

UJI IRITASI SERTA EVALUASI SIFAT FISIK EMULGEL MINYAK ATSIRI BUNGA CENGKEH DENGAN METODE SIMPLEX LATTICE DESIGN

IRITATION PROPERTIES AND EVALUATION OF PHYSICAL PROPERTIES EMULGEL OF CLOVE OIL USING SIMPLEX LATTICE DESIGN METHODS

Muhammad Fariez Kurniawan¹, Nining Sugihartini², Tedjo Yuwono²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Naskah diterima tanggal 1 Maret 2018

ABSTRACT

One of the natural sources that have been proven to treat inflammation are clove essential oil. This study aimed to evaluate the physical properties and irritation test with the addition of enhancers. Added an enhancer combination propylene glycol and oleic acid to enhance the penetration capability of clove essential oil. Created emulgel of clove essential oil with concentration of 10% and added with 10% enhancer combination of propylene glycol and oleic acid with Simplex Lattice Design (SLD) method to find an optimum formula that will have the best physical properties and irritation test. Parameter of physical test was done including viscosity test, adhesive test, spreading test and pH. The irritation test used white male rabbit. The data obtained were calculated by SLD method. Emulgel with the addition of enhancer combination of propylene glycol and oleic acid produced good physical properties and does not irritate the rabbit skin. The optimum of the mixture enhancer based on SLD method consists of 100% propylene glycol.

Keywords : emulgel, enhancer, propylene glycol, oleic acid, irritation test, Simplex Lattice Design

ABSTRAK

Salah satu bahan alam yang sudah terbukti mampu mengatasi inflamasi adalah minyak atsiri bunga cengkeh (MABC). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi sifat fisik dan uji iritasi sediaan emulgel MABC dengan penambahan *enhancer* berupa kombinasi asam oleat dan propilen glikol untuk meningkatkan kemampuan penetrasi MABC 10% MABC dengan ditambahkan *enhancer* 10% kombinasi propilen glikol dan asam oleat dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) untuk mengetahui formula yang akan memiliki parameter uji fisik dan uji iritasi terbaik. Parameter uji fisik yang dilakukan adalah uji viskositas, pH, daya sebar, dan daya lekat emulgel sedangkan uji iritasi dilakukan dengan hewan uji kelinci putih jantan. Data yang diperoleh dihitung dengan metode *Simplex Lattice Design*. Emulgel MABC dengan penambahan *enhancer* kombinasi propilen glikol dan asam oleat yang dihasilkan mempunyai sifat fisik yang baik dan tidak mengiritasi kulit hewan uji. Komposisi optimum campuran *enhancer* sesuai metode SLD adalah 100% propilen glikol.

Kata kunci : emulgel, enhancer, propilen glikol, asam oleat, uji iritasi, Simplex Lattice Design

PENDAHULUAN

Minyak atsiri bunga cengkeh telah terbukti mempunyai efek sebagai antiinflamasi. Tanaman cengkeh mengandung eugenol sebagai senyawa penyusun utamanya, telah diketahui mempunyai potensi sebagai penghambat enzim siklooksigenase-2 dan enzim lipooksigenase-15. Eugenol menunjukkan efek sebagai inhibitor yang kuat terhadap siklooksigenase-2 (58,15%) dan lipooksigenase-15 (86,15%) pada konsentrasi 10 µg/mL dan 25

µg/ml —(Kamatou, Vermaak and Viljoen, 2012).

Potensi MABC ini layak dikembangkan dalam bentuk sediaan emulgel karena emulgel dapat menghantarkan zat aktif yang bersifat hidrofobik, namun tidak kehilangan sifat-sifat dari gel yakni menimbulkan efek rasa dingin ketika digunakan dan mudah dicuci dengan air. (Khullar et al., 2012). Pada penelitian yang pernah dilakukan Sari dkk (2015) menunjukkan bahwa emulgel MABC dengan konsentrasi 10% memiliki sifat fisik yang baik dan tidak mengiritasi kulit hewan uji. Oleh sebab itu dalam pengembangan yang akan dilakukan, formulasi emulgel ditambahkan *enhancer* kombinasi propilen glikol

Alamat korespondensi :
fariez@umy.ac.id

dan asam oleat dengan tujuan untuk meningkatkan daya penetrasi MABC menembus stratum korneum kulit sehingga efek anti inflamasi yang didapatkan akan lebih cepat dan optimal. Propilen glikol mampu meningkatkan permeasi obat yang digunakan secara topikal (Trommer and Neubert, 2006), meningkatkan permeasi natrium diklofenak dalam basis carbopol (Arellano et al., 1999). Propilen glikol jika dikombinasikan dengan asam oleat akan menghasilkan efek sinergis dalam meningkatkan penetrasi beberapa jenis obat (Raut et al., 2014).

