

**PENGEMBANGAN SEDIAAN EMULGEL MENGANDUNG MINYAK
BIJI ANGGUR (*Vitis vinifera* L.) DAN UJI AKTIVITAS ANTILUKA
TERHADAP TIKUS WISTAR JANTAN (*Rattus norvegicus*)**

Sani Ega Priani*, Indah Ayu Lestari, Fetri Lestari
Prodi Farmasi UNISBA, Bandung

*Email: egapriani@gmail.com

Artikel diterima: 9 November 2018; Disetujui: 18 Maret 2019

ABSTRAK

Minyak biji anggur berpotensi untuk dikembangkan sebagai antiluka karena mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, polifenol, saponin dan asam linoleat. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan sediaan emulgel mengandung minyak biji anggur yang memiliki karakteristik fisik yang baik serta menguji aktivitas anti luka dari sediaan yang dihasilkan. Penelitian dimulai dengan karakterisasi minyak dan penentuan HLB butuh minyak biji anggur. Sediaan emulgel dibuat menggunakan surfaktan kombinasi Tween 80 dan Span 80, *gelling agent* Carbomer, dengan tiga variasi konsentrasi minyak (10%, 20% dan 30%). Selanjutnya dilakukan evaluasi fisik sediaan meliputi uji organoleptis, pH, viskositas, rheologi, daya sebar, sterilitas, dan stabilitas. Uji aktivitas anti luka dilakukan terhadap tikus jantan galur Wistar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa HLB butuh dari minyak biji anggur adalah 9 dan sediaan emulgel yang dihasilkan memenuhi persyaratan fisik, sterilitas, dan stabilitas sediaan. Hasil uji aktivitas menunjukkan bahwa sediaan emulgel mengandung minyak biji anggur 20% dan 30% dapat memberikan efek penyembuhan luka berdasarkan parameter panjang luka yang berbeda bermakna secara statistika dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,05$) dengan aktivitas yang tidak berbeda bermakna dengan pembanding ($P > 0,05$).

Kata kunci: Emulgel, Minyak Biji Anggur, Anti Luka, HLB butuh

ABSTRACT

Grape seed oil has wound healing activity since contains compounds such as flavonoids, polyphenols, saponins and linoleic acid. The purpose of this study is formulate emulgel containing grape seed oil with good physical characteristic and observed the wound healing activities of the oil and formulated emulgel. The research was begin with grape seed oil characterization and required HLB determination. The emulgel was made using combination Tween 80 and Span 80 as emulgator and carbomer as gelling agent with variation of oil concentration (10%, 20% and 30%). The formulation then subjected to physical evaluations including organoleptic, pH, spreadability, viscosity and rheology, sterility, and stability tests. Wound healing activity test of selected formula was done on seven groups of male Wistar rats. The emulgel containing grape seed oil with HLB value 8, has good physical, sterility, and stability characteristics. In vivo activity test showed that

emulgel containing 20% and 30% grape seed oil have wound healing activity that statistically different compared with control ($P < 0.05$) and the activity was not statistically different with marketed product ($P > 0.05$).

Keywords: *Emulgel, Black seed oil, wound healing, required HLB*

PENDAHULUAN

Minyak biji anggur berasal dari jenis *Vitis vinifera* yang dapat berfungsi sebagai antioksidan, memperbaiki kerusakan kulit dan menjaga tingkat kelembapan. Minyak biji anggur mengandung senyawa aktif seperti vitamin E dan F, mineral (seng, potasium, tembaga, kalsium, fosfor, magnesium, besi, dan selenium), protein, lipid, karbohidrat, polifenol, saponin, dan flavonoid. Minyak biji anggur kaya akan asam lemak tak jenuh, terutama asam linoleat, asam oleat, asam palmitat, dan asam stearat (Bayati, 2015).

