

DOI: <http://dx.doi.org/10.33846/2trik14303>**Formulasi Salep Ekstrak Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum Folium*) dengan Variasi Konsentrasi Basis Hidrokarbon****Dwi Sintya Karubaba**

Program Studi Farmasi, STIKes Maluku Husada, Kairatu, Indonesia; dwi.sintya14@gmail.com (koresponden)

Jayanti Djarami

Program Studi Farmasi, STIKes Maluku Husada, Kairatu, Indonesia; apotekerjayanti@gmail.com

Epi Dusra

Program Studi Farmasi, STIKes Maluku Husada, Kairatu, Indonesia; dusraephy@gmail.com

ABSTRACT

Clove plant (*Syzygium aromaticum. L*) is one of the plants known by the people in Bula Village as a traditional medicine. The part of the clove leaf is often used as an alternative to cure aches and pains such as pain caused by excessive activity, so it can be used as an active ingredient in making ointments. The purpose of this study was to identify the chemical content of clove leaves from Bula Village and to make a good and stable formulation of an ethanol extract of clove leaf ointment by using a ratio of variations in the concentration of hydrocarbon bases. This study was an experimental study conducted using a combination of Vaseline album base: cera alba from three different formulations with a concentration ratio of F1 (76%:10%), F2 (71%:15%), F3 (66%:20%), each formulation contains 10% ethanol extract of clove leaf. The evaluation of the ointment preparation was carried out after 1 week of storage, the evaluation tests included organoleptic tests, homogeneity tests and pH tests. The results showed that the ointment preparations F1 (76%:10%) met the requirements for a good and stable ointment, while F2 (71%:15%), and F3 (66%:20%) did not meet the requirements for a good and stable ointment. It was further concluded that the F1 ointment preparation met the requirements and was worthy of further development for pain management.

Keywords: clove; ointment; hydrocarbon base; analgesic

ABSTRAK

Tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*) adalah salah satu tanaman yang dikenal oleh masyarakat di Desa Bula sebagai pengobatan tradisional. Bagian daun cengkeh sering dijadikan sebagai alternatif penyembuhan penyakit pegal-linu seperti rasa nyeri yang disebabkan karena aktivitas yang berlebihan, sehingga dapat digunakan sebagai bahan aktif dalam pembuatan salep. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengidentifikasi kandungan kimia daun cengkeh asal Desa Bula dan membuat formula sediaan salep ekstrak etanol daun cengkeh yang baik dan stabil dengan menggunakan perbandingan variasi konsentrasi basis hidrokarbon. Penelitian ini adalah studi eksperimental yang dilakukan dengan menggunakan basis kombinasi vaselin album: cera alba dari tiga formulasi berbeda dengan perbandingan konsentrasi F1 (76%:10%), F2 (71%:15%), F3 (66%:20%), masing-masing formulasi mengandung 10% ekstrak etanol daun cengkeh. Evaluasi sediaan salep dilakukan setelah 1 minggu penyimpanan, uji evaluasi meliputi uji organoleptik, uji homogenitas dan uji pH. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan salep F1 (76%:10%) memenuhi syarat salep yang baik dan stabil, sedangkan F2 (71%:15%), dan F3 (66%:20%) tidak memenuhi persyaratan salep yang baik dan stabil. Selanjutnya disimpulkan bahwa sediaan salep F1 memenuhi persyaratan dan layak untuk dikembangkan lebih lanjut untuk penanganan nyeri.

Kata kunci: cengkeh; salep; basis hidrokarbon; analgesik

PENDAHULUAN

Masyarakat Indonesia sejak dahulu telah menggunakan tanaman sebagai bahan obat dan Indonesia merupakan salah satu negara dengan kekayaan hayati terbesar yang memiliki lebih dari 30.000 spesies tanaman tingkat tinggi terdiri dari 2.484 spesies tumbuhan obat dengan 32.014 ramuan obat. Masyarakat yang menggunakan upaya kesehatan tradisional sebagai penyembuhan kesehatan makin meningkat.⁽¹⁾

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan secara aktual atau potensial. Jika terjadi pada otot, nyeri akan menimbulkan keluhan berupa rasa sakit, berat, kaku, atau kram. Terapi nyeri yang biasa digunakan yakni obat analgesik golongan NSAID, akan tetapi obat senyawa kimia tersebut dapat menyebabkan efek samping maka upaya untuk meminimalisir efek samping tersebut diperlukan suatu terapi yang aman dengan menggunakan daun cengkeh.⁽²⁾

