikasari, R. (2021). Uji sifat fisik gel ekstrak herba pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dengan variasi konsentrasi carbopol sebagai gelling agent. *The 13th University*

Research Colloquium, 329, 334.

- Hilmarni, H., Azzahra, I. R., & Yulia, M. (2023). Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Torbangun Zaitun (*Olea europaea*). *Menara Ilmu*, XVII(02), 1–8.
- Jahad, U. A., Al-Ameri, R., Chabuk, A., Majdi, A., Majdi, H. S., Al-Ansari, N., & Laue, J. (2022). Dissolved Oxygen Variation on the Steps with a Quarter Circle End Sill for Flows over the Stepped Spillways. *International Journal of Design and Nature and Ecodynamics*, 17(5), 639–648. <https://doi.org/10.18280/ijdne.170501>
- Jamaludin, B. J., Lorenza, Y. utamana, Chandra, M. A., & Pambudi, R. D. (2024). Optimasi Formula Gel Antibakteri Ekstrak Etanol 96% Umbi Bawang Dayak Dengan Metode *Simplex Lattice Design Optimization of Antibacterial Gel Formula of 96% Ethanol Extract of Dayak Onion Bulbs with Simplex Lattice Design Method*. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia*, 21(02), 85–89. <https://jurnalnasional.ump.ac.id/index.php/PHARMACY>
- Kar, B., Mahanti, B., Kar, A. K., Mazumder, R., Roy, A., Majumdar, S. (2024). *Nanoliposom enabled topical gel-based drug delivery system of ivermectin: Fabrication, characterization, in vivo and in vitro investigation*. *Intelligent Pharmacy*, 2(6), 745-755.
- Mohammadian, E., Hadavimoghaddam, F., Kheirollahi, M., Jafari, M., Chenlu, X., & Liu, B. (2023). *Probing Solubility and pH of CO₂ in aqueous solutions: Implications for CO₂ injection into oceans*. *Journal of CO₂ Utilization*, 71(March), 102463. <https://doi.org/10.1016/j.jcou.2023.102463>
- Mursal, I. L. P., Kusumawati, A. H., Puspasari, D. H. (2019). Pengaruh Variasi Konsentrasi *Gelling Agent Carbopol 940* Terhadap Sifat Fisik Sediaan Gel Hand Sanitizer Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum sanctum L.*). *Pharma Xplore : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(1), 268–277. <https://doi.org/10.36805/farmasi.v4i1.617>
- Nurhayana, N., Stevani, H., Setiawati, H., & Dewi, R. S. (2022). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Masker Gel Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix D.C*). *Media Farmasi*, 18(1), 78. <https://doi.org/10.32382/mf.v18i1.2747>
- Nurlely, N., Rahmah, A., Ratnapuri, P. H., Srikartika, V. M., & Anwar, K. (2021). Uji Karakteristik Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata L.*) dengan Variasi Karbopol dan HPMC. *Jurnal Pharmascience*, 8(2), 79. <https://doi.org/10.20527/jps.v8i2.9346>
- Olas, B. (2024). *The Pulp, Peel, Seed, and Food Products of Persea americana as Sources of Bioactive Phytochemicals with Cardioprotective Properties: A Review*. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(24). <https://doi.org/10.3390/ijms252413622>
- Onyedikachi, U. B., Nkwocha, C. C., Ejiofor, E., Nnanna, C. C. (2024). *Investigation of chemical constituents, antioxidant, anti-inflammatory and nutritional properties of oil of Persea americana (Avocado) seeds* (p. Volume 5). *Food Chemistry Advances*. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2024.100770.%0A>
- Osanloo, M., Firoozian, S., Zarenezhad, E., Montaseri, Z., & Satvati, S. (2022). A *Nanoliposomal Gel Containing Cinnamomum zeylanicum Essential Oil with Effective Repellent against the Main Malaria Vector Anopheles stephensi*.

- Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2022.
<https://doi.org/10.1155/2022/1645485>
- Pittore, M., Gondé, H., Haury, C., Messous, M., Poilane, J., Boudaud, D., Kanber, E., Ndombina, G. A. R., Benoit, J., Bastiat, G. (2017). *Recent advances in nanocarrier-loaded gels: Which drug delivery technologies against which diseases?. Journal of Controlled Release*, 266, 140-155, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.031>.
- Purwaningsih, C.P., Ariani, L.W., Cahyani, I. M. (2021). (2021). Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa (Hpmc K100m) dan Polivinil Alkohol (Pva) Sediaan *Edible Film* Ekstrak Etanol Saffron (*Crocus sativus L.*) Sebagai Antibakteri *Staphylococcus aureus*. 2(2), 1–7.
- Purwanto, U. R. E., Ariani, L. W., & Pramitaningastuti, A. S. (2019). Formulasi Liposom Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*). *Cendekia Journal of Pharmacy*, 3(2). <https://repository.stifar.ac.id/Repository/article/download/262/321>
- Rahmadani, A., Risti Priyagustin, V., & Roffada, R. (2023). Formulasi Sediaan Face Mist Halal Ekstrak Air Putik Bunga Saffron (*Crocus Sativus L.*). *J. Med. Pharm. Sci*, 2(2), 34–39. <https://doi.org/10.30659/ijmps.v2i2.144>
- Rohmani, S., & Kuncoro, M. A. (2019). Uji stabilitas dan aktivitas gel handsanitizer ekstrak daun kemangi. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(1), 16-28.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Weller, P. J. (Eds.). (2006). *Handbook of pharmaceutical excipients* (Vol. 6, pp. 94-96). London: *Pharmaceutical press*.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients. In RPS Publishing (Sixth edit). Pharmacuetical Press*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820007-0.00032-5>
- Salvia-Trujillo, L., Soliva-Fortuny, R., Rojas-Graü, M. A., McClements, D. J., & Martín-Belloso, O. (2017). *Edible Nanoemulsions as Carriers of Active Ingredients: A Review. Annual Review of Food Science and Technology*, 8, 439–466. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030216-025908>
- Sayuti, N. A. (2015). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia Alata L.*). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 5(2), 74–82
- Setiawan, R., Masrijal, C. D. P., Hermansyah, O., Rahmawati, S., Sari, R. I. P., & Cahyani, A. N. (2023). Formulasi, Evaluasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Antioksidan Ekstrak Tali Putri (*Cassitha filiformis L.*). *Bencoolen Journal of Pharmacy*, 3(1). <https://doi.org/10.33369/bjp.v3i1.27649>
- Sormin, R. B. D., O.W. Kaya, A., & Maahury, J. (2021). Kualitas Gel Pengharum Ruangan Berbahan Dasar Karagenan dan Tepung Sagu dengan Pewangi Jeruk Purut. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 24(1), 20–26. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v24i1.32451>
- Sowmya, Gowda, J, D., & Srivastava, A. (2015). *Topical Gels: A Recent Approach for Novel Drug Delivery Sowmya J, D V Gowda, Atul Srivastava Dept. 5(10)*, 302–312.
- Sulastri, L., & Zamzam, M. Y. (2018). *The Formulation Gel of Hand Sanitizer of Basil Leaves Ethanol Extract Concentrations of 1,5%, 3%, and 6% with Gelling agent Carbopol 940. Medimuh*, 1(1), 31–44.
- Thomas, N. A., Tungadi, R., Hiola, F., & S. Latif, M. (2023). Pengaruh Konsentrasi

- Carbopol* 940 Sebagai *Gelling Agent* Terhadap Stabilitas Fisik Sediaan Gel Lidah Buaya (*Aloe Vera*). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 3(2). <https://doi.org/10.37311/ijpe.v3i2.18050>
- Tominik, V. I., & Haiti, M. (2020). Limbah air AC sebagai pelarut media sabouraud dextrose agar (SDA) pada jamur *Candida albicans*. *Masker Medika Jurnal STIKes Muhammadiyah Palembang*, 8(1), 15-20.
- Tsabitah, A. F., Zulkarnain, A. K., Wahyuningsih, M. S. H., & Nugrahaningsih, D. A. A. (2020). Optimasi *Carbomer*, Propilen Glikol, dan Trietanolamin Dalam Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*). *Majalah Farmaseutik*, 16(2), 111. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v16i2.45666>
- Tungadi, R., Sy. Pakaya, M., & D.as'ali, P. W. (2023). Formulasi dan Evaluasi Stabilitas Fisik Sediaan Krim Senyawa Astaxanthin. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 3(1), 117–124. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v3i1.14612>
- Ulinuha, A., Fauziah, F., Kurniasih, K. I., Nawangsari, D., & Prabandari, R. (2024). Evaluasi Fisik Facial Wash Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Berbasis *Gelling Agent*. *Pharmacy Genius*, 3(3), 136–148. <https://doi.org/10.56359/pharmgen.v3i03.396>
- Varges, P. R., Costa, C. M., Fonseca, B. S., Naccache, M. F., & De Souza Mendes, P. R. (2019). *Rheological characterization of carbopol® dispersions in water and in water/glycerol solutions*. *Fluids*, 4(1). <https://doi.org/10.3390/fluids4010003>