**EVALUASI UJI IRITASI DAN UJI SIFAT FISIK SEDIAAN GEL MINYAK ATSIRI DAUN CENGKEH (*Eugenia aromatic* L.) DENGAN VARIASI KONSENTRASI HPMC**

**IRRITATION TEST EVALUATION AND PHYSICAL PROPERTIES OF GEL VOLATIL OIL OF CLOVE (*Eugenia aromatic* L.) LEAVES WITH VARIATION CONCENTRATIONS OF HPMC**

**Fitri Kurniasari\*. Jena Hayu Widyasti**

**Faculty of Pharmacy, University of Setia Budi Surakarta**

**\* Email correspondence:** [**fitrinature@gmail.com**](mailto:fitrinature@gmail.com)

**ABSTRAK**

Inflamasi merupakan respon protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak atau zat-zat mikrobiologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kualitas minyak atsiri daun cengkeh, formulasi gel minyak atsiri, dan uji iritasinya.

Minyak atsiri diperoleh dengan destilasi uap dan air (*water and steam destillation*). Minyak atsiri yang didapat digunakan dalam sediaangel dengan konsentrasi HPMC 3% (FI), HPMC 3%, minyak atsiri 6% (FII), HPMC 6% (FIII), HPMC 6%, minyak atsiri 6% (FIV), HPMC 10% (FV), dan HPMC 10%, minyak atsiri 6% (FVI). Pengamatan gel dilakukan terhadap uji organoleptik, homogenitas, pH, uji daya lekat, uji daya sebar.Gel yang telah diuji sifat fisiknya dievaluasi iritasinya terhadap kulit dengan metode *Draize* test. Data hasil pengujian di analisis statistik dengan *oneway ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95%.

Dari penelitian yang telah dilakukan diperoleh hasil berdasarkan standar SNI minyak atsiri daun cengkeh yaitu berwarna kuning kecoklatan dan berbau khas daun cengkeh dengan nilai rendemen sebesar 1,6%, indeks bias sebesar 1,525 , bobot jenis sebesar 1,02.Gel daun cengkeh memenuhi uji kualitasgel yaitu homogenitas, daya sebar (FII, FII,FIII,FV,FVI), pH dan daya lekat (FIII,FIV,FV,FVI). Analisa statistik terhadap masing-masing percobaan tidak menunjukkan perbedaan yang signiifikan. Hasil percobaan terhadap uji iritasi menunjukkan bahwa sediaan gel tidak menimbulkan iritasi pada kulit marmut.

**Kata kunci**:  *gel, HPMC, minyak atsiri daun cengkeh, uji iritasi*

*ABSTRACT*

*Inflammation is a normal protective response to tissue injury caused by physical trauma, damaging chemicals or microbiological substances. This study was to determine the quality standardization of clove leaf essential oil, essential oil gel formulations, and irritation test.*

*Essential oil was obtained by water and steam. Essential oils are used in the preparation obtained gel with a concentration of HPMC 3% (FI), HPMC 3%,essential oil 6% (FII), HPMC 6% (FIII), HPMC 6%, with essential oil 6% (FIV), HPMC 10% (FV), and HPMC 10%, essential oil 6% (FVI). Observations were done on the organoleptic test, i.e. color, smell, homogeneity, irritation, pH,adhesion, dispersion . Gell also tested its irritative properties on the skin, using test animals guinea pigs by Draize test method. Test data in statistical analysis by one-way ANOVA with a level of 95%.*

*The research shows that standardization in the clove leaf essential which is brownish yellow and distinctive smell of clofe leaf with the yield value of 1.6%, the refractive index of 1.525 , and the weight of the type of 1.02 Clove leaf gel fulfill the gel quality tests, 1.e. color, smell, homogeneity, dispersion (FII, FII, FIII, FV, FVI), pH and adhesion (FIII, FIV, FV, FVI). Statistical analysis of each trial did not show any significant in difference. The experimental results against irritation test showed that gell did not cause irritation to the skin of guinea pigs*

***Key words :*** *Clofe Oil (Eugenia aromatic L.), gell, HPMC, Iritation*

**Pendahuluan**

Inflamasi merupakan respon protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak atau zat-zat mikrobiologi.

