

## Pengaruh Penambahan *Enhancer* Isopropil Miristat dan Propilen Glikol terhadap Penetrasi Krim Asiklovir

Estu Mahanani Dhillasari

Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta  
Jl. Kertamukti No. 5, Pisangan, Ciputat, Tangerang Selatan 15419, Indonesia

\*Corresponding author: [estu.maharani@uinjkt.ac.id](mailto:estu.maharani@uinjkt.ac.id)

Received: April 27, 2022; Accepted: September 05, 2022

**Abstract:** Acyclovir, a BCS class III drug, has a high ability to fight the herpes virus but has low permeability and is poorly soluble in water. In order to obtain the expected effect of viral infection on the skin, the penetration of the active ingredients becomes a critical factor for a topical treatment to achieve the desired concentration. This study was to see the effect of adding isopropyl myristate and propylene glycol as enhancers that help diffuse the drug through the stratum corneum. The formulation is made by adding enhancer propylene glycol 8% (F<sub>1</sub>), isopropyl myristate 8% (F<sub>2</sub>), and without enhancers (F<sub>3</sub>). Physical stability of acyclovir cream, including homogeneity, organoleptic, pH, viscosity, type of emulsion and power spread, and in vitro cream penetration test with Franz diffusion cells will be observed. The result of acyclovir cream preparations F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, and F<sub>3</sub> had a homogeneous preparation of white semisolid and odorless with pH between 7,30-7,60, emulsion type o/w, and a viscosity between 35000-47000 cPS. The cumulative amount of acyclovir penetrated at F<sub>3</sub> was 226,008± 8,462 µg/cm<sup>2</sup>, while the cream containing the enhancers F<sub>1</sub> 258,059±1,730 µg/cm<sup>2</sup> and F<sub>2</sub> 268,336±0,740 µg/cm<sup>2</sup>, respectively. The presence of enhancers will increase the penetration ability of acyclovir cream, with more penetration using isopropyl myristate than propylene glycol.

**Keywords:** Acyclovir, enhancer, isopropyl myristate, penetration, propylene glycol

**Abstrak:** Asiklovir, obat BCS kelas III, memiliki kemampuan yang tinggi melawan virus herpes namun memiliki permeabilitas yang rendah dan bersifat sukar larut dalam air. Untuk mendapatkan efek yang diharapkan dari infeksi virus di kulit, penetrasi dari bahan aktif menjadi faktor kritis pengobatan topikal untuk mencapai konsentrasi yang diharapkan. Pada kajian ini dilihat pengaruh penambahan isopropil miristat dan propilen glikol sebagai *enhancer* yang akan membantu obat melintasi stratum korneum. Formulasi dibuat dengan penambahan *enhancer* propilen glikol 8% (F<sub>1</sub>), isopropil miristat 8% (F<sub>2</sub>) dan tanpa *enhancer* (F<sub>3</sub>). Stabilitas fisik krim asiklovir, seperti homogenitas, organoleptis, pH, viskositas, tipe emulsi dan daya sebar, penetrasi krim *in vitro* melalui sel difusi Franz akan diamati. Hasil sediaan krim asiklovir F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, dan F<sub>3</sub> menunjukkan sediaan yang homogen berwarna putih setengah padat dan tidak berbau dengan pH antara 7,30-7,60, tipe emulsi m/a, dan viskositas antara 35000-47000 cPs. Jumlah kumulatif asiklovir yang terpenetrasi pada F<sub>3</sub> adalah 226,008± 8,462 µg/cm<sup>2</sup>, sedangkan krim yang mengandung *enhancer* berturut-turut F<sub>1</sub> 258,059±1,730µg/cm<sup>2</sup> dan F<sub>2</sub> 268,336±0,740 µg/cm<sup>2</sup>. Penambahan *enhancer* mampu meningkatkan daya penetrasi krim asiklovir, dengan jumlah terpenetrasi lebih banyak menggunakan isopropil miristat dibandingkan propilen glikol.

