

Test of Stability and Determination of Optimum Formula on Gel Madam "Gel Adam Hawa Leaf Extracts (*Rheo Discolor*) as Antiinflammation Gel" for Advanced Research



Uji Stabilitas dan Penentuan Formula Optimum pada Gel Madam "Gel Ekstrak Daun Adam Hawa (*Rheo Discolor*) sebagai Gel Antiinflamasi" untuk Penelitian Lanjutan

Umaimatun Nakhil^{1*}, Ummu Kaltsum¹, Nugroho Purwojati¹, Elmiawati Latifah¹

¹Universitas Muhammadiyah Magelang

*email korespondensi : umaimatunnakhil@gmail.com

Abstract: Further research is done because Gel Madam has the potential to be a patent product as an anti-inflammatory. Some gel assays have been performed such as organoleptic test, pH test, adhesion test and scatter test in the previous study. This research is aimed to know the safety and durability of gel storage through physical stability test and microbiological stability test on gel preparation which has been done the determination of optimum formula in previous research. The methods used in gel evaluation are the viscosity, homogeneity, synergy and microbiology tests. Adam Hawa gel preparation was prepared by varying the concentration of Carbomer as a gelling agent with a concentration of 5%, 10%, 15%. Data analysis was descriptively described using a nonparametric test of Wilcoxon. The results obtained for the homogeneity test showed that there was no homogeneity difference in the formulation. The homogeneity of the three formulations yielded an even distribution of the same color and clarity. The result of the viscosity test showed that Formulation 3 is the most stable formulation based on a pH test. Based on the Wilcoxon test, the value of significance is 0,109 so there is no significant difference between formulation and viscosity value. The results of the syncretic test obtained that the physically stable 2 formulations with an average decrease of 1.44%. Wilcoxon test showed a significance of 0.809 so there was no significant difference between formulations and synergistic values. Microbiological test results show that formulation 2 has the lowest number of microbes. It can be concluded from the whole test, the formulation 2 with the concentration of 10% Carbomer is a formulation having the best physical stability test and microbiological stability test.

Keywords: gel, Rheo Discolor, Adam Hawa, Physical stability test, Microbiological stability test

Abstrak: Penelitian lanjutan ini dilakukan karena Gel Madam memiliki potensi untuk dijadikan produk paten sebagai antiinflamasi. Beberapa pengujian gel sudah dilakukan seperti uji organoleptis, uji pH, uji daya lekat dan uji daya sebar pada penelitian sebelumnya. Penelitian lanjutan ini bertujuan untuk mengetahui keamanan dan keawetan penyimpanan gel melalui uji stabilitas fisik dan uji stabilitas mikrobiologis pada sediaan gel yang telah dilakukan penentuan formula yang optimum pada penelitian sebelumnya. Metode yang digunakan dalam evaluasi gel adalah uji viskositas, homogenitas, sinersis dan mikrobiologi. Sediaan gel Adam Hawa dibuat dengan memberikan variasi konsentrasi pada Karbomer sebagai *gelling agent* dengan konsentrasi 5%, 10%, 15%. Analisis data digambarkan secara deskriptif dengan menggunakan uji non parametrik Wilcoxon. Hasil yang diperoleh untuk uji homogenitas didapatkan bahwa tidak ada perbedaan homogenitas pada formulasi. Homogenitas dari ketiga formulasi didapatkan hasil yang merata persebaran warnanya dan tingkat kejernihan yang sama. Hasil uji

viskositas diperoleh bahwa formulasi 3 merupakan formulasi yang paling stabil berdasarkan uji pH yang dilakukan. Berdasarkan uji Wilcoxon diperoleh nilai signifikansi 0,109 sehingga tidak ada perbedaan yang signifikan antara formulasi dengan nilai viskositas. Hasil uji sinersis diperoleh bahwa formulasi yang stabil secara fisik dengan rata-rata penurunan sebesar 1,44%. Uji Wilcoxon menunjukkan signifikansi sebesar 0,809 sehingga tidak ada perbedaan signifikan antara formulasi dengan nilai sinersis. Hasil uji mikrobiologi menunjukkan formulasi 2 memiliki jumlah mikroba yang paling rendah. Dapat disimpulkan berdasarkan keseluruhan uji yang dilakukan, formulasi 2 dengan konsentrasi Karbomer 10% merupakan formulasi yang memiliki uji stabilitas fisik dan uji stabilitas mikrobiologis yang paling baik.

