

OPTIMASI FORMULA *NANOHYDROGEL* ICARIIN SEBAGAI AFRODISIAK

Optimization of Icariin Nanohydrogel Formula as an Aphrodisiac

Tatang Tajudin* ¹⁾, Septiana Indratmoko ²⁾, Adehya Nur Prawatya ³⁾

^{1,2,3}Universitas Al-Irsyad Cilacap, Indonesia
email: tatang.tajudin@yahoo.co.id

ABSTRACT

Decreased sexual desire is a type of sexual dysfunction that is common in men. Sexual dysfunction can be controlled by using herbs that have activity as aphrodisiacs. Many herbs are efficacious as aphrodisiacs, one of which is the icariin compound from the epimedium plant. However, the use of oral drugs must go through absorption and distribution processes to cause pharmacological effects, besides that the first pass effect that occurs in the liver reduces the bioavailability of the drug. This study aims to optimize the icariin nanohydrogel formula for use as a topical aphrodisiac, preparation characteristics, and the effect of nanohydrogel on the diffusion of icariin compounds. Formula optimization was carried out using the Simplex Lattice Design (SLD) method with variations of carbopol, HPMC and TEA. Quantitative data analysis of aphrodisiac activity was analyzed by One Sample T-Test. The optimal formulation is obtained at a ratio of 1.415 (carbopol) : 2.168 (HPMC) : 1.208 (TEA), resulting in a clear, cucumber fish oil-scented preparation that is stable, with a viscosity of 19753.3 cps and an adhesive force of 0.387 seconds, pH 6.1, as well as a spreading power with a diameter of 5.56 cm. The hedonic test conducted on 4 formulas with the addition of fragrance shows that formula 3 is preferred by the respondents, followed by formula 4, formula 2, and formula 1. The cumulative amount of the penetrated preparation is 0,174 µg/cm² at 10 minutes, 0,283 µg/cm² at 15 minutes, 0,398 µg/cm² at 30 minutes, 0,498 µg/cm² at 60 minutes, and 0,603 µg/cm² at 120 minutes. Conclusion: The combination of carbopol, HPMC and TEA in making icariin nanohydrogel produces an optimal formula with a ratio of carbopol: HPMC: TEA, namely 20.7439: 58.4047: 20.8513. The optimum formula produces icariin nanohydrogel preparations that are clear, have the smell of bottlefish oil and are stable, with a viscosity of 19753.3 cps and an adhesive force of 0.387 seconds. The icariin nanohydrogel has a pH of 6.18 and spreadability with a diameter of 5.56 cm.

Keywords: Formula optimization, icariin, aphrodisiac

ABSTRAK

Penurunan hasrat seksual merupakan jenis disfungsi seksual yang umum terjadi pada pria. Disfungsi seksual dapat dikontrol dengan penggunaan herbal yang memiliki aktifitas sebagai afrodisiak. Banyak herbal yang berkhasiat sebagai afrodisiak, salah satunya adalah senyawa icariin dari tanaman epimedium. Namun, penggunaan obat peroral harus melewati proses absorpsi dan distribusi untuk menimbulkan efek farmakologi, selain itu efek lintas pertama yang terjadi di hati menurunkan bioavailabilitas obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimasi formula *nanohydrogel* icariin dalam penggunaannya sebagai afrodisiak topikal, karakterisasi sediaan, dan pengaruh *nanohydrogel* terhadap difusi senyawa icariin. Optimasi formula dilakukan dengan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan variasi karbopol, HPMC dan TEA. Analisis data kuantitatif aktivitas afrodisiak dianalisis dengan uji *One Sample T-Test*. Formula optimal diperoleh pada perbandingan 1,415 (karbopol) : 2,168 (HPMC) : 1,208 (TEA), menghasilkan sediaan yang jernih, berbau minyak ikan cucut botol, stabil, dengan viskositas 19753,3 cps dan daya lekat 0,387 detik pH 6,1 serta daya sebar dengan diameter 5,56 cm. Uji hedonik yang dilakukan terhadap 4 formula dengan penambahan parfum menunjukkan formula 3 lebih disukai oleh responden, disusul dengan formula 4, formula 2 dan formula 1. Jumlah kumulatif sediaan yang terpenetrasi sebesar 0,174 µg/cm² pada menit ke-10, 0,283 µg/cm² pada menit ke-15, 0,398 µg/cm² pada menit ke-30, 0,498 pada menit ke-60 dan 0,603 pada menit ke-120. Kesimpulan Kombinasi karbopol, HPMC dan TEA dalam pembuatan *nanohydrogel* icariin menghasilkan formula optimal dengan perbandingan karbopol : HPMC : TEA yaitu sebesar 20,7439 : 58,4047 : 20,8513. Formula optimum menghasilkan sediaan *nanohydrogel* icariin yang jernih, berbau minyak ikan cucut botol dan stabil, dengan

viskosititas sebesar 19753,3 cps dan daya lekat 0,387 detik. *Nanohydrogel* icariin yang dibuat memiliki pH 6,18 dan daya sebar dengan diameter 5,56 cm.

Kata kunci: Optimasi formula, icariin, afrodisiak

PENDAHULUAN

Penurunan libido atau hasrat seksual merupakan masalah seksual yang umum pada pria. Untuk mengatasi disfungsi seksual ini, banyak penelitian yang dilakukan untuk mengeksplorasi sifat afrodisiak dari suplemen herbal. Tanaman herbal yang memiliki aktivitas afrodisiak telah digunakan secara empiris untuk mengatasi gangguan seksual (Mahatmaputra, 2015). Beberapa senyawa seperti flavonoid, saponin, alkaloid, androstane, dan tannin dalam tanaman afrodisiak dapat meningkatkan sirkulasi pada organ reproduksi pria (Andini, 2014).

Salah satu tanaman herbal yang dipelajari mengandung senyawa icariin adalah tanaman epimedium. Tanaman epimedium atau Yinyanghuo merupakan herbal yang berasal dari negara Cina. Senyawa icariin dalam tanaman epimedium digunakan secara tradisional sebagai obat afrodisiak dan memiliki berbagai manfaat kesehatan lainnya seperti pencegahan osteoporosis (Z. Wang *et al.*, 2018), meningkatkan fungsi kardiovaskular (Angeloni *et al.*, 2019), dan mengurangi kerusakan sistem saraf (S. Wang *et al.*, 2021). Pada pemberian peroral, tingkat konsentrasi icariin di hati dan paru-paru jauh lebih tinggi daripada jaringan yang lain. Icariin melemahkan model fibrosis paru yang diinduksi pada tikus (Du *et al.*, 2021), dalam konsentrasi sedang ditemukan pada testis tikus, sedangkan konsentrasi tinggi ditemukan pada uterus dan ovarium tikus betina (Xu *et al.*, 2017).

Kelemahan senyawa icariin terletak pada struktur kimianya yang menyebabkan rendahnya bioavailabilitas dan kesulitan dalam penyerapan (He *et al.*, 2020). Penelitian ini mencoba mengatasi kendala tersebut dengan menggunakan sediaan topikal berupa *nanohydrogel* yang mengandung icariin. Penggunaan sediaan topikal seperti gel dan *hydrogel* dianggap lebih menguntungkan karena dapat meminimalkan toksisitas sistemik dan efek lintas pertama (Basir, 2014).

Hydrogel merupakan salah satu jenis sediaan gel yang dibuat dengan air sebagai basisnya (Jiang *et al.*, 2020), terbentuk dari molekul polimer hidrofilik yang terhubung melalui ikatan kimia atau gaya kohesi, sifatnya yang lembut, memiliki fleksibilitas yang tinggi, mudah dilalui oksigen, dan tidak dapat ditembus mikroba (Utomo *et al.*, 2016). Namun, permeabilitas sediaan topikal dihalangi oleh stratum korneum yang ada pada lapisan epidermis kulit (Kusumawati *et al.*, 2022), maka dibutuhkan modifikasi seperti teknik nanopartikel untuk meningkatkan permeabilitas sediaan topikal (Armilawati, 2021).