**Kata Kunci:** Asiklovir, *enhancer*, isopropil miristat, penetrasi, propilen glikol

DOI: 10.15408/pbsj.v4i1.25859

### 1. PENDAHULUAN

Asiklovir adalah derivat guanosin dengan kemampuan yang tinggi melawan virus herpes. Karena efikasinya yang tinggi melawan virus herpes simplek dan virus cacar air, asiklovir masih menjadi unggulan untuk pengobatan patologis penyakit ini (Field dan Hodge, 2013). Asiklovir tergolong sebagai obat BCS kelas III yang mempunyai permeabilitas

yang minim (Reddy *et al.*, 2011). Hasil kajian yang terlaksana secara *doubleblind* memaparkan bila memberikan antivirus asiklovir melalui pemberian topikal efektif demi menyingkat waktu lepuhan, serta meminimalkan rasa sakit (Spruance *et al.*, 1997). Untuk mendapatkan efek yang diharapkan dari infeksi virus di kulit, obat antivirus harus mencapai konsentrasi yang diharapkan pada sel basal di

epidermis. Oleh karena itu, penetrasi dari bahan aktif menjadi faktor kritis pengobatan topikal asiklovir (Hasler-Nguyen *et al.*, 2009).

Pemberian obat secara topikal merupakan rute pemberian yang penggunaannya pada permukaan kulit. Krim adalah bentuk sediaan setengah padat obat yang mengandung satu atau lebih obat terlarut atau terdispersi pada bahan dasar (Departemen Kesehatan RI, 2014). Terdapat dua macam krim, seperti krim air dalam minyak (a/m) dan minyak dalam air (m/a) (Lachman *et al.*, 1994). Penggunaan krim lebih disukai karena mudah digunakan, bentuknya menarik, mudah dicuci, dan nyaman bagi pengguna (Ansel *et al.*, 2011).

Untuk memperoleh aksi secara optimal pada kerja obat transdermal bisa diperoleh dari tahap penembusan kulit. Fluks obat yang melintasi membran dipengaruhi oleh jumlah efektif obat yang terlarut dalam pembawa, koefisien difusi maupun partisi obat melintasi *stratum corneum* melalui gangguan terhadap sistem di *stratum corneum*. Agar bisa memaksimalkan fluks obat yang melintasi membran kulit bisa menggunakan senyawa yang bisa meningkatkan penembusan (Williams dan Barry, 2004).

Bahan *enhancer* ialah zat tambahan yang mendukung difusi obat melintasi *stratum corneum*. Meningkatnya penembusan bisa memicu peningkatan difusi bahan aktif yang ada di kulit maupun ke *stratum corneum* yang bermekanisme melarutkan bahan aktif ke kulit ataupun mendenaturasikan protein kulit (Majeed, 2008; Ahmad *et al.*, 2004). Isopropil miristat dan propilen glikol adalah sebagian bahan yang bisa digunakan sebagai *enhancer*.

Propilen glikol sebagai eksipien peningkat penetrasi pada konsentrasi 1-10% penetrasi kimia merupakan

*enhancer* yang baik yang dapat membantu pelepasan obat lebih dari 15% (Nandini *et al.*, 2010). Propilen glikol dalam penggunaannya lebih aman, nontoksik, dan nyaman (Rowe *et al.*, 2009). Penelitian Nisa *et al.*, tahun 2013 menunjukkan penggunaan propilenglikol pada penggunaan konsentrasi 1%, 2%, 4% dan 8% sebagai *enhancer* menjadikan sediaan krim stabil.

Isopropil miristat merupakan *enhancer* yang umum digunakan dalam bentuk topikal. Isopropil miristat merupakan bahan yang melembutkan kulit tanpa kandungan minyak dan mudah terserap. Bahan ini digunakan untuk menyusun basis semipadat maupun pelarut ke bentuk topikal, serta aman untuk pengguna yang berkulit normal maupun pada musim dingin memicu pemakaian demi mengantisipasi kelembaban kulit menghilang (Serra-Baldrich *et al.*, 1998; Lachman *et al.*, 1994). Isopropil miristat sebagai *enhancer* pada konsentrasi 8% terbentuk krim stabil serta efektif mengakibatkan laju pelarutan asam kojat meningkat (Nisa *et al.*, 2013).

Dalam kajian ini formulasi sediaan krim m/a asiklovir yang dilakukan penambahan *enhancer* propilen glikol dan isopropil miristat. Penelitian ini dilakukan untuk memperoleh sediaan krim yang stabil secara fisik. Sediaan krim di evaluasi secara organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, daya sebar, maupun tipe krim. Selanjutnya, pengaruh penambahan *enhancer* terhadap laju difusi *in vitro* menggunakan sel difusi *franz* juga dievaluasi.