Emulgel MABC dengan *enhancer* kombinasi propilen glikol dan asam oleat yang dibuat harus memiliki sifat fisik yang baik, meliputi viskositas, daya lekat, daya sebar dan pH yang sesuai dengan kulit dan juga tidak menimbulkan iritasi pada kulit. Pada penelitian sebelumnya emulgel MABC memiliki sifat fisik yang baik dan tidak mengiritasi kulit hewan uji (Sari, Sugihartini and Yuwono, 2015). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh *enhancer* kombinasi propilen glikol dan asam oleat terhadap sifat fisik dan efek iritasi pada kulit. Penentuan kombinasi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat dalam sediaan emulgel menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (Bolton and Bon, 2004).

METODE

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas Iwaki Pyrex[®], waterbath Memmerth[®], alat uji daya lekat salep, alat uji daya sebar salep, pH meter SevenEasy Mettler Toledo[®], timbangan digital Mettler Toledo[®], viscometer Brookfield DV-1 Prime, dan ultra thurax IKAT18 Digital Homogenizer.

Bahan

Bahan yang diperlukan dalam penelitian ini adalah minyak atsiri bunga cengkeh (MABC) yang diperoleh dari *Center of Essential Oil Studies* (CEOS) Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta. Bahan yang digunakan dalam formulasi sediaan emulgel adalah *pharmaceutic grade* meliputi carbopol 940, trietanolamin, propilen glikol, asam oleat, parafin cair, sorbitol, span 80, tween 80, metil paraben, propil paraben, akuades dan *croton oil*. Semua bahan untuk formulasi emulgel diperoleh dari PT Brataco Chemica Yogyakarta. Hewan uji yang digunakan adalah kelinci jantan galur New Zealand white usia 4 bulan.

Jalannya Penelitian

Formulasi emulgel MABC disajikan dalam Tabel 1. Emulgel MABC dibuat dengan konsentrasi 10% karena memiliki sifat fisik dan efek tidak mengiritasi kulit yang terbaik (Sari, Sugihartini and Yuwono, 2015). Formula

Tabel 1. Formulasi emulgel minyak atsiri bunga cengkeh (%)

Bahan	FI	FII	FIII
MABC	10	10	10
Carbopol 940	4	4	4
TEA	8	8	8
Sorbitol	2	2	2
Parafin cair	1,25	1,25	1,25
Span 80	2,5	2,5	2,5
Tween 80	17,5	17,5	17,5
Metil paraben	0,18	0,18	0,18
Propil paraben	0,02	0,02	0,02
Propilen glikol	10	5	-
Asam oleat	-	5	10
Akuades ad	100	100	100

dirancang dengan penambahan kombinasi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat dengan bobot total 10% berdasarkan metode *Simplex Lattice Design* di mana Formula I (FI) terdiri dari 100% propilen glikol, Formula II (FII) terdiri dari 50% propilen glikol dan 50% asam oleat, sedangkan Formula III (FIII) terdiri dari 100% asam oleat. Jumlah MABC yang digunakan dalam formulasi adalah 10%.

Formulasi sediaan emulgel dilakukan dengan terlebih dahulu membuat fase gel dengan mencampurkan Carbopol 940 dengan air hangat dan didiamkan selama 1x24 jam agar pengembangannya sempurna. Kemudian dilakukan pembuatan fase emulsi dengan teknik pelebunan. Setelah fase emulsi dingin ditambahkan MABC ke dalam fase emulsi. Selanjutnya fase emulsi ditambahkan ke dalam fase gel dan diaduk sampai homogen. Trietanolamin ditambahkan ke dalam emulgel yang telah dibuat agar pH emulgel sesuai dengan pH kulit

Evaluasi Sifat Fisik Emulgel

1. Penetapan pH

Sebanyak 0,5 gram emulgel diencerkan dalam 5 ml akuades, kemudian dicek pH nya menggunakan pH meter (Naibaho, Yamlean and Wiyono, 2013)

2. Uji daya sebar

Sebanyak 0,5 gram emulgel diletakkan di atas kaca bulat, kaca lainnya diletakkan di atasnya dan dibiarkan selama 5 menit. Diameter sebar emulgel diukur, kemudian ditambahkan beban 50 g dan didiamkan selama 1 menit

kemudian diukur diameternya. Kemudian ditambahkan lagi beban 100 g dan diukur diameternya (Naibaho, Yamlean and Wiyono, 2013).