Minyak biji anggur berpotensi sebagai antiluka karena mengandung beberapa senyawa yang diketahui dapat berfungsi dalam proses penyembuhan luka. Senyawa tersebut seperti flavonoid, saponin, polifenol, dan asam linoleat. Dalam minyak biji anggur terdapat senyawa asam linoleat yang dapat mempercepat penyembuhan luka dengan mengaktifkan pelepasan sitokin

inflamasi dari sel jaringan sekitarnya, terutama monosit dan makrofag serta pengaktifan sel endotel dan fibroblast, sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka (Bayati, 2015). Flavonoid mempunyai mekanisme sebagai anti-inflamasi dan anti-alergi (Lodhi, 2013). Saponin berfungsi sebagai antibakteri dan jika diberikan pada kulit yang luka dapat menghambat pendarahan dan inflamasi. Sedangkan polifenol bersifat sebagai antimikroba dan antivirus (Yan, 2013).

Untuk kenyamanan dan kemudahan penggunaan maka minyak biji anggur perlu dikembangkan menjadi suatu bentuk sediaan farmasi yang sesuai untuk pengobatan luka yaitu emulgel. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuat sediaan antiluka dalam bentuk emulgel. Dijelaskan bahwa formulasi sediaan emulgel untuk antiluka dapat memberikan kenyamanan serta dapat memberikan daya sebar dan daya lekat yang lebih

tinggi sehingga dapat meningkatkan aktivitas zat aktif terhadap percepatan penyembuhan luka (Haneefa, 2014).

Emulgel adalah emulsi yang dibuat menjadi sediaan gel dengan mencampurkan bahan pembentuk gel atau *gelling agent* (Mohamed, 2004). Emulgel dapat digunakan untuk senyawa yang bersifat hidrofob seperti minyak biji anggur karena terdapat dua fasa yang dapat memfasilitasi pencampuran zat-zat yang bersifat hidrofil ataupun hidrofob (Panwar, 2011). Kelebihan dari sediaan yaitu konsistensi yang baik, waktu kontak obat yang lebih lama, mudah penyebarannya, mudah penyerapannya, dan stabilitas sistem emulsi meningkat (Haneefa, 2014). Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan sediaan emulgel mengandung minyak biji anggur pada beberapa konsentrasi dan melihat aktivitasnya sebagai anti luka secara *in vivo* pada tikus Wistar jantan.

METODE PENELITIAN

Pengumpulan dan Karakterisasi Bahan

Minyak biji anggur diperoleh dari PT. *Cortico Mulia Sejahtera*

yang sudah disertai dengan sertifikat analisisnya. Terhadap minyak yang diperoleh dilakukan karakterisasi meliputi uji organoleptis, penetapan bobot jenis, penetapan bilangan asam, bilangan peroksida, dan indeks bias.

Penentuan HLB Butuh Minyak Biji Anggur

Tahap pertama dilakukan penentuan HLB butuh minyak biji anggur. Dibuat beberapa formula emulgel dengan variasi nilai HLB 8 sampai dengan HLB 15. Digunakan surfaktan kombinasi Tween 80 dan Span 80 pada konsentrasi 10%. Terhadap seluruh sediaan dilakukan pengamatan organoleptis dan uji stabilitas fisik menggunakan sentrifugasi (Rai, 2013)

Formulasi Sediaan Emulgel Mengandung Minyak Biji Anggur

Sediaan emulgel dibuat secara steril dengan metode sterilisasi awal (metode aseptis). Sediaan dibuat pada nilai HLB butuh minyak biji anggur sesuai hasil tahapan penelitian sebelumnya. Di awal dilakukan pengembangan gel karbopol pada konsentrasi 2% dalam aquadest dan diaduk hingga homogen. Kemudian ditambahkan TEA sedikit demi

