



Artikel Penelitian

PENGARUH KARBOPOL DAN PROPILLEN GLIKOL TERHADAP LAJU PENETRASI SEDIAAN EMULGEL XANTHONE RICH FRACTION DARI KULIT BUAH MANGGIS (*GARCINIA MANGOSTANA L.*)Sabrina Dahlizar¹, Putri Alifia Agustina¹, Narti Fitriana², Abdi Wira Septama³, Sofa Fajriah³, Herdini⁴¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia, 15412²Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia, 15412³Research Center for Pharmaceutical Ingredient and Traditional Medicine, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), Serpong, Indonesia, 15314⁴Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta, Indonesia, 12630**INFO ARTIKEL****ABSTRAK****Riwayat Artikel**

Diterima 22 Februari 2023

Direvisi 04 April 2023

Tersedia online 01 November 2023

* Email: sabrina@uinjkt.ac.id

Xanthone Rich Fraction (XRF) derived from mangosteen rind (*G. mangostana L.*) contains α -mangostin possessed antioxidant property. It may be used to prevent aging (anti-aging). This study aims to determine the effect of adding Carbopol as a gelling agent and propylene glycol as an enhancer on the physical characteristics and penetration rate of the emulgel. Four different formulas were prepared, F1 without a gelling agent (Carbopol) and enhancer (propylene glycol), F2 without a gelling agent (carbopol), F3 using a gelling agent (carbopol), and F4 using a gelling agent (carbopol) and enhancer (propylene glycol). The physical properties of formulas such as organoleptic examination, pH, viscosity, homogeneity, spreadability and cycling test were evaluated. Penetration testing was carried out using a Franz Diffusion cell. The results showed that F3 and F4 had the best physical stability and there was a difference in the penetration rate of α -mangostin from the four formulas. The amount of α -mangostin expanding the area for 6 hours, F1, F2, F3 and F4 were 228,22 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; 251,06 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; 852,24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; dan 1.087,15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ respectively. The addition of a combination of Carbopol (gelling agent) and propylene glycol (enhancer) showed the highest penetration rate.

Keywords: Emulgel; α -mangostin; penetration; franz diffusion cell; enhancer

Xanthone Rich Fraction (XRF) yang berasal dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) mengandung senyawa α -mangostin yang memiliki aktivitas antioksidan yang sangat tinggi sehingga berpotensi mencegah penuaan (*anti-aging*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan karbopol sebagai *gelling agent* dan propilen glikol sebagai *enhancer* terhadap karakteristik fisik sediaan serta untuk mengetahui pengaruh penambahan karbopol sebagai *gelling agent* dan propilen glikol sebagai *enhancer* terhadap laju penetrasi sediaan emulgel. Formulasi sediaan emulgel dibuat empat formula berbeda yaitu F1 tanpa menggunakan *gelling agent* (karbopol) dan *enhancer* (propilen glikol), F2 tanpa menggunakan *gelling agent* (karbopol), F3 menggunakan *gelling agent* (karbopol) dan F4 menggunakan *gelling agent* (karbopol) dan *enhancer* (propilen glikol). Evaluasi stabilitas fisik sediaan meliputi pemeriksaan organoleptis, pH, viskositas, homogenitas, daya sebar dan *cycling test*. Uji penetrasi dilakukan dengan menggunakan alat *Franz Diffusion Cell*. Hasil penelitian menunjukkan F3 dan F4 memiliki stabilitas fisik paling baik dan terdapat perbedaan laju penetrasi α -mangostin dari keempat formula. Jumlah α -mangostin perluas area selama 6 jam, F1, F2, F3 dan F4 berturut-turut yaitu 228,22 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; 251,06 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; 852,24

$\mu\text{g}/\text{cm}^2$; dan $1.087,15 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Penambahan kombinasi karbopol (*gelling agent*) dan propilen glikol (*enhancer*) (F4) menunjukkan laju penetrasi paling tinggi.

Kata kunci: Emulgel; α -mangostin; penetrasi; *franz diffusion cell*; *enhancer*

1. Pendahuluan

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan tanaman topikal khas Asia Tenggara yang terkenal dengan sebutan "Queen of Fruits" alias ratu buah yang mempunyai segudang manfaat. Tanaman ini memiliki buah dengan rasa manis, asam, dan berpadu sedikit sepat. Buah manggis mengandung banyak senyawa terutama di bagian kulit buahnya. Kulit buah manggis mengandung lebih dari 40 senyawa kimia yang sangat bermanfaat, salah satunya di bidang farmasi. Kandungan kimia dalam ekstrak kulit buah manggis telah terbukti memiliki berbagai macam aktivitas farmakologi [1].

Penelitian terdahulu membuktikan aktivitas farmakologi dari senyawa yang dikandung kulit buah manggis, diantaranya sebagai antioksidan, anti kanker, anti-inflamasi, anti alergi, antibakteri, antifungi, antivirus, antimalaria dan *anti-aging* [1]. Pada kulit buah manggis terdapat senyawa polifenol yang cukup banyak, beberapa diantaranya yaitu antosianin, *xanthone*, tanin dan senyawa fenolat lainnya [2]. Senyawa *xanthone* sebagai antioksidan dapat menetralsir radikal bebas yang masuk atau yang dihasilkan didalam tubuh, dapat mencegah penuaan organ tubuh, mencegah penyakit jantung, mencegah kanker dan kebutaan, serta dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh. *Xanthone* juga dapat berperan sebagai *anti-aging*, karena dapat memblokir oksidasi vitamin dan asam lemak tak jenuh ganda (komponen dinding sel saraf) oleh radikal bebas, sehingga menekan kerusakan pada jaringan seluler yang menyebabkan kulit keriput karena hilangnya kolagen dan elastisitas otot, dan menekan pigmentasi dalam bentuk flek-flek. *Xanthone* merupakan molekul besar yang terdiri dari berbagai komponen penyusun salah satunya yaitu α -mangostin [3,4]. Aktivitas *anti-aging* yang dihasilkan dari ekstrak kulit buah manggis berasal dari α -mangostin.

Dalam penelitian ini, *Xanthone Rich Fraction* (XRF) yang berasal dari ekstrak kulit buah manggis dan kaya dengan α -mangostin diformulasikan dalam bentuk sediaan emulgel. α -mangostin memiliki kelarutan yang rendah di dalam air, sehingga XRF lebih cocok diformulasikan dalam bentuk sediaan emulgel [5]. Sediaan emulgel memberikan beberapa keuntungan diantaranya adanya sensasi sejuk dan tidak meninggalkan kesan berminyak saat digunakan, sehingga dapat meningkatkan *acceptability* pengguna [6]. Pada penelitian ini digunakan karbopol sebagai *gelling agent*, karbopol merupakan senyawa polimer sintetik yang bersifat stabil dan gel yang dihasilkan akan memberikan bentuk serta penampakan yang baik jernih dan tidak keruh, mempunyai viskositas tinggi pada konsentrasi rendah yaitu sekitar 40.000-60.000 cP. Pada suhu ruang, karbopol dapat stabil untuk jangka waktu yang lama, dan tetap stabil atau hanya mengalami sedikit perubahan ketika XRF ditambahkan ke dalam formulasi [7].