Salah satu bahan alam yang memiliki khasiat antiinflamasi adalah minyak atsiri daun cengkeh (*Eugenia aromatic L*.). Daun cengkeh memiliki aktivitas farmakologi sebagai analgesik, anti inflamasi, antiviral, antiseptic, antispasmodic, antiemetik, stimulant dan anastesi local (Pramod *et al*.,2010). Penelitian yang dilakukan oleh Nurdjanah pada 2004 menyebutkan bahwa eugenol merupakan komponen terbesar yang terdapat pada minyak atsiri cengkeh. Studi terdahulu mengungkapkan bahwa eugenol dan komponen fenolik lain memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang bekerja menghambat sistesis prostaglandin dan *neutrophil chemotaxis* (Ma dan Kinneer, 2002).

Penggunaan minyak atsiri daun cengkeh sebagai antiinflamasi dapat dipermudah dengan memformulasikannya dalam sediaan gel. Sediaan gel dipilih karena merupakan sediaan yang stabilitasnya baik, berupa sediaan halus, mudah digunakan, mampu menjaga kelembaban kulit, tidak mengiritasi kulit, mempunyai tampilan yang lebih menarik, dan lebih lama berada di jaringan luka dibandingkan dengan bentuk sediaan lain. Kandungan air yang tinggi dalam basis gel dapat menyebabkan terjadinya hidrasi pada *stratum corneum* sehingga akan memudahkan penetrasi obat melalui kulit (Kibbe, 2004).

Salah satu basis gel derivat selulosa adalah hidroksipropil metilselulose (HPMC) (Gibson,2001). Pemilihan basis HPMC dikarenakan penampakan gel jernih dan kompatibel dengan bahan-bahan lain, kecuali bahan-bahan yang oksidatif (Gibson,2001) serta dapat mengembang terbatas dalam air sehingga merupakan bahan pembentuk hydrogel yang baik.

Gel kemudian dibuat dengan berbagai variasi konsentrasi basis HPMC yaitu 3%, 6%, 10%, dan basis gel tanpa minyak atsiri. Evaluasi terhadap sifat fisik dan sifat iritatif pada sediaan topikal perlu dilakukan. Hal ini untuk menjamin bahwa sediaan memiliki efek farmakologis yang baik dan tidak mengiritasi kulit ketika digunakan. Sifat fisik sediaan mempengaruhi tercapainya efek farmakologis sesuai yang diharapkan. Parameter pengujian sifat fisik gel antara lain uji daya sebar, daya lekat,dan pH. Selain itu juga dievaluasi terhadap daya iritasi gel.

Penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui identifikasi kualitas minyak atsiri daun cengkeh serta formulasi terbaik gel antiinflamasi dengan basis HPMC. Uji iritasi bertujuan untuk mengetahui apakah sediaan gel menimbulkan reaksi iritatif terhadap kulit .

**Metode Penelitian**

*Alat dan Bahan*

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun cengkeh yang diperoleh dari Desa Sukorejo, Tugurejo, Musuk, Boyolali, HPMC, PEG, methyl parabean dan propil parabean sebagai pengawet. Hewan uji marmut jantan dengan rata-rata berat badan 500-600 g. Peralatan yang digunakan adalah pengaduk, seperangkat alat gelas, cawan porselen, mortir, stamper, *waterbath*, timbangan analitik, alat uji daya sebar, alat uji daya lekat, piknometer, pemanas air, batang pengaduk dan gelas ukur, piknometer, seperangkat alat destilasi

*Jalannya Penelitian*

1.Destilasi Daun Cengkeh Daun cengkeh (Eugenia aromatic L.) seberat 15 kg yang sudah bersih dari kotoran dimasukkan dalam ketel suling dan ditutup dengan rapat. Steam dari boiler dialirkan ke ketel suling dengan tekanan selama ± 6 jam.. Cairan yang keluar dari kondenser diamkan selama 2 jam untuk memisahkan air dan minyak. Pada tahap pemurnian, minyak daun cengkeh ditambahkan dengan Na2SO4 pada suhu 50oC sambil diaduk selama 1 jam, kemudian diamkan selama 15 menit (Marwati, et al., 2005)

2 Standarisasi Minyak Atsiri Daun Cengkeh: meliputi uji organoleptis (Anonimm, 2005), penetapan rendemen (Anonim, 2008), penetapan bobot jenis (SNI, 2006), dan penetapan indeks bias.

