

PENGARUH ISOPROPIL MYRISTAT SEBAGAI BAHAN PENINGKAT PENETRASI TERHADAP LAJU DIFUSI KRIM PEMUTIH EKSTRAK ETANOL DAUN MURBEI (*Morus alba* L)

Submitted : 12 April 2017

Edited : 15 Mei 2017

Accepted : 23 Mei 2017

Nurul Arfiyanti Yusuf¹, Aisyah Fatmawaty²

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Indonesia

²Akademi Farmasi Kebangsaan Makassar, Indonesia

Email : ikhlahisyahyusufnurul@gmail.com

ABSTRACT

*The research has conducted research on the effectiveness of isopropyl myristat as a penetration enhancer on the diffusion rate of whitening cream mulberry leaf extract (*Morus alba* L) in vitro. This study aims to determine the effect of the use of isopropyl myristat. Mulberry leaf extract cream made with varying concentrations respectively 3%, 4%, 5% Isopropyl myristat as penetration enhancers made into 3 formulas (F1-F4) with the F1 without penetration enhancers. Evaluation of stability before and after accelerated storage includes observation of the organoleptic, emulsion type determination, measurement of pH, and viscosity. The evaluation results indicate four physically stable formula. In vitro diffusion studies conducted by Franz diffusion cells and footage is measured at a wavelength of 367.4 nm. The results of diffusion studies show that formula with the highest diffusion rate of 0.024 µg/minute on F4 (5% isopropyl myristat).*

Keywords : *Mulberry Leaves, Isopropyl myristat, Diffusion Test*

PENDAHULUAN

Kulit merupakan bagian tubuh yang paling utama yang perlu diperhatikan dalam menjaga kesehatan kulit. Kesehatan kulit dan wajah menjadi penekanan utama untuk mendapatkan penampilan yang menarik. Kulit yang tampak halus, putih dan bersih akan dapat menambah nilai estetika penampilan.

Sediaan pemutih paling banyak ditemukan dalam bentuk sediaan krim. Krim adalah sediaan setengah padat berupa emulsi, mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai dan dimaksudkan untuk pemakaian luar⁽¹⁾.

Krim pemutih harus stabil dan memiliki efek yang baik. Hal ini tentu dipengaruhi oleh bahan-bahan yang terkandung didalamnya. Umumnya krim mengandung peningkat penetrasi (*enhancer*) dan basis. Penggunaan *enhancer* dalam sediaan krim pemutih sangat penting, karena *enhancer* berperan meningkatkan efektivitas khususnya meningkatkan penetrasi pada kulit. Senyawa peningkat penetrasi yang dapat digunakan antara lain, propilenglikol, asam oleat dan isopropil miristat⁽²⁾.

Peningkat penetrasi (*enhancer*) dapat bekerja melalui tiga mekanisme, yaitu dengan cara mempengaruhi struktur *stratum corneum*, berinteraksi dengan protein intraseluler dan memperbaiki partisi obat,

coenhancer atau *cosolvent* ke dalam *stratum corneum*.

Isopropil miristat adalah salah satu peningkat penetrasi yang biasa digunakan dalam sediaan topikal. Isopropil miristat adalah pelembut tidak berminyak yang mudah diserap oleh kulit. Bahan ini digunakan sebagai penyusun basis sediaan semi padat dan sebagai pelarut pada sediaan topikal dan aman bagi konsumen dengan kulit normal dan dalam waktu musim dingin mendorong penggunaan untuk mencegah hilangnya kelembaban^(4,5).

Salah satu bahan alam yang telah diteliti sebagai pemutih oleh Isma Asis adalah ekstrak etanol daun murbei yang mengandung komponen fenolik salah satunya adalah senyawa rutin yang mempunyai IC₅₀ 174,4 ppm. Berdasarkan penelitian Chen xie tentang biosintesis inhibitor melanin ekstrak daun Murbei (*Morus alba* L) konsentrasi yang digunakan sebagai skin whitening adalah 0,05 - 2%.

Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti ingin melihat pada konsentrasi berapa isopropyl myristat efektif sebagai peningkat penetrasi terhadap laju difusi krim pemutih ekstrak etanol daun murbei.

