

# FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOEMULSI EKSTRAK ETANOL 96% CUMI-CUMI (*Loligo Sp*) DAN VIRGIN COCONUT OIL

## *Formulation And Characteristics Of Nanoemulsi 96% Etanol Extract Of Cumi-Cumi (*Loligo Sp*) And Virgin Coconut Oil.*

Wenny Carmen Isoka Halim<sup>1</sup>, Ellen Nadhira Mazidah<sup>2</sup>, Talitha Sahda Rahmah Ghaliyah<sup>3</sup>, Yuli Ainun Najih<sup>4\*</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Hangtuah, Jalan Arief Rachman Hakim No. 150, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

\*Email: [yuli.najih@hangtuah.ac.id](mailto:yuli.najih@hangtuah.ac.id)

### Info artikel:

Diterima:.

20/12/24

Direview:

02/02/25

Diterbitkan:

21/04/24

### Abstrak

Cumi-cumi (*Loligo Sp*) memiliki aktivitas antioksidan tinggi, namun sukar larut dalam air dan berukuran partikel besar, sehingga sulit menembus kulit. Oleh karena itu dibuat sediaan nanoemulsi dengan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai fase minyak untuk mendispersikan ekstrak cumi-cumi karena memiliki sifat antibakteri, antiinflamasi dan meningkatkan penetrasi obat. Tujuan Penelitian ini adalah membuat formula nanoemulsi ekstrak cumi-cumi (*Loligo Sp*) dan karakterisasinya. Penelitian diawali dengan optimasi 11 formula menggunakan ekstrak cumi-cumi, VCO, dan PEG 7-GC (surfaktan). Tiga formula terbaik (F5, F6, F11) dipilih berdasarkan kejernihan dan stabilitas. Ratio ekstrak:minyak:surfaktan F5 (0,4:15:70), F6 (0,4:20:60), dan F11 (0,4:2:85). Uji organoleptik menunjukkan tidak ada perbedaan antar formula. Hasil ukuran partikel F5, F6, dan F11 masing-masing 14,97 nm, 24,70 nm, 45 nm; uji turbidimetri 3,37 NTU, 3,09 NTU, 4,77 NTU; Uji pH 6,44; 6,46; 6,45. Uji antioksidan (DPPH) ekstrak diperoleh 1,5948 dan nanoemulsi 0,0480; uji viskositas 129,1 cp; 143,30 cp; 159,63 cp. Stabilitas fisik berdasarkan metode *cycling test* tidak ada perbedaan bermakna pH dan viskositas sebelum dan sesudah *cycling test*, sedangkan sentrifugasi menunjukkan stabil tanpa adanya pemisahan. Berdasarkan karakteristik dan stabilitas fisik, formula terbaik adalah F5.

Kata- Kata Kunci : *loligo Sp*, nanoemulsi, stabilitas, karakteristik, antioksidan

### Abstract

*Squid (*Loligo Sp*) has high antioxidant activity, however it is poorly water-soluble and has large particle sizes, making it difficult to penetrate the skin. Therefore, a nanoemulsion formulation was created with Virgin Coconut Oil (VCO) as the oil phase to distribute squid extract, which has antibacterial, anti-inflammatory, and drug penetration-enhancing capabilities. The purpose of this study is to develop and characterize a nanoemulsion of squid extract (*Loligo Sp*). The research began by optimizing 11 formulas using squid extract, VCO, and PEG 7-GC (surfactant). Three ideal formulations (F5, F6, F11) were selected based on clarity and stability. The extract:oil:surfactant ratios were F5 (0.4:15:70), F6 (0.4:20:60), and F11 (0.4:2:85). The ratios of extract, oil, and surfactant were F5 (0.4:15:70), F6 (0.4:20:60), and F11 (0.4:2:85). Organoleptic tests found no differences between the formulas. The particle sizes for F5, F6, and F11 were 14.97 nm, 24.70 nm, and 45 nm, respectively. The particle sizes for F5, F6, and F11 were 14.97, 24.70, and 45 nm, respectively. Turbidimetry measurements showed 3.37 NTU, 3.09 NTU, and 4.77 NTU, with pH values of 6.44, 6.46, and 6.45. Antioxidant activity (DPPH) was 1.5948 for the extract and 0.0480 for the nanoemulsion. Viscosity values were 129.1 cp, 143.30 cp, and 159.63 cp. Physical stability based on the cycling test method showed no significant difference in pH and viscosity before and after the cycling test, while centrifugation showed stability without separation. Based on the characteristics and physical stability, the best formula is F5.*

*Keywords: loligo Sp, nanoemulsion, stability, characteristics, antioxidants*

## I. PENDAHULUAN

Cumi-cumi (*Loligo sp.*) merupakan salah satu kekayaan laut di Indonesia dengan genus dari *Cephaloda* yang memiliki potensi sebagai komoditas komersil (Ayorbaba *et al.*, 2019). Potensi cumi-cumi (*loligo sp*) di Indonesia tergolong cukup besar baik yang dikonsumsi secara langsung maupun diolah menjadi berbagai produk konsumsi hasil perikanan (Hariyoto *et al.*, 2023). Namun, potensi cumi-cumi ini jarang sekali ditemukan untuk pengembangan bahan laut di bidang kesehatan. Cumi-cumi mengandung lecithin berkisar 9,2-45,2 miligram/gram, kolagen, dan memiliki aktivitas antioksidan tinggi berkisar 63% yang efektif untuk mencegah *scavenger*, menurunkan stress oksidatif radikal bebas, meredakan inflamasi yang terdapat pada tinta cumi dan daging cumi (Nathasia *et al.*, 2020).

Senyawa yang berasal dari alam maupun bahan laut berkisar 40% memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan tidak stabil secara fisik (Ma'arif *et al.*, 2023). Hal tersebut terjadi karena dalam senyawa alam mengandung Gugus fungsional kompleks (misal ester, epoksida) meningkatkan reaktivitas kimia yang menyebabkan ketidakstabilan dalam kondisi lingkungan tertentu (pH, suhu, cahaya), domoniasi rantai hidrokarbon atau cincin aromatik mengurangi afinitas terhadap air, membatasi kelarutan, dan adaptasi senyawa laut terhadap kondisi spesifik (suhu rendah, salinitas tinggi) membuatnya tidak stabil di luar habitat aslinya (Lestari *et al.*, 2023). Faktor lain yang dapat mempengaruhi pada sediaan topikal yaitu kondisi kulit, laju pelepasan zat aktif dan ukuran partikel (Megaliane *et al.*, 2024). Ukuran partikel yang besar akan mengalami kesulitan dalam menembus

kulit (Megaliane *et al.*, 2024). Oleh karena itu, dibuat sediaan nanoemulsi sebagai sistem penghantaran untuk mengatasi permasalahan tersebut (Mardikasari *et al.*, 2017).