sedikit ke dalamnya hingga mengembang dan homogen serta memiliki nilai pH >6. Sediaan krim dibuat dengan cara memanaskan masing-masing fase minyak (Minyak Biji Anggur dan Span 80) pada konsentrasi minyak 10, 20, dan 30% dan fase air (Tween 80 dan aquadest) di atas penangas air sampai kisaran suhu 70-80°C, selanjutnya dicampur dan diaduk menggunakan alat pengaduk *ultraturrax* sampai homogen. Campuran lalu ditambahkan metil paraben, dan propil paraben yang telah dilarutkan dalam propilenglikol, kemudian diaduk kembali menggunakan alat pengaduk stirer dengan kecepatan 500 rpm selama 5 menit sampai homogen. Selanjutnya ditambahkan *gelling agent* berupa gel karbomer yang telah dikembangkan sebelumnya dan diaduk hingga homogen. (Priani, 2014; Kusuma, 2015).

Evaluasi Sediaan Emulgel Minyak Biji Anggur

Penampilan fisik

Pengamatan secara visual terhadap warna, homogenitas dan konsistensi dari sediaan emulgel. (Kusuma, 2015)

Uji pH

Pengukuran pH sediaan menggunakan pH meter (Mettler Toledo, SevenCompact™ S220) yang telah dikalibrasi dengan dapar standar pH 4 dan pH 7. (Kusuma, 2015)

Penentuan viskositas dan reologi

Penentuan viskositas sediaan emulgel dilakukan dengan menggunakan viskometer Brookfield RV (DV-I Prime) dengan spindle 64. Selanjutnya ditentukan sifat alir nya dengan mengukur viskositas pada berbagai rpm (naik-turun), yaitu dari 10; 20; 50; dan 100 rpm, kemudian sebaliknya dari 100; 50; 20; dan 10 rpm. (Priani, 2014; Berdey, 2016).

Uji daya sebar

Sejumlah 0,5 g emulgel diletakkan diatas kaca bulat, kaca lainnya diletakkan diatasnya dan dibiarkan selama 5 menit. Diameter sebar diukur. Kemudian, ditambahkan 50 g beban tambahan dan didiamkan selama 1 menit lalu diukur diameternya. (Aisyah, 2017)

Uji sentrifugasi

Terhadap sediaan emulgel dilakukan uji sentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 5 jam setiap interval waktu 1 jam diamati ada tidaknya

pemisahan pada sediaan.
(Sulistyaningsih, 2017)

Uji freeze thaw

Pengujian dilakukan selama 5 siklus dimana satu siklus terdiri dari 48 jam disimpan pada suhu 4°C dan 48 jam pada suhu 40°C. Disetiap akhir siklus dilakukan pengamatan terhadap stabilitas sediaan emulgel (Priani, 2014).

Uji sterilitas

Uji sterilitas dilakukan sesuai dengan prosedur baku yang ada difarmakope menggunakan metode inokulasi langsung pada media *thioglycolate* cair. Diamati pertumbuhan mikroba pada media secara visual sekurangnya–kurangnya pada hari ke-3, atau 4, atau 5, pada hari ke-7, atau 8, dan hari terakhir pada masa uji (14 hari). (Depkes RI, 1995)

Uji Aktivitas Antiluka Sediaan Emulgel

Pengujian antiluka telah mendapatkan persetujuan etik dari komite etik UNPAD Bandung No. 378/UN6.KEP/EC/2018. Hewan uji adalah tikus galur Wistar jantan umur tikus 2-2,5 bulan, berat tikus 150-200gram. Tikus dianastesi dengan 65 mg/kg. Rambut disekitar punggung

tikus dicukur kemudian dibersihkan dengan kapas yang dibasahi alkohol 70%. Dibuat luka sayatan pada masing masing tikus dengan panjang $\pm 1,5$ cm sampai bagian subkutis (dermis serta jaringan ikat) pada daerah punggung. Kemudian bagian yang luka dibersihkan dengan cairan NaCl 0,9%. Pengobatan dan pengamatan dilakukan 2x sehari (pagi dan sore). Dilakukan pengamatan terhadap panjang luka dan selanjutnya dilakukan perhitungan persentase penyembuhan luka sayat. Pengujian dilakukan terhadap 7 kelompok yakni kontrol negatif, basis, sediaan F2A, F2B, dan F2C, minyak biji anggur murni, dan pembanding (Placenta extract 10% Neomycin sulfate 0,5%). (Mohanty, 2016; Febram, 2010, Saputri, 2017)