Salah satu tanaman yang sering digunakan sebagai pengobatan tradisional adalah (*Syzygium aromaticum* L.) dengan nama tanaman cengkeh. Daun cengkeh kandungan senyawa kimia saponin, flavanodin, dan minyak atsiri mampu menghilangkan atau mengurangi rasa nyeri pada pegal linu akibat terlalu beraktivitas sedangkan senyawa tanin dan alkaloid mampu menghambat aktivitas bakteri.⁽³⁾

Di Kabupaten Maluku Tengah, Seram Bagian Timur, Seram Bagian Barat, Buru Selatan, dan Ambon menggunakan tanaman cengkeh sebagai bahan obat dengan di ambil minyak cengkeh an dijadikan minyak pijat untuk pegal linu.⁽⁴⁾

Penelitian terdahulu yang di lakukan oleh Dewi Sitra N (2017) tentang potensi ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum folium*) sebagai analgesik pada mencit jantan BALB-C (*Rattus norvegicus albino*) (Galur tikus albino rumah) metode *writhing reflex* terdapat senyawa aktif skunder pada daun cengkeh yakni tanin, eugenol, flavanoid dan saponin selain itu ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum folium*) yang efektif menurunkan nyeri adalah ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum folium*) dengan konsentrasi 4%.⁽⁵⁾

Salep adalah sediaan setengah padat yang mudah dioleskan dan digunakan sebagai obat luar. Bahan obat harus larut atau terdispersi homogen dalam dasar salep yang cocok sehingga dibutuhkan basis salep yang digunakan sebagai pembawa. Pemilihan basis salep dibagi dalam empat kelompok, yaitu basis salep hidrokarbon, basis salep serap, basis salep yang dapat dicuci dengan air dan basis salep larut dalam air.⁽⁶⁾

Berdasarkan latar belakang tersebut maka penelitian ini penulis tertarik untuk meneliti tentang formulasi salep ekstrak etanol daun cengkeh dengan variasi konsentrasi basis hidrokarbon yaitu Cera Alba 10%, 15%, dan 20% dan Vaselin Album 76%, 71%, dan 66% sehingga diharapkan dapat menghasilkan sediaan salep yang baik dan stabil. Selanjutnya tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kandungan senyawa kimi yang terdapat pada daun cengkeh, membuat formulasi sediaan serta mengevaluasi sediaan salep ekstrak daun cengkeh.

METODE

Bahan

Penelitian ini dilakukan di Laboratorirum Bahan Alam dan Laboratoirum Teknologi Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Maluku Husada. Peralatan yang digunakan adalah *mixer*, lumpang dan alu, pot, gelas kimia, corong, batang pengaduk, gelas ukur, kaca arloji, objek gelas, dec gelas, blender, neraca analitik, pH universal, kertas saring, alumunium foil, hair dryer, kain saring, pipet, tabung reaksi, rak tabung, spatula, ayakan, cawan porselin, etiket, pot salep. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol daun cengkeh, nipagin Cera alba, menthol, vaselin album, etanol 70%, serbuk Mg, HCL, HgCl₂, FeCl₃, KI, dan aquadest.

Prosedur

Ekstraksi Sampel

Sampel yang telah di kumpulkan, di timbang dan beratnya 3 kg di cuci bersih dengan air mengalir, kemudian di potong kecil-kecil setelah itu di jemur dengan cara di angin-anginkan tanpa terkena sinar matahari langsung, sampel yang telah kering, kemudian di haluskan.

Ditimbang sebanyak 300 gram, kemudian di tambahkan pelarut etanol 70% sebanyak 2000 ml hingga serbuk terendam sempurna dan diamkan selama 3 x24 jam sesekali diaduk. Setelah itu hasil rendamen di saring menggunakan kain putih hingga didapat filtrat kemudian disaring menggunakan kertas saring hingga di dapat filtrat kemudian hasil filtrat tersebut di diupakan menggunakan hairdrayer hingga didapatkan ekstrak kental daun cengkeh.