3. Uji daya lekat

Sebanyak 0,25 gram emulgel diletakkan di atas objek gelas yang telah ditentukan luasnya. Objek gelas yang lain diletakkan di atasnya. Kemudian objek gelas dipasang pada alat uji dan diberi beban 1 kg selama 5 menit. Beban 1 kg dilepas beserta beban penyangga 80 g dan dicatat waktunya hingga kedua objek gelas tersebut terlepas (Naibaho, Yamlean and Wiyono, 2013).

Evaluasi Daya Iritasi Emulgel

Evaluasi daya iritasi sediaan emulgel dilakukan pada hewan uji kelinci putih jantan galur New Zealand White dengan usia rata-rata 4 bulan menggunakan metode uji iritasi akut dermal (BPOM, 2014). Rambut punggung kelinci dicukur sampai bersih menggunakan Veet®. Punggung kelinci dibagi menjadi 6 bagian dengan luas yang sama kemudian diberikan perlakuan sediaan FI, FII, FIII, basis, kontrol sakit, kontrol sehat. Masing-masing sediaan 0,5 gram dioleskan pada bagian punggung kelinci yang sudah dicukur kemudian ditutup dengan kasa steril dan direkatkan dengan plester. Setelah 4 jam plester dibuka kemudian diamati ada tidaknya iritasi pada jam ke-1, 24, 48, 72 jam dan pada hari ke-14 setelah pembukaan plester (BPOM, 2014).

Analisis data

Seluruh data hasil uji fisik yang meliputi uji daya lekat, daya sebar dan uji pH dilakukan perhitungan menggunakan persamaan SLD dengan rumus :

$$Y = a(A) + b(B) + a b(A)(B) \dots\dots\dots (1)$$

Keterangan.:

- Y = hasil uji
- A = komposisi propilen glikol
- B = komposisi asam oleat
- a = koefisien propilen glikol
- b = koefisien asam oleat
- a,b = koefisien propieln glikol dan asam oleat (A+B=1)

Penentuan komposisi optimum dilakukan dengan menghitung respon total optimum yang diperoleh dari hasil penjumlahan respon uji daya lekat, daya sebar dan pH (Bolton and Bon, 2004).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi Sifat Fisik

Evaluasi sifat fisik meliputi uji viskositas, daya lekat, uji daya sebar dan uji pH. Emulgel yang dihasilkan dari FI, FII dan FIII mempunyai tampilan fisik yang baik dengan warna putih kekuningan. Konsistensi FI lebih padat daripada FII, dan FII lebih padat daripada FIII.. Berdasarkan reogram yang terlihat pada gambar 1 terlihat bahwa emulgel FI, FII, FIII yang dibuat memiliki sifat alir non newton yaitu sifat alir plastis karena kurva tidak memotong titik 0,0 menunjukkan adanya *yield value* yang harus dilampaui sediaan untuk dapat memecah ikatan polimer carbopol sehingga dapat menggerakkan *spindle* alat yang digunakan. Pada pengukuran FI dan FII menggunakan *spindle* nomor 64, sedangkan FIII menggunakan *spindle* nomor 63, menunjukkan bahwa FIII memiliki viskositas yang paling kecil dibandingkan FI dan FII. Pada FI kecepatan perputaran *spindle* dengan torsi maksimal yang memenuhi syarat adalah 20 RPM, sedangkan FII adalah 100 RPM. Semakin tinggi RPM menandakan semakin rendah viskositas sediaan. Hal ini menunjukkan viskositas FI lebih tinggi daripada FII dan semakin besar proporsi propilen glikol yang digunakan sebagai *enhancer* akan meningkatkan viskositas emulgel MABC yang dibuat. Berdasarkan uji daya lekat diperoleh nilai rata-rata tiap formula seperti terlihat pada Tabel 2.

