Original Article

JMPI p-ISSN : 2442-6032 e-ISSN : 2598-9979

DOI: 10.35311/jmpi.v9i1.307

Optimasi Transcutol dan Propilenglikol Sebagai Peningkat Penetrasi dalam Gel Natrium Diklofenak Menggunakan *Simplex Lattice Design*

Sani Ega Priani*, Muhammad Taufik Septian, Budi Prabowo Soewondo
Program Studi Farmasi, FMIPA, Universitas Islam Bandung

Sitasi: Priani, S. A., Septian, M. T., & Soewondo, B.P. (2023). Optimasi Transcutol dan Propilenglikol Sebagai Peningkat Penetrasi dalam Gel Natrium Diklofenak Menggunakan *Simplex Lattice Design*. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 9(1), 87-93. https://doi.org/10.35311/jmpi.v9i1.307

Submitted: 03 Mei 2023
Accepted: 19 Juni 2023
Published: 30 Juni 2023

*Penulis Korespondensi:
Sani Ega Priani
Email: egapriani@gmail.com

Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

ABSTRAK

Penggunaan natrium diklofenak sebagai analgetik dan antiinflamasi topikal dibatasi oleh stratum korneum sebagai barrier penetrasi kulit sehingga dibutuhkan penambahan zat peningkat penetrasi. Transcutol dan propilenglikol merupakan senyawa yang diketahui mampu meningkatkan penetrasi perkutan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penambahan transcutol dan propilenglikol serta kombinasinya terhadap penetrasi natrium diklofenak dalam sediaan gel. Rancangan formula sediaan ditentukan dengan *metode Simplex Lattice Design* (SLD). Terhadap semua formula sediaan gel hasil desain SLD dilakukan uji difusi *in vitro* sebagai pengukuran profil respon dengan sel difusi Franz. Profil respon berupa nilai flux difusi dianalisis kembali dengan SLD untuk mengetahui pengaruh kombinasi dan juga formula optimum. Berdasarkan hasil pengujian diketahui bahwa penambahan transcutol dan propilenglikol mampu meningkatkan penetrasi natrium diklofenak dalam bentuk sediaan gel. Penambahan transcutol dan propilenglikol dalam bentuk kombinasi, memberikan efek peningkat penetrasi yang lebih rendah, dibandingkan dengan penggunaan tunggal. Penggunaan propilenglikol tunggal sebagai peningkat penetrasi lebih baik dibandingkan dengan penggunakan kombinasi ataupun penggunaan transcutol tunggal. Formula optimum berdasarkan SLD adalah formula dengan perbandingan transcutol dan propilenglikol 0:1, yang memberikan nilai flux 416,33 ±13,89 µg/cm2.menit yang tidak berbeda bermakna secara statistik dengan hasil prediksi software.

Kata kunci: Natrium Diklofenak, Transcutol, Propilenglikol, Optimasi, Simplex Lattice Design

ABSTRACT

Topical administration of diclofenac sodium as an analgesic and anti-inflammatory agent is limited by stratum corneum as skin penetration barrier. The addition of a penetrant enhancer is needed to enhance the topical effect. Transcutol and propyleneglycol are compounds that known could increase skin penetration of active substances. The purpose of this study was to determine the effect of addition transcutol and propyleneglycol and their combination in the diclofenac sodium gel. The formulation design for this research was made using Simplex Lattice Design (SLD). In vitro penetration profiles of diclofenac, sodium gels were determined using Franz diffusion cell. The diffusion flux of all formula were analyzed using SLD to determined the combination effect and the optimum formula. The result showed that the addition of transcutol and propyleneglycol can increase the penetration of diclofenac sodium in gel dosage form. Based on SLD analysis, the combination of transcutol and propylene glycol as a penetration enhancer of diclofenac sodium gel has a negative effect. The use of propylene glycol as a penetration enhancer is better than a combination or single transcutol. The optimum formula based on SLD was a formula with a ratio of 0:1 (transcutol and propylene glycol), which gave a flux value of 416.33 ±13.89 g/cm^2.min, which was not significantly different from the predicted results of the software.

