

Uji Transport Emulgel Minyak Atsiri Bunga Cengkeh dengan Penambahan *Enhancer* Propilen Glikol dan Asam Oleat

Muhammad Fariez Kurniawan¹, Nining Sugihartini², dan Tedjo Yuwono²

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

² Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Korespondensi: Muhammad Fariez Kurniawan

Email: muhammadfariez@yahoo.co.id

Submitted : 26-11-2018, Revised : 27-01-2019, Accepted : 29-03-2019

ABSTRAK: Kuncup bunga cengkeh mengandung senyawa eugenol yang merupakan minyak atsiri yang terbukti sebagai antiinflamasi. Untuk mendapatkan efek antiinflamasi yang optimal diperlukan suatu rancangan formulasi sediaan topikal berupa emulgel minyak atsiri bunga cengkeh (MABC) dengan penambahan *enhancer* kombinasi propilen glikol (PG) dan asam oleat (AO) yang dapat meningkatkan kemampuan eugenol dalam menembus lapisan kulit sehingga didapatkan daya antiinflamasi yang optimal dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD). Diformulasikan 3 formula emulgel dengan perbandingan PG dan AO dalam emulgel: 100%:0% (FI); 50%:50% (FII); dan 0%:100% (FIII). Masing-masing formula dilakukan uji transport dengan alat uji difusi tegak Franz menggunakan media kulit punggung mencit dan ditetapkan kadarnya menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) serta diukur parameter uji transport yang meliputi daya permeabilitas, *flux*, koefisien difusi dan *lag time*. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan metode SLD. Analisis data yang diperoleh menunjukkan adanya peningkatan pada parameter *flux*, permeabilitas, dan koefisien difusi serta penurunan pada *lag time* secara signifikan pada emulgel dengan *enhancer* dibandingkan emulgel tanpa penambahan *enhancer* propilen glikol dan asam oleat. Diperoleh formulasi optimum emulgel MABC dengan penambahan 100% *enhancer* propilen glikol sebagai formula yang mempunyai parameter *flux*, permeabilitas, koefisien difusi, dan *lag time* paling baik dan nilai *enhancement ratio* 1,05 – 1,94.

Kata kunci: emulgel; *enhancer*; propilen glikol; asam oleat; *Simplex Lattice Design*

ABSTRACT: Clove contains eugenol, an essential oil compound, which has been proven to be anti-inflammatory agent. To obtain the optimal anti-inflammatory effect, a topical formulation design is needed in the form of clove oil emulgel with the addition of a combination of propylene glycol (PG) and oleic acid (OA) enhancers. These compounds are able to increase the ability of eugenol to penetrate the skin layer. Clove oil was formulated into 3 emulgel formulas with the addition of PG and OA in the ratio of: 100%:0% (FI); 50%:50% (FII); and 0% :100% (FIII), respectively. Each formula was tested by a transport test using Franz diffusion test using media skin of mice-back and the concentration was determined using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) and measured transport test parameters including permeability, flux, diffusion coefficient, and lag time. The data obtained were analyzed using the *Simplex Lattice Design* (SLD) method. The result showed a significant increase in flux parameters, permeability, and diffusion coefficients and also a significant decrease in the lag time at the emulgel with *enhancer*, compared to the emulgel without the addition of enhancers. The optimum emulgel formulation was obtained by adding 100% propylene glycol *enhancer* as a formula that has the best flux parameters, permeability, diffusion coefficient, and lag time and *enhancement ratio* value of 1.05 - 1.94.

Keywords: emulgel; *enhancer*; propylene glycol, oleic acid, *Simplex Lattice Design*

1. Pendahuluan

Eugenol, merupakan minyak atsiri utama penyusun kuncup bunga cengkeh dan daun cengkeh. Kandungan eugenol pada kuncup bunga cengkeh sebesar 49,71%, sedangkan pada daun cengkeh mencapai 74,28% (1). Eugenol dikenal mempunyai efek antiinflamasi yang kuat. Pemberian eugenol 400 mg/kg secara oral mempunyai efek setara dengan indometasin dan celecoxib dalam menghambat munculnya edema pada kaki setelah 2-4 jam injeksi carrageenan (2), mengurangi inflamasi pada arthritis dan gejala flu (3). Pemberian minyak atsiri cengkeh 1% dalam sediaan salep yang mengandung 5% menthol dan 15% metil salisilat mampu meningkatkan efek antiinflamasi nya sebesar 35% (4), dan juga mencegah hiperpigmentasi pada kulit sehingga dapat berfungsi sebagai pemutih kulit (5). Minyak atsiri bunga cengkeh dalam formulasi emulgel juga mampu meningkatkan penetrasi asam mefenamat (6).