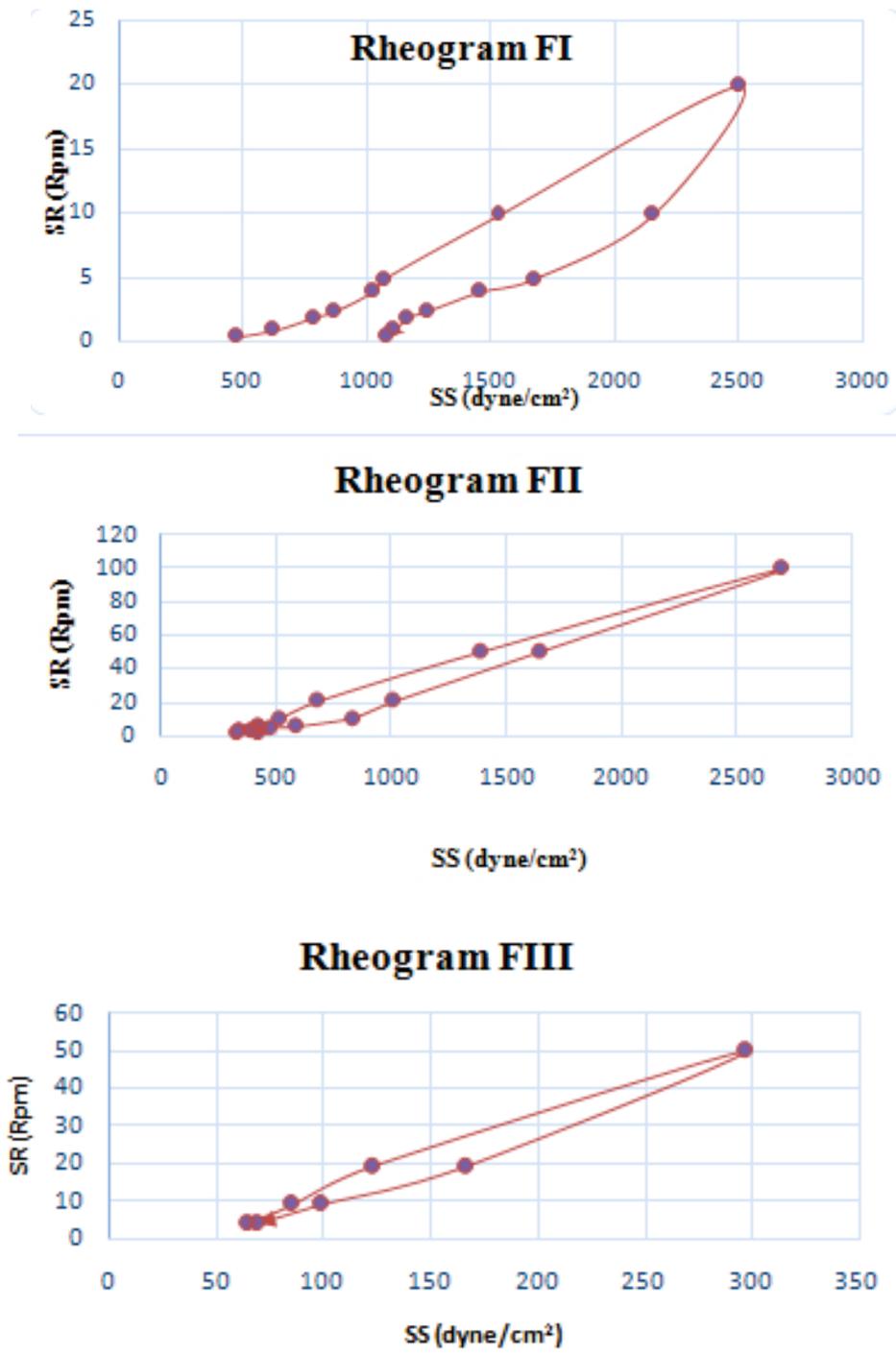
Tabel 2. Hasil uji daya lekat emulgel MABC

Replikasi	FI (menit)	FII (menit)	FIII (menit)
1	8,17	3,65	2,09
2	9,34	3,47	2,13
3	9,4	2,49	1,05
4	9,25	2,57	1,5
5	8,32	2,63	2,26
6	10,13	3,45	2,03
Rata-rata	9,1	3,1	1,8

Daya lekat yang dihasilkan lebih dari 1 menit. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa daya lekat sediaan topikal tidak kurang dari 4 detik (Ulaen, Banne and Suatan, 2004). Dari data rata-rata yang diperoleh dihitung dengan persamaan *Simplex Lattice Design* :