Kata Kunci : Gel, Antiinflamasi, Adam Hawa, Uji Stabilitas Fisik, Uji Stabilitas Mikrobiologi

1. Pendahuluan

Kestabilan suatu zat merupakan faktor yang harus diperhatikan dalam membuat sediaan farmasi. Hal ini penting mengingat suatu sediaan biasanya diproduksi dalam jumlah besar dan memerlukan waktu yang lama untuk sampai ketangan pasien yang membutuhkannya. Obat yang disimpan dalam jangka waktu yang lama dapat mengalami penguraian dan mengakibatkan hasil urai dari zat tersebut bersifat toksik sehingga dapat membahayakan jiwa pasien. Oleh karena itu perlu diketahui faktor-faktor apa saja yang mempengaruhi kestabilan suatu zat hingga dapat dipilih suatu kondisi dimana kestabilan obat tersebut optimum (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Kualitas mikrobiologis dari obat-obatan merupakan suatu masalah yang penting untuk diperhatikan. Pada umumnya obat-obatan dibuat oleh industri secara besar-besaran dan sediaan tersebut memakan waktu yang cukup lama dalam penyimpanan, sehingga selama dalam penyimpanan atau peredarannya kemungkinan dapat terjadi pertumbuhan mikroba di dalamnya (Djide, 2008).

Gel Madam adalah gel yang berasal dari daun adam hawa yang digunakan sebagai antiinflamasi dimana pada penelitian selanjutnya dibuat dan diujikan pada hewan uji mencit dengan 3 (tiga) konsentrasi (5%, 10%, 15%). Berdasarkan hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa gel Madam 15% memiliki efek antiinflamasi yang lebih baik dari gel madam 5% dan 10%. Gel madam dengan konsentrasi 15% dan gel Natrium Diklofenak menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna dengan nilai rata-rata volume radang untuk gel madam 15% yaitu 0.07 dan untuk kontrol positif yaitu 0.05 (Jeni dkk, 2017).

Penelitian lanjutan ini dilakukan karena Gel Madam (gel ekstrak daun Adam Hawa) memiliki potensi untuk dijadikan produk paten, yang bisa dikembangkan menjadi industri obat di ranah kefarmasian. Beberapa pengujian gel sudah dilakukan seperti uji organoleptis, uji pH, uji daya lekat dan uji daya sebar. Akan tetapi, untuk dijadikan sebagai produk harus melewati beberapa proses pengujian lagi, oleh karena itu perlu adanya kelanjutan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui keamanan dan keawetan penyimpanan gel melalui uji stabilitas

fisik dan uji stabilitas mikrobiologis pada sediaan gel yang telah dilakukan penentuan formula yang optimum.

2. Bahan dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilaksanakan di Laboratorium Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Magelang pada bulan Mei 2018 sampai Juli 2018.

2.1 Alat

Pembuatan ekstrak menggunakan maserator, toples, water bath, cawan porselin, batang pengaduk, kain flannel. Pembuatan gel menggunakan stamper, mortir, sudip, timbangan analitik. Pengujian stabilitas menggunakan Kaca preparat, pipet tetes, pipet volume, tabung reaksi, erlenmayer, cawan petri, viskometer, timbangan analitik, kulkas, autoklaf, inkubator, LAF

2.2 Bahan

Daun adam hawa, alcohol 70%, Karbomer, propilenglikol, gliserin, metil paraben, aquades, Agar TSIA, NaCl.

2.3 Ekstraksi Daun adam hawa

Dilakukan ekstraksi dari simplisia daun adam hawa dengan menggunakan alkohol 70% secara maserasi. Kemudian filtrat yang diperoleh diuapkan di atas waterbath sampai menjadi ekstrak kental.

2.4 Pembuatan Gel daun Adam Hawa

Siapkan alat dan bahan sesuai formula kemudian terlebih dahulu dibuat basic gel lalu tambahkan ekstrak kental kemudian aduk sampai homogen.