Carbomer (*Carbomer* 940) adalah polimer asam akrilat yang terhubung silang dengan polialkenil, polieter atau divinil glikol, merupakan polimer hidrofilik yang paling sering digunakan dalam formulasi gel. Hidrogel memiliki beberapa keunggulan, yaitu: mempunyai viskositas tinggi pada konsentrasi rendah, kesesuaian dengan banyak zat aktif, mempunyai sifat bioadesiv, termostabil, dan diterima pasien. Akan tetapi, hidrogel dapat meninggalkan lapisan tipis di kulit setelah pemakaian dikarenakan pelarutnya menguap. Oleh karena itu, dikombinasikan antara hidrogel dengan basis krim membentuk emulgel dan didapatkan manfaat yang lebih baik. Penambahan basis polimer dalam krim menghasilkan formasi hidrogel-basis krim dengan struktur gel di fase air. Hidrogel-basis krim dengan komponen minyak atsiri bunga cengkeh menghasilkan lapisan polimer berminyak pada kulit dan meningkatkan hidrasi kulit dengan mencegah hilangnya air transepidermal, dengan demikian berpotensi meningkatkan penetrasi molekul obat menembus kulit (7). Propilen glikol dan asam oleat sudah

terbukti memiliki fungsi sebagai *enhancer* (8,9). Propilen glikol meningkatkan penetrasi 5-aminolevulinic dalam menembus kulit hewan uji secara signifikan pada *photodynamic therapy* (10), memberikan rasio peningkatan gel Na diklofenak dengan basis carbopol sebesar 8 (11). Kombinasi propilen glikol dan asam oleat dalam formulasi carbopol meningkatkan absorpsi penetrasi dan absorpsi tenoxicam, serta meningkatkan nilai *flux* dan menurunkan nilai *lag time* obat tersebut berdasarkan alat uji sel difusi Franz (12). Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan penelitian yang menghasilkan data bahwa emulgel minyak atsiri bunga cengkeh tanpa penambahan *enhancer* propilen glikol dan asam oleat mempunyai karakteristik sifat fisik yang baik dan tidak menimbulkan iritasi pada kulit hewan uji (13), hasil yang sama juga terdapat dalam sediaan krim tipe M/A (14). Hasil penelitian antiinflamasi minyak atsiri bunga cengkeh pada sediaan lotion (15) dan salep larut air (16) menunjukkan hasil bahwa pemberian propilen glikol sebagai *enhancer* mampu menurunkan ekspresi sel COX-2 dan sel inflamasi serta ketebalan epidermis. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian *enhancer* asam oleat dan propilen glikol dalam emulgel untuk menaikkan kemampuan penetrasi emulgel minyak atsiri bunga cengkeh menembus lapisan kulit hewan uji menggunakan metode *Simplex Lactice Design*, sehingga didapatkan formula emulgel dengan nilai *flux*, *lag time*, permeabilitas, dan koefisien difusi yang terbaik.

2. Alat, bahan, dan metode

2.1. Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Mettler Toledo), alat uji difusi tegak Franz, digital stirring hotplates (Thermo Fisher Scientific Cimarec), pH meter (SevenEasy Mettler Toledo), ultra thurax (IKA T18 Digital Homogenizer), waterbath (Mettmert), instrumen KCKT (Shimadzu 00854 L207049), gunting bedah, scalpel, dan alat-alat

gelas laboratorium (*Iwaki Pyrex*).

2.2. Pengumpulan data

Bahan yang digunakan dalam formulasi sediaan emulgel berderajat *pharmaceutic grade* meliputi carbopol 940, trietanolamin, propilen glikol, asam oleat, parafin cair, sorbitol, span 80, tween 80, metil paraben, propil paraben, aquadest dan *crotton oil*. Semua bahan untuk formulasi emulgel diperoleh dari PT. Brataco Chemica (Yogyakarta). Fase gerak yang digunakan untuk KCKT adalah asetonitril (p.a) dan asam asetat (p.a). Minyak atsiri yang digunakan dalam penelitian ini adalah minyak atsiri bunga cengkeh (MABC) yang diperoleh dari *Center of Essential Oil Studies* (CEOS) Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta. Membran yang digunakan berasal dari kulit punggung mencit galur BALB/c.

