

PENGEMBANGAN SEDIAAN MIKROEMULSI GEL ANTIJERAWAT MENGANDUNG MINYAK KULIT BATANG KAYU MANIS (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Bl)

¹Sani Ega Priani, ²Shelma Azhari Abdilla, ³Anan Suparman

^{1,2,3} Program Studi Farmasi, FMIPA, Universitas Islam Bandung

ABSTRAK

Jerawat adalah suatu kondisi kulit dimana terjadi peradangan pada kelenjar pilosebacea. Infeksi bakteri *Propionibacterium acnes* menjadi salah satu penyebab utama dari proses peradangan tersebut. Minyak kulit batang kayu manis diketahui mengandung senyawa antibakteri sehingga potensial untuk dikembangkan sebagai antijerawat. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan sediaan mikroemulsi gel mengandung minyak kulit batang kayu manis dan menguji aktivitas antibakterinya terhadap bakteri penyebab jerawat (*P. acnes*). Sediaan mikroemulsi gel dibuat dengan variasi konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan. Sediaan yang dihasilkan dievaluasi karakteristik dan stabilitas fisiknya. Uji aktivitas antibakteri sediaan dilakukan dengan metode difusi agar. Uji iritasi dilakukan dengan metode *4 hours patch test*. Formula mikroemulsi gel optimum mengandung minyak kulit batang kayu manis 5%, tween 80 30%, PEG 400 20%, dan viscolam 1,6%. Sediaan tersebut memiliki karakteristik dan stabilitas fisik yang baik dengan ukuran globul rata-rata 119 nm. Sediaan mikroemulsion gel memiliki aktivitas antibakteri yang sangat kuat terhadap *P. acnes* dengan diameter hambat $37,40 \pm 0,426$ mm. Hasil uji iritasi menunjukkan bila sediaan bersifat sedikit mengiritasi dengan nilai indeks iritasi $0,876 \pm 0,607$ (skor maksimal 4).

Kata kunci: Minyak kayu manis, mikroemulsi gel, jerawat, *Propionibacterium acnes*

ABSTRACT

Acne is a common inflammation condition of pilosebaceous unit. Infection of *Propionibacterium acnes* bacteria being one of the major causes of inflammation process. Cinnamon bark oil known containing antibacterial compounds that potential to develop as antiacne agent. The objectives of this study were to develop the cinnamon bark oil into microemulsion gel preparation and determine the physical characteristic and antibacterial activity of the microemulsion gel to *P. acnes*. The microemulsion gel was formulated by varying concentration of surfactant and cosurfactant. The preparations were then evaluated for physical properties and stability. Antibacterial activity test was conducted using agar diffusion method. The optimum formula of the preparation containing cinnamon bark oil (5%), tween 80 (30%), PEG 400 (20%), and viscolam (1,6%). The preparation has good physical characteristic and stability with average globule size 112 nm. The microemulsion gel showed very strong antibacterial activity to *P. acnes* with a inhibition diameter was 37.40 ± 0.426 mm. The irritation test result indicate that the preparation slightly irritate to the skin, with skin irritation index was 0.876 ± 0.607 (maximum score 4).

Keywords: Cinnamon bark oil, microemulsion gel, acne, *Propionibacterium acnes*

1. PENDAHULUAN

Jerawat adalah suatu peradangan kronik kelenjar-kelenjar polisebasea yang ditandai dengan adanya komedo, popul,

postul dan nodul. Jerawat dapat disebabkan oleh beberapa faktor antara lain genetik, faktor makanan, keaktifan dari kelenjar sebacea, faktor psikis, dan juga infeksi

bakteri (Truter, 2009; Jappe., 2003). Salah satu bakteri utama penyebab infeksi jerawat adalah *Propionibacterium acnes*. *Propionibacterium acnes* merupakan flora normal dari kelenjar pilosebaceus kulit manusia, bakteri ini menyebabkan jerawat dengan menghasilkan lipase yang memecah asam lemak bebas dari lipid kulit, asam lemak ini dapat mengakibatkan inflamasi jaringan. *Propionibacterium acnes* juga menginduksi munculnya mediator-mediator inflamasi seperti interleukin 1 α (IL-1 α) and tumor necrosis factor- α (Contassot *et al*, 2014).