3. Formula gel minyak atsiri daun cengkeh dengan variasi konsentrasi minyak atsiri daun cengkeh dapat dilihat pada tabel 1.

. **Tabel 1. Formulasi gel minyak atsiri daun cengkeh**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Komposisi** | **FI** | **FII** | **FIII** | **FIV** | **FV** | **FVI** |
| Minyak atsiri (ml) | - | 9 | - | 9 | - | 9 |
| HPMC (g) | 5 | 5 | 10 | 10 | 15 | 15 |
| Propilenglikol (g) | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Propilparabean (g) | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15  0,18 |
| Metilparabean (g) | 0,18 | 0,18 | 0,18 | 0,18 | 0,18 |
| Aquadest ad ml | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 |

4. Evaluasi Sediaan Gel Minyak Atsiri Daun Cengkeh

Evaluasi sediaan gel minyak atsiri daun cengkeh menggunakan jenis pengujian stabilitas fisik yang merupakan persyaratan sediaan gel, yaitu uji organoleptik, homogenitas, pH, dan daya sebar

a.Pemeriksaan Organoleptis

Pengamatan terhadap bentuk, warna dan bau dilakukan secara visual (Depkes RI, 1995)

b. Pemeriksaan Homogenitas

Pemeriksaan terhadap homogenitas dilakukan dengan cara: sediaan ditimbang 100mg kemudian dioleskan pada kaca objek atau bahan transparan lain yang cocok dan susunannya diamati c.Pemeriksaan pH

pH sediaan diukur menggunakan pH meter. Pengukuran pH gel dilakukan dengan cara: 1 gram basis disuspensikan dengan air suling panas hingga 10 mL. Elektroda dicelupkan dalam wadah tersebut, jarum dibiarkan bergerak sampai posisi konstan. Angka yang ditunjukkan oleh pH meter merupakan nilai pH sediaan tersebut (Sanjay et.al,2007;Das& Dang, 2009; Agnihotri et.al, 2016).

d. Uji Daya Menyebar

Setengah gram sediaan dituang pada permukaan kaca transparan yang beralaskan kertas grafik. Sediaan dibiarkan menyebar selama 15 detik, kemudian ditutup dengan plastik transparan dan diberi beban tertentu (1, 3, 5 dan 7 gram) selama 60 detik. Pertambahan diameter diukur setelah diberikan beban(Voigt, 1994; Agnihotri et.al, 2016).

e. Uji Daya Melekat

Diuji dengan mengoleskan sediaan pada area 2x2 cm yang diletakan obyek gelas lain diatasnya. Diberi beban 1 kg selama 5 menit. Dihitung waktu hingga lekatan terlepas dengan menurunkan beban 80 gram. . Evaluasi daya iritasi sediaan gel Pengujian dilakukan terhadap hewan uji marmut dengan menggunakan metode Draize (1959). Dengan menggunakan 6 ekor marmut berumur rata-rata 2 bulan. Rambut marmut dicukur pada bagian punggungnya sampai bersih. Punggung marmut dibagi menjadi 6 bagian dengan luas yang sama kemudian diberikan perlakuan sediaan gel FI,FII,FIII,FIV, FV, FVI. Masing-masing sampel iritan sebanyak 0,5 gram dioleskan pada bagian punggung marmut yang telah dicukur, lalu ditutup dengan kasa steril kemudian direkat-kan dengan plester. Setelah 24 jam, plester dibuka dan dibiarkan selama 1 jam, lalu diamati. Setelah diamati, bagian tersebut ditutup kembali dengan plester yang sama dan dilakukan pengamatan kembali setelah 72 jam. (Irsan et al, 2013).

**Hasil dan Pembahasan**

1. Parameter Minyak Atsiri Daun Cengke Berdasarkan Standar SNI

Tujuan pengujian minyak atsiri adalah untuk menjamin bahwa minyak atsiri yang diperoleh memenuhi standar kualitas (Prianto, et al., 2013; Nuryoto, et al.,2011; Marwati, et al.,2005), selain itu untuk mengetahui kemurnian dari minyak atsiri daun cengkeh yang dihasilkan (Alam, 2007). Hasil Standardisasi minyak atsiri dapat dilihat di Tabel 2.