2.3. Metode

2.3.1. Formulasi emulgel

Formula emulgel minyak atsiri bunga cengkeh yang digunakan pada penelitian ini disajikan pada tabel 1.

2.3.2. Evaluasi uji transport secara in vitro

Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat

uji difusi tegak Franz. Digunakan kulit punggung mencit sebagai membran yang diletakkan di antara kompartemen donor dan aseptor. Kompartemen donor berisi satu gram emulgel sedangkan aseptor berupa larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 50 mL. Pada saat uji transport suhu pada kompartemen aseptor dijaga tetap 37°C dengan pengadukan menggunakan *stirrer* pada skala 6. Volume larutan sampel sejumlah 1,0 mL diambil dari kompartemen aseptor dalam rentang waktu 26 jam (0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 24; dan 26 jam). Pada saat setelah pengambilan volume sampel maka langsung ditambahkan 1,0 mL larutan dapar fosfat pH 7,4. Kadar eugenol dalam setiap sampel ditetapkan nilai AUC nya dengan KCKT untuk kemudian dihitung kadarnya. Fase gerak yang digunakan adalah asetonitril : asam asetat 1% (80:20), dengan kolom C18 sebagai fase diam. Eluasi dilakukan dengan kecepatan alir 1 ml/menit dan panjang gelombang pengamatan 280 nm.

Berdasarkan nilai AUC yang diperoleh kemudian dihitung *flux*, *lag time*, dan permeabilitas serta koefisien difusi. Nilai *flux* menunjukkan jumlah dan kecepatan zat melalui suatu bidang dengan luas 1 cm² per satuan waktu. Nilai *flux* dikalkulasikan dari nilai *slope* hasil regresi linier hubungan antara waktu (t) vs jumlah obat per

Tabel 1. Formula minyak atsiri bunga cengkeh dalam sediaan emulgel

Bahan	Formula (g)			
	I	II	III	IV
Minyak atsiri bunga cengkeh	10	10	10	10
Carbopol 940	4	4	4	4
Propilen glikol	10	5	-	-
Asam oleat	-	5	10	-
TEA	8	8	8	8
Sorbitol	2	2	2	2
Parafin cair	1,25	1,25	1,25	1,25
Span 80	2,5	2,5	2,5	2,5
Tween 80	17,5	17,5	17,5	17,5
Metil paraben	0,18	0,18	0,18	0,18
Propil paraben	0,02	0,02	0,02	0,02
Air suling ad	100	100	100	100

satuan luas permukaan membran (MFk/A) (17). Nilai *lag time* merupakan nilai "X" hasil dari persamaan regresi linier hubungan antara waktu (t) vs jumlah obat per satuan luas permukaan membran (MFk/A) pada saat "Y" (respon) = 0. Nilai permeabilitas didapatkan dari *slope* hasil regresi linier hubungan antara t vs Mk F/A tiap formula dibagi dengan konsentrasi emulgel di dalam kompartemen donor. Nilai koefisien difusi diperoleh dari hasil pembagian antara nilai kuadrat tebal membran (h²) dengan 6tL (*Lag time*).

2.3.3. Perhitungan komposisi formula optimum

Nilai *flux*, *lag time*, permeabilitas dan koefisien difusi yang didapatkan dihitung menggunakan persamaan *Simplex Lattice Design* sehingga diperoleh formula emulgel dengan komposisi *enhancer* kombinasi propilen glikol dan asam oleat yang terbaik.

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B).....(1)$$

di mana:

- Y : hasil uji
- A : komposisi propilen glikol
- B : komposisi asam oleat
- a : koefisien propilen glikol
- b : koefisien asam oleat
- a,b : koefisien propilen glikol dan asam oleat

Penentuan formula optimal didapatkan dari respon total yang paling besar berdasarkan perhitungan normalisasi dari parameter *flux*, *lag time*, permeabilitas, dan koefisien difusi yang memiliki perbedaan signifikan antar formula. Penentuan komposisi kombinasi propilen glikol dan asam oleat sebagai *enhancer* diperoleh dari penjumlahan nilai respon *flux* (R1); *lag time* (R2); permeabilitas (R3); dan koefisien difusi (R4) dengan pembobotan sebagaimana persamaan berikut:

$$R1 = N1 \times 0,3; R2 = N2 \times 0,2; R3 = N3 \times 0,3; \text{ dan } R4 = N4 \times 0,4$$

Di mana:

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

- X : respon masing-masing uji
- X_{min} : respon minimal yang diinginkan
- X_{max} : respon maksimal yang diinginkan (18)

Selanjutnya diperhitungkan nilai R total yang merupakan hasil penjumlahan dari nilai R1, R2, R3, dan R4. Nilai R total yang tertinggi merupakan formulasi emulgel minyak atsiri bunga cengkeh dengan nilai *flux*, *lag time*, permeabilitas, dan koefisien difusi yang terbaik.