Salah satu tanaman yang memiliki khasiat sebagai antibakteri yaitu kulit batang kayu manis (*Cinnamomum burmanni* Nees ex BI). Senyawa aktif utama yang terkandung dalam minyak kulit batang kayu manis adalah sinamaldehyd dan eugenol yang diketahui memiliki aktivitas antibakteri yang baik (Daud *et al.*, 2013). Penelitian sebelumnya yang kami lakukan telah kami lakukan menunjukkan bahwa minyak kayu manis memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes* dengan nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) 0,2% (Apriyani dkk., 2015).

Untuk menjamin kenyamanan dan efektifitas sediaan, minyak kulit batang kayu manis dibuat dalam bentuk sediaan mikroemulsi gel. Mikroemulsi adalah sistem dispersi air dan minyak yang distabilkan oleh surfaktan dan kosurfaktan dengan

diameter tetesan rata-ratanya terletak pada kisaran 10-200 nm (Bhattacharya *et al.*, 2016). Pembuatan sediaan mikroemulsi sesuai untuk pengobatan jerawat karena mampu meningkatkan penetrasi senyawa aktif ke dalam kelenjar polisebasea yang bersifat lipofil (Vyas *et al.*, 2014). Mikroemulsi merupakan pengembangan dari sediaan emulsi yang stabil secara termodinamik, transparan, akan tetapi memiliki viskositas yang rendah. Untuk itu, sediaan mikroemulsi dikembangkan menjadi bentuk mikroemulsi gel untuk meningkatkan viskositas dari sediaan agar meningkatkan waktu kontak sediaan dengan kulit (Mehta *et al.*, 2014).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dirumuskan tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengembangkan sediaan mikroemulsi gel mengandung minyak kulit batang kayu manis dan menguji aktivitas antibakterinya terhadap bakteri penyebab jerawat (*Propionibacterium acnes*). Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah dapat dihasilkan sediaan anti jerawat mengandung bahan alami yang efektif dan dapat diaplikasikan di masyarakat.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Bahan dan Mikroba Uji

Minyak atsiri kulit batang kayu manis diperoleh dari Pavettia Essential Oil daerah Subang, Jawa Barat yang sudah disertai dengan *Certificate of Analysis*. Bahan tambahan lain yang digunakan tween 80

(bratachem), PEG 400 (bratachem), viscolam mac 100 (lamberti). Mikroba uji yang digunakan adalah *Propionibacterium acnes* (ATCC 11827TM).

2.2 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Metler Toledo AL 204[®]), *magnetic stirrer* (Thermolyne S131120-33Q), viskometer (Brookfield RV), inkubator (Mettler, *bacteriological*), autoklaf (Tommy[®]), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu-Uv mini-1240[®]), *Particle Size Analyzer/PSA* (Beckman Coulter LS 13 320).

2.3 Optimasi Formula Mikroemulsi

Sebelum melakukan optimasi formula mikroemulsi, dilakukan uji ketercampuran antara minyak dengan surfaktan dan kosurfaktan. Uji ini dilakukan untuk memiliki surfaktan dan kosurfaktan yang sesuai untuk minyak kayu manis. Surfaktan dan kosurfaktan dengan ketercampuran terbaik dipilih untuk tahap penelitian selanjutnya. Selanjutnya dibuat 8 formula mikroemulsi mengandung minyak kayu manis 5% dengan variasi konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan. Mikroemulsi dibuat dengan mencampurkan surfaktan dan kosurfaktan menggunakan *magnetic heater stirrer* pada suhu 30°C. Selanjutnya tambahkan air yang sudah dipanaskan pada suhu yang sama (30°C). Formula hasil optimasi dilakukan evaluasi meliputi organoleptis (bau dan kejernihan) dan

pengukuran nilai % transmitan (Priani *et al*, 2017).

2.4 Formulasi Sediaan Mikroemulsi Gel Minyak Kulit Batang Kayu Manis

Sediaan mikroemulsi gel dibuat dengan menambahkan *gelling agent* viscolam 8% sebanyak 20%. Gel viscolam dibuat dengan penambahan TEA sampai pH>6. Mikroemulsi gel dibuat dengan metode yang sama dengan mikroemulsi dengan mencampurkan gel viscolam ke dalam fasa air (Priani *et al*, 2017).