Nanoemulsi merupakan sistem emulsi terbuat dari fase minyak, surfaktan, fase air dan yang memiliki ukuran partikel 1-100 nm (Pratiwi *et al.*, 2018). Sistem nanoemulsi dapat dibuat dengan energi rendah maupun energi tinggi (Handayani *et al.*, 2018) dan stabil secara termodinamik dibandingkan emulsi (Pratiwi *et al.*, 2018). Adapun fase minyak sebagai media pendispers ekstrak cumi-cumi menggunakan Virgin Coconut Oil (VCO) berasal dari alam berfungsi sebagai antioksidan (Kurniawati, 2024 dan Nikmah *et al.*, 2021), antiinflamasi (Varma *et al.*, 2019) dan antibakteri (Pulung *et al.*, 2016). Sistem penghantaran nanoemulsi dapat meningkatkan tingkat kelarutan bahan aktif dan penetrasi ke kulit (Kale *et al.*, 2017) serta memiliki viskositas yang rendah dan menghantarkan zat aktif dengan membentuk film tipis pada permukaan kulit. Penelitian ini bertujuan untuk membuat formula ekstrak cumi-cumi (*loligo sp*) dalam sistem nanoemulsi dengan Virgin coconut Oil yang nantinya dapat bermanfaat dalam pengembangan obat secara topikal untuk luka bakar.

## II. METODE PENELITIAN

### Alat

Alat-alat yang digunakan diantaranya handscoon, timbangan, *rotary evaporator*, *freeze drying* LABFREEZ instrument FD-12-MR, oven Memmert UN 110, tabung reaksi, gelas beaker, gelas ukur, DPPH *Elisa microplate reader*,

*magnetic stirrer, hotplate stierer Thermo Fisher, Particle Size (Biosbase BK-820N dengan detector HAMAMATSU photo-multiplier), sentrifugasi, viscometer Brookfield, QSonica Sonication, Turbidimetri, pH meter*

### **Bahan**

Bahan utama yang digunakan pada penelitian ini yaitu cumi-cumi segar (*Loligo Sp*) yang didapatkan dari selat madura, Jawa Timur dan diidentifikasi di Fakultas perikanan dan Kelautan Universitas Airlangga Surabaya, Jawa Timur dengan surat keterangan Determinasi nomor 39/ULMKILP/UA.FPK/06/2024. Cumi-cumi (*Loligo Sp*) kemudian dikeringkan dan digiling menjadi serbuk.

Bahan lainnya yang juga digunakan pada penelitian ini adalah etanol 96%, *Virgin Coconut Oil* dibeli dari PT.Rochem Jaya Santosa, PEG 7 *Glyceryl Cocoate* Shenyang Puruixing Fine Chemical Industry CO., Ltd., dan Aquadest.

### **Prosedur Penelitian**

#### **Pengeringan**

Cumi-cumi yang telah dipotong dikeringkan menggunakan *freeze dry* dengan pengaturan sample 3,20C dan Condenser -78,50C selama 4x24 (Reubun *et al.*, 2020). Setelah itu dilakukan penggilingan dengan blender (Rosa *et al.*, 2022) tanpa dilakukan penyaringan.

#### **Ekstraksi**

Metode ekstraksi yang digunakan pada riset ini adalah ekstraksi dingin (maserasi) dengan menggunakan pelarut etanol 96%. Sampel cumi-cumi berupa bubuk kering sebanyak 1 kg dilarutkan dengan pelarut sebanyak 10 liter b/v dengan perbandingan 1:10 dan didiamkan selama 2x24 jam sebanyak 2 kali replikasi, setelah itu disaring dan

filtrat dipekatkan dengan alat *rotary evaporator* (Fatah *et al.*, 2024).

#### **Uji Skrining Fitokimia**

Skrining fitokimia ekstrak cumi-cumi merupakan langkah awal yang penting untuk mengidentifikasi kandungan senyawa metabolit sekunder dalam bahan alam. Proses ini memberikan gambaran mengenai senyawa aktif yang ada dan dapat mempengaruhi potensi terapeutik dari ekstrak tersebut (Vifta *et al.*, 2018). Uji skrining dilakukan dengan identifikasi golongan alkaloid, polifenol dan tanin, saponin, triterpenoid dan steroid, flavonoid, dan antrakinon. Identifikasi golongan alkaloid dengan reaksi pengendapan; golongan polifenon dan tanin menggunakan uji ferriklorida dan uji gelatin; golongan glikosida, saponin, triterpenoid dan steroid menggunakan uji buih dan reaksi warna (Liebermann-burchard E-ISSN : 2715-0518 P-ISSN : 2715-3053 no.halaman dan Salkowski); golongan flavonoid dengan reaksi warna (Bate-smith dan Metcalf serta uji Wilstater); dan golongan antrakinon dengan reaksi warna (borntreger dan mofikasi borntreger) (Angelica *et al.*, 2021).

#### **Formulasi Nanoemulsi Ekstrak Cumi-Cumi (*Loligo Sp*)**

Tahapan awal formulasi yaitu optimasi dengan membuat diagram pseudoterner 13 formula terlebih dahulu (Najih *et al.*, 2020). Pembuatan nanoemulsi diawali dengan pencampuran membuat fase minyak yang terdiri dari VCO (fase minyak) dan ekstrak cumi-cumi (bahan aktif) diaduk dalam hotplate stirrer kecepatan 560 rpm selama 5 menit. Sedangkan, pembentukam fase air berupa PEG-7 *Glyceryl Cocoate* (Surfaktan) yang dicampurkan dengan aquadest kemudian diaduk dalam hotplate

stirrer kecepatan 560 rpm selama 5 menit. Beaker glass fase air dan fase minyak di jadikan satu dan diaduk dalam hotplate stirrer kecepatan 560 rpm selama 5 menit Kemudian disonikator dengan amplitude 50 dalam waktu pengadukan 5 menit, waktu istirahat 30 detik (Najih *et al.*, 2020). Perbandingan antar fase minyak, surfaktan dan fase air dapat dilihat pada Tabel 2 dibawah ini.

### **Karakteristik Fisik**

#### **Uji Organoleptik**

Uji organoleptik dilakukan dengan melihat warna dengan indera pengelihatan, bau menggunakan indera penciuman, homogenitas memisah atau tidak menggunakan indera pengelihatan, dan konsistensi terhadap sampel atau produk uji. Parameter organoleptis yang diamati adalah aroma, warna, homogenitas, dan konsistensi sediaan nanoemulsi (Dendi *et al.*, 2021 dan Yuyun, 2024).