3. Hasil dan pembahasan

Uji transport dilakukan untuk mengetahui kemampuan eugenol sebagai zat aktif dan pengaruh pemberian *enhancer* propilen glikol dan asam oleat dalam menembus lapisan kulit mencit. Nilai hasil uji transport ditunjukkan pada tabel 2, sedangkan nilai *enhancement ratio* (ER) diperlihatkan pada tabel 3.

Semakin besar nilai *flux* maka kecepatan penetrasi obat dalam menembus lapisan kulit akan semakin besar (19). Pada formula I dan II memiliki nilai *flux* yang lebih rendah jika dibandingkan dengan formula III, namun masih lebih tinggi daripada formula emulgel MABC yang tanpa diberikan *enhancer* propilen glikol dan asam oleat. Hal ini membuktikan bahwa propilen glikol dan asam oleat sebagai *enhancer* mampu meningkatkan kemampuan penetrasi eugenol dalam menembus lapisan stratum korneum. Propilen glikol dapat meningkatkan harga *flux* dengan cara berinteraksi dengan bilayer fosfolipid yang dapat membuat lapisan kulit menjadi fleksibel sehingga penetrasi obat dalam menembus lapisan kulit akan semakin meningkat (20). Dari hasil yang diperoleh dapat diketahui bahwa asam oleat mempunyai efek yang lebih besar dalam meningkatkan *flux* emulgel MABC dibandingkan propilen glikol dan kombinasi propilen glikol dengan asam oleat.

Berdasarkan perhitungan *Simplex Lattice De-*

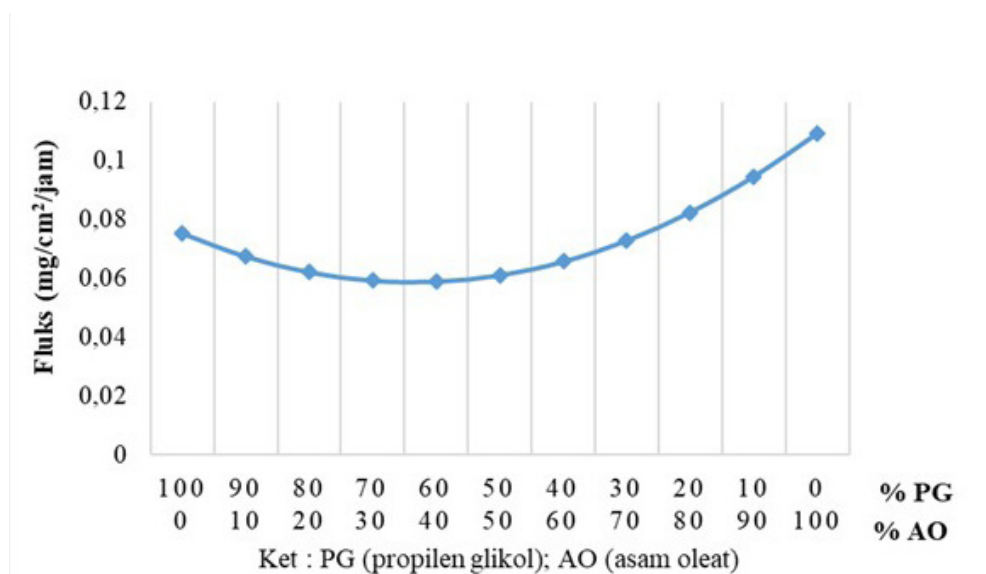
Tabel 2. Hasil uji transport eugenol antar formula

Parameter Uji Transport	Formula			
	I	II	III	IV
Flux (mg/cm ² /jam)	0,0752 ± 0,0014	0,0610 ± 0,0018	0,1090 ± 0,0025	0,0568 ± 0,0024
Lag time (jam)	1,46 ± 0,06	2,43 ± 0,06	2,68 ± 0,01	2,83 ± 0,01
Permeabilitas (cm/detik)	2,08x10 ⁻⁷ ± 4,08x10 ⁻⁹	1,69x10 ⁻⁷ ± 5,13x10 ⁻⁹	3,02x 10 ⁻⁷ ± 7,17x10 ⁻⁹	1,57x10 ⁻⁷ ± 6,83x10 ⁻⁹
Koefisien difusi (cm ² /detik)	2,20x10 ⁻⁶ ± 9,49x10 ⁻⁸	1,32x10 ⁻⁶ ± 3,50x10 ⁻⁸	1,20x10 ⁻⁶ ± 6,75x10 ⁻⁹	1,13x10 ⁻⁶ ± 3,60x10 ⁻⁹

