

PENGARUH BASIS KRIM TERHADAP PENETRASI KLORAMFENIKOL MENGUNAKAN KULIT MENCIT

¹Maria Dona Oktavia, ¹Sri Kartika Ayu, ²Auzal Halim

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi STIFARM Padang

²Fakultas Farmasi Universitas Andalas

Abstract

Absorption of active ingredients of topical preparations occur when the active substance is released from the carrier, then penetrate into deeper skin layers, into the capillaries and finally enter the bloodstream. This took place in passive diffusion. The aim of this study is to determine the influence of cream base type toward the penetration of chloramfenikol as the active ingredient. The examination done by using Franz diffusion cells vertical with miceskin as a membrane penetration. The results showed that the 2nd formula was better than the 1st and 3rd formula in organoleptic, homogeneity, pH value, washed ability, and the spread of particle size. There are none of the formula caused irritation. The chloramfenikol quantitation measurement which done by using UV spectrophotometer, gave result 101.8 %, 99.8 %, 98.4 % for formula 1, 2, and 3. From the penetration test showed the 2nd formula has the best penetration which is 26.07 %.

Keyword : Cream Formulation, Kloramfenikol, Penetration test, Franz diffusion cell

Pendahuluan

Penetrasi zat aktif dari sediaan sangat tergantung pada sifat fisikokimia zat aktif, konsentrasi, pembawa dan kondisi kulit, dimana penetrasi zat aktif akan lebih cepat pada kulit yang rusak (luka/robek) dibandingkan dengan kulit yang normal/sehat. Pada obat-obat topikal dengan efek kerja lokal diharapkan penetrasi zat aktifnya hanya sampai pada lapisan dermis saja atau tidak berpenetrasi sama sekali, sedangkan obat topikal untuk tujuan sistemik diharapkan berpenetrasi dengan mudah ke lapisan kulit paling dalam sehingga sampai ke pembuluh darah (Rahim, 2004). Umumnya sediaan farmasi yang dipakai pada kulit digunakan untuk tujuan lokal dan kosmetik, namun juga dapat digunakan untuk tujuan sistemik.

Pemakaian obat yang dioleskan pada permukaan kulit sering disebut sebagai pengobatan secara topikal dan salah satu sediaan adalah bentuk krim. Krim merupakan bentuk sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat yang terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai. Krim adalah sediaan setengah padat, berupa emulsi mengandung air tidak kurang dari 60% dan dimaksudkan untuk pemakaian luar (Depkes RI, 1979; Depkes RI, 1995). Pada formulasi krim masing-masing basis memiliki keuntungan terhadap penghantaran obat. Basis yang dapat dicuci dengan air adalah M/A, dan dikenal sebagai "vanishing cream". Basis vanishing cream termasuk dalam golongan ini. Vanishing cream diberi istilah demikian, karena waktu krim ini digunakan dan digosokkan pada kulit, hanya sedikit atau tidak terlihat bukti nyata tentang adanya krim

yang sebelumnya. Hilangnya krim ini dari kulit atau pakaian dipermudah oleh minyak dalam air yang terkandung di dalamnya. Krim dapat digunakan pada kulit dengan luka yang basah, karena bahan pembawa minyak dalam air cenderung untuk menyerap cairan yang dikeluarkan luka tersebut (Lachman, *et al.*, 1989).

Sediaan topikal yang digunakan untuk pengobatan kulit biasanya mengandung antibiotika, kortikosteroid, atau dalam bentuk kombinasinya dengan maksud mempercepat sembuhnya penyakit kulit. Kortikosteroid berkhasiat sebagai anti inflamasi sedangkan antibiotika berkhasiat sebagai anti bakteri, seperti pada pengobatan dermatitis atopik yang terinfeksi atau adanya infeksi sekunder pada penyakit kulit (Gun, 1995; Tan & Raharja, 1981).