## 2. BAHAN DAN METODE

Asiklovir (Kimia Farma, Indonesia), asam stearat (Brataco, Indonesia), setil alkohol (Brataco, Indonesia), gliserin (Brataco, Indonesia), *paraffin liquid* (CV. ABC Kimia, Indonesia), propilen glikol (CV. ABC Kimia, Indonesia), metil paraben (CV. ABC Kimia, Indonesia), isopropil miristat (Brataco,

Indonesia), trietanolamin (CV. ABC Kimia, Indonesia), NaCl (CV. ABC Kimia, Indonesia), aquadest dan tikus jantan dengan berat  $\pm 200$  gram (Institut Pertanian Bogor, Indonesia).

## 2.1 Pembuatan Sediaan Krim Asiklovir

Formulasi dirancang sebagai berikut:

F<sub>1</sub> dengan *enhancer* propilen glikol, F<sub>2</sub> dengan *enhancer* isopropil miristat, dan F<sub>3</sub> tanpa memakai *enhancer*. Fase minyak (asam stearat, setil alkohol, parafin cair, isopropyl miristat) dimasukkan ke dalam cawan penguap lalu dipanaskan pada suhu 70-80°C hingga melebur sempurna, massa ini disebut dengan massa A. Fase air (propilen glikol, TEA, metil paraben, gliserin) dimasukkan ke dalam cawan penguap dengan aquadest lalu dipanaskan pada suhu 70-80°C hingga melebur sempurna, massa ini disebut dengan massa B. Massa A dan massa B dicampurkan pada suhu 70°C sampai terbentuk massa krim yang homogen. Asiklovir dicampurkan ke massa basis krim setelah basis krim dingin. Masukkan dalam wadah, lalu beri label dan keterangan

## 2.2 Uji Mutu Fisik Sediaan Krim

### a. Pemeriksaan Organoleptis

Sediaan diamati warna, bau, dan bentuk (Departemen Kesehatan RI, 2014).

### b. Pemeriksaan Homogenitas

Sediaan dioleskan ke kaca, lalu kaca ditempelkan

dengan kaca objek lain yang sudah terolesi oleh sediaan. Sediaan terlihat ukuran yang sama dan tidak terlihat butiran kasar (Departemen Kesehatan RI, 1994).

### c. Pemeriksaan Tipe Krim

Uji tipe emulsi dilakukan dengan prosedur pengenceran. Krim diencerkan menggunakan aquades dan minyak, apabila krim terdispersi sempurna dalam aquades maka krim dinyatakan tipe minyak dalam air (m/a) (Pudyastuti, Marchaban dan Kuswahyuning, 2015).

### d. Pengukuran pH

Pengamatan dilaksanakan menggunakan pH meter yang awalnya telah dikalibrasi menggunakan larutan dapar standar pH 4 dan pH 7. Selama pengukuran, elektroda tercelup ke sediaan dan nilai pH dicatat. (Departemen Kesehatan RI, 2014).

### e. Pengukuran Viskositas

Viskositas ditetapkan dengan viskometer Brookfield. Spindel no.64 berkecepatan 12 rpm dan suhu 25°C. Angka yang terbaca di viskometer dicatat dan dikalikan dengan faktor yang terdapat di katalog viskometer.

### f. Pengujian Daya Sebar

1 g krim asiklovir diletakkan pada kertas grafik yang terlapis oleh kaca akrilik, tutup menggunakan kaca akrilik lainnya, kemudian diukur diameter dari kelima titik sudut. Beban 19 gram diletakkan di atas lapisan

Tabel 1. Formulasi Sediaan Krim Asiklovir

Bahan	Konsentrasi bahan (%)		
	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>
Asiklovir	5	5	5
Paraffin Cair	15	15	15
Asam Stearat	7	7	7
Setil Alkohol	1	1	1
Metil Paraben	0,1	0,1	0,1
Trietanolamin (TEA)	1	1	1
Gliserin	2	2	2
Propilen Glikol	8	-	-
Isopropil Miristat	-	8	-
Aquadest <i>ad</i>	100	100	100

selama satu menit, lalu dicatat diameter yang tersebar. Selanjutnya, beban mengalami penambahan 39 gram, 59 gram, 79 gram dan maksimal 99 gram yang dicatat penyebaran diameter (Anonim, 2000).