Teknik nanopartikel diterapkan untuk meningkatkan permeabilitas, bioavailabilitas, dan kelarutan dari icariin (Rismana *et al.*, 2013). Teknik nanopartikel menjadikan partikel berukuran sangat kecil yaitu sekitar 1 nanometer (10^{-9} m) sampai 100 nanometer (100×10^{-9} m = 10^{-7} m) (Utami *et al.*, 2022). Penggabungan sistem nanopartikel dan *hydrogel*, diharapkan *nanohydrogel* dapat meningkatkan stabilitas, kelarutan, bioavailabilitas, dan kemanjuran icariin, sambil mengurangi toksisitas sistemik (Jiang *et al.*, 2020).

Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimasi formula *nanohydrogel* icariin yang dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas senyawa aktifnya, serta menghindari efek samping dan toksisitas yang mungkin terjadi pada penggunaan pada rute peroral. Melalui metode *Simplex Lattice Design* (SLD), diharapkan diperoleh formula *nanohydrogel* yang optimal dan mengetahui kadar *nanohydrogel* yang terdifusi setelah dilakukan uji difusi.

METODE

Alat dan Bahan

Alat-alat yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah bejana maserasi, *magnetic stirrer* (Cimarec), sonikator, timbangan analitik (*Pioneer™*), *stopwatch* (Diamond®), *vortex mixer* (VM-300), *Particle Size Analyzer*, pH meter (*Neschgo*), alat uji daya sebar, alat-alat glass (*Pyrex*), *micropipet* (*Socorex*), viskometer *Brookfield*, Spektrofotometri UV-VIS (Spectrumlab 22 PC), cawan porselen, mortir, stemper, sendok tanduk, dan alat uji *Franz Diffusion Cell*.

Bahan-bahan yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak icariin 90%, PEG 400, Tween 80, minyak ikan cucut botol, karbopol, HPMC, triethanolamine (TEA), gliserin, Na metabisulfid, metil paraben, asam sitrat, dan akuades.

Jalannya Penelitian

1. Pengambilan Sampel

Ekstrak icariin yang digunakan dalam penelitian diperoleh dari CV. Bumi Wijaya dengan *Certificate of Analysis* (CoA) icariin dengan konsentrasi 90%.

2. Pembuatan Nanopartikel Icariin

Ekstrak icariin sebanyak 40 mg dilarutkan ke dalam 1 mL minyak ikan cucut botol (campuran 1). Kemudian ditambahkan 6 mL Tween 80 dan 1 mL PEG 400 yang telah dicampur menggunakan *vortex* (campuran 2). Campurkan campuran 1 dan campuran 2, lalu dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* selama 30 menit pada suhu ruang, kemudian di *vortex* selama 5 menit (Aas dkk., 2022).

3. Uji Sifat Fisik dan Karakterisasi Nanopartikel Icariin

a. Uji Organoleptis

Uji ini dilakukan dengan mengamati warna, bentuk dan bau dari sediaan nanopartikel icariin kemudian hasil yang didapatkan dicatat (Nabillah dkk., 2022).

b. Uji pH

Uji pH dilakukan untuk melihat derajat keasaman dari nanopartikel icariin sehingga dapat menentukan keamanan sediaan dalam penggunaannya secara topikal. Uji ini diukur dengan cara memasukkan elektroda pH meter ke dalam sampel. Hasil yang nampak kemudian diamati dan dibandingkan dengan pH meter yang sudah dikalibrasi (Anindhita & Arsanto, 2020).

c. Uji Turbiditas

Sediaan nanopartikel icariin dimasukkan ke dalam kuvet dengan lebar 1 cm kemudian absorbansi sampel diukur menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 650 nm dengan blanko akuades untuk mengetahui tingkat kejernihannya. Semakin jernih atau semakin mendekati absorbansi akuades maka diperkirakan tetesan *nanohydrogel* icariin telah mencapai ukuran nanometer (Indratmoko dkk., 2020).

d. Penentuan Droplet Size

Koloid nanopartikel yang dihasilkan diukur menggunakan alat *Particle Size Analyzer* untuk mengetahui ukuran partikel yang didapatkan (Kurniasari & Atun, 2017). Sediaan nanopartikel sebanyak 5 g diencerkan dengan menggunakan 1 ml akuades, kemudian ambil 1 ml sampel yang telah diencerkan tadi dan dimasukkan ke dalam kuvet. Kuvet dimasukkan ke dalam *sample holder* yang ada pada alat *Particle Size*

Analyzer. Kemudian hasil pengukuran partikel akan terlihat dalam waktu ± 15 menit (Nabillah dkk., 2022).

4. Optimasi Formula *Nanohydrogel* Icariin

Optimasi formula *nanohydrogel* menggunakan *Simplex Lattice Design* sehingga diperoleh beberapa formula. Formula terbaik yang nantinya akan dikembangkan menjadi *nanohydrogel*.

5. Uji Sifat Fisik *Nanohydrogel* Icariin

a. Uji Organoleptis

Uji ini dilakukan dengan mengamati warna, bentuk dan bau dari sediaan nanopartikel icariin kemudian hasil yang didapatkan dicatat (Nabillah dkk., 2022).

b. Uji pH

Uji pH dilakukan untuk melihat derajat keasaman dari *nanohydrogel* icariin sehingga dapat menentukan keamanan sediaan dalam penggunaannya secara topikal. Uji ini diukur dengan cara memasukkan elektroda pH meter ke dalam sampel. Hasil yang nampak kemudian diamati dan dibandingkan dengan pH meter yang sudah dikalibrasi (Anindhita & Arsanto, 2020).

c. Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan kemampuan penyebaran sediaan *nanohydrogel* icariin saat dioleskan ke kulit. Pengujian ini dilakukan dengan cara meletakkan 1 g sediaan ditengah-tengah antara dua lempeng kaca. Kemudian diletakkan pemberat dengan total bobot yaitu 125 g selama 1 menit (Nabillah dkk., 2022).

6. Uji Hedonik

Uji hedonik atau uji kesukaan dilakukan terhadap 20 orang relawan dengan menggunakan kuesioner. Relawan melakukan tes dengan mengaplikasikan *nanohydrogel* icariin dan 3 jenis *nanohydrogel* icariin yang telah ditambahkan parfum berbeda dan kemudian dimintai jawaban penilaian (Astuti dkk., 2017) berdasarkan aroma, tekstur, dan kenyamanan penggunaan.

7. Uji Difusi

Membran yang digunakan adalah membran sintetik, dan media cair dalam ruang reseptor adalah larutan buffer fosfat pH 7,4 dalam 20 ml pada 37°C. Isi akuades dengan tempat yang berbeda di bagian bawah buffer fosfat. Sampel 0,5 g dioleskan ke permukaan membran dan ditempatkan di antara kompartemen donor dan kompartemen reseptor. Cairan medium kemudian dialirkan melewati bagian bawah membran dengan kecepatan 250 rpm. Sampel 1 ml diambil dari kompartemen reseptor menggunakan *syringe* dan segera diganti dengan 1 ml larutan medium, lakukan pengulangan pada menit ke-10, 15, 30, 60 dan 120. Absorbansi sampel yang dikumpulkan kemudian diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis (Nurdianti dkk., 2022) dengan panjang gelombang maksimum icariin sebesar 272 nm (Aas dkk., 2022). Jumlah icariin kumulatif yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dihitung dengan rumus (Chandra, 2019):

$$Q = \frac{Cn \cdot V + \sum_{i=1}^{n-1} C \cdot S}{A}$$

Keterangan:

- C_n = konsentrasi icariin pada jam ke n
 $\sum_{i=1}^{n-1} C \cdot S$ = konsentrasi terpenetrasi pada sampling sebelum n
V = volume sel difusi Franz
A = luas membrane

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Pengambilan Sampel

Sampel ekstrak icariin yang digunakan diperoleh dari CV. Bumi Wijaya dengan konsentrasi 90% yang telah memiliki CoA (*Certificate of Analysis*). Sampel berbentuk serbuk halus dengan rasa yang pahit, tidak berbau dan berwarna kuning.