2. Evaluasi sediaan gel

Evaluasi sediaan gel meliputi pengamatan

stabilitas fisik yang terdiri dari uji organoleptis, homogenitas, pH, konsistensi, dan daya sebar. Hasil pemeriksaan sifat fisik gel dapat dilihat pada Tabel 3.

a. Pengujian organoleptis

Hasil uji organoleptik menunjukkan bahwa semua sediaan gel berbentuk setengah padat dengan aroma khas minyak atsiri daun cengkeh.

b. Homogenitas

Semua formula sediaan gel daun cengkeh memenuhi persyaratan homogenitas. Pada tabel hasil uji homogenitas ini menunjukkan tidak adanya pengaruh variasi konsentrasi HPMC terhadap homogenitas gel

c.Uji daya sebar

Hasil daya sebar sediaan gel yang baik 5-7 cm, kecuali formula III dan formula IV. Semakin besar daya sebar yang diberikan, maka kemampuan zat aktif untuk menyebar dan kontak dengan kulit semakin luas (Niazi, 2004). Pengujian daya sebar bertujuan untuk mengetahui seberapa baik sediaan gel menyebar di permukaan kulit, karena dapat mempengaruhi absorbsi obat dan kecepatan pelepasan zat aktif di tempat pemakaiannya. Suatu sediaan yang baik dan lebih disukai bila dapat menyebar dengan mudah di kulit dan nyaman digunakan (Wyatt, et al.,2008). Grafik daya sebar dapat dilihat pada gambar 1.

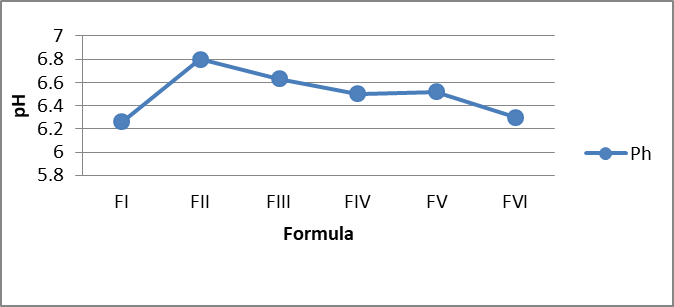
**Tabel 2. Hasil Standarisasi Minyak Atsiri**

|  |  |
| --- | --- |
| **Karakteristik** | **Hasil Penelitian** |
| Uji Organoleptis | Kuning  khas minyak cengkeh |
| Rendemen (%) | 1,6 |
| Indeks Bias | 1,525 |
| Bobot Jenis | 1,02 |
|  |  |

**Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Gel**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Parameter | | FI | FII | FIII | FIV | FV | FVI |
| Organoleptis | Warna  Aroma | Jernih  aroma cengkeh | Putih  bersih,  aroma cengkeh | Putih  bersih,  aroma cengkeh | Putih  aroma  cengkeh | Putih  bersih,  aroma cengkeh | Putih  Aroma cengkeh |
| Homogenitas |  | Homogen | homogen | homogen | homogen | homogen | Homogen |
| Daya sebar (cm) |  | 7,6 | 5,7 | 3,4 | 4,4 | 3,6 | 5 |
| Konsistensi |  | Kental | Kental | Kental | Kental | Kental | Kental |
| pH |  | 6,26 | 6,80 | 6,63 | 6,50 | 6,52 | 6,3 |
| Daya lekat |  | 0,29 | 0,92 | 2,37 | 2,43 | 4,61 | 5,10 |

**Gambar 1. Grafik hubungan formula gel minyak atsiri daun cengkeh dengan daya sebar**

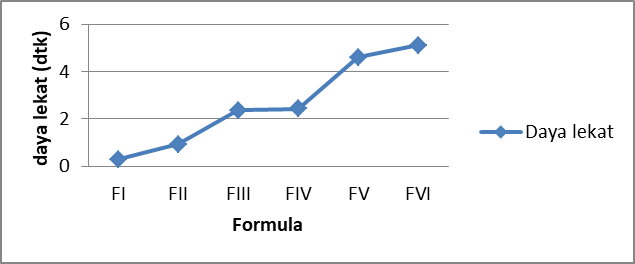


**Gambar 2. Grafik hubungan formula gel minyak atsiri daun cengkeh dengan pH**

d.Uji pH

Tujuan dari uji pH adalah untuk melihat tingkat keasaman sediaan (Mappa, et al.,2013) serta menjamin sediaan tidak menyebabkan iritasi pada kulit (Draelos dan Laurend, 2006). Kulit yang normal mempunyai pH antara 4,5-7, sehingga sediaan topikal harus memiliki pH yang sama dengan pH normal kulit