2.5 Evaluasi Fisik dan Stabilitas Sediaan Mikroemulsi Gel

Evaluasi meliputi uji organoleptis yang meliputi (warna, bau, kejernihan, homogenitas). Selanjutnya pengukuran persen transmitan yang dilakukan dengan alat spektrofotometer UV/Vis pada panjang gelombang 650 nm. Selanjutnya dilakukan penetapan daya sebar, viskositas dan sifat alir. Pengujian viskositas dilakukan menggunakan viscometer Brookfield pada berbagai nilai RPM (rotasi per menit) dan selanjutnya dibuat kurva hubungan anatar viskositas dan RPM untuk menentukan sifat alirnya. Yang terakhir dilakukan penentuan rata-rata ukuran globul menggunakan alat *particle size analyzer* (Priani *et al*, 2018).

2.6 Uji Stabilitas Termodinamik Mikroemulsi gel

Uji stabilitas termodinamik dilakukan dengan tiga rangkaian uji yakni uji setrifugasi, *heating cooling*, dan *freeze thaw*.

Uji sentrifugasi dilakukan pada kecepatan 3.500 rpm selama 30 menit. Uji *heating cooling* dilakukan dengan menyimpan sediaan pada dua suhu yang berbeda yaitu 45°C dan 4°C. Penyimpanan dilakukan dalam tiga siklus dengan penyimpanan pada setiap suhu kurang dari 48 jam. Uji *Freeze thaw* dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu yang berbeda yaitu -21°C dan +25°C. Penyimpanan dilakukan selama 3 siklus dengan penyimpanan pada setiap suhu tidak kurang dari 48 jam (Tandel *et al.*, 2015).

2.7 Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan

Penentuan aktivitas antibakteri yang dilakukan secara kuantitatif dengan menggunakan metode difusi agar terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* dengan mengukur diameter hambat yang dihasilkan. Pada pengujian ini digunakan gel klindamisin 1,2% yang ada di pasaran sebagai pembanding (Apriyani dkk, 2014).

2.8 Uji Iritasi Sediaan dengan Metode *Human 4 hours patch test*

Uji iritasi dilakukan secara tertutup dengan menggunakan bahan penutup yang terdiri dari kertas saring berbentuk bulat dengan diameter 2,5 cm, *aluminium foil*, dan plester. Bahan uji diambil dengan *syringe* sebanyak 0,2 mL dan diletakan pada bahan penutup. Bahan uji ditempelkan pada lengan kanan bagian atas dari 6 sukarelawan selama 4 jam. Kulit tempat aplikasi diamati pada 0, 24, 48, dan 72 jam (Tabel 1). Selama

penilaian sukarelawan diperbolehkan membasuh kulit tempat aplikasi dengan menggunakan air tanpa sabun, deterjen atau produk kosmetik (Laras *et al.*, 2014). Penilaian derajat iritasi dilakukan dengan cara memberi skor 0 sampai 4 tergantung tingkat keparahan reaksi eritema dan edema pada kulit yang terlihat.

Tabel 1. Pengamatan Uji Iritasi

Reaksi Kulit	Skor
Edema	
Tanpa edema	0
Sangat sedikit edema	1
Edema tapi berbatas jelas	2
Edema sedang (tepi naik ±1 mm)	3
Edema berat (tepi naik lebih dari ±1 mm dan meluas)	4
Eritema	
Tanpa eritema	0
Sangat sedikit eritema (hampir tidak terlihat)	1
Eritema tapi berbatas jelas	2
Eritema sedang sampai berat	3
Eritema berat (merah) sampai membentuk kerak	4

Perhitungan derajat Iritasi:
 (Skor Eritema 24 + 48 + 72jam) + (Skor Edema 24 + 48+72jam) / Jumlah Sukarelawan

Indeks iritasi yang diperoleh dibandingkan dengan skor indeks iritasi untuk mengetahui keparahan reaksi iritasi (Tabel 2):

Tabel 2. Penentuan Derajat Iritasi

Reaksi Iritasi	Derajat Iritasi
Tidak mengiritasi	0
Sangat sedikit mengiritasi	0,1-0,4
Sedikit mengiritasi	0,41-1,9
Iritasi sedang	2,0-4,9
Iritasi parah	5,0-8,0