Keywords: Diclofenac Sodium, Transcutol, Propylene Glycol, Optimization, Simplex Lattice Design

PENDAHULUAN

Natrium diklofenak merupakan salah satu obat anti inflamasi non steroid (AINS) yang banyak digunakan untuk pengobatan nyeri dan peradangan bagian tubuh. Penggunaan natrium diklofenak secara oral menghasilkan bioavailabilitas 55% akibat terjadinya *first pass effect* (Hinz *et al.*, 2005). Penggunaan obat AINS secara oral diketahui memiliki efek samping gangguan saluran gastrointestinal, ulkus pada mulut, esofagus, lambung, dan duodenum (Dhikav *et al.*, 2003). Alternatif untuk mengurangi masalah dalam pemberian secara oral tersebut adalah diberikan dengan rute topikal atau transdermal (Shah and Seth, 2019).

Obat AINS yang diberikan secara topikal atau transdermal diketahui mempunyai konsentrasi obat dalam plasma yang lebih rendah dibandingkan pemberian oral (Heyneman, Lawless-Liday and Wall, 2000). Hal ini dikarenakan terdapat *barrier* penetrasi obat melintasi kulit yaitu bagian stratum korneum. Beberapa penelitian menunjukkan natrium diklofenak dalam bentuk gel tanpa peningkat penetrasi memiliki kemampuan penetrasi yang rendah sehingga perlu dilakukan penambahan zat peningkat penetrasi atau *penetrant enhancer* (Sukmawati and Suprapto, 2010). Secara umum peningkat penetrasi bekerja dengan cara memodifikasi struktur stratum korneum sehingga lebih mudah untuk dilewati oleh zat aktif. (Pham *et al.*, 2016)

Zat peningkat penetrasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah kombinasi antara transcutol dengan propilenglikol. Transcutol merupakan senyawa *diethylene glycol monoethyl ether* (DEGEE). Transcutol dapat langsung berpenetrasi menuju stratum korneum dan dengan cepat berinteraksi dengan air yang ada di ruang interselular sehingga memodifikasi permeabilitas stratum korneum (Osborne and Musakhanian, 2018). Propilenglikol menjadi peningkat penetrasi dengan meningkatkan partisi obat dalam stratum korneum dan juga mengurangi ikatan obat dengan jaringan (Haque and Talukder, 2018). Terdapat penelitian yang telah menggunakan transcutol dan propilenglikol dalam bentuk kombinasi untuk meningkatkan penetrasi clonazepam (Mura *et al.*, 2000).

Untuk melihat pengaruh kombinasi transcutol dan propilenglikol terhadap penetrasi dari natrium diklofenak digunakan metode *simplex lattice design* (SLD). Pengaplikasian *simplex lattice design* digunakan untuk menentukan formula optimal ketika kita menggunakan suatu campuran bahan (LDH and Bolton, 1999; Wati, Rohman and Mufrod, 2019). Metode tersebut menghasilkan suatu persamaan polinomial sehingga profil efek kombinasi terhadap suatu parameter dapat diketahui. Optimasi dengan metode *simplex lattice design* ini berlangsung secara cepat dan praktis karena dapat menghindari penentuan formula secara coba-coba (*trial and error*). (Mandlik Satish, Saugat and Deshpande Ameya, 2012)

Berdasarkan latar belakang tersebut, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi transcutol dan propilenglikol terhadap difusi perkutan natrium diklofenak dalam bentuk sediaan gel yang dilakukan dengan *simplex lattice design*.

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Natrium diklofenak (PT. Kimia Farma), Viscolam Mac 10 (Lamberti Spa), Transcutol (Gattefosse), Propilenglikol (Bratachem), Membran HT Tufrin.

Rancangan formula sediaan berdasarkan SLD

Variasi kombinasi transcutol dan propilenglikol dalam formula gel natrium diklofenak ditentukan dengan metode *simplex lattice design* (SLD) menggunakan *software Design Expert* versi 11. Sistem SLD memberikan 8 rancangan formula dengan variasi perbandingan transcutol dan propilenglikol (Tabel 1).