Tabel 3. Nilai ER uji transport eugenol antar *enhancer*

<i>Enhancer</i>	ER Flux	ER Lag Time	ER Permeabilitas	ER Koefisien Difusi
100% propilen glikol	1,32	1,93	1,32	1,94
50% propilen glikol, 50% asam oleat	1,07	1,16	1,07	1,16
100% asam oleat	1,91	1,05	1,92	1,06

ER: perbandingan antara nilai parameter uji transport *enhancer* dengan tanpa *enhancer*

**Gambar 1.** Grafik hubungan antara komposisi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat terhadap nilai *flux*

sign komposisi optimum berdasarkan nilai *flux* adalah formula III yang mempunyai komposisi *enhancer* 100% asam oleat. Grafik hubungan antara komposisi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat dalam emulgel MABC terhadap nilai *flux* disajikan pada gambar 1.

Parameter *lag time* menunjukkan waktu yang dibutuhkan obat untuk menembus membran sehingga dapat mencapai kompartemen reseptor. Semakin besar nilai *lag time* maka penetrasi

obat dalam menembus lapisan kulit akan semakin kecil, dan sebaliknya semakin kecil nilai *lag time* maka penetrasi obat dalam menembus lapisan kulit akan semakin besar (17). Berdasarkan hasil penelitian, perbandingan nilai *lag time* FI (1,46 jam) < FII (2,43 jam) < FIII (2,68 jam) < F tanpa *enhancer* (2,83 jam). Berdasarkan perhitungan *Simplex Lattice Design* komposisi formula dengan nilai *lag time* paling kecil adalah FI yang mengandung komposisi *enhancer* 100% propilen

glikol. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar penambahan *enhancer* propilen glikol akan menurunkan nilai *lag time* sehingga penetrasi obat akan semakin besar. Hal ini disebabkan karena propilen glikol dapat berinteraksi dengan lapisan fosfolipid pada kulit yang dapat membuat lapisan kulit menjadi fleksibel sehingga waktu yang diperlukan obat untuk menembus lapisan kulit akan semakin cepat (20). Emulgel F tanpa *enhancer* mempunyai nilai *lag time* yang paling besar dibandingkan dengan FI, FII, dan FIII. Hal ini menunjukkan bahwa *enhancer* propilen glikol dan asam oleat mampu menurunkan daya *lag time* emulgel minyak atsiri bunga cengkeh secara signifikan. Grafik hubungan antara komposisi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat dalam emulgel minyak atsiri bunga cengkeh terhadap nilai *lag time* disajikan pada gambar 2.

Parameter permeabilitas digunakan untuk menunjukkan kemampuan dari suatu membran untuk dapat dilewati suatu obat. Semakin besar nilai permeabilitas akan meningkatkan penetrasi obat dalam menembus lapisan kulit (19). Nilai permeabilitas diperoleh dari hasil pembagian antara nilai *flux* dengan konsentrasi emulgel MABC dalam uji transport (17).

Berdasarkan hasil penelitian, perbandingan nilai permeabilitas FIII ($3,02 \times 10^{-7}$ cm detik⁻¹) > FI ($2,08 \times 10^{-7}$ cm detik⁻¹) > FII ($1,69 \times 10^{-7}$ cm detik⁻¹) > F tanpa *enhancer* ($1,57 \times 10^{-7}$ cm detik⁻¹). Berdasarkan perhitungan *Simplex Lattice Design* komposisi optimum terhadap nilai permeabilitas pada perbandingan formula 40% propilen glikol : 60% asam oleat. Nilai permeabilitas sebanding dengan nilai *flux*. Semakin besar nilai *flux* maka nilai permeabilitas juga akan semakin besar, karena berdasarkan persamaan nilai koefisien permeabilitas adalah harga $flux/C_p$ (17). Hasil penelitian menunjukkan bahwa propilen glikol dan asam oleat sebagai *enhancer* mampu meningkatkan kemampuan permeabilitas pada sediaan emulgel secara signifikan dibandingkan dengan kelompok F tanpa *enhancer*. Grafik hubungan antara komposisi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat dalam emulgel MABC terhadap

nilai permeabilitas disajikan pada gambar 3.