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sediaan mikroemulsi dibuat dalam beberapa formula dengan variasi konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan. Sebelumnya dilakukan pemilihan jenis surfaktan dan kosurfaktan dan hasilnya diketahui bahwa minyak kayu manis dapat bercampur baik dengan tween 80 yakni pada perbandingan minyak dan surfaktan (2:1) serta bercampur baik dengan PEG 400 pada perbandingan (1:5). Tween 80 adalah surfaktan nonionik dengan tingkat iritasi yang rendah. Surfaktan bekerja dengan membentuk lapisan film antar muka di sekeliling globul dan menurunkan nilai tegangan permukaan. Penambahan kosurfaktan ke dalam sistem mikroemulsi dimaksudkan untuk meningkatkan fleksibilitas film antar muka dan membantu menurunkan nilai tegangan permukaan, menurunkan nilai energi bebas dan sehingga menstabilkan sistem emulsi. Kosurfaktan umumnya menggunakan senyawa alkohol rantai pendek atau juga senyawa glikol (Sharma *et al*, 2014).

Seluruh sediaan mikroemulsi dievaluasi dengan cara pengukuran persen transmitan untuk melihat tingkat kejernihan atau transparansi dari sediaan mikroemulsi. Sediaan mikroemulsi yang baik memiliki nilai persen transmitan mendekati 100% (Aparna, 2014). Hasil uji persen transmitan ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Persen Transmitan Optimasi Formula Mikroemulsi

Formula	Minyak (%)	Tween 80 (%)	PEG 400 (%)	% Transmitan
F1	5	20	20	46,6
F2	5	20	25	95,8
F3	5	25	20	98,8
F4	5	25	25	97,6
F5	5	30	20	100
F6	5	30	25	92,2
F7	5	35	20	99,4
F8	5	35	25	100

Berdasarkan hasil uji persen transmitan terhadap 8 sediaan mikroemulsi, maka sediaan yang akhirnya dipilih adalah F5 dengan nilai persen transmitan terbaik yaitu 100%. Hal tersebut menunjukkan bahwa ukuran globul minyak sangat kecil sehingga mendukung transparansi sediaan. Formula F8 tidak dipilih karena konsentrasi surfaktannya lebih tinggi dibanding F5 sehingga resiko iritasinya lebih tinggi. Selanjutnya dibuat sediaan mikroemulsi gel dengan menambahkan *gelling agent* viskolam ke dalam sistem mikroemulasi (Tabel 4).

Tabel 4. Formula Mikroemulsi Gel Minyak Kulit Batang Kayu Manis

Bahan	Jumlah (%)
Minyak Kayu Manis	5
Tween 80	30
PEG 400	20
Gel Viskolam 8%	20
Metil Paraben	0,18
Propil Paraben	0,02
Alfa-tokoferol	0,005
Aquadest ad	100

Tabel 5. Hasil Evaluasi Fisik Sediaan

Parameter evaluasi	Hasil
--------------------	-------

Organoleptis	Kuning, jernih, bau khas kayu manis
Homogenitas	Homogen
pH	7,30
Viskositas	497,07 cps
Sifat Alir	Pseudoplastis
Daya Sebar	5,28 cm
% Transmitan	96,53
Rata-rata ukuran globul	112 nm

Evaluasi fisik dilakukan terhadap sediaan mikroemulsi gel meliputi pengujian organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, sifat alir, daya sebar, persen transmitan, dan rata-rata ukuran globul (Tabel 5).