tersebut. Kesesuaian pH kulit dengan gel mempengaruhi penerimaan kulit terhadap sediaan. Berdasarkan hasil pengujian diketahui pH sediaan adalah 6,26-6,80 yang memenuhi persyaratan PH untuk sediaan gel. Formula I (6,2), formula II (6,8), formula III (6,6), formula IV (6,5), formula V (6,52), formula VI (6,3).Hasil analisis statistik tidak terlihat perbedaan bermakna antara semua formula, yang berarti tidak ada pengaruh variasi konsentrasi HPMC terhadap pH gel. Grafik hubungan formula gel minyak atsiri daun cengkeh dengan pH dapat dilihat pada grafik di gambar 2.



**Gambar 3. Grafik hubungan uji daya lekat dengan formula gel minyak atsiri daun cengkeh**

e. Uji Daya Lekat

Tujuan dari uji daya lekat ini adalah untuk mengetahui seberapa besar kemampuan gel melekat pada kulit dalam waktu tertentu sehingga dapat berfungsi secara maksimal pada penghantaran obatnya. Tidak ada persyaratan khusus mengenai daya lekat sediaan semipadat, namun sebaiknya daya lekat sediaan semipadat adalah lebih dari 1 detik (Zats & Gregory, 1996).

Hasil uji daya lekat gel pada gambar menunjukkan semakin meningkatnya kadar HPMC yang digunakan tiap formula maka waktu melekat gel semakin lama, hal ini dikarenakan HPMC mampu membentuk koloid dengan penambahan air panas (Rowe dkk., 2009). Koloid terbentuk karena zat terdispersinya mengabsorbsi medium pendispersinya sehingga menjadi kental dan bersifat lengket, oleh sebab itu semakin tinggi kadar HPMC maka koloid yang terbentuk akan semakin banyak dan mampu meningkatkan daya lekatnya. Dari hasil statistic variasi konsentrasi HPMC terhadap daya lekat terjadi pada

FIII dan IV, begitu juga FV terhadap FVI, hal ini dikarenakan konsentrasi HPMC yang berbeda pada FIII dan FV tanpa penambahan minyak atsiri (basis), begitu juga pada FIV dan FVI yang mengandung konsentrasi minyak atsiri 6% dengan variasi konsentrasi HPMC yang berbeda. Grafik hubungan daya lekat dengan formula gel minyak atsiri daun cengkeh dapat dilihat pada gambar. 3.

5. Evaluasi Iritasi Gel Minyak Atsiri Daun Cengkeh

Evaluasi iritasi gelminyak atsiri daun cengkeh dilakukan dengan hewan uji marmot pada konsentrasi basis HPMC 3%,6%, dan 10% (FI,FIII,FV) serta konsentrasi basis yang sama dengan tambahan minyak atsiri 6% pada formula yang berbeda (FII, FIV,FVI) Pengamatan dilakukan dengan menggunakan metode Draize dan diamati terhadap eritema dan udema yang terjadi pada kulit marmut. Setelah di hitung skoring eritema dan udema yang terjadi kemudian dihitung indeks iritasinya.

Indeks iritasi dari basis (FI,FIII, FV) dan sediaan gel daun cengkeh dengan variasi konsentrasi basis (FII,FIV,FVI) adalah tidak mengiritasi. Hasil pengamatan dapat dilihat pada tabel 4 dan tabel 5.