Analisis Statistik

Terhadap data panjang luka dilakukan analisis statistik dengan motode kruskal wallis dan uji lanjut mann whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Untuk mengetahui karakteristik fisik dari minyak biji anggur yang akan digunakan sebagai bahan aktif

pada penelitian ini maka dilakukan beberapa analisis sifat minyak. Hasil menunjukkan kalau minyak biji anggur yang digunakan memenuhi spesifikasi. Hasil uji terdapat pada tabel 1.

Pada pembuatan sistem emulsi dengan emulgator surfaktan maka perlu dilakukan penyesuaian antara nilai HLB butuh minyak dengan HLB surfaktan. Semakin dekat nilai antara HLB butuh minyak dengan HLB surfaktan yang digunakan maka akan dihasilkan emulsi yang semakin stabil (Schmidts, 2012). Untuk membuat

system emulsi m/a umumnya digunakan surfaktan dengan nilai HLB 8-15 (Hait, 2001). Untuk mengetahui nilai HLB surfaktan yang paling sesuai maka dilakukan uji sentrifugasi untuk menilai stabilitas emulsinya. Uji sentrifugasi bisa dengan cepat menilai ketidakstabilan suatu emulsi. Berdasarkan hasil pengujian diketahui bahwa nilai HLB yang sesuai untuk minyak biji anggur adalah HLB 9, karena memiliki stabilitas paling baik berdasarkan hasil uji sentrifugasi. (Tabel 2)

Tabel 1. Hasil Karakterisasi Minyak Biji Anggur

Parameter Mutu	Hasil	Spesifikasi*
Organoleptis	Cairan kuning kehijauan dengan bau lemah	Cairan jernih, kuning kehijauan, hampir tidak berbau
Bobot Jenis (g/mL)	0,924	0,910-0,930
Indeks Bias	1,474	1,4720-1,4770
Bilangan Asam (mg KOH/g)	1,112	<10
Bilangan Peroksida (Meq O ₂ /Kg)	10	<15

*Menurut *NHR organic oil, Spanyol*

Tabel 2. Hasil Penentuan HLB Butuh Minyak Biji Anggur

Formula	Nilai HLB	Jam ke-				
		1	2	3	4	5
F1	8	-	-	-	-	+
F2	9	-	-	-	-	-
F3	10	-	-	-	-	+
F4	11	-	-	-	+	+
F5	12	-	-	+	+	+
F6	13	-	-	+	+	+
F7	14	-	-	+	+	+
F8	15	-	+	+	+	+

Selanjutnya dibuat sediaan minyak biji anggur pada konsentrasi

10,20,30% pada nilai HLB surfaktan 9 (Tabel 3). Kelebihan sediaan

emulgel untuk sediaan antiluka adalah karena dapat memberikan kenyamanan serta dapat memberikan daya sebar dan daya lekat yang lebih tinggi (Haneefa, 2014). Pada penelitian sebelumnya yang membandingkan penggunaan karbomer dan HPMC sebagai *gelling*

agent, menunjukkan bahwa penggunaan basis gel karbomer lebih disukai dibandingkan basis gel HPMC menurut uji hedonik (Priani, 2014). Terhadap sediaan selanjutnya dilakukan evaluasi untuk mengetahui karakteristiknya (Tabel 4).