#### **Uji pH**

Uji pH dilakukan dengan alat pH meter Laqua. Elektrode pada pH meter tersebut harus dikalibrasi terlebih dahulu dengan larutan dapar standart pH 4,00 dan 7,00 sebelum mengukur pH sediaan (Yuyun, 2024). Setelah kalibrasi alat kemudian dilanjutkan uji pH pada sampel sediaan pada suhu kamar dan suhu penyimpanan memasukkan elektroda pH meter ke dalam setiap sampel yang terdapat dalam beaker glass. Pembacaan uji pH sediaan yaitu alat pH meter tersebut menampilkan angka yang stabil.

#### **Uji Tipe Emulsi**

Uji tipe nanoemulsi dilakukan dengan mencampurkan sediaan nanoemulsi dengan metilen biru pada kaca arloji, kemudian diaduk dan diamati secara visual. Metilen biru digunakan sebagai

pewarna karena larut dalam air dan menghasilkan warna yang homogen. Karakteristik tersebut cocok untuk pengujian tipe nanoemulsi m/a (Sari *et al.*, 2022).

#### **Uji Viskositas**

Pengujian dilakukan dengan menggunakan viscometer Brookfield dengan memasukkan sediaan didalam gelas beaker dan menyalakan alat serta mengatur kecepatan viscometer brookfield. Pada penelitian ini menggunakan kecepatan 60 rpm dan spindle no. 31 (Algifari *et al.*, 2023).

#### **Uji Ukuran Partikel**

Pengujian ukuran partikel menggunakan adalah particle size analyzer (PSA). Prinsip dari kerja alat PSA adalah penghamburan sinar laser pada partikel sediaan kemudian akan dideteksi oleh detector foton untuk menentukan ukuran partikel. Penentuan ukuran partikel dilakukan cara mengencerkan 1 ml nanoemulsi kedalam 50 ml aquades ad homogen. Syarat dari ukuran partikel nanoemulsi adalah 5-100 nm (Amin *et al.*, 2019; Zubaydah *et al.*, 2023).

#### **Uji Antioksidan**

Pengujian dilakukan dengan metode DPPH Assay menggunakan *microplate Reader* terhadap sampel ekstrak cumi-cumi (*Loligo Sp*) dan sediaan nanoemulsi. Instrumen yang digunakan dalam pengujian adalah *Elisa microplate reader*.

#### **Uji Stabilitas Fisik**

Pengujian stabilitas fisik dilakukan dengan menggunakan cycling test selama 12 hari dengan suhu panas (oven 40°C) dan suhu kulkas (4°C) serta dilakukan sentrifugasi dengan memasukkan sediaan pada tube 12 ml dengan kecepatan 3750 rpm selama 30 menit (Zubaydah *et al.*, 2023).

**III. HASIL DAN PEMBAHASAN**

Hasil serbuk cumi-cumi sebesar 1 kg, kemudian dilakukan proses ekstraksi dengan pelarut etanol 96% didapatkan ekstrak kental sebanyak 157 gram dengan %rendemen ekstrak adalah 15,7%. Hasil ekstrak telah memenuhi syarat rendemen ekstrak kental yang baik >10% (Farmakope Herbal Indonesia). Ekstrak dilanjutkan dengan pengujian skrining fitokimia. Hasil skrining fitokimia didapatkan hasil sesuai Tabel 1.

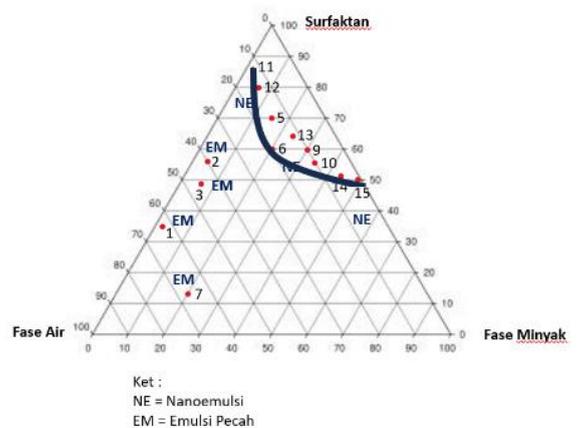
Tabel 2. Optimasi Formula Nanoemulsi Ekstrak Cumi-Cumi

Form ula	Ekstrak Cumi (Bahan Aktif)	Virgin Coconut Oil (Fase Minyak)	PEG 7 – Glycerol cocoate (Surfaktan)	Aquadest (Pelarut)
1.	0,4%	2%	35%	62,2%
2.	0,4%	4%	40%	55,6%
3.	0,4%	6%	45%	48,6%
4.	0,4%	10%	65%	24,6%
5.	0,4%	15%	70%	14,6%
6.	0,4%	20%	60%	19,6%
7.	0,4%	20%	13%	66,6%
8.	0,4%	25%	55%	12%
9.	0,4%	30%	60%	9,6%
10.	0,4%	35%	55%	9,6%
11.	0,4%	2%	85%	12,6%
12.	0,4%	7%	80%	12,6%
13.	0,4%	30%	56%	13,6%

Berdasarkan data diatas menunjukkan bahwa ekstrak cumi-cumi mengandung alkaloid, flavonoid, dan saponin. Alkaloid memiliki manfaat

dalam proses pengobatan seperti sebagai antiinflamasi (Diah, 2018). Flavonoid berfungsi sebagai antiinflamasi dan antioksidan sebagai penghambat pembentuk mediator antiinflamasi. Saponin memiliki manfaat untuk luka bakar karena dapat membantu proses penyembuhan luka, seperti mempercepat pertumbuhan sel baru dan mengurangi risiko infeksi (Priamsari et al., 2019).

Formulasi Nanoemulsi Ekstrak Cumi-Cumi (*Loligo Sp*) dibuat dengan perbandingan fase minyak, surfaktan dan air sesuai tabel 2 dibawah ini. Hasil yang didapatkan dari 13 formula tersebut formula 1,2,3,7 dan 8 keruh sedangkan formula 5,6,9,10,11,12 dan 13 jernih. Berdasarkan data tabel 2 dibuat diagram pseudoterner (*pseudoternary diagram*). Penggunaan diagram ini bertujuan untuk menentukan rasio anatar surfaktan dan ko surfaktan, air, dan minyak. Diagram pseudoterner bermanfaat untuk menentukan daerah dari sediaan nanoemulsi (Berkman *et al.*, 2020), seperti pada gambar 1. Pembentukan nanoemulsi dilakukan optimasi sebanyak 13 formulasi yang terdiri dari ini VCO sebagai fase minyak, PEG 7- *glyceryl cocoate* sebagai surfaktan dan ekstrak cumi-cumi sebagai bahan aktif.