$$Y = a(A) + b(B) + a b(A)(B) \dots\dots\dots (1)$$

Sehingga dari data uji daya lekat diperoleh



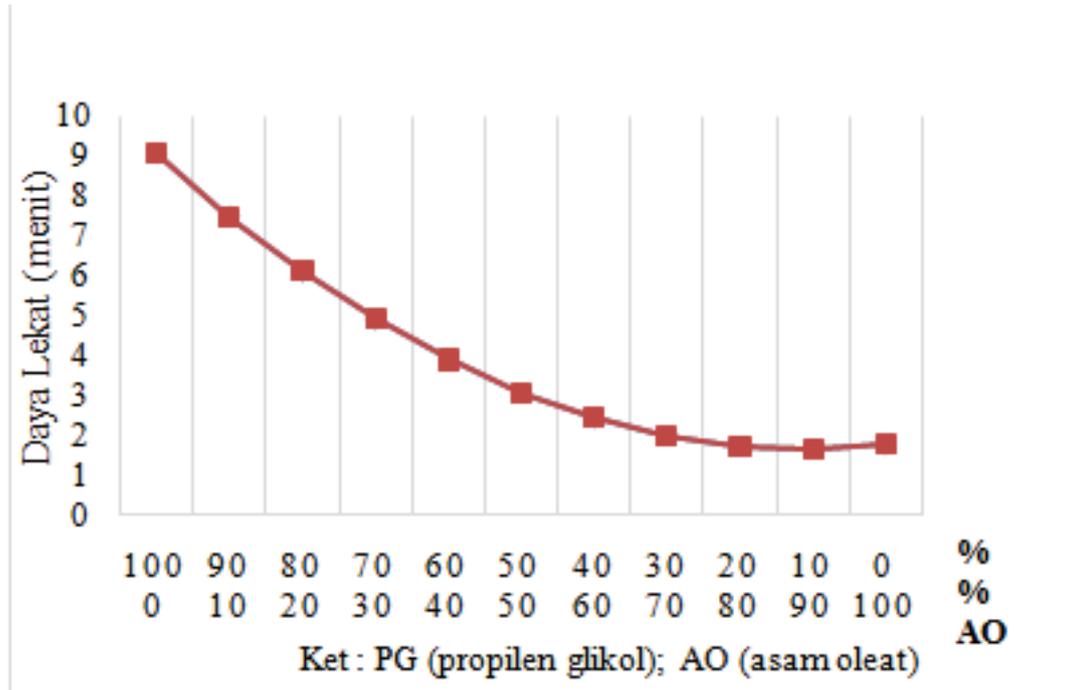
Gambar 1. Rheogram FI, FII dan FIII

persamaan *Simplex Lattice Design* :
 $Y = 9,1 (A) + 1,8 (B) + 9,4 (A)(B) \dots\dots\dots (2)$

Dari persamaan di atas didapatkan formula emulgel dengan *enhancer* kombinasi propilen glikol dan asam oleat dengan sifat daya lekat yang terbaik adalah propilen glikol 1 bagian dan asam oleat 0 bagian menghasilkan daya lekat 9,1 menit. Daya lekat yang lama pada permukaan kulit diharapkan dapat memperlama kontak antara zat aktif dengan kulit. Hal ini menunjukkan

bahwa semakin besar proporsi propilen glikol sebagai *enhancer* dalam sediaan emulgel MABC akan semakin meningkatkan daya lekat sediaan emulgel. Hasil nilai SLD uji daya lekat terlihat pada gambar 2.

Berdasarkan hasil perhitungan SLD menunjukkan bahwa daya sebar emulgel yang paling baik ditunjukkan oleh formulasi dengan perbandingan *enhancer* 0 bagian propilen glikol dan 1 bagian asam oleat dengan luas area daya sebar 5,7 cm². Hasil perbandingan kombinasi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat antara uji



Gambar 2. Hasil SLD uji daya lekat emulgel enhancer perbandingan propilen glikol dan asam oleat vs waktu (menit)

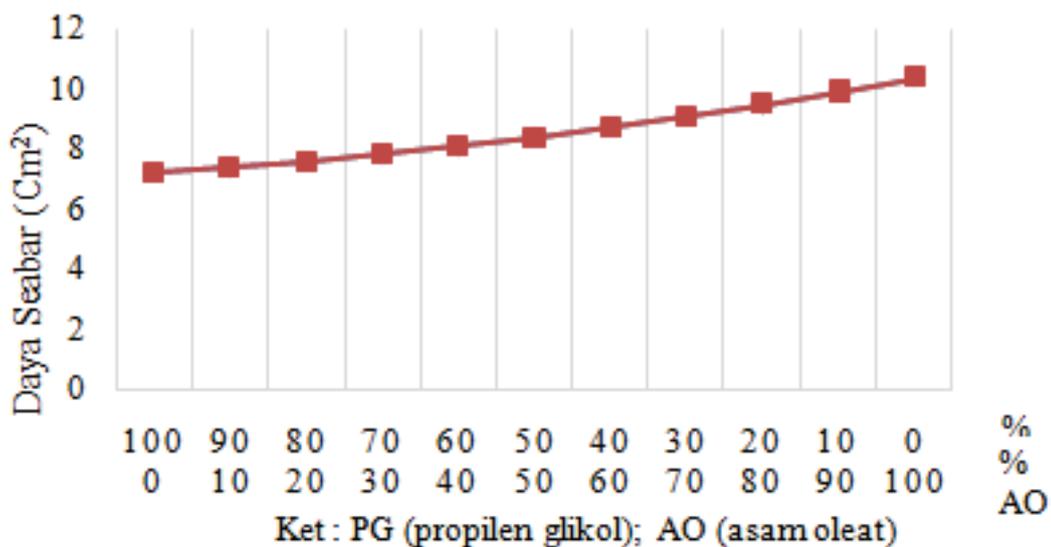
daya lekat dan uji daya sebar berkebalikan karena semakin tinggi tingkat konsistensi sediaan akan semakin lama daya lekat nya namun semakin kecil luas area daya sebar nya atau semakin besar proporsi propilen glikol sebagai *enhancer* akan menurunkan daya sebar emulgel