Evaluasi sediaan emulgel berupa viskositas, daya sebar, pH, homogenitas, dan organoleptis penting dilakukan untuk mengetahui kualitas sediaan yang dihasilkan [8]. Semakin tinggi viskositas emulgel, semakin lambat penetrasi zat aktif. Pengukuran pH dilakukan untuk menghindari terjadinya iritasi kulit yang disebabkan oleh pH formulasi yang tidak sama dengan pH kulit. Dua tahap kerja obat topikal agar dapat memberikan efek adalah obat harus dapat keluar dari basis menuju ke permukaan kulit dan kemudian berpenetrasi melalui membran lapisan *stratum corneum* kulit untuk mencapai tempat aksinya. Sehingga diperlukan uji penetrasi *in vitro* menggunakan alat *Franz Diffusion Cell* untuk mengetahui pelepasan zat aktif dari basisnya dan juga membantu memberikan informasi tentang hubungan antara kulit, obat dan formulasi [9].

Penambahan *penetration enhancer* bertujuan untuk meningkatkan masuknya zat aktif ke dalam *stratum corneum* sehingga dapat mencapai lapisan dermis dan menimbulkan efek *anti-aging* dengan menangkap radikal bebas [10]. Salah satu contoh *enhancer* yang banyak digunakan dalam sediaan topikal yaitu propilen glikol [11]. Propilen glikol memiliki mekanisme kerja dengan meningkatkan kelarutan bahan aktif di dalam kulit dan akan berinteraksi dengan lapisan *stratum corneum* sehingga dapat meningkatkan difusi bahan aktif menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu dengan melunakkan lapisan keratin pada *stratum corneum* [12]. Pemilihan propilen glikol sebagai *enhancer* dikarenakan penggunaannya yang lebih aman, nyaman dan tidak toksik serta viskositasnya yang lebih rendah [7]. Propilen glikol sebagai *enhancer* pada sediaan topikal banyak digunakan pada konsentrasi 5-10% [7], sedangkan pada penelitian ini konsentrasi propilen glikol yang digunakan yaitu sebesar 5%.

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dilakukan penelitian evaluasi dan uji penetrasi sediaan emulgel XRF dengan atau tanpa karbopol sebagai *gelling agent* dan propilen glikol sebagai *enhancer* serta kombinasi keduanya. XRF adalah fraksi aktif yang kaya xanthon termasuk α -mangostin, tingginya kadar α -mangostin ini sangat membantu dalam uji penetrasi karena akan mempermudah pendeteksian. XRF dibuat melalui fraksinasi ekstrak kulit buah manggis dengan

pelarut organik. Uji penetrasi dilakukan dengan menggunakan alat *franz diffusion cell* yang bertujuan untuk membandingkan laju penetrasi dari keempat formulasi sediaan.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi xanthone rich fraction (BRIN), karbopol (Making Cosmetics, Snoqualmie United States), propilen glikol, parafin cair (Asian Oil Company, India), Carbopol, propilen glikol (Dow Chemical Pasific, Singapore), tween 80 (Avantor, United States), span 80 (Nantong Fengyuan Chemical, China), metil paraben (Sumber Berlian Kimia, Indonesia), propil paraben (Alpha Chemika, India), aquades (Lux Chemicals, Afrika), metanol pro analisis (Emsure, Vietnam), etil asetat pro analisis (Emsure, Vietnam), heksan pro analisis (Emsure, Vietnam), dapar fosfat pH 7,4 (Certipur, United States) dan Whatman membrane dialysis (Cytiva, China).

2.2. Optimasi Basis Emulgel

Konsentrasi karbopol yang digunakan sebesar 0,5% (P1), 0,8% (P2) dan 1% (P3).

Tabel 1 Formulasi Optimasi Basis Emulgel

Bahan	Fungsi	Formula (%)		
		P1	P2	P3
Parafin cair	Pembawa/ <i>Emollient</i>	5	5	5
Karbopol	<i>Gelling agent</i>	0,5	0,8	1
Propilen glikol	<i>Enhancer</i>	5	5	5
Span 80	Pengemulsi	0,71	0,71	0,71
Tween 80	Pengemulsi	1,79	1,79	1,79
TEA	<i>Alkalizing agent</i>	1	1	1
Metil Paraben	Pengawet	0,18	0,18	0,18
Propil Paraben	Pengawet	0,02	0,02	0,02
Aquadest	Pelarut	Ad 100	Ad 100	Ad 100

Pembuatan basis emulgel diawali dengan mengembangkan karbopol dengan cara mendispersikan karbopol di dalam aquadest, kemudian diaduk hingga terbentuk massa gel, dan ditambahkan TEA. Emulsi dibuat dengan mencampurkan fase air dan fase minyak yang sudah dipanaskan di atas *waterbath* sampai suhu 70°C. Fase air terdiri dari metil paraben, propil paraben, propilen glikol dan tween 80 sedangkan fase minyak terdiri dari parafin cair dan span 80. Setelah mencapai suhu 70°C, kedua fase dicampur dengan menggunakan *stirrer* selama 15-30 menit sampai terbentuk massa emulsi. Kemudian emulsi ditambahkan ke dalam gel lalu ditambahkan sisa air dan diaduk hingga terbentuk basis emulgel, kemudian dilakukan evaluasi sediaan. Evaluasi yang dilakukan yaitu, uji organoleptis, pH, viskositas dan homogenitas.

2.3. Formulasi Sediaan Emulgel Xanthone Rich Fraction

Pada penelitian ini dibuat empat formula berbeda, F1 tanpa menggunakan *gelling agent* (karbopol) dan *enhancer* (propilen glikol), pada F2 tanpa menggunakan *gelling agent* (karbopol), pada F3 menggunakan *gelling agent* (karbopol), dan pada F4 menggunakan *gelling agent* (karbopol) dan *enhancer* (propilen glikol). Perbedaan formulasi keempat formula bertujuan untuk melihat pengaruh ada atau tidaknya karbopol sebagai *gelling agent* dan propilen glikol sebagai *enhancer* serta kombinasi keduanya terhadap laju penetrasi sediaan emulgel XRF.