Tabel 1. Formulasi gel ekstrak daun adam hawa dengan konsentrasi 15%

Bahan	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Ekstrak	2.50g	2.50g	2.50g
Karbomer	1.25g	2.5g	3.75g
Gliserin	2.50g	2.50g	2.50g
Propilenglikol	2.50g	2.50g	2.50g
Metil paraben	0.02%	0.02%	0.02%
Aquades	Ad 25g	Ad 25g	Ad 25g

Sesuai dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya, menyebutkan bahwa formulasi gel ekstrak daun Adam Hawa yang memiliki konsentrasi 15% dan kontrol positif (Natrium Diklofenak) menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna (Eriviana, 2017). Formula gel ekstrak daun adam hawa yang dibuat dengan memberikan variasi konsentrasi pada Karbomer sebagai *gelling agent*. Karbomer diketahui dapat mempengaruhi viskositas gel yang dapat berdampak pada stabilitas gel yang dibuat

2.5 Uji stabilitas fisik

2.5.1. Uji Viskositas

Penentuan viskositas sediaan dilakukan dengan menggunakan viscometer bola jatuh selama penyimpanan 12 minggu pada suhu kamar. Cara kerja: Sediaan dan bola dimasukkan ke dalam tabung gelas dalam. Tabung dan jaket kemudian dibalik, dengan demikian posisi bola berada di puncak tabung gelas dalam. Waktu yang dibutuhkan bola untuk jatuh diantara dua tanda diukur dengan teliti. Dihitung nilai viskositasnya (Moechtar, 1989).

2.5.2. Uji Sinersis

Sinersis yang terjadi selama penyimpanan diamati dengan menyimpan gel pada suhu ± 10 °C selama 24, 48 dan 72 jam. Masing-masing gel ditempatkan pada cawan untuk menampung air yang dibebaskan dari dalam gel selama penyimpanan. Sinersis dihitung dengan mengukur kehilangan berat selama penyimpanan lalu dibandingkan dengan berat awal gel (Latimer, 2012).

1) Uji Homogenitas

Sejumlah tertentu sediaan dioleskan pada dua keping kaca atau bahan transparan lain yang cocok, sediaan harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya butiran kasar (Ditjen POM, 1979)

2.6 Uji Stabilitas Mikrobiologis

Pengujian secara mikrobiologi dilakukan untuk mengetahui apakah sediaan yang dibuat steril, dengan proses stabilisasi yang telah dilakukan berapa lama sediaan resisten terhadap mikroba. Pengujian dilakukan dengan cara sebagai berikut:

a. Penyiapan peralatan untuk uji mikrobiologis

Alat alat yang akan digunakan dalam uji mikrobiologis disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121° C selama dua puluh menit.

b. Penyiapan Media Agar

Agar TSIA sebanyak 28 gram dimasukkan dalam erlenmeyer, lalu ditambahkan aquades sampai volume 1000 mL dan dipanaskan sambil diaduk terus sampai sernua agar larut. Larutan agar kemudian disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121 °C selama 25 - 30 menit. Sebelum digunakan suhu agar dibiarkan menjadi 45-50 °C.

c. Pembuatan NaCl fisiologis

0,9 gram NaCl dilarutkan dalam 100 mL aquades dan disterilkan dalam autoklaf 121 °C selama 20 menit. Sediaan yang akan diuji (masing2 tiga sampel uji) dipipet hingga didapat sepuluh mL larutan uji kemudian diencerkan dengan NaCl fisiologis sampai volume 100 mL. Sediaan uji yang telah diencerkan kemudian dipipet ke dalam tiga buah cawan petri masing-masing sebanyak satu mL. Media agar dituangkan ke dalam cawan petri berisi sediaan uji masing-masing sejumlah lima belas sampai dua puluh mL, dikocok homogen dan dibiarkan

memadat pada suhu kamar. Cawan petri dibalik sehingga lapisan agar ada pada bagian atas dan diinkubasikan pada suhu 35°C selama 24 - 36 jam.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Ekstraksi Daun Adam Hawa