Gambar 1. Diagram Pseudoterner

Tabel 1. Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Cumi-Cum

Jenis Metabolit	Hasil
Alkaloid	+
Flavonoid	+
Saponin	+

ormula nanoemulsi yang jernih dilanjutkan dengan uji kejernihan dengan menggunakan alat turbidimeter dan didapatkan hasil sesuai pada tabel 3 dibawah ini.

Tabel 3 Hasil Uji Turbidimetri

Formula	Turbidimetri (NTU)
5	3,37
6	3,09
9	8,69
10	5,20
11	4,77
12	5,57
13	6,88

Pada hasil uji kejernihan dengan metode turbidimetri diperoleh 3 formula terbaik untuk tingkat kejernihan dilihat dari nilai NTU (*Nephelometric Turbidity Unit*) yang paling kecil yaitu formula 5,6, dan 11. Adapun nilai NTU masing-masing formula antara lain 3,37; 3,09 dan 4,77. Semakin kecil nilai NTU turbidimeter maka semakin jernih sediaan (Najih *et al.*, 2024), memiliki kejernihan optik yang tinggi dan menunjukkan ukuran partikel yang kecil (De Oca-Ávalos *et al.*, 2017).

Proses pembentukan nanoemulsi saat pengadukan fase minyak dengan stirer tidak diperbolehkan terlalu cepat atau lambat (Listyorini *et al.*, 2018). Kecepatan dan lama pencampuran akan mempengaruhi ukuran droplet. Pengadukan dalam proses pembuatan nanoemulsi apabila terlalu singkat dapat menyebabkan pembentukan

nanoemulsi belum sempurna (Budastra *et al.*, 2022). Semakin lama waktu pengadukan maka droplet yang dihasilkan akan semakin kecil karena droplet yang terpecah menjadi ukuran nano semakin banyak Pengadukan terlalu cepat akan terjadi turbulensi sehingga dapat menyebabkan ukuran globul sediaan yang terdispersi akan menjadi tidak sama atau tidak rata. Dampak dari ukuran globul yang tidak sama tersebut yaitu partikel menjadi besar. Sedangkan pengadukan yang lambat dapat menyebabkan sediaan tidak homogen (Prihantini *et al.*, 2020).

Pada proses pembuatan nanoemulsi ekstrak etanol 96% cumi-cumi dan VCO menggunakan hotplate stirer adalah metode yang digunakan dalam proses pembuatan nanoemusli secara spontan (Listyorini *et al.*, 2018). Hal tersebut terjadi karena energi yang diperlukan lebih tinggi dan memperoleh ukuran partikel yang seragam. Apabila menggunakan energi yang lebih rendah akan menghasilkan ukuran partikel yang tidak seragam atau tidak sama (Handayani *et al.*, 2019). Pembuatan nanoemulsi diperlukan surfaktan yang jumlahnya lebih banyak untuk menghasilkan sediaan yang memiliki ukuran 20-200 nm (Najih *et al.*, 2024).

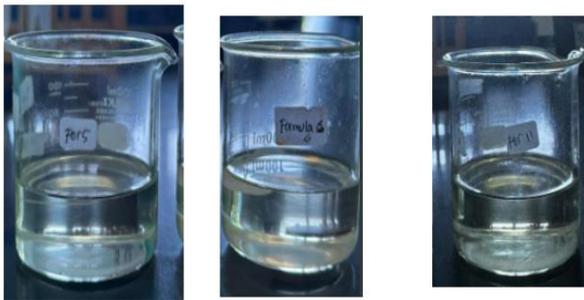
Sediaan nanoemulsi yang dihasilkan kemudian dilakukan karakteristik fisik seperti uji organoleptik, pH, viskositas dan tipe emulsi. Hasil uji organoleptik sediaan nanoemulsi ekstrak etanol 96% cumi-cumi dan VCO dapat dilihat pada tabel 3 dan gambar 2.

Berdasarkan tabel 3 dan gambar 2 menunjukkan bahwa sediaan nanoemulsi ekstrak cumi-cumi yang diperoleh berbentuk cairan kental,

memiliki bau yang khas dari minyak kelapa, berwarna jernih transparan, dan homogen.

Tabel 3. Hasil Uji Organoleptik

Formulasi	Warna	Bau	konsistensi	Homogenitas
5	Jernih	Khas minyak kelapa	Kental	Homogen
6	Jernih	Khas minyak kelapa	Kental	Homogen
11	Jernih	Khas minyak kelapa	kental	Homogen



Gambar 2. Uji Organoleptik

Metode homogenisasi akan mempengaruhi ukuran partikel sediaan nanoemulsi. Pada pembuatan sediaan ini menggunakan sonikator yang digunakan untuk membuat sediaan nanoemulsi dengan energi tinggi (Octarika, 2017). Penggunaan sonikator akan melalui proses sonikasi yang digunakan untuk memperkecil ukuran partikel sediaan. Prinsip kerja menggunakan sonikator adalah mengubah gelombang ultrasonik menjadi getaran menggunakan energi listrik sehingga getaran tersebut akan memecah partikel menjadi ukuran yang lebih kecil (Yunira *et al.*, 2021)

Pengujian pH bertujuan untuk memastikan bahwa sediaan nanoemulsi ekstrak cumi-cumi memenuhi kisaran pH sediaan yang masuk kedalam rentang kulit manusia dan mencegah terjadinya iritasi pada kulit. Uji pH menggunakan alat pH meter. Berikut adalah hasil pengujian pH sediaan nanoemulsi ekstrak etanol 96% cumi-cumi dengan VCO pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji pH Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Cumi-Cumi

Formula	pH
F5	6,44 ± 0,01
F6	6,46 ± 0,02
F11	6,45 ± 0,09

Berdasarkan hasil uji pH menunjukkan bahwa hasil uji pH sediaan nanoemulsi ekstrak cumi-cumi memiliki pH kisaran 6. Berdasarkan hasil uji pH pada formula 5,6, dan 11 diperoleh rentang pH memenuhi syarat rentang pH kulit yaitu 4,5-7,0 (Lambers *et al.*, 2016). Uji pH menunjukkan tidak terjadi perbedaan bermakna antar formula namun seluruh formula memenuhi rentang persyaratan pH kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Najih *et al.*, 2020). Uji pH sangat penting dalam pembuatan nanoemulsi sediaan topikal (Ghareeb *et al.*, 2017)

Pengujian tipe emulsi yang diperoleh pada sediaan nanoemulsi formulasi 5, 6, dan 11 yaitu tipe O/W (Oil in Water). Hal tersebut dibuktikan dengan sediaan nanoemulsi terlihat metilen blue yang larut dengan sempurna sehingga sediaan akan terlihat berwarna biru, tidak menggumpal, dan homogen. Warna sediaan metilen blue menunjukkan metilen blue bersifat polar, sehingga mudah menyebar dan larut di seluruh permukaan sediaan (Mardikasari *et al.*, 2017)