Kloramfenikol merupakan antibiotika spektrum luas dengan aktifitas mengobati bermacam-macam infeksi yang disebabkan oleh bakteri patogen. Pada dasarnya kloramfenikol bersifat sebagai bakteristatik dan pada konsentrasi tinggi kadang – kadang bersifat sebagai bakterisid terhadap kuman-kuman tertentu (Gun, 1995; Tan & Raharja, 1981). Kemungkinan terjadi pengaruh pada penggunaan dalam bentuk krim, perlu diperhatikan daya penetrasinya untuk pengawasan lebih dekat terhadap jumlah obat yang disampaikan dan diabsorpsi oleh kulit. Kadar krim kloramfenikol yang dibolehkan dalam krim hanya 2%, dan untuk mengetahui sejauh mana kloramfenikol dalam bentuk sediaan krim dapat dipenetrasi, maka dicoba melakukan penelitian tentang uji penetrasi Kloramfenikol dalam krim dengan menggunakan sel difusi Franz yang memakai kulit mencit putih betina sebagai membran penetrasi (Rahim, 2004).

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan antara lain : lumpang, stamfer, alat pencukur, Spektrofotometer UV-Vis Shimadzu 1700, lemari pendingin, magnetic stirrer, mikroskop dengan mikrometer, oven, pH meter E-520, pipet volum, pot plastik, sel difusi Franz tipe vertikal, termostat, termometer, timbangan digital, water bath, alat-alat gelas lainnya. Bahan yang digunakan antara lain : Kloramfenikol, larutan NaCl 0,9 %, kulit mencit putih, Na. Lauril sulfat, setosteril alkohol, lanolin, vaselin putih, setil alkohol, parafin liquid, KOH, asam stearat, propilenglikol, gliserin, trietanolamine, etanol 96%, cera alba, larutan dapar, aquadest.

Formulasi Krim

Formula krim kloramfenikol mengandung

Kloramfenikol	2%
Basis	ad 50 g

Formula basis krim ketiga formula dapat dilihat pada Tabel sebagai berikut:

No	Bahan	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1.	Na. Lauril sulfat	-	-	1
2.	Propilenglikol	-	5	12
3.	Setostearil alkohol	-	-	25
4.	Asam stearat	3,5	9	-
5.	Vaselin putih	-	-	25
6.	Lanolin	-	2	-
7.	Parafin liquid	10	5	-
8.	Setil alkohol	1	1	-
9.	Gliserin	5	-	-
10.	KOH	-	0,5	-
11.	Trietanolamin	1	-	-
12.	Aquadest	ad 100	ad 100	ad 100
	Jumlah	100	100	100

Keterangan:

- Formula krim kloramfenikol 2%
- Jumlah krim kloramfenikol yang dibuat 50 gram.

Cara Pembuatan Basis Krim

Fasa minyak dimasukkan kedalam cawan penguap lalu dilebur pada suhu 70⁰ C diatas tanggas air (masa 1). Fasa air dilarutkan dalam air panas (masa 2). Pada suhu yang sama masa 1 dan masa 2 dicampurkan dalam lumpang panas (70⁰ – 75⁰ C) sambil digerus sampai terbentuk masa krim yang homogen.

Cara Pembuatan Krim Kloramfenikol

Kloramfenikol sebanyak 1 g, digerus halus lalu ditambahkan dasar krim yang telah jadi sedikit demi sedikit ad 50 g, digerus sampai homogen. Terakhir dimasukkan kedalam wadah yang tertutup baik dan bermulut lebar kemudian disimpan ditempat yang sejuk.