Tabel 1. Perbandingan Transcutol dan Propilenglikol Berdasarkan SLD

No.	Formula	Transcutol	Propilenglikol
1	F1	0,75	0,25
2	F2	0,25	0,75
3	F3	1	0
4	F4	1	0
5	F5	0	1
6	F6	0,5	0,5
7	F7	0,5	0,5
8	F8	0	1

Selanjutnya perbandingan transcutol dan propilenglikol yang ditampilkan pada tabel 1, dikonversi menjadi konsentrasi dengan rumus 1:

% konsentrasi = f x (batas atas - batas bawah) + batas bawah (1)

Dimana f merupakan komposisi peningkat penetrasi pada formula. Nilai 0 merupakan batas bawah (1%) dan 1 merupakan batas atas (30%). Penentuan nilai batas bawah dan atas merujuk pada konsentrasi umum yang digunakan untuk propilenglikol dan transcutol sebagai peningkat penetrasi yakni 1-30%. (Qisti, et al, 2018; Hidayat and Sopyan, 2020)

Pembuatan Sediaan Gel Natrium Diklofenak

Gel dibuat pada konsentrasi natrium diklofenak 1% dengan basis gel viscolam mac 10. Campurkan viscolam dalam sejumlah aquadest dan tambahkan natrium diklofenak yang juga sudah dilarutkan dalam air. Tambahkan ke dalam campuran propilenglikol dan transcutol pada berbagai perbandingan sesuai rancangan SLD dan sudah dikonversi menjadi konsentrasi (Tabel 2). Lakukan pengaturan pH gel dengan menambahan trietanolamin (TEA) sampai terbentuk masa gel yang jernih dan kental dengan pH pada rentang 6-7. (Priani, Dewi and Gadri, 2019)

Penentuan Panjang gelombang maskimum dan kurva kalibrasi

Panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak ditentukan pada konsetrasi zat 10 µg/mL dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 menggunakan spektrofotometri UV/Vis. Kurva kalibrasi dibuat dengan mengukur larutan natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 pada konsentrasi 8, 12, 16, 20, dan 24 µg/mL.

Uji Difusi Sediaan

Uji difusi dilakukan dengan sel difusi franz menggunakan membran sintesis HT-Tuffryn. Kompartemen cairan reseptor diisi dengan larutan dapar fosfat 7,4 sebanyak 15 mL. Masing-masing formula gel ditimbang sebanyak 0,5 g lalu dioleskan secara merata pada membran sintetis yang diletakkan pada alat difusi Franz. Suhu air pada bejana kaca diatur pada suhu 37°C±1°C. pengambilan sampel dilakukan pada menit ke 30, 45, 60, 90, 120, 150 dan 180. Penentuan kadar dari sampel ditentukan dengan spektrofotometri UV-Vis (Wardhana et al., 2014). Selanjutnya, dilakukan perhitungan fluks (kecepatan penetrasi tiap satuan waktu) obat berdasarkan hukum Ficks I (Persamaan 2) (Iskandarsyah, Puteri and Ernysagita, 2017).

$$J = \frac{M}{S.t} = \frac{Q}{t} \quad (2)$$

Keterangan:
J= Fluks (µg/cm^2.menit)
S= Luas area difusi (cm^2)
M = Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang melalui membran (µg)
Q = Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi per area difusi (µg/cm^2)
t= Waktu (menit)

Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum ditentukan oleh software *Design Expert* versi 11 dengan menggunakan metode *Simplex Latice Design*. Nilai flux pada setiap formula dimasukkan ke dalam sistem untuk mendapatkan prediksi formula optimum yang mampu menghasilkan nilai flux paling baik.