Emulgel yang dihasilkan dari FI, FII, dan FIII mempunyai nilai pH 6,63; 6,56; dan 6,02. Nilai pH ini sudah sesuai dengan pH kulit, karena pH sediaan emulgel harus sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5 – 7 (Zulkarnain, Ernawati and Sukardani, 2013) agar tidak menimbulkan iritasi

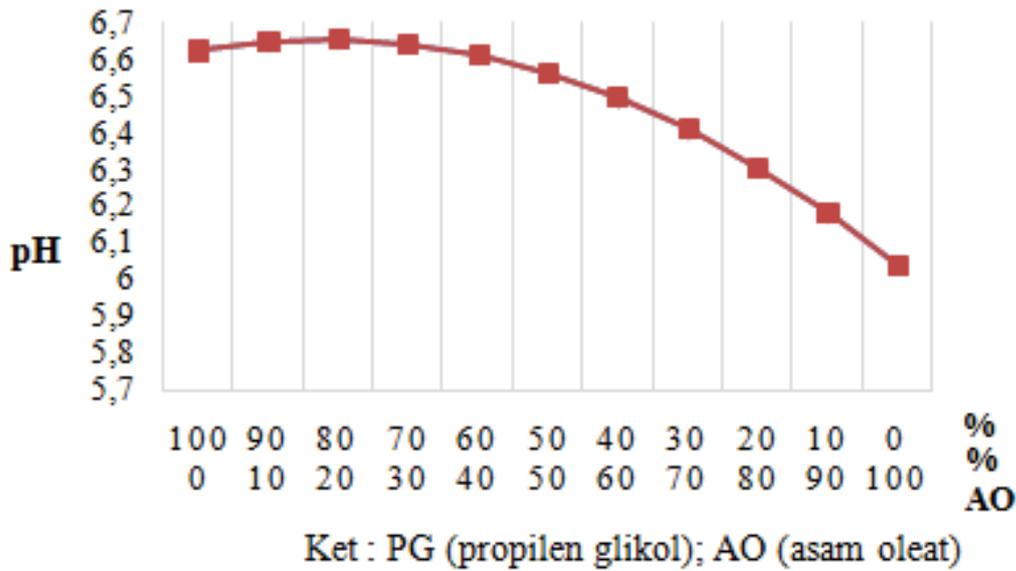
kulit pada saat pemakaian. Dari hasil perhitungan dengan SLD dihasilkan persamaan :

$$Y = 6,63(A) + 6,02(B) + 0,94(A)(B) \dots\dots\dots (4)$$

Hasil SLD terlihat pada Gambar 4 dengan hasil nilai pH optimal 6,6584 adalah emulgel dengan penambahan *enhancer* komposisi propilen glikol 0,8 bagian dan asam oleat 0,2 bagian. Dari hasil terlihat bahwa penambahan propilen glikol sebagai *enhancer* akan membuat pH sediaan emulgel semakin basa dan penambahan *enhancer* asam oleat



Gambar 3. Hasil SLD uji daya sebar emulgel enhancer perbandingan propilen glikol dan asam oleat vs luas area (cm²)



Gambar 4. Hasil SLD uji pH emulgel enhancer perbandingan propilen glikol dan asam oleat vs nilai pH