#### g. *Pengujian Cycling Test*

Sediaan krim disimpan di tempat yang berbeda, yaitu suhu 5°C dengan rentang waktu 24 jam, dilanjutkan ke penyimpanan bersuhu 40°C dengan rentang waktu 24 jam. Pengujian dilaksanakan enam siklus dan perubahan fisik pada sediaan awal maupun akhir pengujian, seperti organoleptik, homogenitas, viskositas, daya sebar serta pH diamati.

### 2.3 Pengujian Penetrasi Krim Asiklovir

Pengujian penetrasi prosedur *Franz Cells* menggunakan kulit tikus sebagai membrannya. Medium reseptor yang dipergunakan NaCl 0,9% dan suhu dijaga 37 °C. Pengadukan cairan reseptor menggunakan *magnetic stirrer* berkecepatan 150 rpm. Sampling pengambilan 5 ml dengan rentang waktu berlainan. Jumlah krim asiklovir yang diaplikasikan sebanyak 250 mg. Selanjutnya, hasil sampling dihitung kadar asiklovir menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan krim asiklovir dengan tiga varian formula, yaitu formulasi 1 dan formula 2 dengan propilen glikol dan isopropil miristat sebagai *enhancer* dan formulasi 3 tanpa menggunakan *enhancer*. Pencampuran fasa minyak dan fasa air dilakukan pada suhu 70°C karena globul-globul fasa minyak

dan fasa air berada pada kondisi yang sama sehingga dapat bercampur dengan homogen kedua fasa tersebut. Kemudian pencampuran fasa minyak dimasukan ke dalam fasa air untuk menghasilkan tipe krim minyak/air ketika proses pencampuran.

Perbedaan bahan *enhancer* yang digunakan tidak memberikan perbedaan organoleptis dan homogenitas. Hasil pengamatan menunjukkan pada sediaan krim F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, dan F<sub>3</sub> sama tanpa ada butiran kasar/partikel padat. Uji homogenitas mempunyai tujuan mengamati pendistribusian partikel dari sediaan (Mursyid, 2017). Nilai pH sediaan seluruh krim asiklovir meningkat setelah *cycling test*, namun masih berkisar pada angka 7. Nilai pH yang baik untuk sediaan topikal di rentang pH kulit yakni 4,5 mencapai 6,5 (Tranggono dan Latifah, 2017), tetapi menurut SNI 16-4952-1998 nilai pH 3,5-8 masih memenuhi persyaratan (Anonim, 1998). Hasil pengujian viskositas seluruh krim asiklovir berada pada rentang 35.000-47.000 cPs. Nilai persyaratan sediaan semi solid yang baik berentang 4000 hingga 40.000 cPs (Wasitaatmadja, 1997).

Viskositas menurun setelah uji *cycling test*. Perubahan nilai viskositas dapat dikarenakan beberapa sebab seperti pencampuran, pengadukan, pemilihan emulgator dan proporsi fase terdispersi (Alfred *et al.*, 1993). Tipe krimnya adalah minyak dalam air berdasar pada tujuan awal krim dibuat jenis minyak dalam air dengan uji pengenceran, karena fasa pendisperi (air) lebih besar daripada fasa terdispersinya (minyak).

Tabel 2. Hasil Uji Mutu Fisik Sediaan Krim Asiklovir

F	Organoleptis		pH		Viskositas (cPs)	
	Sebelum <i>cycling test</i>	Setelah <i>cycling test</i>	Sebelum <i>cycling test</i>	Setelah <i>cycling test</i>	Sebelum <i>cycling test</i>	Setelah <i>cycling test</i>
1	Putih, setengah padat, tidak berbau	Putih, setengah padat, tidak berbau	7,31±0,04	7,63 ±0,09	35166,7 ±864,6	39250 ±612,4
2	Putih, setengah padat, tidak berbau	Putih, setengah padat, tidak berbau	7,30 ±0,07	7,60 ±0,02	43666,7 ±2094,9	39750 ±612,4
3	Putih, setengah padat, tidak berbau	Putih, setengah padat, tidak berbau	7,59 ±0,02	7,70 ±0,03	47916,7 ±1532,1	41250 ±735,9