Pengujian ukuran partikel nanoemulsi ekstrak etanaol 96% cumi-cumi merupakan paramater penting saat pembuatan sediaan nanoemulsi. Ukuran partikel nanomelsi memiliki karakteristik ukuran partikel 1-200 nm (Najih *et al.*, 2024). Pengujian ukuran partikel nanoemulsi menggunakan instrumen PSA untuk mengetahui ukuran partikel sediaan nanoemulsi (Jusnita *et al.*, 2019). Berikut adalah hasil pengukuran partikel ediaan nanoemulsi ekstrak etanol 96% cumi-cumi dengan VCO pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil Ukuran partikel

Formula	Ukuran Partikel (nm)
F5	14,97 ± 1,50
F6	24,70 ± 2,47
F11	45,04 ± 4,50

Berdasarkan tabel 5 ketiga formula tersebut menunjukkan bahwa ukuran partikel dari sediaan nanoemulsi memiliki ukuran partikel < 100 nm (Gupta *et al.*, 2016). Penggunaan surfaktan yang banyak (>50) menyebabkan ukuran partikel akan semakin besar (Najih *et al.*, 2020). Namun pada sediaan nanoemulsi partikel akan mengecil dengan bantuan alat sonikator. Data ukuran partikel diketahui terdapat perbedaan bermakna antar formula.

Sediaan nanoemulsi harus memiliki syarat seperti memiliki ukuran partikel 20-200 nm, aman, dapat melewati startum corneum yang bertujuan untuk mengirimkan obat melalui kulit (Suciati *et al.*, 2014). Ukuran partikel sediaan akan mempengaruhi kecepatan pelepasan dan dan penyerapan obat ke dalam kulit. Semakin kecil ukuran partikel sediaan maka semakin cepat penetrasi obat ke dalam kulit, sehingga

menimbulkan efek penyembuhan yang cepat (Hajrin *et al.*, 2022).

Pengujian antioksidan dengan menggunakan metode DPPH Assay terhadap sampel ekstrak cumi-cumi (*Loligo Sp*) dan sediaan nanoemulsi dapat dilihat pada tabel 6. Tujuan menggunakan pengujian aktivitas antiradikal bebas DPPH karena metode DPPH merupakan metode yang mudah dikerjakan, sederhana, cepat, dan memiliki kemampuan untuk penangkapan radikal beberapa senyawa (Hasanuddin *et al.*, 2023). Selain itu, metode DPPH memiliki hasil yang akurat, efektif, dan praktis. Berdasarkan hasil uji antioksidan diperoleh ekstrak cumi-cumi dan sediaan nanoemulsi memiliki konsentras antioksidan berturut-turut yaitu 1,5948± 0,0606 dan 0,0480\*± 0,0606 mmol TE/g sampel. Selain itu diperoleh %RPD konsentrasi antioksidan dari nanomulsi dan esktrak adalah 2,3112% dan 0,3177%. Syarat nilai % RPD (*Relative Predicted Deviation*) konsentrasi antioksidan adalah ≤ 5%. Berdasarkan syarat tersebut maka nanoemulsi ekstrak cumi-cumi dan ekstrak cumi-cumi memenuhi persyaratan karena memiliki nilai %RPD konsentrasi antioksdian ≤ 5% (ICH, 2023).

Tabel 6. Hasil Uji Antioksidan

No.	Sampel	Konsentrasi Antioksidan (mmol TE/g sampel)	%RPD AC Final
1	Sediaan Nanoemulsi	0,0480*± 0,0606	2,3112%
2	Ekstrak Cumi-Cumi ( <i>Loligo Sp</i> )	1,5948 ± 0,0606	0,3177%

Uji viskositas pada sediaan bertujuan untuk mengetahui tingkat kekentalan sediaan nanoemulsi. Viskositas adalah parameter yang digunakan untuk

menyatakan ketahanan suatu zat untuk mengalir. Berikut adalah hasil uji viskositas sediaan nanoemulsi ekstrak etanol 96% cumi-cumi dengan VCO pada Tabel 7.

Tabel 7. Hasil Uji Viskositas Sediaan Nanoemulsi

Formula	Hasil Viskositas
F5	129,10 ± 1,1
F6	143,30 ± 1,1
F11	159,63 ± 1,6

Berdasarkan Tabel 7 hasil uji viskositas menunjukkan perbedaan bermakna antar formula dan menunjukkan viskositas yang baik untuk sediaan nanoemulsi berkisar 1-150 cP (Ayuningtias *et al.*, 2017).

Sediaan nanoemulsi selanjutnya dilakukan uji Stabilitas yang meliputi uji sentrifugasi dan uji *cycling test*. Hasil uji stabilitas dengan metode sentrifugasi

Tabel 8. Hasil Pengamatan sentrifugasi

Formula	Hasil Uji
F5	Tidak Memisah
F6	Tidak Memisah
F11	Tidak Memisah

Uji sentrifugasi untuk mengamati kestabilan sediaan terhadap guncangan. Hasil pengujian dapat dilihat pada Tabel 8 . Dari hasil uji diketahui bahwa ketiga formula nanoemulsi tidak mengalami pemisahan fase. Konsentrasi penggunaan surfaktan akan mempengaruhi hasil uji sentrifugasi, penggunaan surfaktan dengan konsentrasi rendah seperti penelitian yang dilakukan oleh Zubaydah *et al.*, (2023) menunjukkan penggunaan surfaktan 10% tidak cukup untuk menstabilkan antarmuka minyak/air dan menyebabkan sediaan mengalami pemisahan

fase atau terbentuknya endapan setelah dilakukan uji. Selanjutnya dilakukan uji stabilitas metode *cycling test*.

Pengujian stabilitas menggunakan metode *cycling test* dilakukan selama 6 siklus dengan tiap siklus terdiri dari suhu penyimpanan yang berbeda yaitu suhu 4<sup>0</sup>C dan 40<sup>0</sup>C. Waktu penyimpanan tiap siklus selama 48 jam. Setelah melewati 6 siklus akan dilakukan pengecekan organoleptik, viskositas, dan pH sediaan nanoemulsi (Pratiwi *et al.*, 2018). Setelah melewati 6 siklus, sediaan nanoemulsi dilakukan uji organoleptik. Hasil pengamatan organoleptik sediaan nanoemulsi dapat dilihat pada Tabel 9, Tabel 10, dan Tabel 11.