Tabel 2 Formulasi Sediaan Emulgel Xanthone Rich Fraction

Bahan	Fungsi	Formula (%)			
		F1	F2	F3	F4
Xanthone rich fraction	Zat aktif	2	2	2	2
Parafin cair	Pembawa/ <i>Emollient</i>	5	5	5	5
Karbopol	<i>Gelling agent</i>	-	-	1	1
Propilen glikol	<i>Enhancer</i>	-	5	-	5
Span 80	Pengemulsi	0,71	0,71	0,71	0,71
Tween 80	Pengemulsi	1,79	1,79	1,79	1,79
TEA	<i>Alkalizing agent</i>	-	-	1	1
Metil Paraben	Pengawet	0,18	0,18	0,18	0,18
Propil Paraben	Pengawet	0,02	0,02	0,02	0,02
Aquadest	Pelarut	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100

Pembuatan sediaan emulgel dilakukan dengan cara mencampurkan emulsi ke dalam basis gel. Emulsi dibuat dengan mencampurkan fase minyak dan fase air. Fase minyak yang digunakan yaitu, parafin cair dan span 80. Fase air yang digunakan yaitu, metil paraben, propil paraben, propilen glikol, tween 80, dan XRF. XRF sebagai antioksidan dimasukkan ke dalam fase air, karena dalam fase air XRF dapat terdispersi dengan baik dengan bahan lainnya. Kedua fase dipanaskan hingga mencapai suhu 70°C kemudian dicampur hingga terbentuk massa emulsi. Emulsi yang sudah terbentuk dicampurkan dengan basis gel dengan menggunakan *homogenizer*.

2.4. *Evaluasi Sediaan Emulgel Xanthone Rich Fraction*

2.4.1. *Pengamatan Organoleptis*

Pengamatan organoleptis dilakukan dengan mengamati warna dan tekstur dari sediaan emulgel secara visual [13].

2.4.2. *Pengukuran pH*

Pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter yang sudah dikalibrasi. Elektroda yang sudah dikalibrasi kemudian dicelupkan ke dalam sediaan emulgel. Pengukuran dilakukan pada masing-masing formula dalam suhu ruang ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) [14]. pH sediaan yang baik yaitu rentang 5,5-6,5 sesuai dengan pH kulit [15].

2.4.3. *Pengukuran Viskositas*

Pengukuran viskositas dilakukan dengan menggunakan viskometer Rotavisc me-vi pada suhu 25°C. Masing-masing formula emulgel diukur viskositasnya dengan menggunakan spindle 11 dengan kecepatan 5–120 rpm [14]. Rentang viskositas sediaan yang diinginkan dalam sediaan ini yaitu 6000-50.000 cps mengikuti rentang nilai viskositas sediaan semisolid menurut SNI 16-4399-1996.

2.4.4. *Pengamatan Homogenitas*

Pengamatan homogenitas dilakukan dengan mengoleskan emulgel di atas kaca objek, lalu ditimpa dengan kaca objek lainnya. Homogenitas ditandai dengan tidak adanya butiran kasar pada kaca objek [16]. Dilakukan untuk melihat sediaan telah tercampur homogen atau tidak.

2.5.1. *Uji Daya Sebar*

Uji daya sebar dilakukan dengan meletakkan sediaan sebanyak 1 gram sampel diletakkan di tengah kaca bulat berskala, kemudian ditimpa dengan kaca bulat lain atau bahan transparan dengan variasi beban 19 gram, 39 gram, 59 gram, 79 gram dan 99 gram. Lalu dibiarkan selama satu menit pada setiap penambahan beban, setelah itu dicatat diameter persebarannya. Daya sebar yang baik antara 3-5 cm [17]

2.5.2. *Uji Stabilitas (Cycling Test)*

Cycling test dilakukan dengan cara menyimpan sediaan di dalam kulkas dengan suhu 4°C selama 24 jam setelah itu dikeluarkan dan dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 40°C selama 24 jam. Kemudian dilakukan sebanyak 6 siklus [18].

2.5. *Penetapan Kadar α -mangostin pada Sediaan Emulgel Xanthone Rich Fraction*

Penetapan kadar α -mangostin dalam sediaan dilakukan dengan menggunakan KLT-Densitometer, terdiri dari Cammag *Linomat V sample Applicator* (tempat untuk menotolkan larutan uji pada fase diam secara otomatis), plat aluminium silica gel 60 F₂₅₄, Cammag UV lamps 254 nm, Cammag *twin trough glass chamber* 20 × 20 cm (tempat eluasi sampel yang telah ditotolkan pada fase diam dengan fase gerak) yang dijenuhkan dengan fase gerak. Fase gerak (20 mL) yang digunakan yaitu heksan dan etil asetat dengan perbandingan 3:2. Penjenuhan fase gerak dilakukan selama 30 menit pada suhu ruang ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$). Pemindaian densitometer dilakukan pada Cammag *TLC Scanner IV* yang dioperasikan oleh CATS software.

2.5.3. *Pembuatan Larutan Standar α -mangostin*

Larutan baku standar α -mangostin dibuat dengan menimbang ± 25 mg standar α -mangostin, lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan ditambahkan pelarut methanol sampai tanda batas. Lalu dibuat larutan sari standar α -mangostin dengan konsentrasi 25 ppm; 50 ppm; 125 ppm; 250 ppm; dan 500 ppm. Larutan baku maupun larutan seri standar α -mangostin di vortex selama 1 menit.

2.5.4. *Pembuatan Larutan Sampel*

Sampel F1, F2, F3, dan F4 sediaan emulgel XRF ditimbang sebanyak 1 gram, lalu ditambahkan metanol sebanyak 10 ml. Kemudian di sentrifuse sampai sediaan larut dalam metanol. Dianalisis dengan menggunakan KLT-Densitometer.

2.5.5. Optimasi Eluen (Fase Gerak)

Eluen atau fase gerak yang digunakan yaitu heksan dan etil asetat. Pada optimasi fase gerak ini dilakukan dengan membuat variasi perbandingan konsentrasi dari masing-masing fase geraknya, hal ini dilakukan untuk melihat pemisahan senyawa pada konsentrasi berapa yang paling baik oleh fase geraknya. Variasi perbandingan konsentrasi fase gerak heksan : etil asetat yang digunakan yaitu, 4:1, 3:2 dan 2:3.