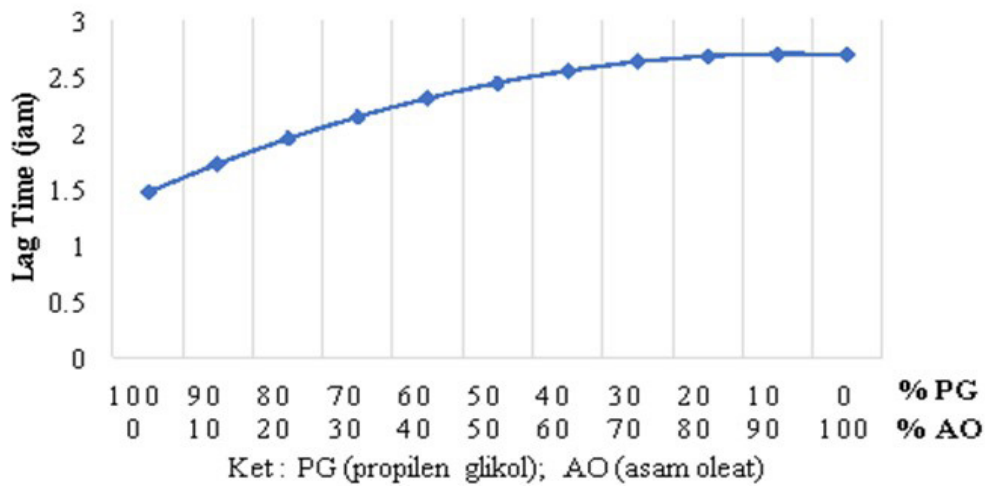
Parameter koefisien difusi (D) digunakan untuk menggambarkan jumlah obat yang terdifusi dalam satuan luas membran per satuan waktu. Semakin besar nilai koefisien difusi maka jumlah obat yang masuk dan berpenetrasi menembus kulit akan semakin meningkat. Nilai koefisien difusi diperoleh dari hasil pembagian antara nilai kuadrat tebal membran (h^2) dengan $6tL$ (*Lag time*) dalam uji transport (17).

Berdasarkan hasil penelitian, perbandingan nilai koefisien difusi FI ($2,20 \times 10^{-6}$ cm² detik⁻¹) > FII ($1,32 \times 10^{-6}$ cm² detik⁻¹) > FIII ($1,20 \times 10^{-6}$ cm² detik⁻¹) > F tanpa *enhancer* ($1,13 \times 10^{-6}$ cm² detik⁻¹). Berdasarkan perhitungan *Simplex Lattice Design* komposisi optimum terhadap nilai koefisien difusi pada FI. Nilai koefisien difusi memiliki korelasi dengan nilai *lag time*. Semakin besar nilai koefisien difusi maka nilai *lag time* akan semakin kecil, karena berdasarkan persamaan bahwa koefisien difusi (D) adalah $h^2/6tL$ (17). Grafik hubungan antara komposisi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat dalam emulgel MABC terhadap nilai koefisien difusi disajikan pada gambar 4.

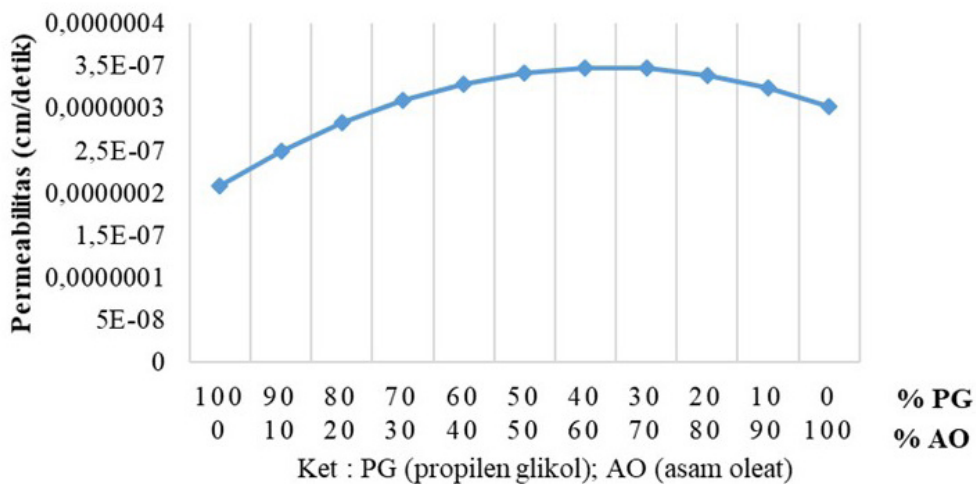
Penentuan formula terbaik ditentukan dengan persamaan metode *Simplex Lattice Design*. Hasil nilai respon total *enhancer* propilen glikol dan asam oleat ditunjukkan pada tabel 4. Nilai respon total menunjukkan bahwa emulgel dengan *enhancer* 100% propilen glikol mempunyai profil *flux*, *lag time*, permeabilitas dan koefisien difusi terbaik.