Tabel 9. Hasil Organoleptis *Cycling Test*

Formula	Warna	Bau	Konsistensi	Homogenitas
F5	Kuning pucat	Khas minyak kelapa	Kental	Homogen
F6	Kuning pucat	Khas minyak kelapa	Kental	Homogen
F11	Kuning pucat	Khas minya kelapa	Kental	Homogen

Berdasarkan tabel 9 menunjukkan bahwa terjadi perubahan fisik pada warna sediaan nanoemulsi. Perubahan tersebut terjadi karena adanya pengaruh suhu penyimpanan sediaan, tidak terjadi perubahan yang signifikan dikarenakan sediaan tidak mengalami perubahan bau dan pemisahan fasa. Semua sampel setelah dilakukan pengujian menunjukkan kondisi yang baik seperti tekstur cair. Tidak terlalu kental, tidak ada bau yang tidak sedap, dan sediaan warna kekuningan (Stephani *et al.*, 2015).

Tabel 10. Hasil pH *Cycling Test*

Formula	pH Sebelum <i>Cycling Test</i>	pH Sesudah <i>Cycling Test</i>
F5	6,44 ± 0,01	6,44 ± 0,00
F6	6,46 ± 0,02	6,46 ± 0,01
F11	6,45 ± 0,02	6,46 ± 0,01

Berdasarkan Tabel 10 menunjukkan bahwa pada formula 11 terjadi peningkatan pH akan tetapi peningkatan pH tersebut masih masuk dalam rentang yang aman bagi kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Najih *et al.*, 2020). Hasil uji pH setelah *cycling test* menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara uji pH sebelum dan sesudah *cycling test*. Gugus hidrofil dalam sistem nanoemulsi tetap stabil selama proses *freeze-thaw*. Pada suhu rendah, gugus hidrofil membeku, tetapi saat kembali ke suhu tinggi, gugus tersebut kembali ke keadaan semula, melingkupi droplet-droplet dalam sediaan. Hal ini menjaga halangan sterik antar droplet tetap tinggi, mencegah perubahan struktur kimia yang dapat memengaruhi pH (Budiarto *et al.*, 2020).

Menurut Rabima (2017) selama proses *cycling test* akan terjadi kenaikan atau penurunan pH pada sediaan. Nilai pH sediaan terdapat beberapa faktor yang akan mempengaruhi yaitu suhu, kelembapan, dan waktu penyimpanan (Suhery *et al.*, 2016).

Tabel 11. Hasil Viskositas *Cycling Test*

Formula	Viskositas Sebelum <i>Cycling Test</i>	Viskositas Sesudah <i>Cycling Test</i>
F5	129,10 ± 1,1	161,16 ± 3,51
F6	143,30 ± 1,1	162,20 ± 6,08
F11	159,63 ± 1,6	166,43 ± 3,01

Berdasarkan Tabel 11 menunjukkan bahwa pada formula 5,6, dan 11 terjadi peningkatan viskositas. Semakin tinggi viskositas sediaan maka semakin tinggi ketahanan sediaan. Hal ini dikarenakan siklus terakhirnya yaitu penyimpanan suhu rendah dimana suhu rendah yaitu 4°C dapat meningkatkan viskositas sediaan. Penurunan dan peningkatan viskositas pada sediaan nanoemulsi dipengaruhi oleh adanya perbedaan suhu selama proses penyimpanan. Hasil uji viskositas sediaan tidak terdapat perbedaan antara sebelum dan sesudah dilakukan *cycling test* dan sediaan nanoemulsi stabil tidak terjadi pemisahan fase.

Optimasi yang dilakukan pada penelitian ini adalah sebanyak 11 formulasi yang kemudian dilakukan pengecekan turbiditas dan stabilitas sediaan. Syarat dari sediaan nanoemulsi adalah sediaan tampak jernih dan stabil. Dari ke 11 formula diperoleh 3 formula terbaik dengan nilai turbidimetri terendah yaitu F5, F6, dan F11 dengan nilai turbiditas berturut-turut 3,37; 3,09; dan 4,77 NTU. Kemudian sediaan akan dilakukan uji organoleptis meliputi warna, bau, konsistensi, dan homogenitas. Berdasarkan hasil uji organoleptis menunjukkan F5, F6, dan F11 memiliki tampilan visual dan organoleptis yang sama yaitu warna sediaan jernih yang menunjukkan bahwa sediaan memiliki ukuran droplet yang kecil, memiliki aroma yang khas karena pada penelitian ini menggunakan minyak VCO, sediaan tampak kental, dan homogen. Kemudian uji selanjutnya adalah uji pH yang bertujuan untuk memastikan sediaan nanoemulsi ekstrak cumi-cumi berada di rentang pH yang aman bagi kulit. Ketiga formula tersebut diperoleh pH F5, F6, dan F11 berturut-turut 6,44 ± 0,01; 6,46 ± 0,02; dan 6,48 ± 0,09.

Berdasarkan hasil pH tersebut menunjukkan bahwa sediaan nanoemulsi ekstrak cumi-cumi memiliki pH yang aman bagi kulit karena berada di dalam rentang pH. Hasil uji ukuran partikel diperoleh F5, F6, F11 adalah  $14,97 \pm 1,50$ ;  $24,70 \pm 2,47$ ; dan  $45,04 \pm 4,50$  nm. Berdasarkan hasil tersebut ketiga formula memiliki ukuran nano yaitu berada di bawah  $<100$  nm. Alat yang digunakan untuk menghasilkan ukuran nano adalah sonikator. Gelombang ultrasonik menciptakan siklus tekanan tinggi dan rendah dalam cairan. Pada fase tekanan rendah, terbentuk gelembung gas mikroskopis (kavitasi) (Prihantini *et al.*, 2019). Pada penelitian ini menggunakan amplitudo 50 dengan waktu 5 menit. Hasil uji antioksidan menggunakan metode DPPH diperoleh bahwa ekstra cuni-cumi memiliki dan sediaan nanoemulsi memiliki konsentras antioksidan berturut-turut yaitu  $1,5948 \pm 0,0606$  dan  $0,0480 \pm 0,0606$  mmol TE/g sampel. Hasil uji viskositas sediaan F5, F6, dan F11 diperoleh hasil  $129,10 \pm 1,1$ ;  $143,30 \pm 1,1$ ;  $159,63 \pm 1,6$  cP. Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa ketiga sediaan tersebut memiliki viskositas yang baik karena berada dalam rentang 10-2000 cP. Selain itu, Konsentrasi surfaktan memainkan peran kunci dalam menentukan viskositas nanoemulsi. Peningkatan konsentrasi surfaktan umumnya menghasilkan viskositas yang lebih tinggi, yang berkontribusi pada stabilitas dan karakteristik fisik dari sediaan nanoemulsi tersebut. Hal ini terjadi karena interaksi antara gugus hidrofilik surfaktan dengan air, membentuk struktur yang lebih kental (Fayakun *et al.*, 2023).