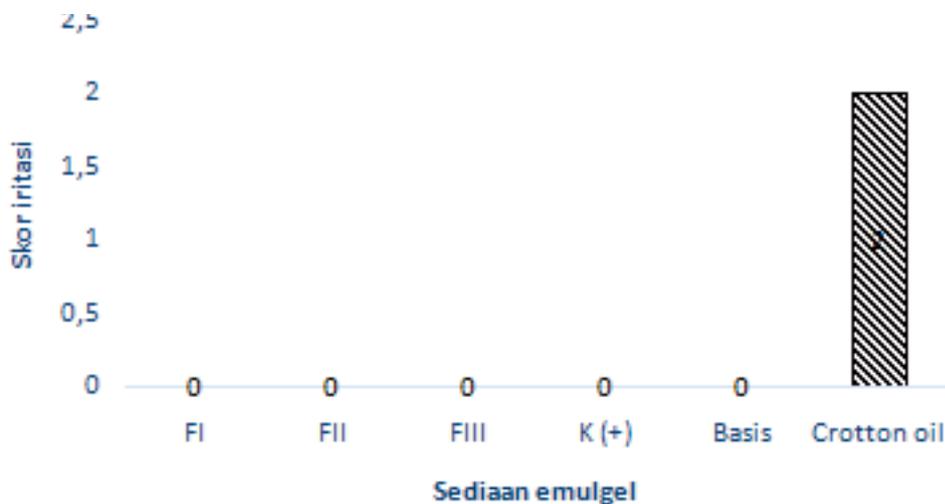
akan menjadikan pH sediaan emulgel semakin asam

Uji Iritasi

Uji iritasi pada emulgel FI, FII, FIII, kontrol basis emulgel, kontrol sakit yaitu kulit yang diberi *croton oil* dan kontrol sehat yaitu bagian kulit yang tidak diberikan perlakuan dilakukan dengan pengolesan pada kulit punggung kelinci yang sudah dihilangkan rambutnya. Hasilnya tidak terdapat adanya iritasi berupa eritema ataupun udema pada kulit yang diolesi emulgel FI, FII, FIII, basis emulgel, dan kontrol sehat. Eritema ringan dan udema kecil terdapat pada kulit kontrol sakit yang diolesi *croton oil*. *Croton oil* digunakan sebagai bahan yang menimbulkan iritasi. Bahan

tambahan dalam formulasi emulgel juga tidak menimbulkan efek iritasi. Efek iritasi pada FI, FII, dan FIII tidak muncul dikarenakan pH sediaan yang didapatkan memenuhi persyaratan, yaitu berada di rentang 4,5 – 7. Efek iritasi hanya akan muncul apabila pH sediaan yang didapatkan berada di luar rentang yang dipersyaratkan (Haque and Sugihartini, 2015) (Sari, Sugihartini and Yuwono, 2015). Penambahan propilen glikol dan asam oleat dalam formulasi emulgel tidak mengakibatkan perubahan pH yang signifikan sehingga efek iritasi tidak muncul. Efek iritasi pada FI, FII, FIII dan kontrol basis emulgel hasil uji iritasi dilakukan *skoring* sesuai standar BPOM tersaji pada tabel 3 dan gambar 5.

Penentuan komposisi kombinasi propilen



Gambar 5. Hasil perhitungan indeks iritasi

Tabel 3. Standar penilaian uji iritasi BPOM

Pembentukan Eritema	Skor
Tidak ada eritema	0
Eritema yang sangat kecil (hampit tidak dapat dibedakan)	1
Eritema terlihat jelas	2
Eritema sedang sampai parah	3
Eritema parah (merah daging) sampai pembentukan <i>eschar</i> yang menghambat penilaian eritema	4
Pembentukan Udema	Skor
Tidak ada udema	0
Udema sangat kecil (hamper tidak dapat dibedakan)	1
Udema kecil (batas area terlihat jelas)	2
Udema tingkat menengah (luasnya bertambah sekitar 1 mm)	3
Udema parah (luas bertambah lebih dari 1mm dan melebar melebihi area pemaparan oleh sediaan uji)	4

glikol dan asam oleat sebagai *enhancer* diperoleh dari penjumlahan respon uji daya lekat (D1); uji daya sebar (D2); dan uji pH (D3) dengan pembobotan sebagai mana persamaan berikut :

$$D1 = N1 \times 0,3; D2 = N2 \times 0,3; \text{ dan} \\ D3 = N3 \times 0,4 \dots\dots\dots (5)$$

Dengan

$$N = \frac{X - X_{\min}}{X_{\max} - X_{\min}}$$

X : respon masing-masing uji
 X_{min} : respon minimal yang diinginkan
 X_{max} : respon maksimal yang diinginkan
 (Bolton and Bon, 2004)

X_{min} untuk D1 adalah 1,5 dan X_{max} 10; X_{min} untuk D2 adalah 4,5 dan X_{max} 6; X_{min} untuk D3 adalah 6 dan X_{max} 7. Hasil respon total ditunjukkan oleh tabel 4, di mana respon terbaik yang mempunyai nilai paling mendekati 1 adalah formula emulgel dengan kombinasi *enhancer* 100% propilen glikol dan 0% asam oleat.