Proses pembuatan ekstrak daun Adam Hawa dilakukan dengan cara maserasi menggunakan etanol 70%. Bahan yang digunakan untuk maserasi yaitu 775 gram serbuk halus daun adam hawa dengan 5 liter etanol 70% dan menghasilkan ekstrak kental 128 gr. Hasil ekstraksi dihitung % randemen dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ Randemen} \times 100\% = 16,52\%$$

3.2 Uji Viskositas

Viskositas merupakan salah satu parameter kualitas suatu sediaan topikal dimana viskositas merupakan suatu tahanan sediaan untuk mengalir. Viskositas bertanggung jawab dalam sifat fisik suatu sediaan gel dan sangat berperan penting untuk meningkatkan stabilitas gel. Berdasarkan uji viskositas gel dengan menggunakan alat viscometer. Pada formula 1 dapat terdeteksi dengan menggunakan spindle 1R, formula 2 dengan spindle 2R, Formula 3 dengan spindle 2R. hasil dari pengujian viskositas didapatkan bahwa semakin besar konsentrasi *gelling agent* karbomer maka semakin besar nilai viskositasnya. Pada pengujian suhu ruang, viskositas sediaan formula 1 tidak memenuhi kisaran viskositas gel. Namun formula 2 dan 3 memenuhi kisaran viskositas yang baik untuk sediaan gel yaitu 100-200 cPs. Penggunaan Carbopol®940 sebagai bahan pengental atau *gelling agent* karena memiliki stabilitas yang tinggi, tahan terhadap mikroba serta sudah digunakan secara luas di dunia farmasetika maupun kosmetik. Efisiensi carbopol®940 sangat baik, sehingga dengan kadar rendah dapat memberikan respon viskositas yang signifikan (J. Allen and V. Loyd, 2002). Viskositas sangat tergantung dengan jumlah konsentrasi *gelling agent* yang ditambahkan, sehingga dalam penelitian perlu melihat pengaruh penambahan konsentrasi *gelling agent* terhadap sifat fisis dan stabilitas sediaan gel.

Tabel 2. Hasil Uji Viskositas

Formulasi	Karbome r	Nilai Viskositas
Gel madam F1	1.25 gr	60
Gel madam F2	2.5 gr	190
Gel madam F3	3.75 gr	220

(Sumber : Data primer)

Berdasarkan Tabel.2 dan Gambar. 2 berikut ini terlihat bahwa bahwa penambahan carbomer meningkatkan viskositas gel. Hal ini terjadi karena adanya netralisasi pada sediaan gel dengan penambahan trietanolamin. Carbomer terdispersi dalam air untuk membentuk larutan koloid asam mempunyai viskositas yang rendah (A. Khan, et al, 2013). Hasil pengujian viskositas menunjukkan bahwa viskositas formula kedua dan ketiga telah memenuhi persyaratan rentang viskositas sediaan gel yang telah ditentukan yaitu sebesar 100 – 200 dPa.s (R. A. Nief and A. Hussein, 2014). Uji viskositas ini berfungsi untuk mengetahui bentuk konsistensi dari sediaan gel ekstrak adam hawa. Hal ini juga sesuai dengan penelitian lain yang menunjukkan semakin tinggi konsentrasi carbomer dapat meningkatkan viskositas gel, meningkatnya viskositas ini karena carbomer dapat mengembang ketika terdispersi dalam air membentuk suatu koloid (J. Madan and R. Singh, 2010).



Gambar 1. Nilai Viskositas

Dilanjutkan uji hipotesis dengan menggunakan uji non parametrik Wilcoxon, dimana berdasarkan Tabel 3. berikut ini diperoleh hasil signifikansi adalah 0.109, dimana $0.109 > 0.05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa H_a ditolak, artinya tidak ada perbedaan yang signifikan antara formulasi dengan nilai viskositas yang didapatkan.