Setelah dilakukan uji karakteristik fisik, uji selanjutnya adalah stabilitas meliputi sentrifugasi dan cycling test. Uji sentrifugasi dilakukan untuk

mengevaluasi kestabilan fisik nanoemulsi dengan cara memisahkan komponen berdasarkan berat jenisnya. Jika tidak terjadi pemisahan fase, ini menunjukkan bahwa nanoemulsi stabil dan tidak mengalami pengendapan atau creaming. Nanoemulsi dinyatakan stabil jika setelah disentrifugasi tidak ada pemisahan fase yang terlihat. Hal ini mengindikasikan bahwa partikel dalam emulsi tetap terdispersi dengan baik, tanpa adanya pengendapan atau penggabungan (Nasiro *et al.*, 2023). Hasil uji sentrifugasi menunjukkan bahwa sediaan tidak mengalami pemisahan fase. Hal tersebut menunjukkan bahwa F5, F6, dan F11 tahan terhadap guncangan berlebih dan dapat mempertahankan stabilitas sediaan. Sedangkan hasil uji cycling test menunjukkan bahwa F5, F6, dan F11 tetap mempertahankan tampilan visual dan organoleptis sediaan seperti pertama kali dibuat. Hasil uji pH menunjukkan bahwa sediaan nanoemulsi F5, F6, dan F11 tidak mengalami perubahan pH karena nanoemulsi yang stabil cenderung mempertahankan pH-nya selama pengujian. Penelitian menunjukkan bahwa beberapa formula nanoemulsi tetap stabil pada pH meskipun mengalami siklus suhu ekstrem, seperti penyimpanan pada suhu rendah ( $4^{\circ}\text{C}$ ) dan tinggi ( $40^{\circ}\text{C}$ ). Pada saat proses freeze-thaw, gugus hidrofil dalam sistem nanoemulsi dapat membeku dan kemudian kembali ke keadaan semula. Hal ini membantu menangkap dan melingkupi droplet dalam sediaan, sehingga menjaga halangan stearik antar droplet tetap tinggi. Stabilitas ini berkontribusi pada ketahanan pH (Budiarto *et al.*, 2020). Hasil uji viskositas sediaan nanoemulsi F5, F6, dan F11 mengalami peningkatan viskositas dan

tetap berada di rentang nanoemulsi yang baik untuk nanoemulsi yaitu 10-2000 cP.

#### IV. KESIMPULAN

Ekstrak etanol 96% cumi-cumi dapat dibuat dalam formula nanoemulsi dengan Virgin Coconut Oil (VCO) karena memiliki karakteristik sediaan yang baik dan sediaan stabil tidak terjadi pemisahan fase. Ketiga formula (F5, F6, F11) terbentuk nanoemulsi yang stabil dengan karakteristik jernih dan ukuran partikel kecil. Formula terbaik pada formula 5 dengan tingkat kejernihan yang ditunjukkan pada nilai turbiditas yang lebih rendah dan ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan formula 6 dan 11.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Ahmad, N., Ahmad, R., Al-Qudaihi, A., Alaseel, S. E., Fita, I. Z., Khalid, M. S., & Pottoo, F. H. 2019. Preparation of a novel curcumin nanoemulsion by ultrasonication and its comparative effects in wound healing and the treatment of inflammation. *RSC advances*. 9(35) : 20192-20206.
2. Amin, N., & Das, B. (2019). A review on formulation and characterization of nanoemulsion. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 11(4), 1-5.
3. Astria, A., Prasetyaningsih, A., & Prakasita, V. C. 2023. Potensi Ekstrak Kulit Buah Pepaya (*Carica papaya L.*) Untuk Isolasi Kolagen Cumi-cumi (*Loligo sp.*) Sebagai Penyembuhan Luka Kulit Mencit (*Mus musculus*). *Al-Kauniyah: Jurnal Biologi*, 16(2): 233-244.
4. Ayorbaba, A. E., Widiastuti, N., Ananta, A. S., & Boli, P. (2019). Biological aspects of squids (*Loligo sp.*) caught by fishermen in Manokwari Waters. *Jurnal Sumberdaya Akuatik Indopasifik*, 3(1), 65-74.
5. Ayuningtias, D. D. R., Nurahmanto, D., & Rosyidi, V. A. 2017. Optimasi komposisi polietilen glikol dan lesitin sebagai kombinasi surfaktan pada sediaan nanoemulsi kafein (Optimization of Polyethylene Glycol and Lecithin Composition as Surfactant Combination in the Caffeine Nanoemulsion). *Pustaka Kesehatan*, 5(1), 157-163.
6. Budiarto, W., Rochmah, N. N., & Setiyabudi, L. (2020). Formulasi Sediaan nanoemulsi ekstrak daun mangrove *Avicennia Marina* dengan virgin coconut oil sebagai fase minyak. *Jurnal Ilmiah Jophus: Journal of Pharmacy UMUS*, 2(01), 36-43.
7. De Oca-Ávalos, J.M.M., Candal, R.J. and Herrera, M.L., 2017. Nanoemulsions: stability and physical properties. *Current Opinion in Food Science*, 16, pp.1-6.
8. Fatah, M. I., Muldiyana, T., & Kusnadi, K. (2024). Pengaruh Konsentrasi Pelarut Terhadap Aktivitas Antioksidan Sediaan Serum Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*). *JIFI (Jurnal Ilmiah Farmasi Imelda)*, 7(2), 61-70.
9. Ghareeb, M. M., & Neamah, A. J. 2017. Formulation and Characterization of Nimodipine Nanoemulsion as Ampoule for Oral Route, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 8(2) : 591.
10. Gupta, A., Eral, H. B., Hatton, T. A., & Doyle, P. S. 2016. Nanoemulsions: formation, properties and applications. *Soft matter*. 12(11): 2826-2841.
11. Hajrin, W., Subaidah, W.A. and Juliantoni, Y. 2022. Formulation And Characterization of Nanoemulsion from *Brucea javanica* Seed Extract. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 11(1), 117-125.
12. Handayani, F. S., Nugroho, B. H., & Munawiroh, S. Z. 2018. Optimization of Low Energy Nanoemulsion of Grape Seed Oil Formulation Using D-Optimal Mixture Design (DMD) Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Rendah Dengan D-Optimal Mixture Design (DMD). *J. Ilm. Farm*, 14(1), 17-34.
13. Hasanuddin, A. P. (2023). Analisis Kadar Antioksidan Pada Ekstrak Daun Binahong