2. Pembuatan Nanopartikel Icariin

Nanopartikel icariin dibuat dengan mendispersikan ekstrak icariin ke dalam matrix SNEDDS. *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) merupakan suatu sistem yang terdiri dari campuran isotropik dari fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Campuran tersebut secara otomatis akan membentuk nanoemulsi M/A (minyak dalam air) bila tercampur dengan air. Penelitian telah menunjukkan bahwa SNEDDS dapat meningkatkan bioavailabilitas sehingga dapat meningkatkan efek dari zat aktif yang digunakan. Sistem SNEDDS akan meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas senyawa icariin. Bahan pembentuk SNEDDS seperti surfaktan memiliki fungsi mencegah tegangan permukaan, membentuk nanoemulsi dan melarutkan bahan aktif (Aas *et al.*, 2022; Iffanda *et al.*, 2022). Sediaan emulsi M/A tidak praktis untuk penggunaan topikal, sehingga SNEDDS didispersikan dalam sistem *hydrogel* agar mudah diaplikasikan pada kulit (Lystiyaningsih & Ermawati, 2014).

Minyak yang digunakan harus dapat menghasilkan tetesan berukuran nanopartikel. Minyak ikan cucut botol dipilih sebagai pelarut dari ekstrak icariin karena memiliki nilai kelarutan yang paling baik dari minyak lain. Minyak juga dapat meningkatkan jumlah obat yang terdispersi dalam suatu sediaan (Aas dkk., 2022).

Tween 80 merupakan surfaktan non-ionik yang berfungsi menurunkan tegangan antarmuka dari dua zat yang tidak saling bercampur, sehingga dapat melarutkan senyawa yang tidak larut dalam air. Hal ini menyebabkan fase internal dalam suatu formulasi dapat terdispersi merata dan mencegah dispersi fase internal untuk bisa menyatu kembali (Aas dkk., 2022; Iffanda dkk., 2022).

PEG 400 digunakan sebagai kosurfaktan yang membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan antarmuka dan meminimalisir terjadinya endapan dari senyawa. PEG 400 merupakan polimer yang bersifat stabil serta banyak digunakan dalam formulasi karena tidak beracun dan tidak menyebabkan iritasi. Kosurfaktan ini berbentuk cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, serta bersifat higroskopis (Aas dkk., 2022; Iffanda dkk., 2022).

3. Uji Sifat Fisik dan Karakterisasi Nanopartikel Icariin

a. Uji Organoleptis

Pengamatan secara organoleptis terhadap nanopartikel icariin dilakukan untuk mengetahui tampilan fisik nanopartikel, meliputi warna, bau, dan kejernihan.

Nanopartikel icariin yang dibuat dengan kombinasi tween 80 sebagai surfaktan, PEG 400 sebagai kosurfaktan dan minyak ikan cucut botol memiliki tampilan fisik seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji Organoleptis

Parameter	Hasil
Bentuk	Cairan kental
Warna	Kuning
Bau	Khas minyak ikan cucut botol
Kejernihan	Jernih
Stabilitas	Tidak terjadi pemisahan

Diperoleh nanopartikel icariin berupa cairan kental, jernih, berwarna kuning dengan rasa yang pahit dan bau khas minyak ikan cucut botol. Nanopartikel icariin terdispersi secara merata dan tidak mengalami pemisahan. Sediaan nanopartikel yang jernih dan tidak mengalami pemisahan menandakan nanopartikel tersebut bersifat stabil (Aas dkk., 2022)

b. Uji pH

Uji pH sediaan nanopartikel icariin dilakukan untuk mengetahui asam-basa dari sediaan yang dibuat. Pada sediaan topikal, nilai pH yang optimal berada pada rentang asam, yaitu 4,5-6,5. Sediaan yang terlalu asam dapat mengiritasi kulit, sedangkan yang terlalu basa dapat menyebabkan kulit bersisik (Anindhita & Arsanto, 2020).

Tabel 2. Hasil Uji pH

Replikasi	pH
1	6,52
2	6,52
3	6,52
Rata-rata ± SD	6,52 ± 0,00

Sediaan nanopartikel icariin yang dibuat memiliki pH rata-rata sebesar 6,52. Hasil ini lebih besar 0,02 dari batas optimal pH sediaan topikal. Penurunan pH sediaan dapat dilakukan dengan menambahkan asam sitrat ke dalam sediaan hingga diperoleh pH yang optimal. Penggunaan asam sitrat sebagai agen pengasam optimalnya berada pada rentang 0,1-2,0% dari total sediaan yang dibuat (Suryanita, 2018).

c. Uji Turbiditas

Uji turbiditas dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 650 nm dan akuades sebagai blanko pembanding. Pembanding akuades dipilih karena tidak memiliki partikel yang menghambat tembusnya cahaya. Nilai transmittan yang dimiliki akuades adalah sebesar 100% (Aas dkk., 2022). Persen transmittan yang mendekati 100% menunjukkan nanopartikel ekstrak yang jernih dengan ukuran tetesan yang diprediksi mencapai skala nanometer (Nasr dkk., 2016).

Tabel 3. Hasil Uji Turbiditas

Replikasi	% Transmittan
1	98,84
2	98,989
3	98,852
Rata-rata ± SD	98,894 ± 0,083

Nanopartikel icariin yang dibuat memiliki nilai transmittan sebesar 98,894% (pada tabel 3). Hasil tersebut menunjukkan nilai transmittan dari nanopartikel icariin mendekati nilai transmittan dari akuades dan diprediksi ukuran tetesannya mencapai skala nanometer.

d. Penentuan *Droplet Size*

Droplet size merupakan karakteristik penting dari sistem nanopartikel. Nanopartikel merupakan dispersi partikulat dengan ukuran 1-100 nm. Sistem nanopartikel memiliki kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang lebih tinggi dan fleksibilitasnya untuk dikombinasi dengan berbagai teknologi lain. Semakin kecil ukuran maka reaktivitasnya semakin besar sehingga manfaat nanopartikel lebih baik dibandingkan dalam bentuk mikro (Jannah, 2019). Hasil yang diperoleh dari uji karakteristik ukuran partikel meliputi ukuran partikel, nilai *polydispersity index*, dan nilai potensial zeta. Hasil pengujian nilai ukuran partikel dan *polydispersity index* dapat dilihat pada tabel 4.

Berdasarkan tabel 4, diketahui bahwa ukuran partikel nanopartikel icariin memiliki rata-rata 15,63 nm. Ukuran partikel ini sesuai dengan syarat sediaan nanoteknologi yaitu lebih kecil dari 1000 nanometer (Utami dkk., 2022).

Tabel 4. Ukuran dan Nilai *Polydispersity Index* Tetesan Nanopartikel

Replikasi	Ukuran Tetesan (nm)	Polydispersity Index (PI)
1	15,6	0,139
2	15,6	0,111
3	15,7	0,183
Rata-rata ± SD	15,63 ± 0,058	0,144 ± 0,062

Polydispersity Index (PI) adalah parameter yang menandakan bahwa sediaan yang dihasilkan terdispersi secara merata. Menurut (Rahmadhani *et al.*, 2019) nilai *polydispersity index* mendekati nol, dapat dikatakan komposisi yang diperoleh memiliki homogenitas yang baik. Nilai *polydispersity index* yang rendah dan sistem terdispersi yang terbentuk lebih stabil dalam jangka panjang (Prihantini *et al.*, 2019). Nilai *polydispersity index* yang kurang dari 0,3 menunjukkan bahwa ukuran partikel yang diperoleh seragam dan sistem dispersinya sempit. Nilai *polydispersity index* antara 0,3 dan 0,7 menunjukkan bahwa ukuran partikel yang diperoleh seragam tetapi memiliki bentuk yang berbeda dan distribusi ukuran sedang. Sementara itu, nilai *polydispersity index* di atas 0,7 menunjukkan bahwa ukuran partikel yang diperoleh bersifat heterogen dan memiliki bentuk yang berbeda serta sebaran ukuran yang luas (Handayani *et al.*, 2018). Nilai rata-rata dari pengukuran *polydispersity index* (PI) adalah 0,144. Hasil ini menunjukkan bahwa ukuran nanopartikel memiliki ukuran partikel yang seragam dan distribusi ukuran yang sempit.