2.5.6. Penetapan Kadar α -mangostin dalam Sediaan Xanthone Rich Fraction

Fase diam yang digunakan pada penelitian ini silika gel 60 F₂₅₄ 10 cm × 8 cm. Sebelum digunakan, silika gel diaktivasi dengan dipanaskan di dalam oven selama 15 menit. Hasil optimasi fase gerak yang sudah dipilih, dibuat dan dimasukkan ke dalam *chamber* lalu dijenuhkan selama 30 menit. Kemudian, masing-masing larutan standar α -mangostin dan sampel diambil sebanyak 20 μ l menggunakan *syringe* untuk ditotolkan secara otomatis pada silika gel. Silika gel yang sudah ditotolkan kemudian dimasukkan ke dalam *chamber* yang berisi eluen yang sudah dijenuhkan, kemudian ditunggu selama 20 menit (fase gerak mencapai batas pengembangan). Kemudian plat KLT diambil dan dilihat dibawah lampu UV, lalu dipindai dengan dimasukkan ke Cammag TLC Scanner IV untuk menganalisis kadar α -mangostin dan diukur serapannya dengan panjang gelombang 254 nm.

2.6. Uji Penetrasi Sediaan Emulgel Xanthone Rich Fraction

Uji penetrasi sediaan dilakukan dengan menggunakan alat *franz diffusion cell*. Membran difusi yang digunakan adalah membran Whattman dengan luas 3,14 cm². Dilakukan pengujian terhadap empat formulasi sediaan emulgel XRF. Pengukuran kadar α -mangostin yang berpenetrasi menggunakan KLT-Densitometri. Kemudian dari hasil pengukuran, dilakukan perhitungan jumlah α -mangostin yang terpenetrasi dan kecepatan penetrasinya.

Waterbath dihidupkan dan diatur suhu yang diinginkan yaitu 30 - 60°C. Kemudian untuk mengalirkan air dari waterbath ke alat sel difusi, selang silicon dan interconnection dipasang ke alat *franz diffusion cell* sebagai penstabil suhu. Luas membran yang digunakan yaitu 3,14 cm². Sekitar 1 gram sediaan emulgel XRF diratakan pada permukaan membran Whattman. Membran diletakkan diantara kompartemen donor dan reseptor. Kompartemen reseptor berisi dapar fosfat pH 7,4 dan metanol sebanyak \pm 21 mL pada suhu 37 \pm 1°C, kemudian diaduk dengan magnetic stirrer dengan kecepatan 300 rpm. Proses ini dilakukan selama 360 menit. Kemudian, ambil cuplikan dari kompartemen reseptor pada menit ke-0, dan 360 sebanyak 3 mL dengan menggunakan spuit, volume cuplikan yang terambil segera diganti dengan dapar fosfat pH 7,4 dan metanol dengan volume yang sama. Cuplikan yang diperoleh kemudian diukur serapannya menggunakan HPTLC (High Performance Thin Layer Chromatography) atau KLT-Densitometri [19].

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Evaluasi Fisik Optimasi Basis Emulgel

Tabel 3 Hasil Evaluasi Fisik Optimasi Basis Emulgel

Evaluasi	Formula		
	P1	P2	P3
Organoleptis	Massa emulgel encer, putih agak bening, bau khas bahan	Massa emulgel agak encer, putih agak bening, bau khas bahan	Massa emulgel kental, putih susu, bau khas bahan
pH	5,54 \pm 0,11	5,42 \pm 0,08	5,39 \pm 0,27
Viskositas	4405 \pm 195,79	7012 \pm 48,78	7470 \pm 487,67
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen

Keterangan:

P1 : Karbopol 0,5%

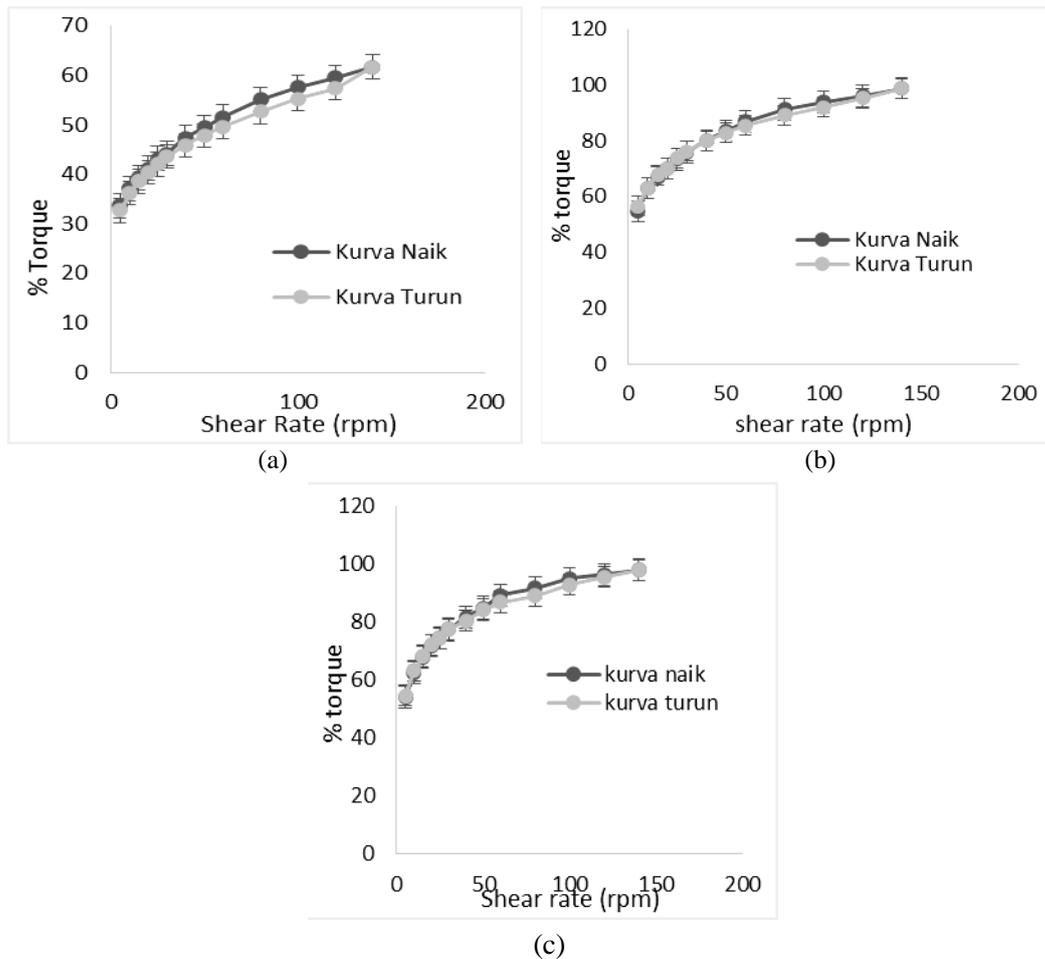
P2 : Karbopol 0,8%

P3 : Karbopol 1%

Hasil pengamatan organoleptis (Tabel 3) pada optimasi basis menunjukkan bahwa pada P1 menghasilkan sediaan emulgel yang encer, pada P2 menghasilkan bentuk emulgel yang agak encer, sedangkan pada P3 menghasilkan bentuk emulgel yang kental. Perbedaan dari ketiga formula tersebut dapat disebabkan oleh konsentrasi *gelling agent* yaitu karbopol yang digunakan. Semakin tinggi konsentrasi karbopol yang digunakan maka semakin kental konsistensi sediaan emulgel.