Verifikasi Formula Optimum

Verifikasi formula bertujuan untuk menguji kebenaran solusi formula yang diperoleh melalui *Simplex Lattice Design.* Dibuat gel natrium diklofenak berdasarkan pada formula optimum hasil prediksi software dengan 7 kali repetisi. Seluruh sediaan gel dengan formula optimum diuji difusi dengan metode yang sama seperti sebelumnya. Hasil uji difusi, kemudian dianalisis secara statistik dengan metode uji sampel t-test untuk melihat kesamaannya dengan prediksi *software* dalam hal nilai flux.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Suatu zat yang diberikan melalui rute topikal dapat mengalami masalah penetrasi dalam menembus kulit karena adanya stratum korneum sebagai pembatas penetrasi. Peningkat penetrasi yang digunakan dalam penelitian ini yaitu transcutol dan propilenglikol yang termasuk ke dalam peningkat penetrasi kimia. Propilenglikol bekerja dengan cara melarutkan gugus polar pada α-keratin stratum korneum sehingga akan meningkatkan jarak pada lamelar yang nantinya akan meningkatkan partisi obat pada stratum korneum (Benson and Watkinson, 2012). Sedangkan transcutol bekerja dengan cara memfasilitasi partisi dan difusi obat ke dalam kulit. Untuk mengetahui pengaruh dari kombinasi propilenglikol dan transcutol sebagai peningkat

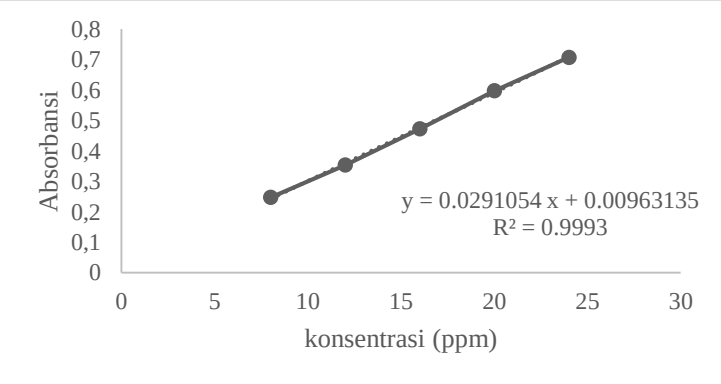
penetrasi natrium diklofenak digunakan metode *simplex lattice design* (Hidayat, Zuhrotun and Sopyan, 2020). Metode ini memberikan rancangan formula dengan memodifikasi jumlah transcutol dan propilenglikol yang digunakan pada tiap formula. Terdapat 8 formula dengan variasi perbandingan transcutol dan propilenglikol hasil dari analisis SLD (Tabel 1). Perbandingan tersebut kemudian dikonversi menjadi konsentrasi peningkat penetrasi dalam formula sediaan gel (Tabel 2).

Tabel 2. Formulasi Sediaan Gel Natrium Diklofenak Merujuk Optimasi SLD

No.	Bahan (%)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
1	Na diklofenak	1	1	1	1	1	1	1	1
2	Transcutol	22,75	8,25	30	30	1	15,5	15,5	1
3	Propilenglikol	8,25	22,75	1	1	30	15,5	15,5	30
4	Metil paraben	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
5	Propilparaben	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
6	TEA	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs
7	Viscolam	8	8	8	8	8	8	8	8
8	Aquadest ad	100	100	100	100	100	100	100	100

Sediaan gel dibuat pada konsentrasi natrium diklofenak 1% dan *gelling agent* viscolam 8%. Viscolam banyak digunakan dalam formulasi sediaan gel karena dapat menghasilkan karakteristik gel yang baik. Viscolam memiliki sifat yang asam sehingga penambahan trietanolamin (TEA) dalam formula sangat diperlukan. Penambahan TEA dapat membantu mengembangkan viscolam karena viscolam hanya dapat mengembang pada pH di atas 6.

Tahapan selanjutnya adalah melakukan penetapan profil respon, dengan uji difusi *in vitro*. Uji difusi dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz, setelah sebelumnya dilakukan pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak pada panjang gelombang maksimum 275,4 nm (Gambar 1).