Berdasarkan hasil evaluasi fisik dapat disimpulkan bahwa sediaan memiliki penampilan dan karakteristik fisik yang baik (Gambar 1). Berdasarkan hasil pengukuran pH terlihat bahwa sediaan mikroemulsi gel minyak kulit batang kayu manis memenuhi persyaratan pH untuk sediaan topikal yaitu antara 4-8 (Warnida *et al.*, 2015). Sediaan memiliki sifat alir pseudoplastis. Tipe aliran pseudoplastis memungkinkan untuk memudahkan proses penyebaran sediaan ketika akan diaplikasikan pada kulit (Gambar 2). Sediaan memiliki daya sebar yang sesuai untuk sediaan topikal yakni antara 5-7 cm (Garg, 2002). Nilai persen transmitan menggambarkan kejernihan sediaan karena mendekati 100%. Dilihat dari ukuran globul sediaan memenuhi kriteria mikroemulsi yakni memiliki ukuran globul yang berada dalam rentang 10-200 nm (Bhattacharya *et al.*, 2016). Selain memiliki

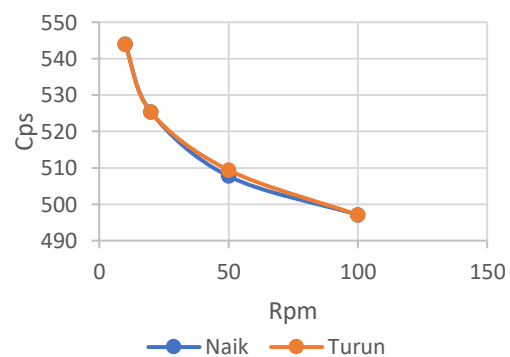
karakteristik fisik yang baik, sediaan juga memiliki stabilitas fisika yang baik dilihat dari hasil tiga tahapan uji stabilitas. Dimana setelah melewati tiga fase pengujian stabilitas sediaan mikroemulsi gel tidak menunjukkan adanya tanda-tanda pemisahan fase (Tabel 6).

Tabel 6. Hasil Uji Stabilitas Termodinamik Sediaan

Jenis Uji Stabilitas	Hasil
Sentrifugasi	Stabil
Freeze Thaw	Stabil
Heating cooling	Stabil



Gambar 1. Sediaan Mikroemulsi Gel Minyak Kulit Batang Kayu Manis



Gambar 2. Hasil Uji Sifat Alir Sediaan Mikroemulsi Gel

Uji aktivitas antibakteri dilakukan terhadap sediaan mikroemulsi gel dan

dibandingkan dengan sediaan gel klindamisin 1,2% yang beredar di pasaran sebagai anti jerawat. Hasil uji menunjukkan sediaan mikroemulsi gel memiliki aktivitas antibakteri yang sangat kuat karena memiliki nilai diameter hambat lebih dari 20 mm (Tabel 6). Dari hasil uji juga terlihat bahwa sediaan memiliki diameter hambat yang lebih baik dibandingkan dengan pembanding sediaan di pasaran (Tabel 7). Dan berdasarkan hasil uji statistik dengan *t-test* diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna dari nilai diameter hambat keduanya ($p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi gel yang mengandung minyak kulit batang kayu manis 5% sangat potensial untuk digunakan sebagai antijerawat. Aktivitas antibakteri minyak kayu manis ditimbulkan oleh kandungan senyawa utama yakni sinamaldehyd. Sinamaldehyd bekerja dengan mempengaruhi lapisan lipid bilayer membran sel bakteri sehingga menjadikannya lebih permeabel dan menyebabkan kebocoran isi sel. Penurunan aktivitas enzim juga merupakan mekanisme aksi penghambatan bakteri oleh sinamaldehyd (Inna *et al.*, 2010).

Tabel 7. Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan

Sampel Uji	Diameter Hambat (mm)
Sediaan Mikroemulsi Gel	37,40 ± 0,43
Pembanding (Gel Klindamisin 1,2 %)	28,49 ± 0,33

Pengujian terakhir adalah pengujian iritasi sediaan. Hasil uji iritasi menunjukkan sediaan mikroemulsi gel bersifat sedikit mengiritasi dengan indeks iritasi 0,876 (skor maksimal 4). Pada penelitian selanjutnya penurunan konsentrasi minyak kayu manis dalam sediaan perlu dilakukan untuk mengurangi efek iritasi yang terjadi (Tabel 8).