Hasil pemeriksaan pH pada P1, P2 dan P3 berturut-turut yaitu 5,54 \pm 0,11; 5,42 \pm 0,08; dan 5,39 \pm 0,27. Menunjukkan urutan pH dari yang terendah yaitu P3<P2<P1 (Tabel 3), hal tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi karbopol yang digunakan maka pH sediaan akan semakin asam karena karbopol memiliki pH yang cenderung bersifat

asam oleh karena itu perlu ditambahkan zat pembasa seperti *Triethanolamine* (TEA) untuk meningkatkan pH sehingga pH sediaan dapat sesuai dengan pH kulit [7].



Gambar 1 Sifat Alir Optimasi Basis Emulgel, P1 (a), P2 (b), P3 (c)

Hasil pemeriksaan viskositas pada P1, P2 dan P3 berturut-turut yaitu, $4405 \pm 195,79$; $7012 \pm 48,78$; dan $7470 \pm 487,67$. Dimana, $P3 > P2 > P1$, menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi karbopol dapat meningkatkan kekentalan atau nilai viskositas. Hasil pemeriksaan viskositas sediaan basis emulgel karbopol menurun seiring dengan meningkatnya rpm atau kecepatan, hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan ini memiliki sifat alir pseudoplastis (Gambar 1), dimana tegangan geser aliran pseudoplastis akan meningkat seiring dengan meningkatnya laju geser.

Hasil pengamatan homogenitas menunjukkan P1, P2 dan P3 menghasilkan sediaan yang homogen dan tidak terdapat partikel kasar. Persyaratan homogenitas yang baik yaitu sediaan yang tidak terdapat gumpalan maupun butiran kasar [14].

3.1.1. Hasil Evaluasi Pemilihan Basis Terbaik

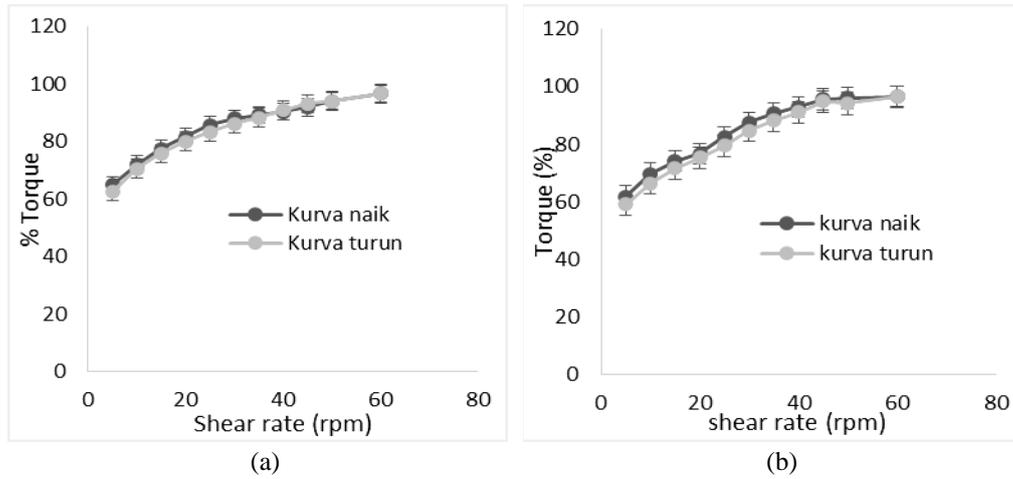
P1 memiliki hasil evaluasi yang kurang baik pada viskositas, karena memiliki nilai yang kurang dari 6000 cps sehingga tidak memasuki nilai rentang viskositas emulgel yang baik menurut SNI (1996). P2 dan P3 keduanya memiliki hasil yang baik pada setiap uji evaluasi, namun P2 memiliki bentuk yang agak encer sehingga berdasarkan pertimbangan pada semua formula, maka dapat disimpulkan bahwa P3 dengan konsentrasi karbopol 1% menghasilkan sediaan dengan evaluasi paling baik dan formula ini yang akan digunakan untuk pembuatan sediaan emulgel XRF.

3.2 Evaluasi Fisik Sediaan Emulgel Xanthone Rich Fraction

Hasil pengamatan organoleptis keempat formula, F1 dan F2 memiliki bentuk emulsi yang cair karena tidak ditambahkan gelling agent pada kedua formula. Sedangkan pada F3 dan F4 memiliki bentuk emulgel pada umumnya. F1 dan F2 memiliki warna berupa putih kekuningan, sedangkan F3 dan F4 memiliki warna kuning kecoklatan. Kemudian, keempat formula memiliki bau yang sama yaitu bau khas dari XRF (Tabel 4).

Hasil pemeriksaan pH pada F1, F2, F3 dan F4 berturut-turut yaitu 4,87; 4,7; 5,49; dan 5,21. pH F3 dan F4 lebih besar dibandingkan dengan F1 dan F2 karena pada F3 dan F4 terdapat gelling agent yaitu karbopol yang juga ditambahkan

dengan TEA sehingga meningkatkan pH sediaan. Kemudian, F2 dan F4 yang menggunakan propilen glikol memiliki pH yang lebih rendah dibandingkan F1 dan F3 yang tidak menggunakan propilen glikol, hal tersebut dikarenakan propilen glikol yang mempunyai pH yang bersifat asam yaitu 3-6 sehingga dapat menurunkan pH sediaan [20]. Namun pH keempat sediaan masih memasuki rentang pH kulit yaitu 4,5 – 6,5.



Gambar 2 Sifat Alir Sediaan Emulgel XRF, F3 (a), F4 (b)

Hasil pemeriksaan viskositas pada F1, F2, F3 dan F4 berturut-turut yaitu 883,33; 860; 16033,33; dan 15902. Viskositas F1 dan F2 tidak memasuki rentang viskositas sediaan emulgel sedangkan viskositas F3 dan F4 memiliki nilai viskositas yang memenuhi rentang viskositas sediaan emulgel. F4 memiliki viskositas yang lebih rendah dari F3, hal tersebut dapat disebabkan oleh adanya penambahan propilen glikol pada F4. Penambahan eksipien lain seperti propilen glikol yang memiliki konsistensi cair dapat menyebabkan menurunnya viskositas sediaan emulgel [21]. Hasil pemeriksaan viskositas sediaan basis emulgel karbopol menurun seiring dengan meningkatnya rpm atau kecepatan, hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan ini memiliki sifat alir pseudoplastis.