Gambar 1. Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak

Hasil uji difusi ditampilkan dalam bentuk data nilai flux (Goci *et al.*, 2014) (Tabel 3). Selanjutnya nilai flux dari semua formula dimasukkan ke dalam software *simplex lattice design* untuk mengetahui pengaruh kombinasi transcutol dan propilenglikol terhadap proses difusinya. Dihasilkan suatu persamaan polinomial sehingga profil efek kombinasi terhadap suatu parameter dapat diketahui (Mandlik Satish, Saugat and Deshpande Ameya, 2012). Dalam hal ini yang akan dilihat adalah efek kombinasi transcutol dan propilenglikol sebagai peningkat penetrasi terhadap parameter flux difusi. Hasil analisis SLD diperoleh persamaan polynomial (Persamaan 3).

$$Y = 369{,}29A + 423{,}31B - 72{,}46AB \quad (3)$$

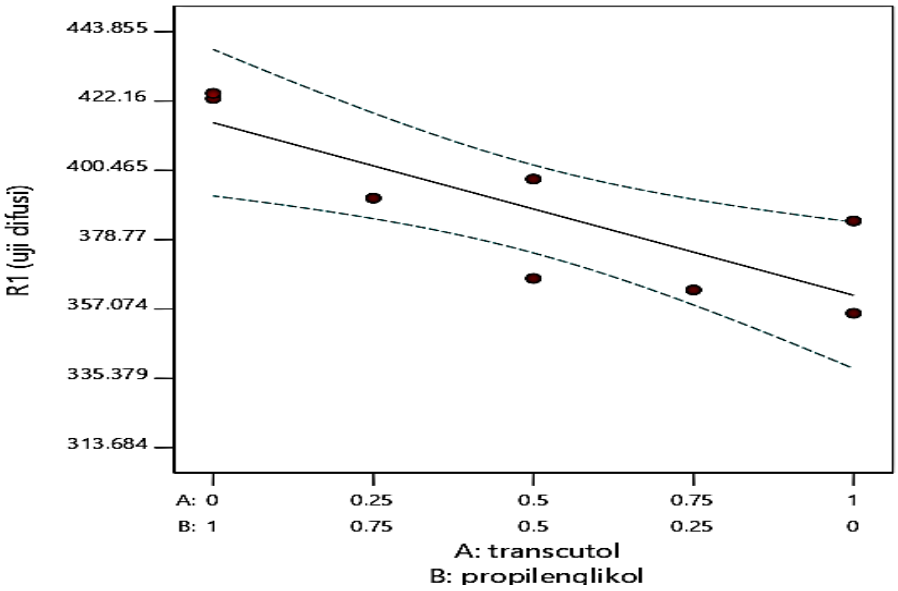
Keterangan:
Y= Respon difusi
A=*Transcutol*
B=Propilenglikol

Tabel 3. Nilai flux sediaan gel natrium diklofenak

No.	Formula	Fluks (μg/cm².menit)
1	F1	363,03
2	F2	391,76
3	F3	355,72
4	F4	384,63
5	F5	424,58
6	F6	397,72
7	F7	366,64
8	F8	422,94

Persamaan linear merupakan persamaan yang paling sederhana. Persamaan ini dapat diartikan bahwa semakin besar variabel bebas maka akan semakin besar pula respon uji difusi yang dihasilkan. Berdasarkan formula tersebut, diketahui transcutol (A) dan propilenglikol (B) memiliki nilai koefisien yang positif. Hal ini menunjukkan bahwa transcutol dan propilenglikol yang digunakan secara tunggal mampu meningkatkan nilai fluks natrium diklofenak. Namun berdasarkan persamaan tersebut dapat dilihat bahwa propilenglikol memberikan pengaruh yang lebih besar dalam meningkatkan fluks ditunjukkan dengan nilai koefisien yang lebih besar daripada nilai koefisien transcutol.