Tabel 3. Formulasi Akhir Emulgel Minyak Biji Anggur

Bahan (%)	F2A	F2B	F2C
Minyak Biji Anggur	10	20	30
Tween 80	4,29	4,29	4,29
Span 80	5,71	5,71	5,71
Metil Paraben	0,18	0,18	0,18
Propil Paraben	0,02	0,02	0,02
Gel Karbopol 2%	20	20	20
Aquadest ad	100	100	100

Berdasarkan hasil evaluasi tersebut dapat disimpulkan bila sediaan memiliki karakteristik fisik yang baik. Nilai pH sediaan sesuai dengan nilai pH sediaan topikal yakni 5,0-6,8 (Ansari, 2009). Nilai viskositas sesuai dengan viskositas untuk sediaan topikal yakni 2000-50000 menurut Dewan Standarisasi Nasional (SNI 16-4399-1996). Nilai daya sebar sesuai untuk sediaan topikal yakni >3 cm (Garg, 2011). Sediaan juga memenuhi pesyaratan sterilitas dan memiliki stabilitas fisik yang baik berdasarkan pada uji *freeze thaw* dan sentrifugasi. Sediaan

memiliki sifat alir pseudoplastis. Pseudoplastis merupakan jenis sifat alir yang mampu mengalami penurunan viskositas seiring dengan semakin besarnya gaya yang dialami. Penggunaan sediaan dengan sifat alir ini pada pemakaian topikal dapat menjamin stabilitas ketika penyimpanan dan mempermudah penyebaran ketika diaplikasikan. (Shahin, 2011)

Selanjutnya dilakukan uji aktivitas antiluka terhadap sediaan emulgel (F2A, F2B, dan F2C), basis sediaan, minyak biji anggur murni (MBA) 100%, dan pembanding.

Evaluasi dilakukan dengan melakukan pengamatan terhadap panjang luka terhadap semua kelompok dari hari ke hari, kemudian data dikonversi menjadi % penyembuhan luka (gambar 1). Hasil pengujian terlihat bahwa kelompok pembanding memiliki % penyembuhan yang paling tinggi dan pada sediaan emulgel semakin tinggi konsentrasi minyak semakin baik persentase penyembuhan lukanya.

Analisis statistik dilakukan dengan uji kruskal wallis dan uji lanjut Mann Whitney untuk melihat signifikansi perbedaan panjang luka

antar masing masing kelompok (Tabel 5). Dari hasil uji statistik, dapat disimpulkan bahwa sediaan emulgel mengandung MBA 20% (F2A) dan 30% (F2B) memiliki aktivitas antiluka karena nilai panjang lukanya berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol (p-value $<0,05$), sehingga konsentrasi minimal MBA yang memberikan efek antiluka adalah 20%.. Analisis statistik juga menunjukkan bahwa, sediaan F2A dan F2B memiliki aktivitas antiluka yang tidak berbeda secara signifikan (p-value $>0,05$).

Tabel 4. Hasil Evaluasi Sediaan Emulgel

Parameter Uji	F2A	F2B	F2C
Organoleptis	Putih, kental, tidak berbau	Putih, kental, tidak berbau	Putih, kental, tidak berbau
pH	$6,62 \pm 0,24$	$6,35 \pm 0,17$	$6,44 \pm 0,08$
Viskositas (cps)	6575 ± 145	6549 ± 161	6859 ± 161
Sifat Alir	Pseudoplastis	Pseudoplastis	Pseudoplastis
Daya Sebar (cm)	$4,61 \pm 0,16$	$4,33 \pm 0,19$	$4,50 \pm 0,20$
Uji Sterilitas	Steril	Steril	Steril
Uji Freeze Thaw	Stabil	Stabil	Stabil
Uji Sentrifuga	Stabil	Stabil	Stabil