Potensial zeta adalah parameter karakteristik dari sediaan nanopartikel yang menunjukkan adanya perbedaan potensial antar lapisan permukaan partikel. Nilai potensial zeta yang diperoleh adalah indikator kestabilan sediaan yang ditandai dengan adanya gaya tolak-menolak antar partikel dengan muatan sama yang saling berdekatan (Rismarika *et al.*, 2020). Nilai potensial zeta yang baik bagi sediaan nanopartikel adalah kurang dari -30 mV atau lebih dari +30 mV. Nilai tersebut menunjukkan sediaan yang dibuat memiliki tetesan nanopartikel yang stabil dan tidak mengalami *flokulasi* (Abdassah, 2017). Nilai potensial zeta dari nanopartikel icariin dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Nilai Potensial Zeta Tetesan Nanopartikel

Replikasi	Potensial Zeta Tetesan Nanopartikel (mV)
1	-22,9
2	-24,6
3	-20,5
Rata-rata ± SD	-22,67 ± 2,06

Nilai potensial zeta pada tabel 5 menunjukkan sediaan nanoartikel icariin stabil dan tidak mengalami pengendapan selama masa penyimpanan. Lapisan permukaan partikel bermuatan negatif karena adanya asam lemak bebas yang dihasilkan komponen minyak dan surfaktan sehingga menimbulkan gaya tolak yang cukup kuat untuk mencegah *flokulasi* (Zulfa *et al.*, 2019).

4. Optimasi Formula *Nanohydrogel* Icariin

Optimasi formula *nanohydrogel* dilakukan dengan tujuan agar mendapatkan formula *nanohydrogel* yang optimal. Optimasi formula dilakukan dengan menggunakan aplikasi Design Expert® versi 13. Diperolehlah 14 formula seperti pada tabel 6. Kemudian dilakukan perhitungan komposisi karbopol, HPMC dan TEA dengan nilai yang diperoleh dari aplikasi Design Expert®.

Formula dibuat dengan mencampurkan kombinasi *gelling agent* yaitu karbopol dan HPMC dengan akuades yang telah dipanaskan lalu didiamkan hingga mengembang dan membentuk massa gel (campuran A). Selanjutnya natrium metabisulfit dan metil paraben dilarutkan ke dalam sebagian gliserin dan ditambahkan ke dalam campuran A. Nanopartikel icariin dilarutkan dalam akuades dan ditambahkan dengan TEA dan sisa gliserin lalu diaduk hingga homogen (campuran B). Campuran B ditambahkan ke dalam campuran A dan ditambahkan akuades sambil diaduk hingga terbentuk massa gel yang homogen.

Formula ini menggunakan kombinasi dari karbopol dan *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) sebagai *gelling agent*. Karbopol merupakan *gelling agent* yang mudah terdispersi dengan air dan dapat menghasilkan sediaan dengan viskositas yang tinggi dan bagus digunakan dalam sediaan topikal dan transdermal (Jannah, 2019). Selain itu, karbopol yang digunakan secara berulang tidak akan menyebabkan iritasi paada kulit (Dewi & Saptarini, 2016). Sedangkan HPMC akan mempertahankan viskositas gel dan membentuk sediaan gel yang jernih (Saryanti dkk., 2019). HPMC juga tidak menyebabkan iritasi pada kulit serta tidak dimetabolisme oleh tubuh (Dewi & Saptarini, 2016). Kombinasi dari karbopol dan HPMC sebagai *gelling agent* dapat menghasilkan gel dengan sifat fisik yang lebih baik daripada *gelling agent* tunggal. Karbopol berpengaruh dalam meningkatkan pH dan viskositas sedangkan HPMC meningkatkan daya lekat dan daya sebar dari sediaan (Tambunan & Sulaiman, 2018).

Tabel 6. Komposisi Bahan *Nanohydrogel* Icariin, serta Nilai Viskositas dan Daya Lekat

Formula	Karbopol	HPMC	TEA	Viskositas (cps)	Daya Lekat (detik)
1	98	1	1	15573,3	0,337
2	49,5	49,5	1	19980	0,483
3	49,5	49,5	1	19980	0,45
4	98	1	1	10226,6	0,39
5	1	1	98	9466,6	0,327
6	65,667	17,167	17,167	19273,3	0,527
7	1	49,5	49,5	19980	0,807
8	17,167	65,667	17,167	19980	8,357
9	1	98	1	19980	0,537
10	33,33	33,33	33,33	19980	0,377
11	1	98	1	19980	0,413
12	1	1	98	7220	0,363
13	17,167	17,167	65,667	13846,6	0,257
14	49,5	1	49,5	9166,6	0,25

Trietanolamin berfungsi sebagai agen penetrasi yang akan menggeser keseimbangan ion dan membentuk struktur garam larut air. TEA dapat meningkatkan viskositas sehingga karakteristik gel dapat terbentuk dengan mudah. Karbopol sebagai *gelling agent* memiliki sifat yang asam, sehingga dibuthkan agen penetrasi agar sediaan yang dibuat memiliki pH yang optimal terhadap kulit (Jannah, 2019).

a. Uji Viskositas

Uji viskositas dilakukan dengan bantuan viskometer *Brookfield*, dan *spindle* no 4 dengan kecepatan 30 rpm. Viskositas sediaan gel yang baik berada pada rentang 3.000-50.000 cps (Nabillah et al., 2022). Berdasarkan uji viskositas, ke-14 formula memiliki nilai viskositas yang baik yaitu berada pada rentang 6.826,3-19.980 cps (tabel 7).

Data yang diperoleh dianalisa menggunakan Design Expert® versi 13 untuk mengetahui persamaan model dan *contour plot* dari respon viskositas. Persamaan model respon viskositas (Y) diperoleh dengan menganalisa ke-3 komponen yaitu karbopol (A), HPMC (B) dan TEA (C) dengan menggunakan respon permukaan *quadratic*. Persamaan akhir menggambarkan viskositas (Y) dituliskan dengan persamaan 1.

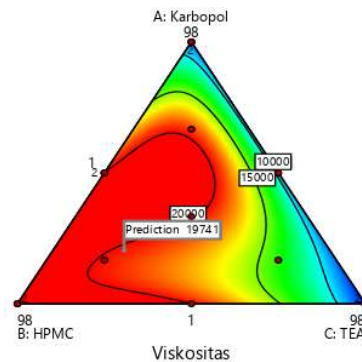
$$Y = + 8362,85A + 19992,90B + 7036,05C + 23311,70AB + 6075,01AC + 26068,51BC$$

Persamaan 1

Dari persamaan diatas dapat disimpulkan bahwa komponen karbopol (A), HPMC (B) dan TEA (C), masing-masing bahan tersebut dapat meningkatkan viskositas dari sediaan yang dibuat. Komposisi HPMC paling berperan dalam meningkatkan viskositas dibanding karbopol dan TEA.

Setelah memperoleh persamaan model, maka dilanjutkan dengan analisis *contour plot*. Nilai viskositas sediaan gel yang baik berada pada rentang 3.000-50.000 cps. Aplikasi Design Expert® versi 13 memprediksi nilai viskositas untuk formula optimum

dari ke-3 komponen bahan adalah sebesar 19.741 cps. Hasil analisis terdapat pada gambar 1.



Gambar 1. *Contour plot* respon viskositas

Superimposed dari *contour plot* respon viskositas dari ke-14 formula *nanohydrogel* icariin memiliki karakter warna yang berbeda, dimana warna biru menunjukkan analisis data dengan respon minimum dan warna merah menandakan respon maksimum (Aas *et al.*, 2022; Iffanda *et al.*, 2022). Hasil analisis tersebut menunjukkan banyaknya komposisi HPMC dapat meningkatkan viskositas dari sediaan.

b. Uji Daya Lekat

Uji daya lekat dilakukan untuk mengetahui seberapa lama gel yang dibuat dapat melekat pada kulit sebelum sediaan gel dibersihkan. Daya lekat sediaan berbanding lurus dengan viskositasnya. Semakin tinggi viskositas, maka semakin kuat lengketnya. Namun, daya lekat yang terlalu kuat akan menyumbat pori-pori kulit, jika terlalu lemah maka efek terapeutiknya gagal tercapai (Slamet dkk., 2020). Nilai daya lekat yang baik dari sediaan gel adalah tidak kurang dari 1 detik (Rahmatullah *et al.*, 2020).