4. Kesimpulan

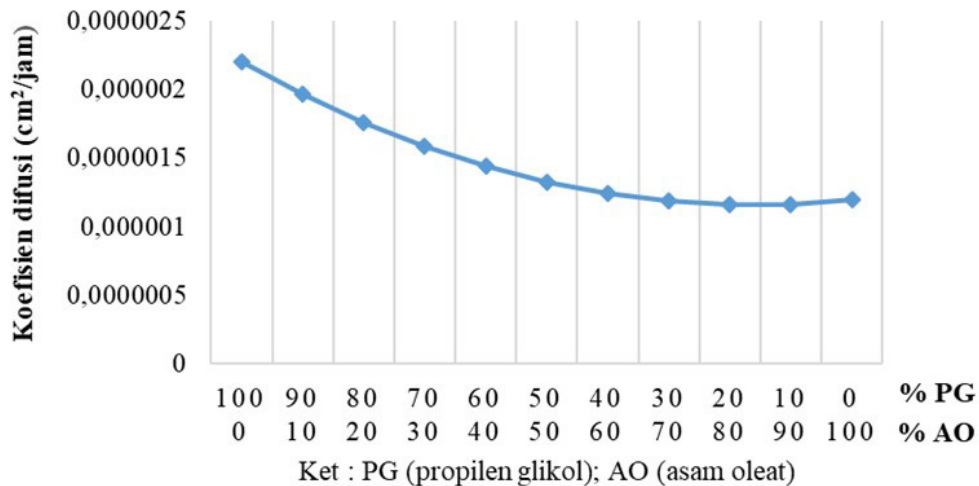
Enhancer propilen glikol dan asam oleat mampu meningkatkan nilai *flux*, permeabilitas dan koefisien difusi serta menurunkan nilai *lag time* dengan nilai *enhancement ratio* 1,05 – 1,94. Formula terbaik dengan respon *flux*, *lag time*, permeabilitas serta koefisien difusi terbaik adalah emulgel dengan penambahan *enhancer* 100% propilen glikol.



Gambar 2. Grafik hubungan antara komposisi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat terhadap nilai *lag time*



Gambar 3. Grafik hubungan antara komposisi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat terhadap nilai permeabilitas



Gambar 4. Grafik hubungan antara komposisi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat terhadap nilai koefisien difusi

Tabel 4. Hasil respon total *enhancer* kombinasi propilen glikol : asam oleat

Propilen glikol : asam oleat	R fluks	ER Lag Time	ER Permeabilitas	ER Koefisien Difusi	ER Koefisien Difusi
100% : 0%	0,09761	0,2	0	0,2	0,49761
90% : 10%	0,05089	0,15901	0,0872	0,144263	0,441363
80% : 20%	0,01904	0,12271	0,15952	0,097581	0,398851
70% : 30%	0,00208	0,0911	0,21696	0,059955	0,370095
60% : 40%	0	0,06419	0,25952	0,031383	0,355093
50% : 50%	0,0128	0,04197	0,2872	0,011867	0,353837
40% : 60%	0,04048	0,02444	0,3	0,001406	0,366326
30% : 70%	0,08304	0,0116	0,29792	0	0,39256
20% : 80%	0,14048	0,00345	0,28096	0,007649	0,432539
10% : 90%	0,2128	0	0,24912	0,024354	0,486274
0% : 100%	0,3	0,00124	0,20239	0,050113	0,553743

Ucapan Terimakasih

Penelitian ini mendapatkan dana bantuan Hibah DIKTI melalui skema penelitian Tim Pasca Sarjana Tahun Anggaran 2016.