Skrining Fitokimia

Identifikasi yang dilakukan dalam penelitian ini adalah identifikasi senyawa *tannin*, *flavanoid*, *alkaloid*, *saponin* dan minyak atsiri

1. Uji *Tannin*

Sebanyak 5 tetes ekstrak cair di tambahkan 5 ml air dan 2 tetes besi (III) klorida (FeCl₃) 1% . Warna biru tua atau hitam kehijauan menunjukkan adanya *tannin*.⁽²⁾

2. Uji *Flavonoid*

Ditambahkan serbuk Mg (Magnesium) dan 2 ml asam klorida (HCL) 2 N pada 2 ml larutan ekstrak. Senyawa *flavanoid* akan menunjukkan warna jingga atau merah.⁽⁷⁾

3. Uji *Alkaloid*

Sebanyak 5 tetes ekstrak cair ditambahkan 2 tetes asam klorida (HCl), kemudian diaduk dan disaring. Filtrat ditambahkan raksa (II) klorida (HgCl₂) dan Kalium iodide (KI) secukupnya, Apabila terbentuk endapan kuning jingga atau putih menunjukkan bahwa sampel tersebut mengandung *alkaloid*.⁽⁸⁾

4. Uji *Saponin*

Ekstrak sampel sebanyak 1 ml dimasukkan kedalam tabung reaksi, lalu ditambahkan 5 ml aquades, setelah itu dan dikocok secara kuat selama 20 detik sehingga terbentuk buih dan tidak hilang selama 10 menit jika buih tidak hilang menunjukkan adanya *saponin*.⁽⁸⁾

5. Uji Kandungan Minyak Atsiri.

Ekstrak Daun Cengkeh diteteskan sebanyak 1 tetes pada sepotong kertas saring dan diamkan beberapa menit. Setelah beberapa menit, minyak atsiri akan menguap dengan sempurna tanpa meninggalkan noda transparan.⁽⁹⁾

Pembuatan Sediaan Salep

Salep Hidrokarbon untuk FI, FII, dan FIII sebagai berikut:

1. Fase I Cera alba sesuai perhitungan bahan dan vaselin album sesuai dengan perhitungan bahan dilelehkan di atas penangas air 75-80 °C dengan menggunakan lumpang, diaduk hingga homogen.
2. Fase II nipagin dan menthol dicampur dan dilarutkan bersama setelah itu di tambahkan bahan utama yaitu ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum folium*) diaduk sampai homogen.
3. Setelah fase II sudah homogen di tambahkan fase I dicampur sampai homogen kedua fase tersebut. Sediaan salep yang sudah jadi dimasukkan dalam wadah/pot salep dan dilakukan uji kandungan senyawa kimia/identifikasi kandungan senyawa kimia, setelah itu di lakukan penyimpanan dengan kondisi terpaksa selama 1 minggu dan langkah terakhir ialah dilakukan evaluasi sediaan salep Ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum folium*).

Uji Stabilitas Salep

1. Uji organoleptik

Pengujian organoleptik dilakukan dengan mengamati sediaan salep dari bentuk, bau, dan warna sediaan. ⁽⁸⁾

2. Uji homogenitas

Pengujian homogenitas dilakukan dengan mengoleskan 0,1 gram salep pada permukaan gelas objek, sediaan salep dikatakan homogen apabila tidak terdapat butiran kasar pada gelas objek. ⁽¹⁰⁾

3. Uji pH

Pengukuran nilai pH menggunakan alat bantu stik pH universal yang dicelupkan ke dalam formula salep ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum folium*), kemudian di celupkan ke dalam aquadest. ⁽¹¹⁾

HASIL**Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Cengkeh**

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan senyawa metabolit sekunder suatu simplisia sehingga dapat dimanfaatkan untuk tujuan pengobatan. Dilakukan skrining fitokimia dengan hasil positif/teridentifikasi senyawa ditunjukkan pada tabel 1. ⁽⁵⁾

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol daun cengkeh

| Pemeriksaan | Hasil | Keterangan |
|------------------|-------|------------------------------------|
| <i>Tannin</i> | + | Warna hitam |
| <i>Flavanoid</i> | + | Warna jingga |
| <i>Alkaloid</i> | + | Endapan jingga / putih |
| <i>Saponin</i> | + | Buih yang tidak hilang |
| Minyak atsiri | + | Tidak meninggalkan noda transparan |

Keterangan: + = Teridentifikasi senyawa

Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Etanol Daun Cengkeh

Formulasi salep bertujuan untuk menghasikan sediaan salep ekstrak etanol Daun Cengkeh yang baik dan stabil selama penyimpanan.