Evaluasi Krim

- Pemeriksaan tipe krim.
Selapis tipis krim di oleskan pada kaca objek kemudian ditetesi dengan larutan metilen biru. Untuk tipe M/A akan terlihat larutan metilen biru mewarnai fase air sehingga mewarnai seluruh krim.
- Pemeriksaan distribusi ukuran partikel (Lachman, *et al.*, 1976)
Pengukuran dilakukan dengan memakai alat mikroskop yang dilengkapi dengan mikrometer. Caranya adalah sebagai berikut : Ditimbang 0,1 gram krim, kemudian diencerkan dengan air suling sampai 1 mL, diambil sedikit hasil pengenceran tersebut ditetaskan pada kaca objek, lalu dilakukan pengukuran partikel sampai dengan 1000 partikel.
- Uji iritasi kulit (Depkes RI, 1985)
Caranya adalah sebagai berikut : Sediaan uji 100 mg dioleskan pada bagian dalam lengan manusia kemudian ditutupi dengan kertas film ukuran 1 x 1 cm yang telah dilubangi, ditutup lagi dengan kain kasa, biarkan selama 24 jam dan diamati gejala yang timbul. Uji iritasi ini dilakukan untuk masing-masing formula pada 3 orang sukarelawan.
- Pemeriksaan daya tercuci (Jellinek, 1970)
Pemeriksaan daya tercuci dalam sediaan dilakukan dengan cara 1 gram sediaan krim dioleskan pada telapak tangan manusia lalu dicuci dengan sejumlah air tertentu, jika nodanoda yang berupa minyak tidak terdapat lagi berarti sediaan telah tercuci, dicatat volume air yang terpakai.
- Uji daya menyebar Kloramfenikol (Voight, 1994)
Sediaan sebanyak 0,5 gram diletakkan dengan hati-hati di atas kertas grafik yang dilapisi dengan kaca transparan, dibiarkan sesaat (15 detik) dan dihitung luas daerah yang diberikan oleh sediaan kemudian ditutupi lagi dengan plastik transparan diberi beban tertentu (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 gram) dan dibiarkan selama 60 detik, lalu dihitung pertambahan luas yang diberikan oleh sediaan.
- Pemeriksaan kadar Kloramfenikol (Depkes RI, 1979)

Sediaan krim sejumlah 500 mg setara dengan 10 mg kloramfenikol ditambahkan NaCl 0,9 % 100 mL + cera alba 1 g. Panaskan diatas water bath hingga lebur, kemudian dinginkan. Sebanyak 10 mL larutan dari hasil lebur ini diencerkan dengan NaCl 0,9 % hingga 50 mL, larutan krim kloramfenikol diperoleh dengan konsentrasi 20 µg/mL. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang maksimum.

Uji Penetrasi Krim Kloramfenikol

- a. Penyediaan kulit mencit sebagai membran penetrasi
Mencit yang telah dikorbkan diambil seluruh kulitnya kecuali bagian kepala dan kaki dengan bantuan gunting bedah. Bagian kulit yang dipotong dibersihkan dari lemak-lemak yang menempel, bulu-bulu digunting kemudian dicukur dengan hati – hati sampai kulit mencit tersebut bersih dari bulu-bulunya, setelah itu kulit dibersihkan menggunakan air suling dan direndam dengan larutan NaCl 0,9 % selama 24 jam.
- b. Uji daya penetrasi menggunakan sel difusi Franz vertikal
Kompartemen cairan penerima diisi dengan larutan NaCl 0,9 % sebanyak 125 mL. Masing-masing formula krim ditimbang sebanyak 250 mg (setara dengan 5 mg kloramfenikol) lalu dioleskan secara merata

pada kulit mencit yang diletakkan pada alat sel difusi Franz. Setelah itu bagian tepi dari daerah pengolesan tadi ditutup dengan tutup gelas kaca yang dilengkapi dengan penjepit kemudian stirrer dimasukkan ke dalam sel difusi Franz. Sel difusi Franz ini diletakkan pada bejana kaca berisi air yang dilengkapi dengan termostat dan termometer untuk pengaturan suhu. Suhu air pada bejana kaca diatur pada $37^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Pengambilan sampel dilakukan pada menit 15, 30, 45, 60, 75 dan 90. Cairan diambil sebanyak 5 mL dengan menggunakan pipet ukur dan setiap kali pengambilan diganti lagi dengan larutan NaCl 0,9%. Penentuan kadar dari sampel ditentukan dengan spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang maksimum kloramfenikol dalam larutan NaCl 0,9%.

Analisis Data

Data dianalisa dari hasil penelitian pada pemeriksaan organoleptis, homogenitas, pH sediaan. Pemeriksaan daya tercuci, uji iritasi kulit, daya menyebar ukuran partikel, kadar Kloramfenikol dan uji penetrasi krim. Kemudian dibandingkan dengan standar yang telah ditentukan oleh Farmakope Indonesia edisi keempat.