Tabel 8. Hasil Uji Iritasi Sediaan Mikroemulsi Gel

Sukarelawan	Udema (jam)			Eritema (jam)			Skor iritasi
	24	48	72	24	48	72	
	1	0	0	0	0	0	
2	0	0	0	2	1	1	0,6
3	0	0	0	3	3	3	1,5
4	0	0	0	3	2	0	1,16
5	0	0	0	2	1	0	0,5
6	0	0	0	3	3	3	1,5
Indeks Iritasi							0,876 ± 0,607

4. KESIMPULAN

Formula mikroemulsi gel optimum mengandung minyak kulit batang kayu manis 5%, tween 80 30%, PEG 400 20%, dan viscolam 1,6%. Sediaan tersebut memiliki karakteristik dan stabilitas fisik yang baik dengan ukuran globul rata-rata 119 nm. Sediaan mikroemulsi gel memiliki aktivitas antibakteri yang sangat kuat

terhadap *Propionibacterium acnes* dengan diameter hambat $37,40 \pm 0,426$ mm. Sediaan bersifat sedikit mengiritasi dengan nilai indeks iritasi kulit 0,876 (skor maksimum 4).

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada prodi farmasi UNISBA yang telah membantu memfasilitasi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aparna, S.A., dan Srivinas, P. 2014. Formulation, Evaluation and Characterization of Periodontal Microemulsion Gel. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 6(1): 20-25.
- Apriyani, Y.M., Sani E.P., Amila G. 2015. Akktivitas Antibakteri Minyak Batang Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni* Nees Ex Bl.) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes*, *Prosiding Spesia Unisba* : 348-353.
- Bhattacharya, R., Sayantan, M., and Preeti, K. 2016. Review On Microemulsio As Potential Novel Drug Delivery System, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceuticals Sciences*, 5(6): 700-729.
- Contassot, E., L.E. French. 2014. New Insight into Acne Pathogenesis, *Journal of Investigative Dermatology*, 134: 310-313.
- Daud, F.S., Gauri P, Mamta J, Ruchita P, Shubhangi W. 2013. A Study of Antibacterial Effect of Some Selected Essential Oils and Medicinal Herbs Against Acne Causing Bacteria, *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 2(1):27-34.
- Garg, A., Anggarwal, D., Garg, S., Sigla, A. K. 2002. Spreading of Semisolid Formulation, an update, *Pharmaceutical Technology*, 9 : 84-104.
- Inna, M., Novi A., Septika P. 2010, Potential Use of *Cinnamomum burmanii* Essential Oil-based Chewing Gum as Oral Antibiofilm Agent, *Journal of Dentistry Indonesia*, 17(3) : 80-86.
- Jappe, U. 2003. Phatologycal Mechanism of Acne with Special Empashis on *P. acnes* and related therapy, *Acta Derm Venerosol*, 83: 241-248.
- Laras, A., Swastini, D.A., Wardana, M., Wijayanti, N. 2014. Uji Iritasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L.). *Jurnal Farmasi Udayana*, 3(1): 74-79.
- Mehta, D.P., Hemendrasinh J.R., Dhiren P.S., Chaines N.S. 2015. A Review of Microemulsion Based Gel, *Research J. Pharm and Tech*, 8(2) : 118-126.
- Priani, S.E., Kiki A. M., Yani L. 2017. Development Sunscreen Microemulsion Gel Containing n-Hexane Fraction of Mangosteen Pericarp (*Garcinia mangostana* Linn.), *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*, 8(1): 229-235.
- Priani, S.E., W.K. Dewi, A. Gadri. 2018. 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): 57-64.
- Sharma, N., Antil V. 2013. Microemulsion: A Review, *Asian Journal of pharmaceutical Reasearch and Development*, 1(2): 23-36.
- Tandel, H., Pratiksh, P., Parva, J. 2015. Preparation and Study of Efavirenz Microemulsion Drug Delivery System for Enhancement Of Bioavailability, *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 2(5): 1156-1174.
- Truter, I. 2009. EBPP: Acne Vulgaris. *SA Pharmaceutical Journal*, 4 : 12-19.

- Vyas, A., Sonker A.K., Gidwani B. 2014. Carrier-Based Drug Delivery System for Treatment of Acne, *Hindawi Publishing Corporation The Scientific World Journal*, 14 : 1-14.
- Warnida, Husnul., Yullia, Sukawaty., dan Mega. 2015. Stabilitas dan Aktivitas Gel Ekstrak Bulbus Bawang Tiwai (*Eleutherine americana* (Mill) Urb.) Sebagai Anti Acne. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 1(1) : 94-99.