Hasil pengamatan homogenitas pada F1 dan F2 terjadi pemisahan emulsi, ketidakhomogenan tersebut ditandai dengan zat aktif yang tidak terdispersi sempurna di dalam sediaan, hal ini dikarenakan tidak digunakannya karbopol yang berperan sebagai gelling agent. Sedangkan pada F3 dan F4 menunjukkan sediaan yang homogen dan tidak terdapat partikel kasar.

Hasil pengujian daya sebar F4 memiliki daya sebar yang lebih tinggi dibandingkan dengan F3 dikarenakan, pada F4 ditambahkan bahan eksipien lain yaitu propilen glikol (enhancer) yang membuat viskositas sediaan menurun. Semakin kecil viskositas akan meningkatkan kelarutan, dan viskositas dapat mempengaruhi kemampuan penyebaran emulgel, semakin tinggi viskositas sediaan topikal maka akan semakin tinggi pula waktu kontak pada kulit, namun kemampuan daya sebar sediaananya menurun [22].

Tabel 4 Hasil Evaluasi Sediaan Emulgel Xanthone Rich Fraction

Evaluasi	F1	F2	F3	F4
Organoleptis	Sebelum <i>cycling test</i>	Emulsi cair, putih kekuningan, bau khas <i>xanthone</i>	Emulsi cair, putih kekuningan, bau khas <i>xanthone</i>	Emulgel kental, kuning kecoklatan, bau khas <i>xanthone</i>
	Setelah <i>cycling test</i>	Emulsi cair, putih kekuningan, bau khas <i>xanthone</i>	Emulsi cair, putih kekuningan, bau khas <i>xanthone</i>	Emulgel kental, kuning kecoklatan, bau khas <i>xanthone</i>
Homogenitas	Sebelum <i>cycling test</i>	Tidak homogen, terjadi pemisahan emulsi	Tidak homogen, terjadi pemisahan emulsi	Homogen, tidak terdapat partikel kasar
	Setelah <i>cycling test</i>	Tidak homogen, terjadi pemisahan emulsi	Tidak homogen, terjadi pemisahan emulsi	Homogen, tidak terdapat partikel kasar
pH	Sebelum <i>cycling test</i>	4,85 ± 0,02	4,75 ± 0,09	5,49 ± 0,03
	Setelah <i>cycling test</i>	4,72 ± 0,03	4,63 ± 0,03	5,39 ± 0,05

Evaluasi		F1	F2	F3	F4
Viskoitas	Sebelum <i>cycling test</i>	883 ± 21,79	860 ± 29,31	16033,33 ± 268,56	15902 ± 576,38
	Setelah <i>cycling test</i>	850 ± 25,24	795 ± 26,06	16027,67 ± 485,37	15233 ± 798,59
Rheologi	Sebelum <i>cycling test</i>	-	-	Pseudoplastis	Pseudoplastis
	Setelah <i>cycling test</i>	-	-	Pseudoplastis	Pseudoplastis
Daya sebar	Sebelum <i>cycling test</i>	-	-	4,17 ± 0,06	4,4 ± 0,1
	Setelah <i>cycling test</i>	-	-	4,4 ± 0,1	4,57 ± 0,2

Keterangan:

F1: tanpa *gelling agent* (karbopol) dan *enhancer* (propilen glikol)

F2: tanpa *gelling agent* (karbopol)

F3: menggunakan *gelling agent* (karbopol)

F4: menggunakan *gelling agent* (karbopol) dan *enhancer* (propilen glikol)

Hasil uji stabilitas (*cycling test*) menunjukkan bahwa pada pengamatan organoleptis dan homogenitas tidak terjadi perubahan baik sebelum maupun setelah *cycling test*, sedangkan pada pemeriksaan pH, viskositas dan daya sebar mengalami sedikit penurunan nilai (Tabel 4). Penurunan tersebut dapat dipengaruhi oleh perubahan suhu pada saat penyimpanan sediaan, selain itu penurunan pH dapat disebabkan oleh karbopol yang bersifat asam dan penambahan TEA yang kurang mampu menutupi sifat asam tersebut. Namun, walaupun menurun nilai pH masih di dalam rentang pH kulit. Dari semua hasil pemeriksaan dapat disimpulkan bahwa sediaan emulgel XRF F3 dan F4 memiliki stabilitas yang baik secara fisik.

3.3 Penetapan Kadar α -mangostin dalam Sediaan Emulgel Xanthone Rich Fraction

Penetapan kadar dilakukan dengan metode KLT-densitometer karena mudah dilakukan, cepat, sederhana, memiliki spesifikasi yang tinggi, cukup sensitif dan teliti, serta biaya yang dikeluarkan relatif murah [23]. Pada penelitian sebelumnya fase gerak yang digunakan untuk α -mangostin yaitu campuran dari heksana dan etil asetat, untuk menentukan konsentrasinya dibuat perbandingan konsentrasi yaitu, 4:1, 3:2, dan 2:3. Hasil optimasi eluen menunjukkan bahwa kombinasi heksan dan etil asetat dengan perbandingan 3:2 memberikan hasil pemisahan yang paling optimal dibandingkan konsentrasi 4:1 dan 2:3.

Tabel 5 Hasil Kadar α -mangostin dalam Sediaan Emulgel Xanthone Rich Fraction

Formula	Kadar α -mangostin (%)
F1	0,4014 ± 0,07
F2	0,4114 ± 0,02
F3	0,4129 ± 0,06
F4	0,4423 ± 0,08

Keterangan:

F1: tanpa *gelling agent* (karbopol) dan *enhancer* (propilen glikol)

F2: tanpa *gelling agent* (karbopol)

F3: menggunakan *gelling agent* (karbopol)

F4: menggunakan *gelling agent* (karbopol) dan *enhancer* (propilen glikol)

Berdasarkan hasil penetapan kadar α -mangostin (Tabel 5) yang didapat pada F1, F2, F3 dan F4 berturut-turut yaitu 0,4014%; 0,4114%; 0,4129%; dan 0,4423%. Perbedaan hasil kadar α -mangostin pada keempat formula dapat disebabkan oleh penggunaan eksipien yang berbeda. Salah satu faktor yang mempengaruhi penetrasi obat melalui kulit adalah viskositas sediaan. Adanya karbopol pada F3 dan F4 dapat meningkatkan viskositas sediaan karena dapat membentuk lapisan gel, namun dapat memberikan pelepasan obat dengan cara terkontrol yaitu efektif meningkatkan durasi pelepasan obat untuk memperpanjang efek terapeutik. Selain itu, adanya propilen glikol pada F4 juga menyebabkan nilai viskositasnya lebih rendah daripada F3 sehingga F4 akan mudah untuk rilis daripada F3. Propilen glikol bekerja dengan meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit dengan melunakkan lapisan keratinin pada stratum corneum yang dapat meningkatkan jumlah obat yang penetrasi melalui kulit [28].