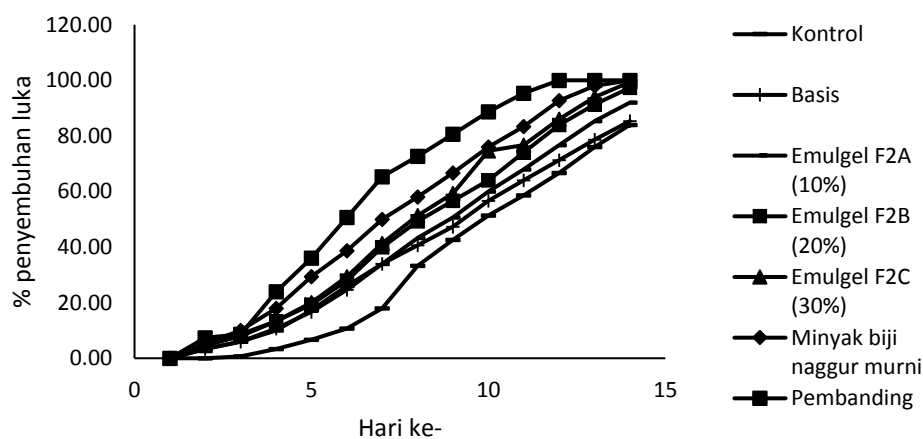
Aktivitas antiluka yang diberikan oleh sediaan F2A dan F2B tidak berbeda bermakna dengan pembanding secara statistik, meskipun bila dilihat dari data pembanding memiliki tingkat penyembuhan luka yang lebih baik

dibandingkan emulgel minyak biji anggur. Munculnya aktivitas antiluka dari sediaan emulgel mengandung minyak biji anggur disebabkan kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, saponin, polifenol, dan asam linoleat.

Tabel 5. Hasil Uji Statistik Data Panjang Luka

Kelompok	Kelompok	Nilai Signa
Kontrol	Basis	0.306
	F2A	0.141
	F2B	0.043*
	F2C	0.024*
	MBA	0.004*
	Pembanding	0.000*
Basis	F2A	0.178
	F2B	0.048*
	F2C	0.043*
	MBA	0.039*
	Pembanding	0.001*
F2A	F2A	0.049
	F2B	0.029*
	MBA	0.006*
	Pembanding	0.001*
F2B	F2C	0.813
	MBA	0.355
	Pembanding	0.43
F2C	MBA	0.502
	Pembanding	0.704

Keterangan: *= Berbeda bermakna secara statistic



Gambar 1. Persen Penyembuhan Luka

KESIMPULAN

Sediaan emulgel dengan konsentrasi MBA 10%, 20%, dan

30%, dengan formula optimal diperoleh pada nilai HLB surfaktan 9. Sediaan emulgel telah memenuhi

persyaratan farmasetika dan stabil berdasarkan uji *freeze thaw* dan uji sentrifugasi. Sediaan emulgel minyak biji anggur dengan konsentrasi 20% dan 30% memiliki aktivitas antiluka berdasarkan parameter panjang luka yang berbeda bermakna secara statistik dibandingkan dengan kontrol ($P < 0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

- Aisyah, A.N., Zulham, Nurul, A. Y., 2017, Formulation of Emulgel Ethanol Extract of Mullberry (*Morus alba* L.) with Various Concentration of Span 80 and Tween 80, *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 2(2), 77-80.
- Ansari, S. A., 2009, *Handbook of Cosmetics Science and Technology*. New York: Infoma Healthcare, 222.
- Bayati, A.J., Duha F.E., 2015, Histopathological Study and Surgery the Effect of Grape Seed Oil on Wound Healing in Rabbits, *International Journal of Science and Research*. 4(6), 959-965.
- Berdey, I.I., Voyt, O.I., 2016, Rheological properties of emulgel formulations based on different gelling agent, *The Pharma Innovation Journal*, 5(4): 76-79.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2015). *Farmakope Indonesia*, Edisi V, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, 859.
- Febram, B., Ietje, W. Bambang, P., 2010, Aktivitas Sediaan Salep Ekstrak Batang Pohon Pisang Ambon Dalam Proses Penyembuhan Luka Pada Mencit, *Majalah Obat Tradisional*, 15(3), 121 – 137.
- Garg, A., Anggarwal, D., Garg, S., Sigla, A. K., 2002, Spreading of Semisolid Formulation, an update, *Pharmaceutical Technology*, 9, 84-104.
- Hait, S., Moulik, S., 2001, Determination of Critical Micelle Concentration (CMC) of Nonionic Surfactants by Donor-Acceptor Interaction with Iodine and Correlation of CMC with Hydrophile-Lipophile Balance and Other Parameters of the Surfactants. *Journal of Surfactants and Detergents*, 4, 303-309.
- Haneefa, M, Abid, Shahima, H., Guru, P. M., Chandini, N., 2014, Formulation and Evaluation of Herbal Emulgel of *Pothos scandens* Linn for Burn Wound Healing Activity, *J. Pharm. Sci. & Res*. Vol. 6(2), 63-67.
- Kusuma, R., A. Samba, Siva R., 2014, Formulation, Development, and Evaluation of Indomethacin Emulgel Using Pregelatinized Starch from *Ipomoea batata* Tubers, *Asian Journal of Pharmaceutic*, 9 (4), 43-48.
- Lodhi, S., Abhay, K.I., 2013, Wound healing effect of flavonoid rich fraction and luteolin isolated