METODOLOGI

Alat yang Digunakan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : batang pengaduk, cawan porselin, *climatic chamber*, erlenmeyer (Pyrex) gelas kimia (Iwaki), gelas ukur (Iwaki), *hot plate* (Maspion), *homogenizer* (Wisestir), labu takar (Pyrex), lumpang dan alu, *magnetic stirrer*, pH meter, sel difusi tipe *franz like*, spektrofotometer UV-Vis, *stopwatch*,

timbangan analitik (Mettler toledo), termometer, dan viscometer *brookfield*.

Bahan yang Digunakan

Bahan-bahan yang digunakan adalah aquadest, α -tokoferol, asam oleat, asam stearat, ekstrak daun murbei (*Morus alba* L.), etanol, gliserin, isopropil miristat, metil paraben, propil paraben, polisorbitat 60, setil alkohol, sorbitan 60, vaselin kuning, NaCl, Na₂HPO₄ dan KH₂PO₄.

Penyiapan Sampel dan Ekstrak

Sampel daun murbei (*Morus alba* L) diperoleh dari kecamatan Sabbangparu Kabupaten Wajo Sulawesi Selatan. Sampel berupa daun Murbei (*Morus alba* L) yang telah dikumpulkan di sortasi basah lalu dicuci dengan air mengalir, kemudian sampel digunting kecil-kecil dan diangin-anginkan tanpa terkena sinar matahari langsung setelah kering sampel di sortasi kering untuk memisahkan benda-benda asing yang masih tertinggal, selanjutnya dilakukan proses ekstraksi.

Sebanyak 500 gram simplisia daun Murbei (*Morus alba* L) yang telah dikeringkan di ekstraksi dengan cara maserasi menggunakan etanol 70% sebanyak 3750 mL dimasukkan ke dalam wadah, ditutup dan dibiarkan selama 3×24 jam pada temperatur kamar sambil sesekali diaduk. Ekstrak kemudian disaring kedalam wadah penampungan, ampas diremaserasi kembali dengan perlakuan sama. Hal ini diulangi hingga 3 kali, ekstrak dikumpulkan. Ekstrak diuapkan dengan *vacuum rotary evaporator* sehingga didapatkan ekstrak kental.

Tabel 1. Formulasi Krim Ekstrak Daun Murbei

Bahan	Konsentrasi (%)			
	F1	F2	F3	F4
Ekstrak daun murbei	1	1	1	1
Isopropil miristat	-	3	4	5
Vaselin kuning	23	23	23	23
Asam stearate	13	13	13	13
Setil alcohol	5	5	5	5
Polisorbat 60	4	4	4	4
Sorbiton 60	4	4	4	4
Gliserin	10	10	10	10
Metil paraben	0,05	0,05	0,05	0,05
Propil paraben	0,1	0,1	0,1	0,1
α – Tokoferol	0,5	0,5	0,5	0,5
Aquadest ad	100	100	100	100

Keterangan:

- F1 (kontrol) = Tanpa peningkat penetrasi
 F2, F3 & F4 = Isopropyl myristat 3%,4% ,5%

Pembuatan Sediaan Krim

Alat dan bahan disiapkan sesuai kebutuhan. Masing-masing bahan ditimbang sesuai dengan perhitungan yang tertera pada rancangan formula. Fase minyak dibuat dengan melebur berturut-turut asam stearat, setil alkohol, vaselin kuning, sorbitan 60 dan propil paraben, di atas tangas air, suhu dipertahankan pada 70°C. Fase air dibuat dengan melarutkan metil paraben ke dalam air yang telah dipanaskan, kemudian campuran gliserin, polisorbat 60 dan suhu dipertahankan 70°C. Basis krim dibuat dengan cara menambahkan fase air ke dalam fase minyak kemudian sambil diaduk dengan homogenizer sampai terbentuk krim yang homogen. Ekstrak digerus dalam lumpang kemudian ditambahkan basis krim sedikit demi sedikit pada suhu 55 – 45°C dan

dihomogenkan lalu dimasukkan pada sisa basis krim untuk dilanjutkan dengan pengadukan elektrik. Ditambahkan α -tokoferol pada suhu 45°C dan diaduk sampai homogen.

Evaluasi Sediaan Krim

Pengamatan Organoleptis

Pengamatan organoleptis yang dilakukan terhadap sediaan krim yang telah dibuat meliputi pengamatan perubahan warna, bau, tekstur dan konsistensi dari krim. Pengamatan ini dilakukan sebelum dan sesudah emulsi diberi kondisi penyimpanan dipercepat⁽⁶⁾.

Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan terhadap sediaan krim yang telah dibuat dengan

menggunakan pH meter. Pengukuran ini dilakukan sebelum dan sesudah emulsi diberi kondisi penyimpanan dipercepat.

Pengukuran Viskositas

Pengukuran viskositas menggunakan viskometer *brookfield* dengan cara : krim dimasukan dalam wadah dan dipasang pada portable viscometer. Viskositas krim diketahui dengan mengamati gerakan jarum penunjuk viskositas.

Infersi Fase

Sediaan yang telah jadi diberi kondisi penyimpanan dipercepat yaitu penyimpanan pada 5⁰C dan 35⁰C masing-masing selama 12 jam sebanyak 10 siklus kemudian di uji kembali tipe emulsinya dengan metode pengenceran dan metode dispersi zat warna.

Studi Difusi krim Ekstrak Daun Murbei Penentuan Panjang Gelombang Rutin

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan mengukur salah satu konsentrasi pada deret konsentrasi Rutin kemudian diukur absorbansi pada panjang gelombang 300-550 nm

Pembuatan Kurva Baku Rutin

Sebanyak 5 mg rutin dilarutkan dengan metanol kedalam labu takar 5 ml hingga diperoleh larutan 1000 ppm, kemudian diencerkan menjadi 100 ppm kedalam labu takar 10 ml larutan buffer fosfat pH 7,4. Dipipet 100 µl, 300 µl, 500 µl, 700 µl dan 900 µl kedalam labu takar 10 ml larutan buffer phosphate 7,4 dan didapatkan konsentrasi sampel 1, 3, 5, 7 dan 9 ppm. Masing-masing konsentrasi dipipet 1 ml lalu dimasukkan kedalam vial yang sebelumnya sudah ditambahkan 4 ml aquabidest dan 0,3 ml Na₂NO₃ 5% dibiarkan selama 5 menit. Larutan ditambah dengan 0,3 ml AlCl₃ dan dibiarkan selama 6 menit, setelah itu ditambahkan 2 ml NaOH 1M, lalu segera ditambah 2,4 ml aquabidest dan

dihomogenkan. Absorbansinya diukur pada panjang gelombang 367,4 nm.

Penyiapan Membran spangler

Membran yang digunakan adalah kertas *Whatman* no.1 yang direndam dengan cairan *Spangler* yang telah dimodifikasi. Komposisi cairan *Spangler*:

Asam Oleat 15%

Asam stearat 5%

Minyak Kelapa 15%

Parafin 10%

Lilin Putih 15%

Cara pembuatan membran : Semua bahan untuk cairan Spangler dicampurkan dan dilumerkan diatas penangas air sampai suhu 80⁰C, dan diaduk sampai homogen. Kedalamnya dimasukkan kertas *Whatman* no.1 dibiarkan selama 15 menit. Kertas diangkat dan dikeringkan dengan cara meletakkan membran diatas kertas saring dengan tujuan untuk mempercepat pengeringan^(1,5).

Uji Difusi

Studi difusi dilakukan dengan menggunakan sel difusi *Franz*. Kompartemen cairan penerima pada alat sel difusi *Franz* diisi dengan larutan buffer pH 7,4 sampai penuh (50 ml). Sebanyak 1 g krim dioleskan secara merata pada kulit buatan yang diletakkan pada alat sel difusi *Franz* tersebut. Suhu pada alat sel difusi *Franz* diatur pada 37 ± 1⁰C. *Magnetik stirrer* dihidupkan dan diatur pada kecepatan 120 rpm. Pengambilan cuplikan dilakukan pada interval waktu tertentu (5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 dan 120 menit), dengan mengambil medium penerima (larutan dapar fosfat pH 7,4) sebanyak 3 ml dan diganti dengan medium penerima dari luar juga sebanyak 3 ml. Pengambilan sampel disamakan untuk setiap pengujian. Sampel ditambahkan 0,3 ml NaNO₃ 5% dibiarkan selama 5 menit. Larutan ditambah dengan 0,3 ml AlCl₃ 10% dibiarkan selama 6 menit,

setelah itu ditambahkan 2ml NaOH 1M. Sampel yang diperoleh diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 367,4 nm. Konsentrasi dihitung dari persamaan regresi larutan rutin standar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan ekstrak daun murbei sebagai bahan aktif untuk membuat sediaan krim. Ekstrak daun murbei telah diteliti dapat digunakan sebagai penghambat enzim tirosinase, sehingga dapat dimanfaatkan sebagai pemutih kulit. Ekstrak daun murbei ini diperoleh dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol.