3.4 Uji Penetrasi Sediaan Emulgel Xanthone Rich Fraction

Pada pengujian penetrasi *in vitro* harus diperhatikan kelarutan dari zat aktif, α -mangostin harus dapat terlarut dalam cairan kompartemen reseptor yang akan digunakan. Zat aktif yang bersifat hidrofobik akan sukar larut dalam kompartemen

reseptor hidrofilik. α -mangostin memiliki kelarutan yang rendah dalam air sehingga perlu dilakukan penambahan pensolubilisasi pada medium reseptor untuk membantu meningkatkan kelarutan [24]. Sehingga pada penelitian ini media kompartemen yang digunakan yaitu campuran larutan dapar fosfat pH 7,4 dan methanol dengan perbandingan 4:1. Larutan dapar fosfat pH 7,4 dipilih sebagai simulasi dari cairan biologis tubuh manusia kemudian dicampur dengan metanol pada medium reseptor sebagai pensolubilisasi.

Berdasarkan hasil uji penetrasi menunjukkan bahwa pada menit ke-360 jumlah α -mangostin F1, F2, F3, dan F4 yang terpenetrasi secara berturut-turut yaitu $228,22 \pm 4,682 \mu\text{g}/\text{cm}^2$; $251,06 \pm 6,242 \mu\text{g}/\text{cm}^2$; $852,24 \pm 9,269 \mu\text{g}/\text{cm}^2$; dan $1087,15 \pm 7,519 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (Tabel 6). Hasil perhitungan persentase α -mangostin F1, F2, F3, dan F4 berturut-turut yaitu $18,06 \pm 2,619\%$; $19,17 \pm 0,508\%$; $65,35 \pm 8,124\%$; dan $78,58 \pm 15,132\%$. Jika diurutkan jumlah α -mangostin maupun persentase α -mangostin yang berpenetrasi dari yang terbesar hingga paling kecil adalah $F4 > F3 > F2 > F1$.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa jumlah α -mangostin dan persentase α -mangostin paling tinggi yang berpenetrasi adalah F4, yang disebabkan oleh adanya penambahan *gelling agent* dan *enhancer* yaitu karbopol dan propilen glikol. F1 dan F2 tidak ditambahkan karbopol sebagai *gelling agent* sehingga memiliki bentuk sediaan emulsi cair yang encer dan memiliki viskositas yang rendah.

Jumlah dan persentase α -mangostin F4 lebih besar daripada F3 dikarenakan oleh adanya penambahan propilen glikol sebagai *enhancer* pada F4. Propilen glikol bekerja dengan meningkatkan kelarutan zat aktif, sehingga dapat meningkatkan difusi obat melalui membran dan dapat melembabkan kulit dengan melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah zat aktif yang terpenetrasi melalui kulit [12]. Selain itu, penambahan propilen glikol juga dapat menyebabkan rendahnya viskositas pada F4 sehingga dapat meningkatkan penetrasi zat aktif melalui kulit. Viskositas sediaan dapat berkaitan dengan laju penetrasi dimana nilai viskositas berbanding terbalik dengan laju penetrasi. Semakin tinggi viskositas sediaan maka semakin sulit zat aktif terlepas dari pembawanya [25]. Oleh karena itu, jumlah α -mangostin dan persentase α -mangostin F3 lebih rendah daripada F4.

Tabel 6 Hasil Uji Penetrasi dan Fluks Sediaan Emulgel Xanthone Rich Fraction

Formula	Jumlah α -mangostin ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	% Jumlah α -mangostin	Fluks α -mangostin ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}$)
	Menit ke-360	Menit ke-360	Menit ke-360
F1	$228,22 \pm 4,682$	$18,06 \pm 2,619$	$38,03 \pm 0,78$
F2	$251,06 \pm 6,242$	$19,17 \pm 0,508$	$41,84 \pm 1,04$
F3	$852,24 \pm 9,269$	$65,35 \pm 8,124$	$142,04 \pm 1,54$
F4	$1087,15 \pm 7,519$	$78,58 \pm 15,132$	$181,19 \pm 1,25$

Keterangan:

F1: tanpa *gelling agent* (karbopol) dan *enhancer* (propilen glikol)

F2: tanpa *gelling agent* (karbopol)

F3: menggunakan *gelling agent* (karbopol)

F4: menggunakan *gelling agent* (karbopol) dan *enhancer* (propilen glikol)

Fluks merupakan nilai yang digunakan untuk mengetahui kecepatan laju penetrasi zat aktif (Tabel 6). Nilai fluks diambil pada saat keadaan sedang *steady state* yang mengikuti hukum Fick I [26]. Menurut penelitian sebelumnya, keadaan *steady state* dicapai setelah menit ke-300. Faktor yang dapat mempengaruhi yaitu viskositas sediaan. Viskositas yang meningkat dapat menurunkan penetrasi zat aktif ke dalam kulit karena kemampuan difusi sediaan yang menurun [27]. Viskositas F1 dan F2 yang rendah menyebabkan cepat rilisnya zat aktif pada menit awal sehingga pada saat keadaan *steady state* laju rilis zat aktifnya sudah menurun. Berbanding terbalik dengan F3 dan F4 yang memiliki viskositas lebih besar menyebabkan laju rilis zat aktifnya baru meningkat pada saat kondisi *steady state*. Kemudian, penambahan propilen glikol sebagai *enhancer* memberi pengaruh dengan meningkatnya penetrasi F4 dibandingkan dengan F3 yang tidak ditambahkan propilen glikol.