Tabel 2. Formulasi salep ekstrak etanol daun cengkeh

| No | Bahan | Jumlah yang digunakan % | | | Keterangan |
|----|------------------------|-------------------------|------|------|----------------|
| | | F1 | F2 | F3 | |
| 1. | Ekstrak etanol cengkeh | 10 | 10 | 10 | Zat Aktif |
| 2. | Cera alba | 10 | 15 | 20 | Basis/pemadat |
| 3. | Nipagin | 0,18 | 0,18 | 0,18 | Pengawet |
| 4. | Menthol | 4 | 4 | 4 | Iritan |
| 5. | Vaselin album | 76 | 71 | 66 | Basis/pelembab |

Hasil Evaluasi Fisik Sediaan Salep Ekstrak Etanol Daun Cengkeh

Uji organoleptik dilakukan untuk melihat sifat fisik sediaan salep ekstrak etanol daun cengkeh yang meliputi bentuk, bau dan warna selama proses penyimpanan.

Tabel 3. Hasil uji organoleptik sediaan salep ekstrak etanol daun cengkeh

| Formulasi | Pengamatan bentuk | |
|-----------|---------------------|---------------------|
| | Sebelum penyimpanan | Setelah Penyimpanan |
| FI | Setengah padat | Setengah padat |
| FII | Agak memadat | Agak memadat |
| FIII | Agak memadat | Agak memadat |

| Formulasi | Pengamatan bau | |
|-----------|---------------------|---------------------|
| | Sebelum penyimpanan | Setelah penyimpanan |
| FI | Aroma ekstrak | Aroma ekstrak |
| FII | Aroma ekstrak | Aroma ekstrak |
| FIII | Aroma ekstrak | Aroma ekstrak |

| Formulasi | Pengamatan warna | |
|-----------|---------------------|---------------------|
| | Sebelum penyimpanan | Setelah penyimpanan |
| FI | Kecoklatan | Kecoklatan |
| FII | Kecoklatan | Kecoklatan |
| FIII | Kecoklatan | Kecoklatan |

Dapat disimpulkan bahwa syarat sediaan salep yang baik ialah berbentuk setengah padat berbau khas ekstrak dan tidak tengik serta berwarna khas ekstrak sampel.⁽⁶⁾

Uji homogenitas dilakukan untuk melihat tercampur merata (homogen) atau tidak (heterogen) semua bahan yang dipakai dalam pembuatan sediaan salep ekstrak etanol daun cengkeh

Tabel 4. Hasil uji homogenitas saediaan salep ekstrak etanol daun cengkeh

| Salep | Homogenitas | |
|-------|---------------------|---------------------|
| | Sebelum penyimpanan | Setelah penyimpanan |
| F I | Homogen | Homogen |
| F II | Homogen | Homogen |
| F III | Homogen | Heterogen |

Dapat disimpulkan bahwa sediaan salep yang stabil harus homogen dan tidak terdapat partikel benda asing atau bahan tambahan.⁽⁵⁾

Uji pH bertujuan untuk melihat tingkat keasaman atau kebasaan sediaan salep sehingga dapat diketahui cocok dengan pH kulit atau tidak.

Tabel 5. Hasil uji pH sediaan salep ekstrak etanol daun cengkeh

| Formulasi | pH | |
|-----------|---------------------|---------------------|
| | Sebelum penyimpanan | Setelah penyimpanan |
| FI | 5 | 5 |
| FII | 5 | 5 |
| FIII | 5 | 5 |

Dapat disimpulkan bahwa sediaan salep yang baik ialah jika mempunyai pH yang baik untuk pH kulit yaitu sekitaran 4,5 sampai 6,5.⁽¹⁰⁾

PEMBAHASAN

Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Cengkeh

Hasil uji *tannin* ekstrak etanol daun cengkeh menunjukkan hasil positif atau mengandung senyawa tannin yang ditandai dengan berwarna hitam. Hal ini dikarenakan adanya penambahan FeCl₃ untuk menentukan apakah sampel mengandung gugus fenol atau tidak, adanya gugus fenol ditunjukkan dengan warna hitam atau biru tua.⁽⁵⁾

Hasil uji *flavonoid* ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) menunjukkan hasil positif atau mengandung senyawa *flavonoid* yang ditandai dengan warna jingga. hal ini dikarenakan adanya penambahan serbuk Mg dan HCL 2N untuk mereduksi inti benzopiron yang terdapat dalam struktur flavonoid sehingga terbentuk garam flaviliun berwarna merah atau jingga.⁽⁵⁾

Hasil uji *alkaloid* ekstrak etanol daun cengkeh menunjukkan hasil positif atau mengandung senyawa *alkaloid* yang ditandai dengan endapan warna jingga atau putih. hal ini dikarenakan adanya penambahan HCl dan HgCl yang membentuk garam yang mudah larut dan penambahan kalium iodida (KI) berlebih akan terbentuk kalium tetraiodomercurat (II) kompleks *kalium-alkaloid* yang mengendap.⁽⁸⁾