Hasil dan Pembahasan

Hasil

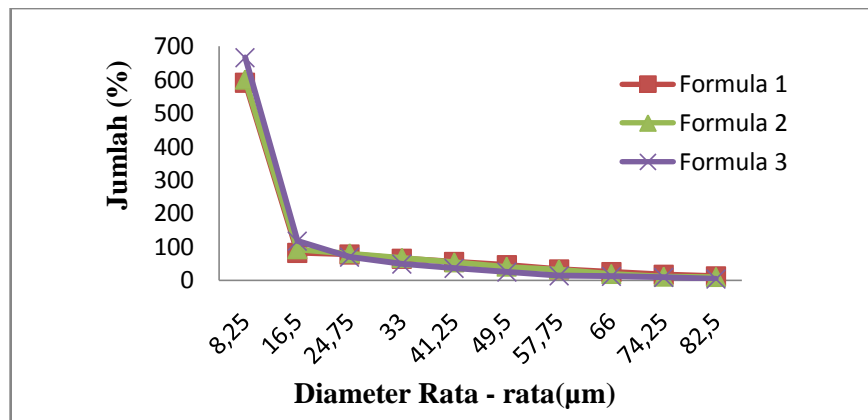
Tabel 1. Hasil pemeriksaan tipe sediaan basis krim

No	Dasar Krim	Tipe Krim
1.	Formula 1	M/A
2.	Formula 2	M/A
3.	Formula 3	M/A

Keterangan :
M/A = Minyak/Air

Tabel 2. Hasil pemeriksaan ukuran partikel krim kloramfenikol

Batas ukuran partikel (skala)	Batas ukuran partikel (μm)	Diameter rata-rata (d) μm	Frekuensi					
			Formula					
			1		2		3	
			Jumlah	%	Jumlah	%	Jumlah	%
0 – 0,5	0 – 16,5	8,25	591	59,1	600	60	666	66,6
0,5 – 1	16,5 – 33	16,5	82	8,2	92	9,2	118	11,8
1 – 1,5	33 – 49,5	24,75	78	7,8	80	8	70	7
1,5 – 2	49,5 – 66	33	64	6,4	66	6,6	48	4,8
2 – 2,5	66 – 82,5	41,25	55	5,5	53	5,3	36	3,6
2,5 – 3	82,5 – 99	49,5	46	4,6	40	4	24	2,4
3 – 3,5	99 – 115,5	57,75	32	3,2	32	3,2	14	1,4
3,5 – 4	115,5 – 132	66	24	2,4	18	1,8	12	1,2
4 – 4,5	132 – 148,5	74,25	16	1,6	10	1	8	0,8
4,5 - 5	148,5 – 165	82,5	12	1,2	9	0,9	4	0,4
Jumlah			1000	100	1000	100	1000	100



Gambar 1. Kurva Distribusi Ukuran Partikel Kloramfenikol dalam Krim

Tabel 3. Hasil pemeriksaan uji iritasi kulit krim kloramfenikol

No	Keterangan	Formula		
		1	2	3
1.	Panelis 1	-	-	-
2.	Panelis 2	-	-	-
3.	Panelis 3	-	-	-
4.	Panelis 4	-	-	-
5.	Panelis 5	-	-	-

Keterangan :

- = tidak mengiritasi
- + = mengiritasi

Tabel 4. Hasil pemeriksaan daya tercuci krim kloramfenikol

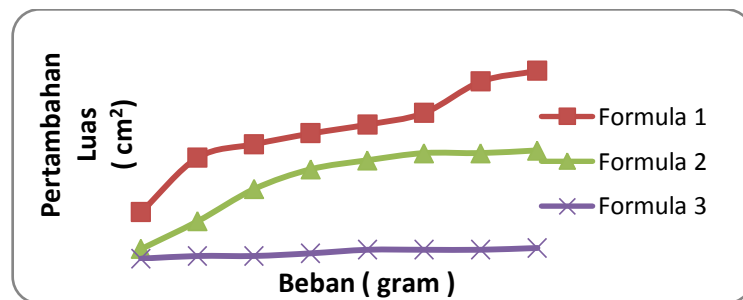
No	Volume air (mL)	Formula		
		1	2	3
1.	10 mL	-	-	-
2.	20 mL	+	+	-
3.	30 mL	+	+	-
4.	40 mL	+	+	+