Efektivitas ekstrak daun murbei sebagai pemutih juga dipengaruhi oleh jumlah dan kecepatan bahan tersebut masuk kedalam kulit. Efektivitas ekstrak daun murbei dapat ditingkatkan dengan zat tambahan seperti peningkat penetrasi untuk membantu penetrasi dari ekstrak tersebut. Bahan peningkat penetrasi merupakan zat tambahan yang membantu difusi obat melewati stratum korneum ditunjukkan oleh peningkat penetrasi kulit. Peningkat penetrasi dapat meningkatkan kelarutan bahan obat pada kulit dan meningkatkan difusi ke dalam stratum korneum dengan mekanisme melarutkan bahan obat ke dalam kulit atau mendenaturasi protein kulit.

Hasil Uji Kestabilan Fisik Krim Ekstrak Daun Murbei Pengamatan Organoleptis

Tabel 2. Pengamatan Organoleptis Krim Ekstrak Daun Murbei Sebelum dan Setelah Penyimpanan Dipercepat

Formula	Pengamatan organoleptis sebelum penyimpanan dipercepat			Pengamatan organoleptis setelah penyimpanan dipercepat		
	Warna	Bau	Konsistensi	Warna	Bau	Konsistensi
F1	Hijau tua	Bau khas	Setengah padat	Hijau tua	Bau khas	Setengah padat
F2	Hijau tua	Bau khas	Setengah padat	Hijau tua	Bau khas	Setengah padat
F3	Hijau tua	Bau khas	Setengah padat	Hijau tua	Bau khas	Setengah padat
F4	Hijau tua	Bau khas	Setengah padat	Hijau tua	Bau khas	Setengah padat

Keterangan:

F1 (kontrol) = Tanpa peningkat penetrasi

F2,F3 &F4 = Isopropyl myristat 3%,4% ,5%

Hasil pengamatan organoleptis krim tiap formula menunjukkan hasil krim berbentuk setengah padat, berwarna hijau tua dan berbau khas.

Penentuan Tipe Emulsi

Tabel 3. Penentuan Tipe Emulsi Krim Ekstrak Daun Murbei Sebelum dan Setelah Penyimpanan Dipercepat

Formula	Tipe Emulsi			
	Sebelum Kondisi Penyimpanan dipercepat		Setelah Kondisi Penyimpanan dipercepat	
	Uji Pengenceran	Uji Dispersi Zat Warna	Uji Pengenceran	Uji Dispersi Zat Warna
F1	A/M	A/M	A/M	A/M
F2	A/M	A/M	A/M	A/M
F3	A/M	A/M	A/M	A/M
F4	A/M	A/M	A/M	A/M

Keterangan:

- F1 (kontrol) = Tanpa peningkat penetrasi
 F2,F3 &F4 = Isopropyl myristat 3%,4% ,5%
 A/M = Air dalam minyak

Uji tipe emulsi untuk sediaan krim yang dibuat ditentukan dengan dua cara yaitu uji pengenceran dan uji dispersi warna. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa krim sebelum dan sesudah kondisi penyimpanan dipercepat menunjukkan krim yang terbentuk adalah krim tipe air dalam minyak (A/M). Hal ini menunjukkan bahwa krim yang dibuat memiliki fase dalam adalah air dan fase luar adalah minyak, sesuai dengan tujuan penggunaan krim yaitu lebih lipofilik, sehingga krim tidak mudah tercuci dan dapat tertinggal lebih lama pada kulit. Tipe emulsi air dalam minyak (A/M) dari krim tersebut dapat ditunjukkan karena komponen minyak lebih besar dari pada air dalam formula, selain itu konsentrasi emulgator yang digunakan yakni span dan tween cenderung membentuk tipe emulsi air dalam minyak (A/M) sesuai dengan perhitungan HLB.

Pengujian pengenceran dengan menggunakan air pada krim memperlihatkan bahwa masing-masing krim tidak terencerkan oleh air, disebabkan karena fase terluar dari krim adalah minyak sehingga

tidak dapat bercampur dengan air. Hasil tersebut menandakan bahwa krim dinyatakan stabil secara fisik sebab tidak memperlihatkan peristiwa inversi fase ⁽⁵⁾.