Pada kombinasi transcutol dengan propilenglikol (AB) menunjukkan nilai negatif. Hal ini dapat diartikan bahwa kombinasi antara transcutol memberikan efek peningkat penetrasi yang lebih rendah dibandingkan dengan penggunaan transcutol dan propilenglikol secara tunggal. Berdasarkan hasil tersebut, kombinasi antara transcutol dan propilenglikol tidak disarankan untuk digunakan sebagai peningkat penetrasi natrium diklofenak dalam sediaan gel (Mutalik and Udupa, 2003). Penggunaan propilenglikol secara tunggal lebih disarankan untuk meningkatkan penetrasi natrium diklofenak. Untuk lebih mengetahui mekanisme antagonisme antara propilenglikol dan transcutol sebagai peningkat penetrasi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.



Gambar 2. Grafik campuran 2 komponen berdasarkan *software*

Efek penambahan transcutol dan propilenglikol juga bisa terlihat dari grafik campuran dua komponen pada Gambar 2. Terlihat bahwa perbandingan transcutol dan propilenglikol 0:1

memberikan nilai fluks paling tinggi dibandingkan dengan kombinasi dan transcutol tunggal. Dari paparan di atas dapat disimpulkan bahwa, prediksi formula optimum adalah formula pada perbandingan transcutol dan propilenglikol 0:1, dengan nilai desirability 0,866 (paling mendekati 1).

Berdasarkan prediksi software pada perbandingan transcutol dan propilenglikol 0:1 akan menghasilkan nilai flux maksimal sebesar 415,387 (µg/cm².menit). Untuk memastikan kebenaran hasil prediksi *software,* dilakukan uji verifikasi. Uji ini dilakukan dengan membandingkan nilai flux dari prediksi *software* dengan nilai flux hasil percobaan. Dibuat sediaan gel menggunakan formula optimum dengan 7 kali pengulangan agar memenuhi persyaratan statistik. Terhadap ke-tujuh sediaan gel, dilakukan uji difusi *in vitro* dan kemudian ditentukan nilai fluxnya. Terhadap data nilai flux hasil prediksi dan hasil percobaan ditentukan signifikansi perbedaannya dengan analisis statistik. (Tabel 4)

Tabel 4. Hasil verifikasi dan analisis statistik

Respon	Rata-Rata Hasil Uji	Hasil Prediksi	Signifikansi
Flux difusi ($\mu g/cm^2$.menit)	416,33 ±13,89	415,387	0,862 (tidak berbeda bermakna)

Pengujian statistik pertama diawali dengan uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk dan dihasilkan signifikasi sebesar 0,263. Hal tersebut menunjukkan bila data terdistribusi normal karena nilai signifikansi lebih dari 0,05. Selanjutnya karena data terdistribusi normal dilanjutkan dengan uji sampel t-test untuk membandingkan data dua kelompok. Siginifikasi yang dihasilkan sebesar 0,862. Nilai tersebut mengindikasikan bahwa nilai fluks hasil prediksi *software* tidak berbeda bermakna dengan nilai fluks hasil percobaan. Dapat disimpulkan bahwa nilai prediksi dari *software* benar dan dapat dipercaya.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pengujian diketahui bahwa penambahan transcutol dan propilenglikol mampu meningkatkan penetrasi natrium diklofenak dalam bentuk sediaan gel. Penambahan transcutol dan propilenglikol dalam bentuk kombinasi, memberikan efek peningkat penetrasi yang lebih rendah dibandingkan dengan penggunaan tunggal. Penggunaan propilenglikol tunggal sebagai peningkat penetrasi lebih baik dibandingkan dengan penggunakan kombinasi ataupun penggunaan transcutol tunggal. Formula optimum berdasarkan SLD adalah formula dengan perbandingan transcutol dan propilenglikol 0:1, yang memberikan nilai flux 416,33 ±13,89 µg/cm2.menit yang tidak berbeda bermakna secara statistik dengan hasil prediksi software.

DAFTAR PUSTAKA

Benson, H. A. E. and Watkinson, A. C. (2012) *Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice*, *Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice*. doi: 10.1002/9781118140505.

Dhikav, V. *et al.* (2003) 'Non-Steroidal Drug-induced Gastrointestinal Toxicity : Mechanisms And Management', *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine*, 4(4).

Goci, E. *et al.* (2014) 'Formulation and in vitro evaluation of diclofenac sodium gel', *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(6).