Keterangan :

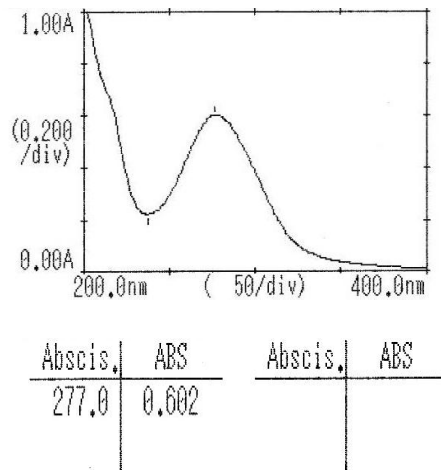
- = tidak tercuci
- + = tercuci

Tabel 5. Hasil pemeriksaan uji daya menyebar (cm²) krim kloramfenikol

No	Beban (gram)	Formula		
		1	2	3
1.	1	5,4	1,3	0,2
2.	3	11,5	4,4	0,5
3.	5	13	8	0,5
4.	7	14,2	10,2	0,8
5.	9	15,2	11,2	1,2
6.	11	16,5	12	1,2
7.	13	20	12	1,2
8.	15	21,2	12,3	1,4



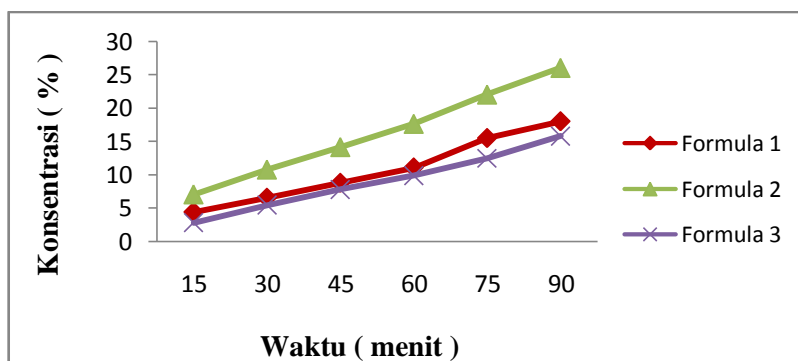
Gambar 2. Kurva daya menyebar pada F1, F2 dan F3 krim kloramfenikol



Gambar 3. Spektrum UV untuk penentuan panjang gelombang maksimum kloramfenikol dalam larutan NaCl 0,9 %.

Tabel 6. Hasil Pengukuran Kadar Krim Kloramfenikol (%) Yang Berpenetrasi Persatuan Waktu (menit)

No	Waktu (menit)	Formula					
		1		2		3	
		Abs	Konsentrasi (%)	Abs	Konsentrasi (%)	Abs	Konsentrasi (%)
1.	15	0,084	4,39 %	0,119	7,06 %	0,069	2,79 %
2.	30	0,109	6,52 %	0,163	10,79 %	0,098	5,45 %
3.	45	0,134	8,76 %	0,201	14,17 %	0,126	7,80 %
4.	60	0,159	11,07 %	0,239	17,66 %	0,149	9,87 %
5.	75	0,209	15,49 %	0,287	22,06 %	0,178	12,47 %
6.	90	0,234	18,01 %	0,328	26,07 %	0,216	15,81 %



Gambar 4. Kurva Konsentrasi Kloramfenikol (%) yang Berpenetrasi Terhadap Waktu

Tabel 7. Hasil pemeriksaan kadar kloramfenikol dalam sediaan krim

No	Sediaan	Serapan	Kadar (%)
1.	Formula 1	0,681	101,8
2.	Formula 2	0,668	99,8
3.	Formula 3	0,659	98,4

Tabel 8. Perhitungan Daya Penetrasi Kloramfenikol pada formula 3

No	Waktu (menit)	Formula3				
		Abs	X (µg/mL)	FK	Cs	
					(µg/mL)	(%)
1	15	0,084	1,73	0,00	1,73	4,39 %
2	30	0,109	2,51	0,069	2,57	6,52 %
3	45	0,134	3,29	0,16	3,45	8,76 %
4	60	0,159	4,07	0,29	4,36	11,07 %
5	75	0,209	5,64	0,45	6,1	15,49 %
6	90	0,234	6,42	0,67	7,09	18,01 %

Pembahasan

Dalam memformulasi suatu obat terlebih dahulu perlu dilakukan pemeriksaan bahan baku, baik zat aktif maupun bahan tambahan.