Tabel 3. Uji Hipotesis Viskositas

Test Statistics^a

	viskositas – formulasi
Z	-1,604
Asymp. Sig. (2-tailed)	,109

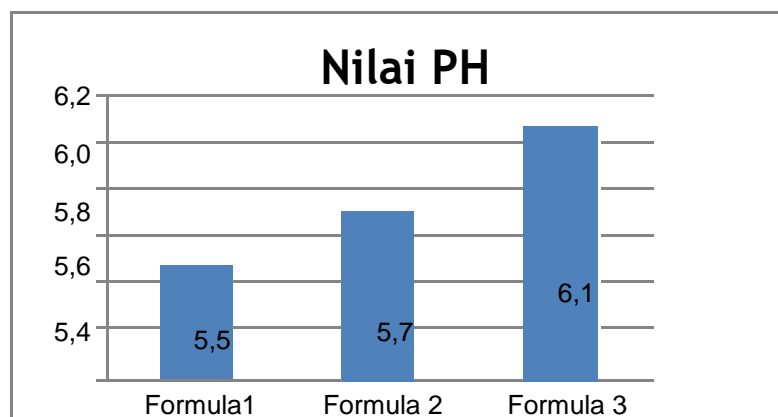
a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Berdasarkan uji PH seperti yang tercantum pada Gambar.3 berikut ini didapatkan nilai rata-rata PH gel formula 3 sebesar 6.1, salah satu faktor yang mempengaruhi viskositas sediaan adalah pH sediaan gel, dalam hal ini karbomer memiliki tingkat kekentalan yang stabil pada pH 6-11 (R. Rowe, 2006) sehingga dapat disimpulkan bahwa tingkat kekentalan yang paling stabil adalah pada formula ketiga.

3.3 Uji Sinersis

Sinersis adalah peristiwa keluarnya air dari gel dimana gel mengkerut sehingga cenderung memeras air keluar dari dalam sel, akibatnya gel nampak lebih kecil dan pada Angka sinersis yang tinggi menunjukkan gel tidak stabil. Berdasarkan data pengujian di atas formula 1 menunjukkan angka sinersis yang paling tinggi dan dapat dibuktikan dengan berkurangnya masa gel pada formula 1 yang mengalami penurunan yang paling banyak diantara ketiga formula tersebut. Sehingga formula 1 merupakan gel yang tidak stabil. Pada formula 2 dan 3 menunjukkan gel yang stabil menurut uji sinersis, tetapi formula 2 menunjukkan formulasi yang paling stabil. Sinersis yang terjadi selama penyimpanan diamati dengan menyimpan gel pada suhu ± 10 °C selama 24, 48 dan 72 jam. Masing masing gel ditempatkan pada cawan untuk menampung air yang dibebaskan dari dalam gel selama penyimpanan. Sinersis dihitung dengan mengukur kehilangan berat selama penyimpanan lalu dibandingkan dengan berat awal gel (Latimer, 2012).

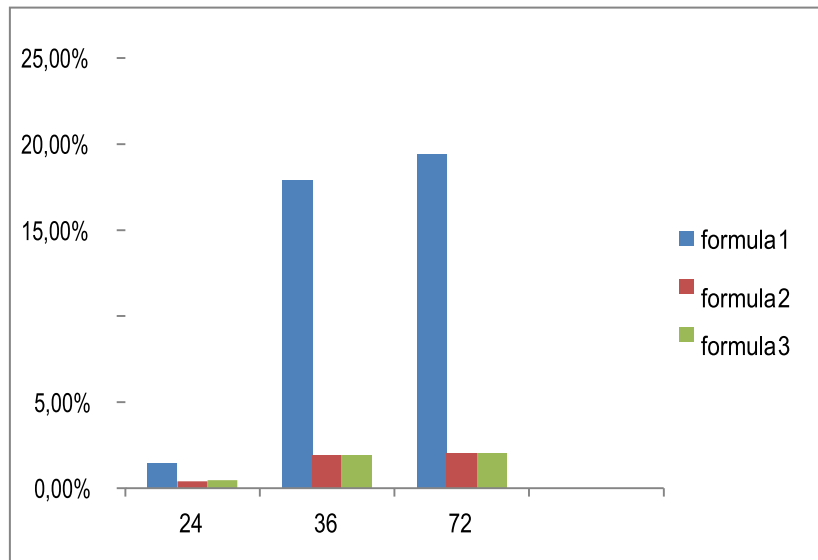


Gambar 2. Nilai rata-rata PH

Tabel 4. Hasil Uji Sinersis

Jam ke-	Formula 1	Formula 2	Formula 3
24	1.42%	0.40%	0.46%
48	17.88%	1.91%	1.89%
72	19.40%	2.02%	2.04%