Daftar Pustaka

- Kamatou GP, Vermaak I, Viljoen AM. Eugenol— from the remote Maluku Islands to the international market place: a review of a remarkable and versatile molecule. *Molecules*. 2012;17(6):6953-81.
- Daniel AN, Sartoretto SM, Schmidt G, Caparroz-Assef SM, Bersani-Amado CA, Cuman RK. Anti-inflammatory and antinociceptive activities A of eugenol essential oil in experimental animal models. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2009;19(1B):212-7.
- Bhuiyan MN, Begum J, Akter F. Constituents of the essential oil from leaves and buds of clove (*Syzygium caryophyllatum* (L.) Alston). *African Journal of Plant Science*. 2010;4(11):451-4.
- Mehta NJ, Patadiya ND, Patel J, Shastri DH, Shelat PK. Development and evaluation of antiarthritic herbal ointment. *Research Journal of Pharmaceutical biological and chemical*. 2013;4:221-8.
- Arung ET, Matsubara E, Kusuma IW, Sukaton E, Shimizu K, Kondo R. Inhibitory components from the buds of clove (*Syzygium aromaticum*) on melanin formation in B16 melanoma cells. *Fitoterapia*. 2011;82(2):198-202.
- Khullar R, Kumar D, Seth N, Saini S. Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery. *Saudi pharmaceutical journal*. 2012;20(1):63-7.
- Lee SG, Kim SR, Cho HI, Kang MH, Yeom DW, Lee SH, Lee S, Choi YW. Hydrogel-based ultra-moisturizing cream formulation for skin hydration and enhanced dermal drug delivery. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2014;37(10):1674-82.
- Bendas B, Schmalfuß U, Neubert R. Influence of propylene glycol as cosolvent on mechanisms of drug transport from hydrogels. *International journal of pharmaceutics*. 1995;116(1):19-30.
- Engelbrecht TN, Schroeter A, Hauß T, Neubert RH. Lipophilic penetration enhancers and their impact to the bilayer structure of stratum corneum lipid model membranes: neutron diffraction studies based on the example oleic acid. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2011;1808(12):2798-806.
- Steluti R, De Rosa FS, Collett J, Tedesco AC, Bentley MV. Topical glycerol monooleate/propylene glycol

- formulations enhance 5-aminolevulinic acid in vitro skin delivery and in vivo protoporphyrin IX accumulation in hairless mouse skin. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2005;60(3):439-44.
11. Arellano A, Santoyo S, Martin C, Ygartua P. Influence of propylene glycol and isopropyl myristate on the in vitro percutaneous penetration of diclofenac sodium from carbopol gels. *European journal of pharmaceutical sciences*. 1999;7(2):129-35.
 12. Larrucea E, Arellano A, Santoyo S, Ygartua P. Combined effect of oleic acid and propylene glycol on the percutaneous penetration of tenoxicam and its retention in the skin. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2001;52(2):113-9.
 13. Sari DK, Sugihartini N, Yuwono T. Evaluasi Uji Iritasi dan Uji Sifat Fisik Sediaan Emulgel Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*). *Pharmaciana*. 2015;5(2):115-20.
 14. Haque AF, Sugihartini N. Evaluasi Uji Iritasi Dan Uji Sifat Fisik Pada Sediaan Krim M/A Minyak Atsiri Bunga Cengkeh Dengan Berbagai Variasi Konsentrasi. *Jurnal Farmasi Indonesia" PHARMACY"*. 2015;12(2):131-9.
 15. Iriani FA, Sugihartini N, Yuwono T. The Profile of Anti-inflammatory Activity of Syzygium Aromaticum Volatile Oil in Lotion with Variation Composition of Oleic Acid and Propylene Glycol as Enhancer. *Majalah Obat Tradisional (Traditional Medicine Journal)*. 2017;22(2):111-5.
 16. Rahmawati D, Sugihartini N, Yuwono T. Anti-inflammatory Activity of Ointment in Water Soluble Base of Volatile Oil of Syzygium aromaticum with Variation Composition of Oleic acid and Propylene glycol as Enhancer. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2017;29(3):182-7.
 17. Rakesh R, Anoop KR. Formulation and optimization of nano-sized ethosomes for enhanced transdermal delivery of cromolyn sodium. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2012;4(4):333-40.
 18. Bolton S, Bon C. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications*. Fourth Edition, Revised and Expanded. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc; 2004:523-31.
 19. Banweer J, Pathaka AK, Pandey S. Development and optimization of transdermal system of lisinopril dehydrate: Employing permeation enhancers. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;8(4):245-51.
 20. Elmoslemany RM, Abdallah OY, El-Khordagui LK, Khalafallah NM. Propylene glycol liposomes as a topical delivery system for miconazole nitrate: comparison with conventional liposomes. *AAPS PharmSciTech*. 2012;13(2):723-31.