Daya penyebaran yang baik pada sediaan semisolid berdiameter yang berkisar 5 – 7 cm atau luas daya sebar rentang 19,62 hingga 38,46 cm<sup>2</sup> (Garg *et al.*, 2002). Meskipun terdapat beberapa data yang tidak memasuki rentang. Beberapa angka yang tidak masuk kedalam kisaran angka yang dapat dikarenakan faktor krim yang terlalu padat dengan nilai viskositas yang tinggi (Tabel 2) sehingga sulit tersebar secara luas.

Hasil pengujian penetrasi menunjukkan jumlah kumulatif asiklovir selama 135 menit pada F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, maupun F<sub>3</sub> secara berurutan adalah 258,059±1,730

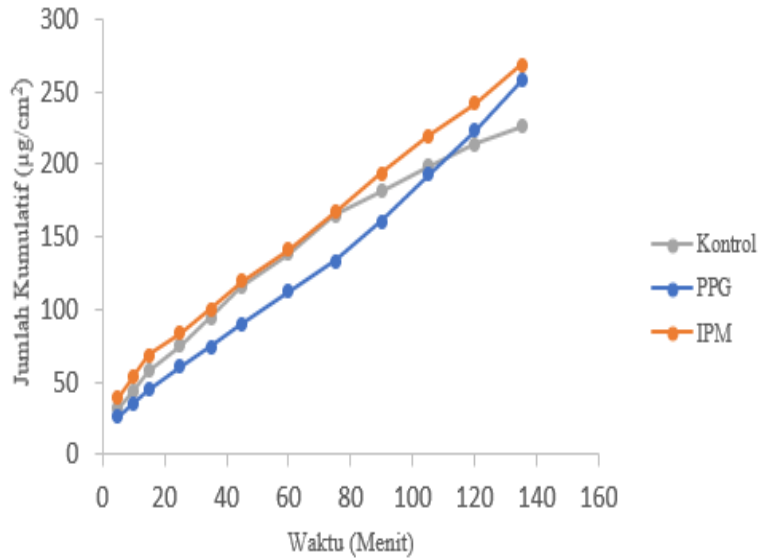
µg/cm<sup>2</sup>, 268,336±0,740 µg/cm<sup>2</sup>, dan 226,008± 8,462 µg/cm<sup>2</sup>. Jumlah kumulatif tertinggi dimiliki oleh F<sub>2</sub> yaitu 268,336±0,740 µg/cm<sup>2</sup>. Hal ini memiliki kaitan yang erat bernilai viskositas dan daya sebar. Viskositas yang rendah dapat menurunkan hambatan sediaan krim untuk menyebar, sehingga transfer zat aktif pada daerah target tidak terganggu (Garg *et al.*, 2002). Pada F<sub>2</sub>, transfer zat aktif asiklovir tidak terganggu sehingga pada formula tersebut memiliki nilai viskositas terendah, serta kemampuan daya sebar dan jumlah kumulatif menjadi yang tertinggi dibandingkan formula lainnya.