Pengukuran pH

Tabel 5. Pengukuran pH Krim Ekstrak Daun Murbei Sebelum dan Setelah Penyimpanan Dipercepat

pH	Sebelum Kondisi Penyimpanan dipercepat	Setelah Kondisi Penyimpanan dipercepat
F1	6,1	6,2
F2	6,4	6,3
F3	6,4	6,5
F4	6,6	6,6

Keterangan:

- F1 (kontrol) = Tanpa peningkat penetrasi
 F2,F3 &F4 = Isopropyl myristat 3%,4% ,5%

Berdasarkan hasil pengamatan pH sediaan krim tabel 5 ada beberapa formula yang mengalami perubahan pH seperti pada formula F2 dari pH 6,4 menjadi 6,3 dan F3 dari pH 6,4 menjadi 6,5. Berdasarkan literatur, pH kulit berkisar 4,5-6,5⁽⁹⁾. Nilai pH keempat formula sebelum dan sesudah penyimpanan masih dalam kisaran pH kulit sehingga krim masih tergolong stabil. Uji pH bertujuan mengetahui keamanan sediaan krim saat digunakan sehingga tidak mengiritasi kulit. Sampel dibuat dalam konsentrasi 1% yaitu ditimbang 1 gram sediaan dan dilarutkan dalam 100 ml air suling. Kemudian elektroda dicelupkan dalam larutan tersebut dan dibiarkan hingga alat menunjukkan harga pH yang konstan⁽⁸⁾.

Viskositas

Tabel 6. Pengukuran Viskositas Krim Ekstrak Daun Murbei Sebelum dan Setelah Penyimpanan dipercepat

Formula	Viskositas (poise)	
	Sebelum Kondisi Penyimpanan dipercepat	Setelah Kondisi Penyimpanan dipercepat
F1	715	575
F2	600	-
F3	240	355
F4	410	526

Keterangan:

F1 (kontrol) = Tanpa peningkat penetrasi
 F2,F3 &F4 = Isopropyl myristat 3%,4% ,5%

Penentuan viskositas diukur menggunakan viskometer *brookfield*. Hasil pengukuran selengkapnya dapat dilihat pada tabel 6.

Pada formula 2 (isopropyl myristat 3%) mengalami masalah saat pengukuran

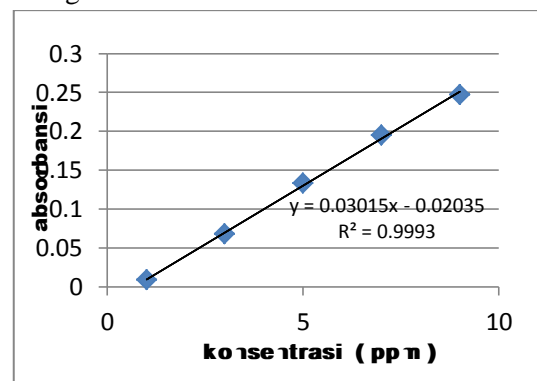
viskositas setelah penyimpanan dipercepat sehingga tidak diperoleh nilai viskositasnya, maka pada formula ini tidak dapat dilanjutkan untuk pengujian selanjutnya.

Uji viskositas yang dilakukan dengan alat viscometer *brookfield* bertujuan untuk mengetahui kekuatan krim yang dihasilkan setelah penyimpanan dengan kondisi dipercepat dalam 10 siklus. Nilai viskositas krim dapat dipengaruhi oleh suhu penyimpanan.

Suhu berpengaruh terhadap viskositas, semakin tinggi suhu maka semakin kecil viskositas. Selain itu waktu penyimpanan pun berpengaruh terhadap viskositas, semakin lama waktu penyimpanan, maka semakin menurun pula viskositas sediaan⁽⁷⁾. Penurunan ini terjadi karena semakin lama juga sediaan terpengaruh oleh lingkungan misalnya udara, kemasan yang kurang kedap dapat menyebabkan sediaan menyerap uap air dari luar, sehingga menambah volume air dalam sediaan⁽¹⁰⁾.

Uji Penetrasi Secara In Vitro Scanning Panjang Gelombang Maximum dan Kurva Baku

Scanning panjang gelombang maximum dan kurva baku rutin dilakukan dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis. Pelarut yang digunakan adalah PBS pH 7,4 Panjang gelombang maximum rutin adalah 367,4 nm. Kurva baku dapat dilihat sebagai berikut.