Kemudian dilakukan pembuatan formula basis krim. Fasa minyak dimasukkan kedalam cawan penguap lalu dilebur pada suhu 70⁰ C diatas tanggas air (masa 1). Fasa air dilarutkan dalam air panas (masa 2). Pada suhu yang sama masa 1 dan masa 2 dicampurkan dalam lumpang panas (70⁰ – 75⁰ C) sambil digerus sampai terbentuk masa krim yang homogen. Pembuatan Krim Kloramfenikol dilakukan dengan cara kloramfenikol sebanyak 1 g, digerus halus lalu ditambahkan basis krim yang telah jadi sedikit demi sedikit ad 50 g, digerus sampai homogen. Terakhir dimasukkan kedalam wadah yang tertutup baik dan bermulut lebar kemudian disimpan ditempat yang sejuk.

Pemeriksaan tipe krim dilakukan dengan cara selapis tipis krim di oleskan pada kaca objek kemudian ditetesi dengan larutan metilen biru. Untuk tipe M/A akan terlihat larutan metilen biru mewarnai fase air sehingga mewarnai seluruh krim.

Pada pemeriksaan ukuran partikel didapatkan ukuran partikel terbanyak pada formula 1 sampai formula 3 berkisar antara 0 – 16,5 sebanyak 59,1 % (formula 1), 60 % (formula 2), 66,6% (formula 3). Penampang partikel yang kecil ini menandakan bahwa zat aktifnya terdispersi baik dalam pembawa.

Pemeriksaan iritasi kulit dilakukan pada 5 orang panelis yang dilakukan dengan uji tempel tertutup dan dioleskan langsung pada tangan manusia bagian atas sebelah dalam dengan diameter 1 cm selama 24 jam. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa tidak terjadi reaksi iritasi pada kulit panelis sehingga ketigaformula krim ini dapat memenuhi

standar sediaan krim yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia edisi IV dimana sediaan krim tidak boleh mengiritasi.

Dalam penentuan daya tercuci krim untuk formula 1 dan formula 2, 1 gram dapat dicuci dengan baik oleh 20 mL air suling sedangkan pada formula 3 dapat dicuci oleh 40 mL air suling. Daya tercuci ini berkaitan dengan tipe krim dimana krim tipe M/A akan lebih mudah tercuci dibandingkan dengan tipe A/M.

Pemeriksaan daya menyebar bertujuan untuk mengetahui kemampuan sediaan untuk menyebar diatas permukaan kulit saat pemakaian. Pemeriksaan seharusnya dilakukan dengan menggunakan alat penetrometer, tapi karena keterbatasan alat maka pemeriksaan dilakukan secara extensiometer yang dilakukan secara manual dengan prinsip menghitung pertambahan luas yang diberikan oleh sediaan dalam waktu tertentu apabila diberi beban dengan berat tertentu (Voight, 1994). Dari ketiga formula pada penelitian ini, Formula 1 setelah diberi beban secara berturut – turut (tanpa beban, 1 gram, 3 gram, 5 gram, 7 gram, 9 gram, 11 gram, 13 gram, 15 gram) memberi pertambahan luas : Formula 1 yaitu 21,2 cm², Formula 2 yaitu 12,3 cm² dan Formula 3 yaitu 1,4. Formula 1 memiliki daya menyebar yang terlalu tinggi dan formula 3 terlalu rendah, hal ini dipengaruhi oleh komposisi basis yang dipakai. Data yang didapatkan dari uji daya menyebar ini bukan merupakan data yang absolut karena tidak ada literatur yang menyatakan angka yang pasti untuk ini. Jadi data ini hanya merupakan data relatif.