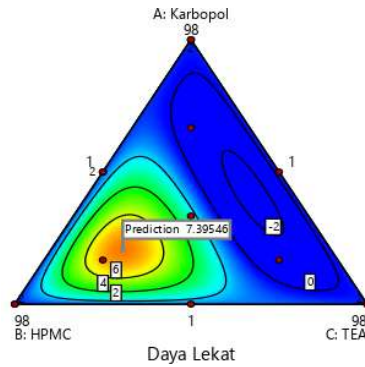
Berdasarkan uji daya lekat yang dilakukan diketahui bahwa formula ke-8 dengan perbandingan komposisi 1,343 (karbopol) : 2,313 (HPMC) : 1,172 (TEA) memiliki daya lekat paling tinggi, yaitu 8,36 detik. Hasil dari ke-14 formula kemudian dianalisis menggunakan aplikasi Design Expert® versi 13.

Analisis menggunakan Design Expert® versi 13 dilakukan untuk mengetahui persamaan model dan *contour plot* dari respon daya lekat. Persamaan model respon daya lekat (Y) diperoleh dengan menganalisa ke-3 komponen yaitu karbopol (A), HPMC (B) dan TEA (C) dengan menggunakan respon permukaan *quadratic*. Persamaan akhir menggambarkan daya lekat (Y) dituliskan dengan persamaan 2.

$$Y = + 0.4813A + 0.5928B + 0.4628C + 0.6600AB + 0.9961AC + 3.0011BC \quad \text{Persamaan 2}$$

Dari persamaan diatas dapat disimpulkan bahwa komponen karbopol (A), HPMC (B) dan TEA (C), masing-masing bahan tersebut dapat meningkatkan daya lekat dari sediaan yang dibuat. Komposisi HPMC paling berperan dalam meningkatkan daya lekat dibanding karbopol dan TEA.

Setelah memperoleh persamaan model, maka dilanjutkan dengan analisis *contour plot*. Hasil analisis terdapat pada gambar 2.

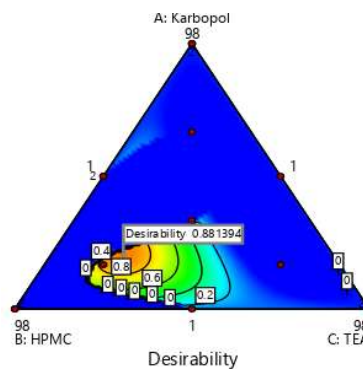


Gambar 2. *Contour plot* respon daya lekat

Daya lekat sediaan gel yang baik adalah tidak kurang dari 4 detik. Aplikasi Design Expert® versi 13 memprediksi nilai daya lekat untuk formula solusi optimum dari ke-3 komponen bahan adalah sebesar 7,395 detik.

Superimposed dari *contour plot* respon viskositas dari ke-14 formula *nanohydrogel* icariin memiliki karakter warna yang berbeda, dimana warna biru menunjukkan analisis data dengan respon minimum dan warna merah menandakan respon maksimum. Hasil analisis tersebut menunjukkan banyaknya komposisi HPMC dapat meningkatkan daya lekat dari sediaan. Semakin banyak komposisi karbopol dan TEA semakin lemah daya lekat yang dihasilkan.

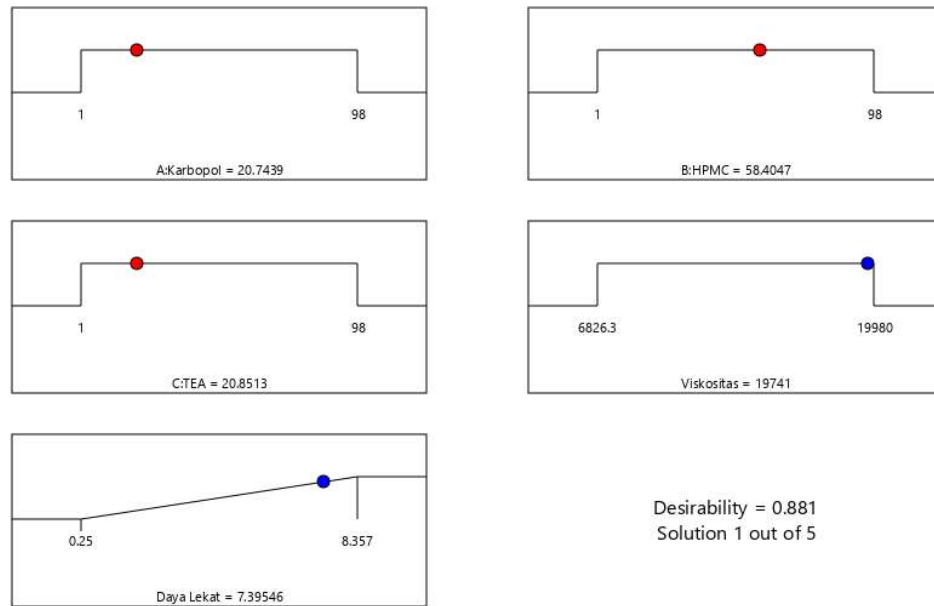
Hasil analisis yang diperoleh menandakan bahwa *contour plot* viskositas dan daya lekat memiliki respon yang berbeda. Grafik dari *contour plot* menunjukkan signifikansi efek terhadap respon. *Superimposed* dari *contour plot* menunjukkan komposisi dari karbopol, HPMC dan TEA terhadap viskositas dan daya lekat. Hasil analisis dari komposisi bahan terhadap hasil uji viskositas dan daya lekat dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. *Superimposed* dari *contour plot* respon viskositas dan respon daya lekat

Nilai desirability adalah nilai fungsional dalam proses optimasi yang menunjukkan kemampuan suatu program dalam menghasilkan sediaan dengan standar yang ditentukan. Nilai *desirability* maksimal adalah 1, nilai yang mendekati 1 menunjukkan semakin baik formula dari sediaan (Aas *et al.*, 2022). Aplikasi Design Expert® versi 13 memprediksi nilai *desirability* dari formula optimum *nanohydrogel* icariin yang dihasilkan adalah 0,881. Hasil tersebut menunjukkan nilai *desirability* dari formula optimum *nanohydrogel* icariin

tergolong baik. Berdasarkan hasil tersebut, diperoleh solusi formula optimum dari *nanohydrogel* icariin dalam gambar 4.



Gambar 4. Formula Solusi

Komposisi bahan untuk formula optimum sediaan *nanohydrogel* icariin diatas dengan perbandingan karbopol : HPMC : TEA yaitu 1,415 : 2,168 : 1,208 menghasilkan nilai viskositas sebesar 19.760 cps sedangkan prediksi dari *Simplex Lattice Design* adalah sebesar 19.741 cps. Nilai daya lekat yang dimiliki formula solusi adalah 0,387 sedangkan prediksi dari *Simplex Lattice Design* adalah 7,395 detik. Kemudian analisis data dilanjutkan menggunakan SPSS dengan metode *one simple t-test* untuk mengetahui adanya perbedaan atau tidak. Berikut adalah hasil perbandingan viskositas dan daya lekat dari aplikasi SPSS.

Tabel 7. Hasil Uji *One Sample T-Test* dari Formula Solusi dengan Perbandingan Prediksi dan Hasil yang Diperoleh

Respon	Prediksi	Replikasi			Sig. (2-tailed)	Kesimpulan
		1	2	3		
Viskositas	19742,4	19.752	19.748	19.751	0,243	Tidak berbeda signifikan
Daya Lekat	7,395	0.36	0.41	0.39	0,00	Berbeda signifikan

Nilai signifikasi yang lebih dari 0,050 menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antara nilai prediksi dengan hasil yang diperoleh dari pengujian (Aas *et al.*, 2022). Nilai signifikasi viskositas antara prediksi dengan hasil percobaan adalah 0,243 menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan. Sedangkan perbandingan nilai prediksi dan hasil pengujian dari uji daya lekat sediaan memiliki perbedaan yang signifikan karena nilai signifikasi yang kurang dari 0,050.

Nilai daya lekat dari *nanohydrogel* icariin memiliki rata-rata kurang dari 1 detik, hal ini mungkin terjadi karena *nanohydrogel* icariin memiliki kadar air yang cukup tinggi. Sehingga

hasil yang diperoleh tidak sesuai dengan rentang optimal daya lekat dari sediaan gel, yaitu lebih dari 1 detik (Rahmatullah *et al.*, 2020).