Gambar 1. Kurva baku Rutin

Dari grafik di atas dapat dilihat bahwa persamaan regresi yang diperoleh adalah $y = 0,030x - 0,020$ dengan $r = 0,9993$

Hasil Studi Difusi

Studi difusi krim ekstrak daun murbei menggunakan sel difusi *Franz* berisi buffer fosfat sebagai kompartemen reseptor dan membran buatan yang di atasnya dilapisi krim sebagai kompartemen donor. Pengambilan cuplikan dilakukan pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, dan 120. Hal ini dilakukan untuk melihat laju difusi krim ekstrak daun murbei dari sejumlah konsentrasi per satuan waktu. Cuplikan yang diambil diukur serapannya pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 367,4 nm.

Pada studi difusi menggunakan membran buatan, dengan kertas *Whatman* sebagai membran / kulit, cairan spangler sebagai cairan yang dioleskan di atas membran, cairan spangler dibuat dengan komposisi asam oleat, asam stearat, minyak kelapa, parafin dan cera alba. Komposisi cairan spangler banyak mengandung lipid karena stratum korneum terdiri dari kurang lebih 40% protein (pada umumnya keratin) dan 40% air dengan lemak berupa trigliserida, asam lemak bebas dan kolesterol.

Pemberian cairan spangler pada membran buatan bertujuan untuk melapisi kertas *Whatman* sehingga diperoleh membran yang menyerupai stratum korneum dari kulit manusia. Teknik pengukuran laju pelepasan yang tidak menggunakan membran akan mengalami kesulitan karena perubahan yang cepat dari luas permukaan sediaan yang kontak dengan larutan uji. Pengadukan pada media reseptor sangat berperan untuk mencegah kejenuhan lapisan difusi yang kontak dengan membran.

Tabel 7. Hasil Perhitungan Laju Difusi

Formula	Laju Difusi (µg/menit)
F1 (Kontrol)	0,002
F3 (Isopropil miristat 4%)	0,023
F4 (Isopropil miristat 5%)	0,024

Hasil studi difusi krim ekstrak daun murbei berdasarkan tabel di atas, F1 (kontrol) memiliki laju difusi 0,0021 µg/menit. F3 (isopropil 4%) memiliki laju difusi 0,023 µg/menit dan F4 (isopropil 5%) memiliki laju difusi 0,024 µg/menit. Laju difusi tertinggi yaitu pada F4 dengan peningkatan penetrasi isopropil myristat 5%. Mekanisme kerja isopropil myristat dapat bekerja sebagai penetrasi percutan dengan mengganggu struktur lipid *bilayer* sehingga memungkinkan penetrasi obat melalui stratum korneum.^(2,3)

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap uji efektivitas beberapa bahan peningkat penetrasi terhadap laju difusi krim pemutih ekstrak daun murbei maka dapat disimpulkan bahwa formula dengan laju difusi tertinggi 0,024 µg/menit yaitu pada F4 (isopropil myristat 5%).

SARAN

Perlu dilakukan uji difusi lebih lanjut dengan mengukur jumlah rutin murni pada setiap sampel difusi.

DAFTAR PUSTAKA

- Leiberman A. Rieger M., Martin. *Pharmaceutical Dosage Forms*. Vol 1 Marcel Deker. 2008. INC: New York.
- Williams, A.C. & Barry, B.W. *Penetration Enhancers, Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004. 603 – 618.

3. Williams,A.C dan Barry. Chemical Permeation Enhancement. CRC Press. 2007. Uniteds State Of America.
4. Serra-Baldrich E., Tribo M., and Camarasa J.G. Allergic Contact Dermatitis From Kojic Acid.Contact dermat. 2008. p.86-87
5. Lachman,L., dkk. The Teory And Practise Of Industrial Pharmacy. Diterjemahkan oleh Suyatmi, S,dkk. 2008. UI Press :Jakarta
6. Ansel H.C. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi Empat. 2005. UI Press :Jakarta
7. Mollet H., & Grubenman A. Formulation Technology. 2001 Weley-VCH:New York 316
8. Rawlins E.A. Bentley's Textbook of Pharmaceutics. 18th edition. 2003. Bailierre Tindal, London.
9. Tranggono I.R., Latifah F. Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik. 2007. PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta
10. Agoes G, Darijanto S.T. Teknologi Farmasi Liquida dan semisolida. 2003. Pusat Antar Universitas Bidang Ilmu Hayati ITB ; Bandung