Haque, T. and Talukder, M. M. U. (2018) 'Chemical enhancer: A simplistic way to modulate barrier function of the stratum corneum', *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. doi: 10.15171/apb.2018.021.

Heyneman, C. A., Lawless-Liday, C. and Wall, G. C. (2000) 'Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: A comparison', *Drugs*. doi: 10.2165/00003495-200060030-00004.

Hidayat, I. R., Zuhrotun, A. and Sopyan, I. (2020) 'Design-Expert Software sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi', *Majalah Farmasetika*, 6(1). doi: 10.24198/mfarmasetika.v6i1.27842.

Hinz, B. *et al.* (2005) 'Bioavailability of diclofenac potassium at low doses', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(1). doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02226.x.

Iskandarsyah, I., Puteri, A. W. and Ernysagita, E. (2017) 'Penetration test of caffeine in ethosome and desmosome gel using an in vitro method', *International Journal of Applied Pharmaceutics*. doi: 10.22159/ijap.2017.v9s1.69_76.

LDH and Bolton, S. (1999) 'Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications', *Journal of the American Statistical Association*, 94(447). doi: 10.2307/2670032.

Mandlik Satish, K., Saugat, A. and Deshpande Ameya, A. (2012) 'Application of simplex lattice design in formulation and development of buoyant matrices of dipyridamole', *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(12). doi: 10.7324/JAPS.2012.21221.

Mura, P. *et al.* (2000) 'Evaluation of transcutol as a clonazepam transdermal permeation enhancer from hydrophilic gel formulations', *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(4). doi: 10.1016/S0928-0987(99)00075-5.

Mutalik, S. and Udupa, N. (2003) 'Effect of some penetration enhancers on the permeation of glibenclamide and glipizide through mouse skin', *Pharmazie*, 58(12).

Osborne, D. W. and Musakhanian, J. (2018) 'Skin Penetration and Permeation Properties of Transcutol®—Neat or Diluted Mixtures', *AAPS PharmSciTech*. doi: 10.1208/s12249-018-1196-8.

Pham, Q. D. *et al.* (2016) 'Chemical penetration enhancers in stratum corneum - Relation between molecular effects and barrier function', *Journal of Controlled Release*, 232. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.04.030.

Priani, S. E., Dewi, W. K. and Gadri, A. (2019) 'Formulasi Sediaan Mikroemulsi Gel Anti Jerawat Mengandung Kombinasi Minyak Jinten Hitam (Nigella sativa L.) dan Minyak Zaitun (Olea europaea L.)', *Kartika : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(2). doi: 10.26874/kjif.v6i2.143.

Qisti, B. W. K., Nurahmanto, D. and Rosyidi, V. A. (2018) 'Optimasi Propilen Glikol dan Etanol sebagai Peningkat Penetrasi Ibuprofen dalam Sediaan Gel dengan Metode Simplex Lattice Design (Propylene Glycol and Ethanol Optimization as Ibuprofen Penetration Enhancer in Gel Dosage using Simplex Lattice Design Metho', *Pustaka Kesehatan*, 6(1). doi: 10.19184/pk.v6i1.6611.

Shah, A. and Seth, A. K. (2019) 'In Silico Identification of Novel Flavonoids Targeting Epidermal Growth Factor Receptor', *Current Drug Discovery Technologies*, 18(1). doi: 10.2174/1570163816666191023102112.

Sukmawati, A. and Suprapto (2010) 'Efek Berbagai Peningkat Penetrasi Terhadap Penetrasi Perkutan Gel Natrium Diklofenak Secara In Vitro', *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, 11.

Wati, D. S., Rohman, A. and Mufrod (2019) 'Optimization of bentonite liquid detergent for cleansing of extreme najs using simplex lattice design', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(1). doi: 10.22159/ijap.2019v11i1.30367.

Windhu Wardhana, Y., Nur Hasanah, A. and Dwiestri, P. O. (2014) 'Studi Permeabilitas In Vitro Sediaan Gel Natrium Diklorofenak dan Dietilamin Diklorofenak', *Ijpst*, 1(2).