- Hijau (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis). *Bioma: Jurnal Biologi Makassar*, 8(2), 66-74.
14. Hariyoto, F. D., Soeharso, A. P. B. L., Ndahawali, D. H., Wewengkang, I. D., & Ticoalu, F. J. B. (2023). Pemberdayaan Kelompok Istri Nelayan Desa Motto Melalui Diversifikasi Produk Olahan Stik Cumi. *Jurnal Abdi Insani*, 10(3), 1484-1494.
  15. ICH, 2023. ICH Q2(R2) Guideline on validation of analytical procedures.
  16. Jusnita, N., & Nasution, K. (2019). Formulasi nanoemulsi ekstrak daun kelor (*moringa oleifera* lamk). *Industria: Jurnal Teknologi Dan Manajemen Agroindustri*, 8(3), 165-170.
  17. Kementrian Kesehatan RI.2020. *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Jakarta: Kementerian Kesehatan RI
  18. Kurniawati, E. 2024. Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kentos Kelapa (*Cocos nucifera* L.) Dengan Metode FRAP. *Journal of Herbal, Clinical and Pharmaceutical Science (HERCLIPS)*, 5(02), 120-129.
  19. Lestari, U., Muhaimin, M., Chaerunisaa, A. Y., & Sujarwo, W. (2023). Improved solubility and activity of natural product in nanohydrogel. *Pharmaceuticals*, 16(12), 1701
  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. Ma'arif, Burhan., Rani.A., Fahrul R., Arief. S., Abdul. W., Novia. M., & Hajar. S. 2023. "Formulasi Dan Karakterisasi Nanoemulsi Ekstrak Etanol 70% Daun Semangi (*Marsilea crenata* C. Presl.). *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 8(2): 733-746
  22. Mardikasari, S. A., Jufri, M., & Djajadisastra, J. 2017. Formulasi dan Uji Penetrasi In-Vitro Sediaan Topikal Nanoemulsi Genistein dari Tanaman *Sophora japonica* Linn. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14(2), 190-198.
  23. Megaliane, S., Aryani, R., & Darusman, F. 2024. Sediaan Serum Mikroemulsi dan Aplikasinya sebagai Antioksidan Kulit. *Jurnal Riset Farmasi*, 1-6.
  24. Najih, Y.A., Rahma, D. N., Nailufa, Y., & Prasetyowati, R. D. 2020. The effect of vegetable oil combination and surfactant PEG 7 glyceryl cocoate ratio on physical characteristics and physical stability of arbutin microemulsion. *Romanian Journal of Pharmaceutical Practice Vol. XIII*. 52(3).
  25. Najih, Y.A., Nailufa, Y., Rakhma, D.N. 2024. *Nanoteknologi Farmasi*. ISBN: 978-634-7073-20-4. Surabaya: Pustaka Saga.
  26. Novrizal, M. 2018. Perbedaan Respon Terapi Salep VCO (Virgin Coconut Oil) Dengan Sediaan Topikal Ekstrak Plasenta Terhadap Luka Bakar Derajat II B Pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*). *Skripsi*. Universitas Brawijaya).
  27. Octarika, A. N. R. 2017. Formulation of the Meloxicam Nanoemulsion System Using Virgin Coconut Oil (VCO) as the Oil Phase [Thesis], Malang: State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang.
  28. Pratiwi, L., Fudholi, A., Martien, R., & Pramono, S. (2018). Uji Stabilitas fisik dan kimia sediaan SNEDDS (Self-nanoemulsifying drug delivery system) dan nanoemulsi fraksi etil asetat kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Traditional Medicine Journal*, 23(2), 84-90.
  29. Priamsari, M. R., & Yuniawati, N. A. (2019). Skrining Fitokimia dan Aktivitas Penyembuhan Luka Bakar Ekstrak Etanolik *Morinda Citrifolia* L. pada Kulit Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*). *Jurnal Farmasi (Journal of Pharmacy)*, 8(1), 22-28.
  30. Pulung, M., Yogaswara, R. and Sianipar, F.R., 2016. Potensi antioksidan dan antibakteri virgin coconut oil dari tanaman kelapa asal Papua. *Chem. Prog*, 9(2), 63-69.
  31. Rabima, R. 2017. Uji stabilitas formulasi sediaan krim antioksidan ekstrak etanol 70% dari biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.). *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, 2(1).
  32. Rahayu, M. P., Pangemanan, D. H., & Mintjelungan, C. N. 2019. Uji daya hambat ekstrak tinta cumi-cumi (*Loligo sp*) terhadap

- pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. *eBiomedik*. 7(2), pp. 76-81.
33. Rosa, R., Widya, N., Novrita, S. and Elvina, R., 2022. Effect of Extraction Modification on Total Phenolic Compound Levels in Dewa Leaf. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Research*, 2(1), pp.1-5.
34. Suciati, T., A. Aliyandi dan Satrialdi, 2014. Development of Transdermal Nanoemulsion Formulation For Simultaneous Delivery of Protein Vaccine And Artin-M Adjuvant. *Int J Pharm Pharm Sci*. 6(6): 536-546.
35. Suhery, W. N., Fernando, A., & Has, N. 2016. Uji aktivitas antioksidan dari ekstrak bekatul padi ketan merah dan hitam (*Oryza sativa* L. var. *Glutinosa*) dan formulasinya dalam sediaan krim. *Pharmacy: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 13(1), 101-115.
36. Stephanie, 2015, The Effect of Phase Variations of Virgin Coconut Oil and Medium Chain Triglyceride Oil on the Physical Stability of Pomegranate Seed Oil Nanoemulsions with a Combination of Tween 80 and PEG 400 Surfactants, Sanata Dharma University:Yogyakarta.
37. Varma, S.R., Sivaprakasam, T.O., Arumugam, I., Dilip, N., Raghuraman, M., Pavan, K.B., Rafiq, M. and Paramesh, R., 2019. In vitro anti-inflammatory and skin protective properties of Virgin coconut oil. *Journal of traditional and complementary medicine*, 9(1), pp.5-14.
38. Vifta, R. L., & Advistasari, Y. D. (2018). Skrining Fitokimia, Karakterisasi, dan Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* B.). In *Prosiding Seminar Nasional Unimus* (Vol. 1).
39. Yuyun Nailufa, N. 2024. The Optimization of Cream Body Scrub with Black Rice Extract and Aloe Vera Extract. *Journal of Herbal, Clinical and Pharmaceutical Science (HERCLIPS)*, 5(02), 139-145.
40. Zam, A. N. Z., & Musdalifah, M. 2022. Formulasi dan Evaluasi Kestabilan Fisik Krim Ekstrak Biji Lada Hitam (*Piper nigrum* L.) Menggunakan Variasi Emulgator. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*, 4(2) :304-313.
41. Zubaydah, W. O. S., Indalifiany, A., Munasari, D., Sahumena, M. H., & Jannah, S. R. N. (2023). Formulasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Ekstrak Etanol Buah Wualae (*Etlingera Elatior* (Jack) RM Smith): Formulation and Characterization of Nanoemulsion Ethanol Extract of Wualae (*Etlingera Elatior* (Jack) RM Smith). *Lansau: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(1), 22-37.