Hasil uji *saponin* ekstrak etanol daun cengkeh menunjukkan hasil positif atau mengandung senyawa *saponin* yang ditandai terbentuknya busa yang tidak hilang selama 20 menit. hal dikarenakan pada saat di kocok gugus hidrofil akan berikatan dengan air, sedangkan gugus hidrofob akan berikatan dengan udara sehingga terbentuk buih yang stabil.⁽⁵⁾

Hasil uji minyak atsiri (eugenol) ekstrak etanol daun cengkeh menunjukkan hasil positif atau mengandung minyak atsiri yang ditandai dengan menguapnya senyawa tanpa meninggalkan noda transparan. hal ini dikarenakan minyak atsiri merupakan minyak essensial yang bersifat volatil atau mudah menguap jika dibiarkan di ruangan terbuka atau ruangan dengan suhu kamar.⁽⁵⁾

Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Etanol Daun Cengkeh

Proses pembuatan salep menggunakan metode peleburan. Dalam pembuatan sediaan salep ekstrak etanol daun cengkeh. Dibuat tiga formulasi basis salep dengan variasi basis yaitu basis hidrokarbon Dibuat variasi basis adalah untuk melihat kestabilan salep diantara basis yang digunakan agar diperoleh salep yang baik dan stabil.

Formula basis hidrokarbon (FI), vaselin album sebagai basis. Vaselin album paling banyak digunakan sebagai basis adalah vaselin mengingat konsistensi, kelunakan, dan sifatnya yang netral. Kemudian dileburkan bersama Cera alba yang berfungsi sebagai bahan pengeras di atas penangas air lalu dimasukan ke dalam mortir dan diaduk hingga homogen, ditambahkan propil paraben sebagai pengawet dan menthol sebagai pengharum, diaduk hingga homogen, ditambahkan ekstrak kental daun cengkeh diaduk hingga homogen kemudian dimasukan ke dalam wadah.⁽¹²⁾

Evaluasi Fisik Sediaan Salep Ekstrak Etanol Daun Awar-Awar

Berdasarkan uji kestabilan organoleptik yang terdiri dari pengujian bentuk, bau, dan warna. Pada FI, FII dan FIII variasi basis salep hidrokarbon, sebelum penyimpanan FI memiliki bentuk semi solid, bau khas daun cengkeh, dan warna sediaan sesuai dengan warna ekstrak yaitu kecoklatan sedangkan FII dan FIII memiliki bentuk agak memadat, bau khas daun cengkeh, dan warna sediaan sesuai dengan warna ekstrak yaitu kecoklatan. Setelah penyimpanan selama 1 minggu kestabilan uji organoleptik dari FI, FII dan FII tidak terdapat perubahan pada semua formulasi.

Berdasarkan uji kestabilan Homogenitas menunjukkan homogen atau tidaknya sediaan salep yang diformulasikan. Pada FI, FII dan FIII sebelum penyimpanan memiliki bentuk yang homogen. Setelah

penyimpanan selama 1 minggu kestabilan uji homogenitas pada FIII terdapat perubahan dimana tidak homogen. Tidak homogen suatu sediaan dikarenakan kurangnya pengadukan yang konstan sehingga masih terdapat masa bahan/partikel yang membuat salep menjadi kasar.^(10,13-20)

Berdasarkan uji kestabilan pH yang menunjukkan sesuai atau tidaknya dengan pH kulit normal. Pada FI, FII dan FIII mempunyai nilai pH yaitu 5. Setelah penyimpanan selama 1 minggu kestabilan uji pH dari FI, FII dan FIII tidak terdapat perubahan nilai pH. Hal tersebut dinyatakan nilai pH pada sediaan salep stabil karena nilai pH yang baik pada kulit adalah 4,5-6,5. Sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai pH terpengaruh pada bahan tambahan dan tempat penyimpanan sediaan.⁽⁹⁾