- from *Martynia annua* Linn. on streptozotocin induced diabetic rats, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2013, 253-259.
- Mohammad, M., 2004, 'Optimization of Chlorphenesin Emulgel Formulation', *The AAPS Journal*, 6 (3), 81-87.
- Mohanty, A., Pal, A., Sahu, P.K., 2016, Wound healing activity of *Barringtonia acutangula* fruit extract, *Asian J Pharm Clin Res*, 9(2), 236-238
- Panwar, A.S., N. Upadhyay, M. Bairagi, S. Gujar, G. N. Darwhekar, D. K. Jain, 2011, Emulgel: A Review, *Asian Journal of Pharmacy and Life Science*, 1(3), 333-340.
- Priani, S.E., Haniva H., Fitrianti D., 2014, Development of sunscreen emulgel containing *cinnamomum burmannii* stem bark extract, *International Journal of Science and Research*, 3(12), 2338-2339.
- Priani, S.E., Haniva H., Fitrianti D., 2014, Formulasi Sediaan Emulgel Antioksidan Mengandung Ekstrak Etanol Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum Burmanni* Nees Ex. BL.), *Prosiding SNaPP: Sains, Teknologi*, 4(1), 103-110.
- Rai, N., I.P. Pandey, 2013, Study of some physiochemical factors determining emulsion stability with mixed Emulsifiers, *J. Ind. Res. & Technology*, 3(1), 12-16.
- Saputri, R., Aristha, N.P., 2017, Potensi Ekstrak Etanol Herba Lampasau Sebagai Penyembuh Luka Sayat Pada Tikus, *Jurnal Borneo Journal of Pharmascientech*, 1(1), 57-65.
- Schmidts, T., P. Schlupp, A. Gross, D. Doble, F. Runkel, 2012, Required HLB Determination of Some Pharmaceutical Oils in Submicron Emulsions, *Journal of Dispersion Science and Technology*, 33(6), 816-820.
- Shahin, M., Seham. A. H., Mohammed, H., Nahed. M., 2011, Novel Jojoba Oil-Based Emulsion Gel Formulations for Clotrimazole Delivery, *AAPS PharmSciTech.*, 12(1), 239-247.
- Sulistyaningsih, Dolih G., Rd. M. Bambang, Resmi M., 2017, Ketoconazole Emulgel Formula Activity Test against *Microsporum gypseum* and *Candida albicans*, *J. Pharm. Sci. & Res.* Vol. 9(12), 2458-2462.
- Yan, H., Peng, K.J., Wang, Q.L., Gu, Z.Y., Lu, Y.Q., Zhao, J., Xu, F., Liu, Y.L., Tang, Y., Deng, F.M., Zhou, P., Jin, J.G., Wang, X.C. 2013, Effect of pomegranate peel polyphenol gel on cutaneous wound healing in alloxan-induced diabetic rats, *Chin. Med. J.*, 126(9):1700-1706.