Pengujian yang dilakukan pada emulgel minyak atsiri bunga cengkeh mendapatkan hasil bahwa emulgel yang memiliki parameter sifat fisik terbaik berupa sifat daya lekat, daya sebar dan uji pH adalah emulgel dengan penambahan 100% propilen glikol. Emulgel yang dihasilkan tidak menimbulkan iritasi pada kulit hewan uji. Hal ini mendukung penelitian sebelumnya yang menghasilkan bahwa emulgel minyak atsiri bunga cengkeh tanpa penambahan *enhancer* tidak menimbulkan iritasi ketika digunakan (Sari, Sugihartini and Yuwono, 2015). Ini menunjukkan bahwa penambahan *enhancer* propilen glikol dan asam oleat dalam formulasi emulgel minyak atsiri

bunga cengkeh tidak menimbulkan iritasi. Pada bentuk sediaan krim M/A minyak atsiri bunga cengkeh juga didapatkan hasil bahwa krim yang dihasilkan tidak memiliki efek iritasi pada kulit dan memiliki daya sebar serta profil pH yang memenuhi persyaratan (Haque and Sugihartini, 2015).

KESIMPULAN

Hasil uji sifat fisik emulgel minyak atsiri bunga cengkeh menunjukkan hasil yang baik dan memenuhi persyaratan uji sifat fisik. Hasil percobaan uji iritasi memberikan hasil bahwa sediaan emulgel tidak menyebabkan iritasi pada hewan uji kelinci putih jantan. Komposisi *enhancer* optimum yang diperoleh berdasarkan metode SLD adalah 100% propilen glikol. Hasil SLD yang didapatkan untuk uji daya lekat adalah emulgel dengan komposisi 100% propilen glikol, untuk daya sebar adalah emulgel dengan komposisi 100% asam oleat, untuk uji pH didapatkan emulgel dengan semua perbandingan propilen glikol dan asam oleat memenuhi persyaratan pH kulit.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini terselenggara atas bantuan Hibah DIKTI melalui skema penelitian Tim Pasca Sarjana Tahun Anggaran 2016.

DAFTAR PUSTAKA

- Arellano, A. et al. (1999) Influence of propylene glycol and isopropyl myristate on the in vitro percutaneous penetration of diclofenac sodium from carbopol gels, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(2), pp. 129135. doi: 10.1016/S0928-0987(98)00010-4.
- Bolton, S. and Bon, C. (2004) *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical*

- Applications. Fourth Edi, Drugs and The Pharmaceutical Sciences. Fourth Edi. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc. doi: 10.1002/sec.1347.
- BPOM (2014) Badan pengawas obat dan makanan republik indonesia, Pedoman Uji Toksisitas Non Klinik secara In Vivo, pp. 6571.
- Haque, A. . and Sugihartini, N. (2015) Evaluasi Uji Iritasi dan Uji Sifat Fisik pada Sediaan Krim M/A Minyak Atsiri Bunga Cengkeh dengan Berbagai Variasi Konsentrasi, 12(02), pp. 131139.
- Kamatou, G. P., Vermaak, I. and Viljoen, A. M. (2012) Eugenol From the Remote Maluku Islands to the International Market Place: A Review of a Remarkable and Versatile Molecule, pp. 69536981. doi: 10.3390/molecules17066953.
- Khullar, R. et al. (2012) Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery, Saudi Pharmaceutical Journal. King Saud University, 20(1), pp. 6367. doi: 10.1016/j.jsps.2011.08.001.
- Naibaho, O. H., Yamlean, P. V. Y. and Wiyono, W. (2013) Pengaruh Basis Salep Terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum L.*) Pada Kulit Punggung Kelinci yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus*, Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT, 2(02), pp. 2734.
- Raut, S. V. et al. (2014) Pharmacy Review & Research DRUG DELIVERY SYSTEMS, International Journal of Pharmaceutics, 4(1), pp. 3340.
- Sari, D. K., Sugihartini, N. and Yuwono, T. (2015) Evaluasi Uji Iritasi Dan Uji Sifat Fisik Sediaan Emulgel Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*), Pharmacia, 5(2), pp. 115120.
- Trommer, H. and Neubert, R. H. H. (2006) Overcoming the stratum corneum: The modulation of skin penetration. A review, Skin Pharmacology and Physiology, 19(2), pp. 106121. doi: 10.1159/000091978.
- Ulaen, S. P. J., Banne, Y. and Suatan, R. a (2004) Pembuatan Salep Anti Jerawat Dari Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*), Politeknik Kesehatan Kemenkes Manado.
- Zulkarnain, A. ., Ernawati, N. and Sukardani, N. . (2013) Activities of Yam Starch (*Pachyrrizus erosus* (L .) Urban) as Sunscreen in Mouse and The Effect of its Concentration to Viscosity Level, 18(January), pp. 511.