5. Sifat Fisik *Nanohydrogel* Icarin

a. Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan untuk mengetahui karakteristik fisik dari sediaan *nanohydrogel* icarin berupa warna, aroma, dan keadaan fisik dengan pengamatan secara visual. Berdasarkan pengamatan yang dilakukan terhadap sediaan *nanohydrogel* icarin dengan perbandingan 1,415 (karbopol) : 2,168 (HPMC) : 1,208 (TEA), maka diperoleh hasil pada tabel 9.

Tabel 8. Hasil Uji Organoleptis

Parameter	Hasil
Bentuk	Semi solid
Warna	Bening
Bau	Khas minyak ikan cucut botol
Kejernihan	Jernih
Stabilitas	Tidak terjadi pemisahan

Berdasarkan hasil pengamatan organoleptis, *nanohydrogel* icarin yang dibuat berbentuk semi solid, dengan warna yang bening, jernih dan berbau khas minyak ikan cucut botol. Tidak terjadinya pemisahan maupun pengendapan menandakan sifat fisik *nanohydrogel* icarin yang baik.

b. Uji pH

pH sediaan topikal yang baik berada pada rentang pH antara 4,5-6,5. Sediaan yang terlalu asam dapat menyebabkan iritasi, dan yang terlalu basa dapat menyebabkan kulit bersisik (Anindhita & Arsanto, 2020). *Nanohydrogel* icarin dengan perbandingan 1,415 (karbopol) : 2,168 (HPMC) : 1,208 (TEA) menghasilkan sediaan dengan pH sebagaimana terdapat pada tabel 10.

Tabel 9. Hasil Uji pH

Replikasi	pH
1	6,13
2	6,19
3	6,21
Rata-rata ± SD	6,18 ± 0,042

Penambahan asam sitrat dalam formulasi memiliki fungsi sebagai agen pengasam. Penggunaan asam sitrat sebagai pengasam optimalnya berada pada rentang 0,1-2,0% (Suryanita, 2018). *Nanohydrogel* icarin memiliki pH dengan rata-rata 6,18 yang masuk kedalam rentang pH optimal sediaan topikal, sehingga tidak berpotensi mengiritasi kulit maupun menyebabkan kulit bersisik.

c. Uji Daya Sebar

Daya sebar dinyatakan dalam hitungan detik yang dibutuhkan dua *slide* untuk melepaskan diri dari gel di antara *slide* di bawah beban tertentu. Penyebaran ini menunjukkan seberapa besar gel tersebut, yang menyebar dengan mudah saat

dioleskan ke kulit atau area yang terkena. Potensi terapeutik dari suatu formulasi juga bergantung pada nilai penyebarannya. Daya sebar yang optimal adalah 5-7 cm (Widyaningtyas, 2020).

Tabel 10. Hasil Uji Daya Sebar

Replikasi	Daya Sebar (cm)
1	5,4
2	5,6
3	5,7
Rata-rata ± SD	5,56 ± 0,153

Nanohydrogel icariin dengan perbandingan komposisi 1,415 (karbopol) : 2,168 (HPMC) : 1,208 (TEA) memiliki daya sebar dengan rata-rata sebesar 5,56 cm ± 0,153 (tabel 12). Daya sebar dari *nanohydrogel* icariin yang dibuat berada pada rentang yang baik.

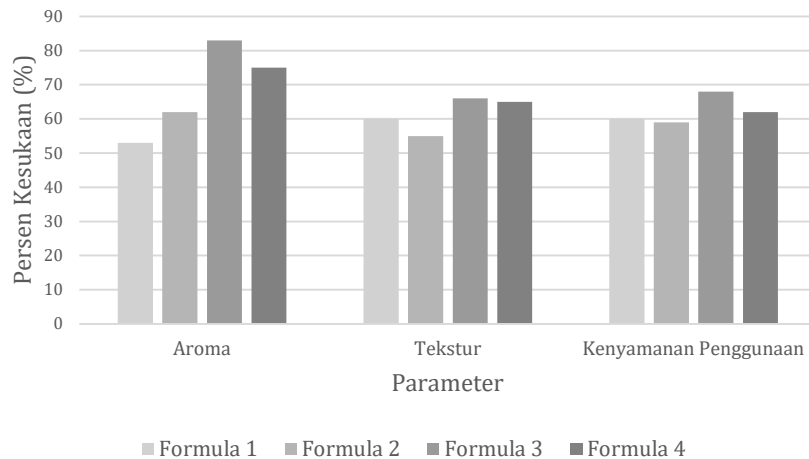
6. Uji Hedonik

Responden dalam uji ini mengungkapkan suka dan tidak suka pribadi mereka dan juga mengungkapkan tingkat kesukaan mereka terhadap *nanohydrogel* icariin. Tingkat primer kemudian diubah menjadi skala numerik di mana angkanya bertambah/berkurang sesuai dengan preferensi aroma, tekstur dan kenyamanan. Data yang diperoleh kemudian diolah dengan menggunakan metode analisis data *Kruskal Wallis*. Analisis data dengan metode *Kruskal Wallis* diterapkan karena data yang diperoleh dari penilaian responden memiliki nilai normalitas yang tergolong tidak normal, yaitu nilai signifikansi yang kurang dari 0,05. Uji hedonik atau uji preferensi dilakukan terhadap 20 orang responden dengan menggunakan kuesioner. Responden melakukan penilaian terhadap *nanohydrogel* icariin yang tidak ditambahkan parfum (formula 1) dan tiga *nanohydrogel* icariin yang ditambahkan parfum dengan aroma berbeda (formula 2, 3, dan 4), kemudian meminta tanggapan berdasarkan aroma, tekstur, dan kenyamanan dalam penggunaan dari ke-4 formula tersebut.

Nilai *asymptotic significance* (pada tabel 12) dari respon aroma yang diberikan oleh responden menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan, artinya responden memiliki penilaian yang berbeda signifikan terhadap aroma dari masing-masing formula. Pada gambar 9 menunjukkan aroma dari formula 3 lebih banyak disukai oleh responden yaitu dengan persentase 83%, disusul dengan formula 4 dengan persentase 75%, formula 2 dengan persentase 62% dan formula 1 dengan persentase 53%.

Tabel 11. Hasil Uji Hedonik

Respon	Persen Kesukaan (%)				Asymp. Sig.	Keterangan
	F1	F2	F3	F4		
Aroma	53	62	83	75	0,00	Berbeda signifikan
Tekstur	60	55	66	65	0,069	Tidak berbeda signifikan
Kenyamanan penggunaan	60	59	68	62	0,253	Tidak berbeda signifikan
Total penilaian	173	176	217	202		



Gambar 5. Uji Hedonik *Nanohydrogel* Icariin

Respon tekstur sediaan yang diberikan oleh responden menunjukkan nilai *asymptotic significance* (pada tabel 12) yang tidak berbeda signifikan, artinya penilaian dari tekstur sediaan *nanohydrogel* icariin kurang lebih sama pada masing-masing formula. Dari gambar 5 diketahui bahwa tekstur dari formula 3 lebih banyak disukai oleh responden yaitu dengan persentase 66%, disusul dengan formula 4 dengan persentase 65%, formula 1 dengan persentase 60% dan formula 2 dengan persentase 55%.

Penilaian responden terhadap kenyamanan penggunaan dari sediaan *nanohydrogel* icariin tidak memiliki perbedaan yang signifikan (pada tabel 12), artinya penilaian dari kenyamanan penggunaan sediaan *nanohydrogel* icariin kurang lebih sama pada masing-masing formula. Gambar 5 menunjukkan formula 3 lebih nyaman digunakan yaitu dengan persentase 68%, disusul dengan formula 4 dengan persentase 62%, formula 1 dengan persentase 60%, dan formula 2 dengan persentase 59%.

Berdasarkan penilaian responden terhadap aroma, tekstur dan kenyamanan penggunaan dari *nanohydrogel* icariin diperoleh total penilaian (pada tabel 12). Total penilaian tertinggi dimiliki oleh formula 3, disusul dengan formula 4, formula 2 dan formula 1.