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa formulasi sediaan ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum folium*) dengan variasi basis hidrokarbon mengandung senyawa kimia metabolik *tannin*, *flavonoid*, *saponin*, *alkaloid* dan minyak atsiri. Sediaan FI memiliki Sediaan salep yang stabil dan baik serta memenuhi syarat-syarat sediaan melalui evaluasi salep sedangkan sediaan FII dan FIII tidak memiliki sediaan salep yang baik karena tidak memenuhi syarat-syarat salep melalui evaluasi sediaan salep.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agustina B. Kewenangan pemerintah dalam perlindungan hukum pelayanan kesehatan tradisional ditinjau dari Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 36 tahun 2009 tentang kesehatan. *Jurnal Wawasan Yuridika*. 2015;32(1):82-98.
2. Anggitasari W. Uji efek analgetik minyak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum folium oil*) terhadap mencit jantan galur BALB-C. *Jurnal Kesehatan dr. Soebandi*. 2018;6(2):16-20.
3. Talahatu DR, Papilaya PM. Pemanfaatan ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum L*) sebagai herbisida alami terhadap pertumbuhan gulma rumput teki (*Cyperus rotundus*). *Biopendik*; 2015;8(2):112-118.
4. Pratiwi. Uji efektivitas kandungan minyak cengkeh (*Syzygium aromaticum oil*). *Jurnal Pustaka Kesehatan. Prosiding Seminar Nasional Kimia Unesa*. 2016:341-342.
5. Nur SD. Potensi ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum L*) sebagai analgesik pada mencit BALB-C jantan metode writhing reflex. Thesis. Universitas Jember; 2017.
6. Sulanjani I, Hartati. Modul paket keahlian farmasi. Jakarta: Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Pusat Pengembangan dan Pemberdayaan Pendidik dan Tenaga Kependidikan Bisnis dan Pariwisata; 2016.
7. Tuzzahroh F. Efektifitas ekstrak bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap jumlah pembuluh darah kapile pada proses penyembuhan luka insisi fase proliferasi. *Majalah Kesehatan FKUB*. 2015;2(2):2-8.
8. Edy HJ, Marchaban, Wahyuono S, Nugroho AE. Formulasi dan uji sterilitas hidrogel herbal ekstrak etanol daun tagetes (*Erecta L*). *Pharmacon*. 2016;5(2):9-16.
9. Prabandari R, Silvia A. Evaluasi sifat fisik sediaan salep minyak cengkeh (*Syzygium aromaticum*) dalam basis larut air. Thesis. STIKes Harapan Bangsa; 2018.
10. Rachmalia N, Sugihartin N. Daya iritasi dan sifat fisik sediaan salep minyak atsiri bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) pada basis hidrokarbon. Thesis. Universitas Ahmad Dahlan; 2016.
11. Aswal A, Kalra, Rout A. Preparation and evaluation of polyherbal cosmetic cream. *Der Pharmacia Lettre*. 2013;5(1):83-88.
12. Rowe, Raymond C, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. London: Pharmaceutical; 2009.
13. Sutoro M, Falya Y, Damayanti RH. Method and Critical Aspect of Semisolid Mixing. *Sciences of Pharmacy*. 2022 Jun 26;1(1):18-26.
14. Ribeiro A, Montes F, Sousa J, Pais A. Comminution technologies in the pharmaceutical industry: a comprehensive review with recent advances. *Reviews in Chemical Engineering*. 2025 Jan 29;41(1):69-100.
15. Becker K, Salar-Behzadi S, Zimmer A. Solvent-free melting techniques for the preparation of lipid-based solid oral formulations. *Pharmaceutical Research*. 2015 May;32(5):1519-45.
16. Nandy A, Lee E, Mandal A, Saremi R, Sharma S. Microencapsulation of retinyl palmitate by melt dispersion for cosmetic application. *Journal of Microencapsulation*. 2020 Apr 2;37(3):205-19.
17. Bashir S, Hina M, Iqbal J, Rajpar AH, Mujtaba MA, Alghamdi NA, Wageh S, Ramesh K, Ramesh S. Fundamental concepts of hydrogels: Synthesis, properties, and their applications. *Polymers*. 2020 Nov 16;12(11):2702.
18. Vyas J, Singh S, Shah I, Prajapati BG. Potential applications and additive manufacturing technology-based considerations of mesoporous silica: a review. *AAPS PharmSciTech*. 2023 Dec 21;25(1):6.

19. Trombino S, Sole R, Di Gioia ML, Procopio D, Curcio F, Cassano R. Green chemistry principles for nano- and micro-sized hydrogel synthesis. *Molecules*. 2023 Feb 23;28(5):2107.
20. da Cunha Correia GE. *Production of laminar extrudates containing particles of a model drug processed by supercritical fluids*. Dissertation. Universidade de Lisboa (Portugal); 2015.