Tabel 3. Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan

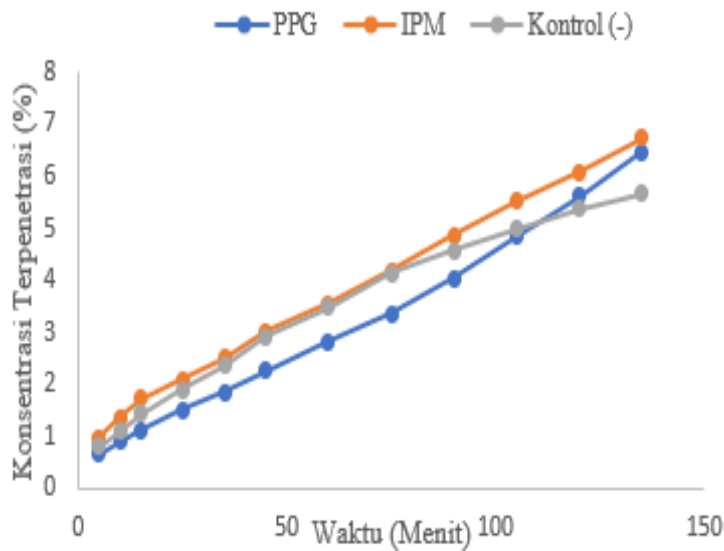
Beban (g)	Luas (cm <sup>2</sup> )					
	F1		F2		F3	
	Sebelum <i>cycling test</i>	Setelah <i>cycling test</i>	Sebelum <i>cycling test</i>	Setelah <i>cycling test</i>	Sebelum <i>cycling test</i>	Setelah <i>cycling test</i>
19	13,81 ±0,09	13,94 ±0,39	13,51 ±0,12	13,81 ±0,09	10,11 ±0,22	10,63 ±0,18
39	14,74 ±0,20	14,84 ±0,41	15,85 ±0,17	16,86±0,15	14,43±0,19	14,61±0,25
59	19,42 ±0,22	19,31 ±0,33	21,23 ±0,11	21,45 ±0,18	17,35 ±0,24	17,15 ±0,21
79	22,39 ±0,36	22,50 ±0,09	24,80 ±0,36	25,09 ±0,42	17,99 ±0,46	18,14 ±0,16
99	25,75 ±0,39	26,57 ±0,31	28,85 ±0,13	29,67 ±0,19	21,28 ±0,23	22,16 ±0,25

Hasil uji penetrasi menunjukkan nilai persentase jumlah kumulatif per luas area dari membran biologis tikus paling tinggi ada di menit ke-135 pada formula sediaan F<sub>2</sub> 6,809 ±0,019 %, diikuti oleh F<sub>1</sub> 6,575±0,043 %, dan yang terendah F<sub>3</sub> sebesar 5,677

±0,213%.  
 Pemakaian propilen glikol sebagai prosedur untuk meningkatkan penetrasi tergolong ke kelas poliol bermekanisme transpor paraseluler dan



Gambar 1. Grafik Jumlah Kumulatif Krim Asiklovir



Gambar 2. Grafik % Kumulatif Krim Asiklovir

bermekanisme aksi dengan mengganggu bentuk lipid intraseluler, maka obat mudah melintasi stratum korneum. Makin besarnya konsentrasi propilen glikol yang dipergunakan bisa mengakibatkan makin besar mekanisme aksi yang diperoleh. Propilen glikol bisa dipergunakan untuk meningkatkan penetrasi di konsentrasi 1 hingga 10% (Swarbrick dan Boylan, 1995). Kerja isopropil miristat sebagai penembus perkuatan dengan melakukan gangguan terhadap susunan lipid bilayer agar memberi peluang bagi penembusan obat melalui stratum korneum.

#### 4. KESIMPULAN

Sediaan krim asiklovir dengan penambahan *enhancer* propilen glikol dan isopropil miristat dapat menjadi sediaan krim yang stabil secara fisik. Dimana dengan penggunaan *enhancer* dapat meningkatkan penetrasi krim asiklovir, dengan jumlah terpenetrasi lebih banyak menggunakan isopropil miristat 8% sebesar  $268,336 \pm 0,740 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  dibandingkan propilen glikol 8% sebesar  $258,059 \pm 1,730 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

#### 5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada UIN Syarif Hidayatullah Jakarta yang telah memberikan dana hibah penelitian 2020 yang membiayai penelitian ini. Terima kasih pula kepada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatullah Jakarta yang telah menyediakan saran dan prasarana untuk menyelenggarakan penelitian ini.

#### 6. DAFTAR PUSTAKA

Ahmad, V.U., Ullah, F., Hussain J., Faroog, U., Zubair, M., Khan, M.T., Choudhary, M.I. (2004) 'Tyrosinase inhibitors from *Rhododendron collettianum* and their structure activity relationship (SAR) studies', *Chem Pharm Bull.*, 52(12), pp.1458–1461. doi: [10.1248/cpb.52.1458](https://doi.org/10.1248/cpb.52.1458)

Alfred, M., James, S., Arthur, C. (1993) 'Farmasi Fisik Dasar-dasar Kimia Fisik dalam Ilmu