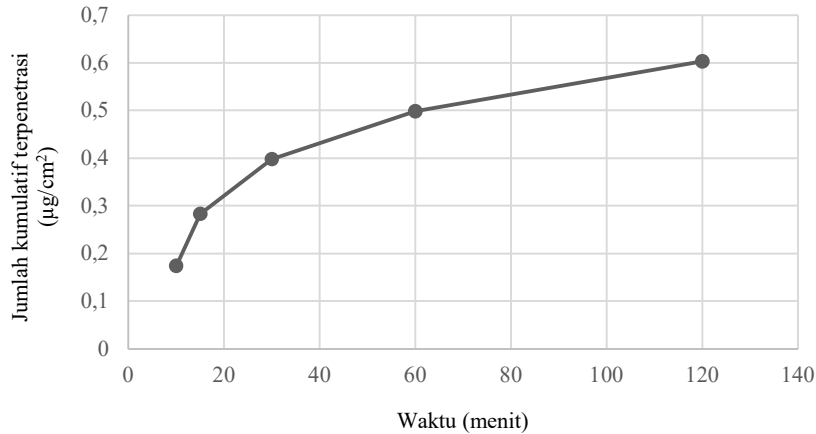
7. Uji Difusi

Uji penetrasi secara *in vitro* dilakukan menggunakan membran sebagai model kulit. Membran ini dapat berupa membran biologis dari hewan atau membran artifisial seperti selofan. Tujuan dilakukannya uji penetrasi adalah untuk mengetahui perbandingan jumlah *nanohydrogel* icariin yang terpenetrasi selama interval waktu tertentu.

Pengujian dilakukan dengan mengoleskan 0,5 gram *nanohydrogel* icariin pada permukaan membran selofan dan ditempatkan di antara kompartemen donor dan kompartemen reseptor. Media cair dalam ruang reseptor adalah larutan *buffer* fosfat pH 7,4 dalam 20 ml pada 37°C. Cairan medium kemudian dialirkan melewati bagian bawah membran. Kemudian dilakukan pengambilan sampel sebanyak 1 ml pada menit ke-10, 15, 30, 60 dan 120. Sampel yang diperoleh diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum icariin sebesar 272 nm. Sehingga diperoleh hasil pada tabel 13 dan gambar 6.

Tabel 12. Hasil Uji *Franz Diffusion Cell*

Pengambilan <i>Sample</i> Pada Menit ke-	Nilai Absorbansi	Jumlah Kumulatif <i>Nanohydrogel</i> Icarin Terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
10	0,033	0,174
15	0,019	0,283
30	0,020	0,398
60	0,019	0,4983
120	0,019	0,6033



Gambar 6. Diagram Jumlah Kumulatif Icarin Terpenetrasi

Hasil uji difusi dengan metode *Franz Diffusion Cell* menunjukkan jumlah kumulatif *nanohydrogel* icariin yang terpenetrasi pada media *buffer* pH 7,4. Konsentrasi terpenetrasi pada menit ke-10 senilai 0,174 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan terus mengalami peningkatan hingga menit ke-120, yaitu senilai 0,6033 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Jumlah kumulatif *nanohydrogel* icariin yang terpenetrasi dapat dipengaruhi oleh viskositas sediaan yang tinggi sehingga tidak banyak terjadi penetasan ke dalam kompartemen reseptor, serta media *buffer* yang tidak menyentuh membran.

Pengujian penetrasi sediaan melalui stratum korneum dapat menggambarkan bahwa transfer senyawa kimia dari permukaan luar kulit ke kulit menuju sirkulasi sistemik. Penetrasi komponen bioaktif melalui stratum korneum merupakan kunci pengembangan pengobatan topikal. Sediaan topikal harus dapat menyebar melalui kulit untuk mencapai dermis. Salah satu parameter mutu sediaan topikal adalah kemampuan bahan aktif untuk berpenetrasi melalui kulit. Faktor yang mempengaruhi penetrasi topikal dari senyawa antara lain adalah ketebalan kulit, kandungan lipid, kepadatan folikel rambut, kepadatan kelenjar keringat, pH kulit, sirkulasi darah, hidrasi kulit, inflamasi kulit, koefisien partisi, berat molekul, derajat ionisasi dan pengaruh pembawa yang digunakan (Khoirunisa, 2017), aktivitas obat dalam pembawa, kelarutan obat dalam pembawa, dan pH pembawa (Fauziah & Adriana, 2019).

KESIMPULAN

Kombinasi karbopol, HPMC dan TEA dalam pembuatan *nanohydrogel* icariin menghasilkan formula optimal dengan perbandingan karbopol : HPMC : TEA yaitu sebesar 20,7439 : 58,4047 : 20,8513. Formula optimum menghasilkan sediaan *nanohydrogel* icariin yang jernih, berbau minyak ikan cucut botol dan stabil, dengan viskositas sebesar 19753,3 cps dan daya lekat 0,387 detik. *Nanohydrogel* icariin yang dibuat memiliki pH 6,18 dan daya sebar dengan diameter 5,56 cm.

UCAPAN TERIMA KASIH

Saya ucapkan terima kasih kepada pihak yang telah membantu sehingga penelitian ini berjalan dengan lancar. Terutama kepada kemendikbudristek yang telah mendanai penelitian ini melalui program PDP (Penelitian Dosen Pemula)

DAFTAR PUSTAKA

- Aas, Indratmoko, S., & Issusilaningtyas, E. (2022). *Formulasi dan Evaluasi Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEEDS) Icariin Sebagai Afrodisiak*. Universitas Al-Irsyad Cilacap.
- Abdassah, M. (2017). Nanopartikel dengan gelasi ionik. *Farmaka*, 15(1), 45–52.
- Andini, D. (2014). Potensi Daun Katuk (*Sauropus androgynus* L. Merr) Sebagai Afrodisiak. *Jurnal Majority*, 3(7), 16–21.
- Angeloni, C., Barbalace, M. C., Hrelia, S., & Rizzo, A. M. (2019). Icariin and Its Metabolites as Potential Protective Phytochemicals Against Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00271>
- Anindhita, M. A., & Arsanto, C. J. (2020). Formulasi Krim Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan Variasi Kombinasi Span 60 dan Tween 80 Sebagai Emulgator. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 9(2), 50–60. <https://doi.org/10.30591/pjif.v>
- Armilawati, K. F. (2021). *Pengaruh Variasi Konsentrasi Trietanolamin dan Asam Stearat Terhadap Stabilitas Fisik Sediaan Krim Nanopartikel Ekstrak Biji Buah Kapul (Baccaurea macrocarpa)*. Universitas Sari Mulia.
- Astuti, D. P., Husni, P., & Hartono, K. (2017). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Antiseptik Tangan Minyak Atsiri Bunga Lavender (*Lavandula angustifolia* Miller). *Farmaka*, 15(1), 176–184.
- Basir, M. (2014). *Formulasi, Karakterisasi dan Uji In Vitro Penetrasi Perkulutan Transferosom Ekstrak Biji Kopi Robusta (Coffea canephora) Sebagai Sediaan Anti Selulit*. UIN Alauddin Makassar.
- Chandra, D. (2019). Pengujian Penetrasi In-Vitro Sediaan Gel, Krim, Gel-Krim Ekstrak Biji Kopi (*Coffea arabica* L.) Sebagai Antiselulit. *Jurnal Ilmiah Farmasi Imelda*, 3(1), 14–21.
- Dewi, C. C., & Saptarini, N. M. (2016). Review Artikel: Hidroksi Propil Metil Selulosa Dan Karbomer Serta Sifat Fisikokimianya Sebagai Gelling Agent. *Farmaka*, 14(3), 1–10.
- Du, W., Tang, Z., Yang, F., Liu, X., & Dong, J. (2021). Icariin Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis by Targeting Hippo/YAP Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112152>
- Fauziah, S., & Adriana, Y. (2019). Potensi Antibiotik Dan Uji Difusi Secara In Vitro Pada Formulasi Krim Eritromisin. *Jurnal Medical Profession*, 1(3), 277–282.
- Handayani, F. S., Nugroho, B. H., & Munawiroh, S. Z. (2018). Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Rendah dengan D-Optimal Mixture Design (DMD). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1), 17–34. <https://doi.org/10.20885/jif.vol14.iss1.art03>
- He, C., Wang, Z., & Shi, J. (2020). Pharmacological Effects of Icariin. In *Pharmacological Advances in Natural Product Drug Discovery* (1st ed., Vol. 87). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.10.004>
- Iffanda, R. N., Indratmoko, S., & Tajudin, T. (2022). *Optimasi Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEEDS) Icariin Sebagai Afrodisiak Pada Tikus Galur Wistar*. Universitas Al-Irsyad Cilacap.
- Indratmoko, S., Yulianto, A. N., & Hernawan, A. A. (2020). Pengembangan Nanopartikel Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura*.l) dengan Teknik Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) untuk Aplikasi Antibakteri. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 1(2), 27–35. <https://doi.org/10.36760/jp.v1i2.91>
- Jannah, A. (2019). *Aktivitas Antibakteri Sintesis Nanopartikel Perak (Ag-NP) dan Gel Nanopartikel Perak (Ag-NP) Terhadap Bakteri Staphylococcus aureus*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