(Sumber :Data primer)



Gambar 3. Hasil Uji Sinersis

Berdasarkan Tabel 4 dan Gambar 5 diatas, hasil pengamatan menunjukkan gel yang mengandung memiliki angka sinersis paling tinggi (19,40%) pada formulasi 1 jam ke 72, artinya air yang keluar dari dalam gel pada formulasi 1 paling banyak dibandingkan gel formulasi 2 dan formulasi 3 sehingga formulasi 1 paling tidak stabil secara fisik. Hal ini dipengaruhi oleh penggunaan karbomer sebagai *gelling agent* pada konsentrasi yang lebih rendah pada formulasi 1 tidak tak mampu menjerap air dalam waktu yang lama (24, 48 dan 72 jam) pada penyimpanan suhu rendah. Sinersis meningkat seiring dengan meningkatnya lama penyimpanan karena selama penyimpanan agregasi antar *double helix* rantai polimer *gelling agent* terus terjadi. Agregasi ini disebabkan oleh pergerakan rantai polimer dalam sistem gel. Berdasarkan rata-rata prosentase penurunan yang diperoleh, formulasi 2 menunjukkan formulasi yang stabil karena memiliki prosentase penurunan yang paling rendah.

Dilanjutkan uji hipotesis, dimana berdasarkan Tabel 5 berikut ini diperoleh hasil signifikansi sebesar 0.809, dimana $\text{sig } 0.809 > \text{sig } 0.05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa H_0 ditolak, artinya tidak ada perbedaan signifikan antara formulasi dengan nilai sinersis yang didapatkan.

Tabel 5. Uji Hipotesis Sinersis

a	
Test Statistics	
	sinersis – formula
Z	,178
	b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,859

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

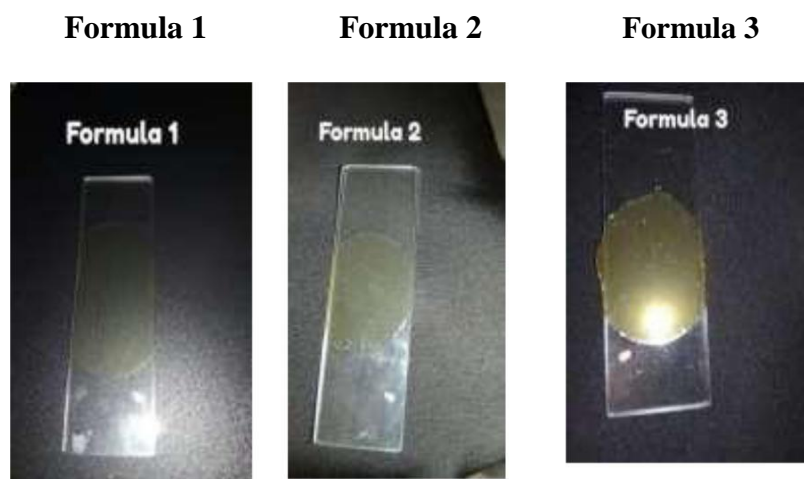
b. Based on positive ranks.

3.4 Uji Homogenitas

Homogen merupakan salah satu syarat sediaan gel. Syarat homogenitas tidak boleh mengandung bahan kasar yang bisa diraba (Syamsuni, 2006). Uji homogenitas dilakukan secara visual. Homogenitas dapat dilihat dengan tidak adanya partikel-partikel yang memisah. Pengujian homogenitas sediaan gel ketiga formulasi dengan preparat kaca menunjukkan homogenitas yang baik tidak terdapat gumpalan- gumpalan dan butiran-butiran pada hasil pengamatan.

3.5 Uji Mikrobiologi

Uji stabilitas mikrobiologis dilakukan untuk melihat ada tidaknya pertumbuhan mikroba pada masing- masing formulasi dengan menggunakan rumus CFU. Semakin sedikit pertumbuhan mikroba pada gel maka semakin stabil gel tersebut. Berdasarkan Tabel 6 berikut ini didapatkan jumlah mikroba yang paling sedikit terdapat pada formulasi kedua. Efektivitas antibakteri menurun seiring dengan meningkatnya pH karena pembentukan anion fenolat sehingga menyebabkan formula 3 yang memiliki jumlah bakteri yang terbanyak.