**Tabel 4. Hasil iritasi formula gel minyak atsiri daun cengkeh**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kelompok uji** | **Indeks iritasi** |
| FI | 0 |
| FII | 0 |
| FIII | 0 |
| FIV | 0 |
| FV | 0 |
| FVI | 0 |

**Tabel 7. Hasil Pengamatan Uji Iritasi**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kelompok uji** | **Waktu pengamatan** | | | |
| **Eritema** | | **Udema** | |
| **24 jam** | **72 jam** | **24 jam** | **72 jam** |
| FI | 0 | 0 | 0 | 0 |
| FII | 0 | 0 | 0 | 0 |
| FIII | 0 | 0 | 0 | 0 |
| FIV | 0 | 0 | 0 | 0 |
| FV | 0 | 0 | 0 | 0 |
| FVI | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Kesimpulan**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa minyak daun cengkeh sesuai dengan stan-

dar SNI. Hasil evaluasi sifat fisik gel, Formula V dan FVI yang memenuhi persyaratan mutu fisik gel yang baik. Dari uji iritasi diketahui bahwa semua formula tidak menyebabkan iritasi pada kulit.

**Daftar Pustaka**

Agnihotri, S., Wakode, S. & Agnihotri, A., Formulation And Evaluation Of Herbal Antiacne Gel Of Myrica Esculenta. *Asian J Pharm Clin Res,* 2016;9;4;109–113

Amiruddin, M.D. *Ilmu Penyakit Kulit.* Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Lembaga Penerbitan UNHAS. Makassar, 2003, 133-149.

Anonim. (2014). Farmakope Indonesia. Edisi V.Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

Depkes RI, 1995. Farmakope Indonesia 4th ed., Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia

Draelos, Z .D., and Laurend. A. T., 2006, Cosmetic Formulation of Skin Care Products, 234-235, Taylor and Francis Group, New York.

Draize, J.H. 1959. Dermal Toxicity. The Association of Food and Drug Officials of the United States, Bureau of Food and Drugs, Austin, TX. pp. 46-49. Available as PDF file

Gibson, M, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*,2001, 546-550, CRC Press UnitedStates of America

Irsan,M.A, Manggav, E., Pakki., Usmar, Uji Iritasi Krim Antioksidan Ekstrak Biji Lengkeng (*Euphoria longana* Stend) pada Kulit Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 203; 17(2):55–60

Kibbe, A.H.Handbook of Pharmaceutical Exipients. Third Edition,2004, 18-19: 462-469: 629-631,Pharceutical Press.London

Ma Q and Kineer K. Chemoprotection by Phenolic Antioxidant, Inhibition of Tumor Necrosis Factor Alpha Induction in Macrophages, J Biol Chem 2002; 277: 2477-2484

Marwati T, Rusli S, Noor E, Mulyono E. Peningkatan Mutu Minyak Daun Cengkeh Melalui Proses Pemurnian, J.Pascapanen 2005; 93-100

Niazi SK. Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations:semisolid products. Florida. CRC Press LLC; 2004.

Nurdjannah, N.Diversifikasi Tanaman Cengkeh, J.Perspektif 2004;3:2:61-70

Nuryoto,Jayanudin & Hartoni,R, Karakterisasi Minyak Atsiri dari Limbah Daun Cengkleh,2011, *Prosiding Seminar Nasional Teknik Kimia*

Pramod,K.,S.H. Ansari and J.Ali. Eugenol: a Natural Compound with Versatile Pharmacological Actions. Natural Product Communications 2010; 5;12; 19999-2006

Prianto,H.,Retnowati,R & Juswono,U.P,Isolasi dan Karakterisasi dari Bunga Cengkeh Kering Hasil Destilasi Uap,*Kimia Student Journal*,2013; :1 (2).

Rowe, R.C., Sheskey, P.J., & Quinn, M. E., 2009, Handbook of Pharmaceutical Excipient, 6th Ed, 110-114, 326-329, 441-444, 592-594, 754- 755, Pharmaceutical Press. Inc., London

Sanjay, Jain B.D., Padsalg A., P.K. and M. V, Formulation development and evaluation of fluconazole gel in various polymer bases. Asian J. of pharmaceutics, 2007; 1:1.

SNI.,2006, Minyak Nilam dan Standardisasi Nasional

Voigt, R., 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi* 5th ed., Yogyakarta: GajahMada University Press.

Wyatt, E. L., Sutter, S. H., dan Drake, L. A. 2008. Dermatology Pharmacology; In Hardaman, J. G., Limbird, L. E., dan Gilman, A. G. (eds), Gilman’s the Parmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. 1763. McGraw-Hill. New York

Zats, J.L. & Gregory P.K., 1996, Gel, in Liebermen, H.A., Rieger, M.M., Banker, G.S., Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, 2, 400-403, 405-415, Marcel Dekker Inc, New York.