- Jiang, Y., Krishnan, N., Heo, J., Fang, R. H., & Zhang, L. (2020). Nanoparticle – Hydrogel Superstructures for Biomedical Applications. *Journal of Controlled Release*, 324(April), 505–521. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.041>
- Khoirunisa, A. R. (2017). *Uji Penetrasi Gamma-Oryzanol Dalam Sediaan Emulgel Dengan Variasi Konsentrasi Polimer Karbopol 940 Sebagai Gelling Agent Menggunakan Sel Difusi Franz*. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Kurniasari, D., & Atun, S. (2017). Pembuatan Dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*) Pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan. *Jurnal Sains Dasar* 2017, 6(1), 31–35.
- Kusumawati, I., Rohmania, Warsito, M. F., & Hestianah, E. P. (2022). Assessment of Topical and Transdermal Penetration of Curcuma heyneana Rhizome Extract in Rat Skin: Histological Analysis. *Physical Exercise and Natural and Synthetic Products in Health and Disease*, 299–307.
- Lystiyaningsih, R., & Ermawati, E. (2014). Formulasi Sediaan Moisturizer Gel SNEDDS Ekstrak Etanol Kulit Buah Salak Pondoh (*Salacca zalacca* (Gaertn .) Voss). *Prosiding APC (Annual Pharmacy Conference)*, 3(1), 1–13.
- Mahatmaputra, S. (2015). *Penggunaan Teknologi Fitosom Pada Ekstrak Etanol Cabe Jawa (Piper Retrofractum. Vahl) Untuk Meningkatkan Aktivitas Afrodisiaknya*. Universitas Airlangga.
- Nabillah, S., Noval, & Hidayah, N. (2022). Formulasi dan Evaluasi Nano Hidrogel Ekstrak Daun Serunai (*Chromolaena odorata* L.) dengan Variasi Konsentrasi Polimer Carbopol 980. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 7(2), 340–349.
- Nabillah Syafira, Noval Noval, & Hidayah Nur. (2022). FORMULASI DAN EVALUASI NANO HIDROGEL EKSTRAK DAUN SERUNAI (*Chromolaena odorata* L.) DENGAN VARIASI KONSENTRASI POLIMER CARBOPOL 980. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 7(2), 340–349. <https://doi.org/10.36387/jiis.v7i2.995>
- Nasr, A., Gardouh, A., & Ghorab, M. (2016). Novel Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) for Oral Delivery of Olmesartan Medoxomil : Design, Formulation, Pharmacokinetic and Bioavailability Evaluation. *Pharmaceutics*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8030020>
- Nurdianti, L., Kushernawati, I., Fathurohman, M., Setiawan, F., & Hidayat, T. (2022). Aktivitas Antibakteri Gel Transdermal Ektstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of Pharmacopolium*, 5(1), 96–104. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.36465/jop.v5i1.889>
- Prihantini, M., Zulfa, E., Prastiwi, L. D., & Yulianti, I. D. (2019). Pengaruh Waktu Ultrasonikasi Terhadap Karakteristik Fisika Nanopartikel Kitosan Ekstrak Etanol Daun Suji (*Pleomele angustifolia*) dan Uji Stabilitas Fisika Menggunakan Metode Cycling Test. *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 16(2), 125–133.
- Rahmadhani, Y. S., Krismonikawati, R. A., & Octaviana, R. W. (2019). Formulasi Nanomouthwash Ekstrak Kulit Nanas (*Ananas comosus* L) Inovasi Pengobatan Karies Gigi. *Indonesian Journal On Medical Science*, 6(2), 83–87.
- Rahmatullah, S., Agustin, W., & Kurnia, N. (2020). Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Gel Hand Sanitizer Sebagai Antiseptik Tangan Dengan Variasi Basis Karbopol 940 Dan Tea. *CHMK Pharm Sci J*, 3(3), 189–194.
- Rismana, E., Kusumaningrum, S., Rosidah, I., Nizar, & Yulianti, E. (2013). Pengujian Stabilitas Sediaan Antiacne Berbahan Baku Aktif Nanopartikel Kitosan/Ekstrak Manggis - Pegagan. *Bul. Penelitian Kesehatan*, 41(4), 207–216.
- Rismarika, Indri, M., & Yusnelti. (2020). Pengaruh Konsentrasi PEG 400 Sebagai Kosurfaktan Pada Formulasi Nanoemulsi Minyak Kepayang. *Chempublish Journal*, 5(1), 1–14.
- Saryanti, D., Nugraheni, D., Astuti, N. S., & Pertiwi, N. I. (2019). Optimasi Karbopol dan HPMC dalam Formulasi Gel Antijerawat Nanopartikel Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* Linn). *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 5(2), 192–199.
- Slamet, Anggun, B. D., & Pambudi, D. B. (2020). Uji Stabilitas Fisik Formula Sediaan Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lamk.). *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 13(2), 115–122.
- Suryanita. (2018). *Uji Aktivitas Antioksidan Sirup Ekstrak Etanol Kulit Buah Jeruk Bali (Citrus maxima Merr.) Terhadap Peroksidasi Lipid Pada Tikus Putih (Rattus novergicus) Ynag Diinduksi Karbon Tetraklorida*. Universitas Hasanuddin.
- Tambunan, S., & Sulaiman, T. N. S. (2018). Formulasi Gel Minyak Atsiri Sereh dengan Basis HPMC dan Karbopol. *Majalah Farmasetika*, 14(2), 87–95.
- Utami, T. M., Wulandari, W. T., & Tuslinah, L. (2022). Karakteristik Nanopartikel Kurkumin Menggunakan Metode Gelasi Ionik dengan Penambahan Eudragit. *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Hasil Penelitian Program Studi S1 Farmasi*, 2(1), 244–250.

- Utomo, B. S. B., Fransiska, D., & Darmawan, M. (2016). Formulasi Hidrogel dari Polivinil Prolidon dan k/i-Karaginan untuk Bahan Pembalut Luka. *Jurnal Pascapanen Dan Bioteknologi*, 11(1), 55-66. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15578/jpbkp.v11i1.258>
- Wang, S., Ma, J., Zeng, Y., Zhou, G., Wang, Y., Zhou, W., Sun, X., & Wu, M. (2021). Icariin, an Up-and-Coming Bioactive Compound Against Neurological Diseases: Network Pharmacology-Based Study and Literature Review. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 3619-3641. <https://doi.org/https://doi.org/10.2147/dddt.s310686>
- Wang, Z., Wang, D., Yang, D., Zhen, W., Zhang, J., & Peng, S. (2018). The Effect of Icariin on Bone Metabolism and Its Potential Clinical Application. *Osteoporosis Internasional*, 29, 535-544. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00198-017-4255-1>
- Widyaningtyas, A. (2020). *Optimasi Formula Gel Hand Sanitizer Ekstrak Daun Bayam Duri (Amaranthus spinosus L.)*. Universitas Muhammadiyah Magelang.
- Xu, S., Yu, J., Zhan, J., Yang, L., Guo, L., & Xu, Y. (2017). Artikel Penelitian Studi Farmakokinetik, Distribusi Jaringan, dan Metabolisme. *BioMed Research International*, 2017, 1-17. <https://doi.org/10.1155/2017/4684962>
- Zulfa, E., Novianto, D., & Setiawan, D. (2019). Formulasi Nanoemulsi Natrium Diklofenak dengan Variasi Kombinasi Tween 80 Dan Span 80. *Media Farmasi Indonesia*, 14(1), 1471-1477.