Gambar 4. Uji Homogenitas

Tabel 6. Hasil Uji Mikrobiologi

Formulasi	Jumlah Koloni	Sifat Fisik Bakteri
F1	7×10^9	Putih, keruh, bulat.
F2	1×10^9	Putih, keruh, bulat.
F3	26×10^9	Putih, keruh, bulat.



Gambar 5. Hasil Uji Mikrobiologi

Kesimpulan

Berdasarkan keseluruhan uji stabilitas yang telah dilakukan, formulasi 2 merupakan sediaan gel dengan uji stabilitas fisik paling baik diantara ketiga formulasi yang dibuat dilihat dari uji homogenitas, uji viskositas, uji sinersis dan uji mikrobiologi.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Kementrian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi atas pendanaan penelitian pada Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian Eksakta tahun pendanaan 2018.

Daftar Pustaka

- A. Khan, S. Ansari, S. Kotta, R. Sharma, and A. Kumar, "Formulation development, optimization and evaluation of aloe vera gel for wound healing .," *Pharmacogn. Mag.*, vol. 2, pp. 551–515, 2013.
- Ansel, HC. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi IV. Jakarta : UI Press; 2005
- Connor K.A, Amidan, Kennon, 1979., *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, John Wiley and Sons, New York, 8-17.
- D.Milao, M.T. Knorst, W. Richter, S.S.Guterres. Hydrophilic gel containing nanocapsules of diclofenac: development stability study and physico-chemical characterization. *Pharmazie journal* 58:325-329 (2003)
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979, *Farmakope Indonesia, III*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Djide M, Natsir., dan Sartini. 2008. *Dasar-dasar Mikrobiologi*. Universitas Hasanuddin: Makassar
- Eriviana J, dkk. *Gel Madam "Gel Ekstrak Daun Adam Hawa (Rheo Discolor)" Sebagai Gel Antiinflamasi*. URECOL Journal, Univ Muh Magelang . 2017
- Houglum, J.E., Harrelson, G.L., Leaver-Dunn, D., 2005. *Principles Of Pharmacology For Athletic Trainers*. Slack Incorporated, United State.
- Ida N, Noer SF. *Uji stabilitas fisik gel ekstrak lidah buaya (Aloe vera L.)*. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 2012;6(2):79-84.
- J. Allen and V. Loyd, *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*, Second. America: American Pharmaceutical Association, USA, 2002.

J. Madan and R. Singh, "Formulation and Evaluation of Aloe vera Topical Gels," *Int.J.Ph.Sci*, vol. 2, no. 2, pp. 551–555, 2010

Lachman, L., Lieberman, H.A. Kanig, J.L., 1986, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Edisi ketiga, diterjemahkan oleh: Suyatmi, S, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta.

Latimer G (editor). Official Methods of Analysis of AOAC International, 19th edition; 2012.
Moechtar. 1989. *Farmasi Fisika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Niken, dkk. *Uji Stabilitas Mikrobiologis Pembersih Gigi Tiruan dengan Bahan Minyak Atsiri Kulit Batang Kayu Manis*. Jurnal Universitas Airlangga. 2013; Vol. 62: 89-94

Padmadisastra Y, dkk. *Formulasi Sediaan Cair Gel Lidah Buaya (Aloe vera Linn) sebagai Minuman Kesehatan*. Jurnal Universitas Padjadjaran. 2003:5-8

R. A. Nief and A. A. Hussein, "Preparation and Evaluation of Meloxicam Microsponges as Transdermal Delivery System," p. 13, 2014. 17

R. Rowe, *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*, 5th ed. London: The Pharmaceutical Press, 2006.

Tranggono IR, Latifah. *Buku pegangan ilmu pengetahuan kosmetika*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama; 2007 17. Garg A, Aggarwal D, Garg S, Sigla AK. Spreading of semisolid formulation: an update. *Pharmaceutical Technology*. 2002 ; 9(2):84-102.

Voight, R., 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Diterjemahkan oleh Soendani N.S., UGM Press, Yogyakarta.