Pemeriksaan kadar Kloramfenikol dalam sediaan krim dilakukan dengan cara mengukur serapan sampel pada panjang gelombang maksimum 277 nm dengan alat spektrofotometer UV – VIS dan data serapan dimasukkan dalam persamaan garis lurus $Y = 0,0285 + 0,032 X$. Dalam penentuan kadar ini, pengujian dilakukan dengan pengulangan

sebanyak tiga kali. Hasil pemeriksaan kadar yang didapatkan untuk F1, F2 dan F3 adalah 101,8 %, 99,8 % dan 98,4 %. Kadar Kloramfenikol yang didapat ini termasuk dalam rentang kadar yang dibolehkan menurut Farmakope Indonesia edisi IV yaitu : 97,0 % - 103,0 %.

Uji daya penetrasi Krim Kloramfenikol dilakukan dengan sel difusi Franz tipe vertikal yang dilengkapi pengaduk magnetik dalam wadah berisi cairan penerima NaCl fisiologis 0,9 % dengan suhu 37 ± 1 ° C yang dimaksudkan untuk membuat suatu keadaan yang sama dengan cairan tubuh manusia. Pengaduk magnetik berfungsi untuk menyeragamkan distribusi Kloramfenikol yang berpenetrasi ke dalam cairan penerima. Proses penetrasi zat aktif untuk melewati membran semi permeabel (kulit mencit) dan terdistribusi di dalam cairan penerima terjadi secara difusi pasif. Difusi pasif yaitu perpindahan zat dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah melalui selaput semi permeabel. Dari data yang diperoleh, setelah 90 menit didapatkan konsentrasi Kloramfenikol dalam cairan penerima untuk formula 1 : 6,44 µg/mL, daya penetrasi 18,01 %, formula 2 : 10,41 µg/mL, daya penetrasi 26,07 % dan formula 3 : 7,09 µg/mL, daya penetrasi 15,81%.

Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan formula 2 lebih baik pemeriksaan organoleptis, homogenitas, pH, daya tercuci, daya menyebar dan ukuran partikel dari pada formula 1 dan formula 3. Pada pemeriksaan iritasi kulit tidak terjadi iritasi pada kulit untuk ketiga formula basis krim dan ada pengaruh basis krim terhadap penetrasi kloramfenikol menggunakan kulit mencit karena didapat jumlah krim kloramfenikol yang berpenetrasi dari formula 1, 2 dan 3 berturut-turut adalah formula 1 : 6,44 µg/mL, daya penetrasi 18,01 %, formula 2 : 10,41 µg/mL, daya penetrasi 26,07 % dan formula 3 : 7,09 µg/mL, daya penetrasi 15,81 % selama 90 menit. Dari ketiga basis krim kloramfenikol yang digunakan didapatkan hasil penetrasi yang lebih baik pada basis krim formula 2 yaitu 10,41 µg/mL, daya penetrasi 26,07 %.

Daftar Pustaka

- Depkes RI, 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi III, Depkes RI, Jakarta.
- Depkes RI, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Depkes RI, Jakarta.
- Depkes RI, 1985, *Formularium Kosmetika Indonesia*, cetakan I, Jakarta.
- Gun, S., 1995, *Farmakologi dan Terapi*, edisi IV (edisi perbaikan), Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Jellinek J.S., 1970, *Formularium and Function of Cosmetic*, Willey Interscience, New York, London.
- Lachman L., H. Lieberman and J.L. Kanig., 1976, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2th Ed, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Rahim, F., 2004, "Uji Penetrasi Kuerstin dalam Salep Tabir Surya", *Jurnal Akademika*, 8(1), April, 2004. Asosiasi Perguruan Tinggi Swasta Indonesia (APTISI) Koordinasi Perguruan Tinggi Swasta (Kopertis) Wilayah X.
- Tan, H. T. Dan K. Raharja, 1981, *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, Edisi keempat, Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Voight, R., 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Edisi ke-5, diterjemahkan oleh Dr. Soendani Noerono, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.