4. Kesimpulan

Penambahan Karbopol dan propilen glikol memberikan pengaruh pada karakteristik fisik sediaan emulgel. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa F3 dan F4 yang menggunakan karbopol lebih stabil dibandingkan F1 dan F2 yang tidak menggunakan karbopol. Penambahan propilen glikol juga dapat mempengaruhi viskositas sediaan yaitu dengan menurunkan kekentalan pada F4. Karbopol dan propilen glikol mampu meningkatkan laju penetrasi sediaan emulgel XRF. Jumlah α -mangostin yang berpenetrasi dan fluks α -mangostin dalam sediaan emulgel XRF pada F4 menunjukkan angka tertinggi.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada UIN Syarif Hidayatullah Jakarta dan Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) Serpong Indonesia yang telah membantu memfasilitasi dan mendanai penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Chaverri, J. P., Rodriguez, N. C., Ibarra, M. O., and Rojas, J. M. P., "Medicinal Properties of Mangosteen (*Garcinia Mangostana* L.)," *Food and Chem. Toxicol.*, vol. 46, no. 10, pp. 3227-3239, oct. 2008.
- [2] Zhou, L. Y., Zhou, F. R., Hua, Y., "A new xanthone glycoside from *Polygala crotalarioides*," *Chin Tradit Herb Drugs*, vol. 42, no. 7, pp. 1261-1263. 2011.
- [3] Paramawati, R., *Dahsyatnya Manggis untuk Menumpas Penyakit*, p. 72, Jakarta: PT Agromedia Pustaka, 2010.
- [4] Cahyana, A. H., *Potensi Antioksidan Xanthone pada Buah Manggis*, Jakarta: Makalah Temu Teknis Mekanisasi dan Hortikultura, 2005.
- [5] Larson, R. T., Lorch, J. M., Pridgeon, J. W., Becnel, J. J., Clark, G. G., Lan, Q., "The Biological Activity of Alpha-Mangostin, a Larvicidal Botanic Mosquito Sterol Carrier Protein-2 Inhibitor," *Journal Med. Entomol*, vol. 47, no. 2, pp 255. 2010.
- [6] Singla, V., Seema, S., Joshi, B. dan Rana, A. C., "Emulgel: A New Platform for Topical Drug Delivery," *International Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*, vol. 3, no. 1, pp. 485-498. 2012.
- [7] Rowe, R. C., et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Ed, London: The Pharmaceutical Press, 2006.
- [8] Supomo, S. & Astri, N. K., "Formulasi Gel Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan basis Carbopol," *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, vol. 1, no. 1, pp. 50-60. 2016.
- [9] Walters, K. A., *Dermatological and Transdermal Formulations*, Cardiff: Marcel Dekker, Inc, 2002.
- [10] Songkro, S., "An overview of skin penetration Enhancer: penetration enhancing activity, skin irritation potential and mechanism of action," *Songklanakarinn Journal of Science and Technology*, pp. 299-314. 2009.
- [11] Lane, M. E., "Skin Penetration Enhancers," *Int. J. Pharm*, pp. 12-21. 2013.
- [12] Williams, A. C., and Barry, B. W., "Penetration Enhancers," *Adv. Drug Deliv*, pp. 603-618. 2004.
- [13] Khullar, R., Deepinder, K., Nimrata, S. dan Seema, S., "Formulation and Evaluation of Mefenamic Acid Emulgel for Topical Delivery," *Saudi Pharmaceutical Journal*, no. 20, pp. 63-67. 2012.
- [14] Depkes RI., *Farmakope Indonesia*, Edisi VI, Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2020.
- [15] Tranggono, R. I, dan Latifah, F., *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*, Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama, 2007.
- [16] Anggraeni, Y., Sabrina, dan Pertiwi, P. L., "Formulasi Gel Masker Peel Off Ekstrak Air Bongkahan Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) Dengan Basis Kitosan dan Polivinil Alkohol," pp. 1-14. 2012.
- [17] Laverius, M. F., "Optimasi Tween 80 dan Span 80 Sebagai Emulsifying Agent dalam Sediaan Emulgel Photoprotektor Ekstrak Teh Hijau (*Camellia Sinensis* L.)," skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanat Dharma, Yogyakarta, 2011.
- [18] Saadah, D. N., Suyanti, E., "Formulasi Emulgel Antijerawat Minyak Nilam (*Patchouli oil*) Menggunakan Tween 80 dan Span 80 sebagai Pengemulsi dan HPMC sebagai Basis Gel," *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, vol. 3, no. 2. 2017.
- [19] Dzulhi, S., Anwar, E., dan Nurhayati, T., "Formulation, Characterization and In Vitro Skin Penetration of Green Tea (*Camellia sinensis* L.) Leaves Extract-Loaded Solid Lipid Nanoparticles," *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, vol. 8, no. 8, pp. 057-062. 2018.
- [20] Misnamayanti., Sugihantoro, Hantoro., dan Fauziyah, B., "Pengaruh Variasi Konsentrasi Propilen Glikol sebagai Enhancer terhadap Sediaan *Transdermal Patch* Ibuprofen *In Vitro*," *J. Islamic Pharm*, vol. 4, no. 2, pp. 27-31. 2019.
- [21] Nutrisia, A. S., "Formulasi dan uji stabilitas fisik sediaan gel ekstrak daun ketepeng cina (*Cassia alata* L.)," *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, vol. 5, no. 1, pp. 80. 2015.
- [22] Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S., dan Singla, A. K., "Spreading of Semisolid Formulations" *Journal of Pharmaceutical Technology*, pp. 84-105. 2002.
- [23] Jung, A. H., Su, B. N., Keller, W. J., Mehta, R. G., dan Kinghorn, A. D., "Antioxidant xanthones from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen)," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 54, no. 6, pp. 2077-2082. 2006.
- [24] Tsai, Y. H., Fang, J. Y., Wu, P. C., dan Huang, Y. B., "In Vitro Permeation Study of Capsaicin and Its Synthetic Derivates from Ointment Bases Using Various Skin Types," *International Journal of Pharmaceutics*, pp. 126-128. 1995.
- [25] Dahlizar, S., Futaki, M., Okada, A., Yatomi, C., Todo, H., dan Sugibayashi, K., "Combined Use of N-Plamitoyl-Glycine-Histidine Gel and Several Penetration Enhancers on the Skin Permeation and Concentration of Metronidazole," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 10, no. 4, pp. 1-15. 2018.

- [26] Dragicevic, C. N., Winter, S., Stupar, M., Milic, J., Krajisnik, D., Gitter, B., dan Fahr, A., "Temoporfin-loaded Liposomal Gels: Viscoelastic Properties and In Vitro Skin Penetration," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 373, pp. 77-84. 2009.
- [27] Martin, A., Swarbick, J., & Cammarata, A., *Farmasi Fisik Jilid II*, edisi ke-3, Jakarta: UI Press, 1983.
- [28] Berkó S, Balázs B, Sütő B, Erős G, Gál B, Sztojkov-Ivanov A, et al. Monitoring of skin penetration and absorption with a new in vivo experimental model. *Farmacia*. 2014;62(6):1157–63.