*Farmasetik Jilid III*', Jakarta : Universitas Indonesia Press

Anonim (1998) '*Krim*', Jakarta : Standar Nasional Indonesia

Anonim (2000) 'Standar Nasional Indonesia Syarat Mutu SNI 01-3391-2000', Jakarta : Dewan Standar Nasional Indonesia

Ansel, H., Allen, I., Popovich, N. (2011) '*Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th Edition*', Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins

Departemen Kesehatan RI. (2014) '*Farmakope Edisi V*', Jakarta: Departemen Kesehatan RI

Field, H.J., dan Hodge, R. A. V. (2013) 'Recent Development in Antitherpesvirus drugs', *Br. Med. Bull.*, v.106, pp. 213-49. doi: [10.1093/bmb/ldt011](https://doi.org/10.1093/bmb/ldt011).

Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S. dan Sigla, A. K. (2002) 'Spreading of Semisolid Formulation: An Update', *Pharmaceutical Tecnology*

Hasler-Nguyen, N., Shelton, D., Ponard, G., Bader, M., Schaffrik, M., Mallefet, P. (2009) 'Evaluation of the *in vitro* skin permeation of antiviral drugs from penciclovir 1% cream and acyclovir 5% cream used to treat herpes simplex virus infection', *BMC Dermatol.*, 9(1), pp.1-10. doi: [10.1186/1471-5945-9-3](https://doi.org/10.1186/1471-5945-9-3).

Lachman, L., Lieberman, H, A, dan Kanig, J. (1994) '*Teori dan Praktek Farmasi Industri Edisi III*', Jakarta : Universitas Indonesia Press

Majeed, M. (2008) '*Anatomi Fisiologi Kulit*', Jakarta: Sabinsa Corporation

Mursyid, A. M. (2017) 'Evaluasi Stabilitas Fisik Dan Profil Difusi Sediaan Gel (Minyak Zaitun)', *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 4(1), pp. 205–211. doi: [10.33096/jffi.v4i1.229](https://doi.org/10.33096/jffi.v4i1.229)

Nandini, D., Chauhan, N.S., Chandra, A., Pathak, K.. (2010) 'Effect of Permeation Enhancers on the Release and Permeation Kinetics of Oxytetracycline Hydrochloride Organogel Formulations', *Journal of Young Pharmacists*, 1(4), pp. 285. doi: 10.4103/0975-1483.59314

Nisa, M., R. Radhia., Gani, S.A., Fatima, Fatima, F., Aisyah, Nursamsiar (2013) 'Uji Efektifitas Beberapa Senyawa sebagai peningkat penetrasi terhadap Laju Difusi Krim Asam Kojat Tipe Minyak dalam Air Secara In Vitro', *Pharmacy.*, 10(1). doi:10.30595/pji.v10i1.7773

Pudyastuti B., Marchaban, dan Kuswahyuning R. (2015) 'Pengaruh Konsentrasi Xanthan Gum Terhadap Stabilitas Fisik Krim Virgin Coconut Oil (VCO)', *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, 12(1), pp. 6-14

Reddy, Kumar dan Karunakar (2011) 'Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach', *Dissolution Technologies*, 31-37. doi: [10.14227/DT180111P31](https://doi.org/10.14227/DT180111P31)

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M.E. (2009) '*Handbook Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*', London: Pharmaceutical Press

Serra-Baldrich, E., Tribo, M.J., Camarasa, J.G. (1998) 'Allergic contact dermatitis from kojic acid', *Contact Dermatitis*, 39(2), pp. 86-87. doi: [10.1111/j.1600-0536.1998.tb05843.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1998.tb05843.x)

Spruance SL, Rea TL, Thoming C, Tucker R, Saltzman R, Boon R. (1997) 'Penciclovir Cream for the Treatment of Herpes Simplex Labialis. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Topical Penciclovir Collaborative Study Group', *JAMA*, 277(17), pp. 1374-1379

Swarbrick, J. dan Boylan, J. (1995) '*Percutaneous Absorption, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Volume 11*', New York: Marcel Dekker Inc.

Tranggono, R. I., dan Latifah, F. (2007) '*Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*', Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama

Wasitaatmadja, M.S. (1997) '*Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*', Jakarta : Universitas Indonesia Press

Williams, A.C. dan Barry, B.W. (2004) 'Penetration Enhancers', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(5), pp. 603-618. doi: [10.1016/j.addr.2003.10.025](https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.025)