



**UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI PATCH MUKOADHESIF MINYAK  
CENGKEH (*Syzygium aromaticum*) UNTUK PENANGANAN PENYAKIT  
PERIODONTAL**

**Skripsi**

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Farmasi**

**Disusun Oleh:**

**Shidi Tri Putri Mawarni  
1504015365**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMADIYAH PROF. DR. HAMKA  
JAKARTA  
2019**


Skripsi dengan Judul  
**UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI PATCH MUKOADHESIF MINYAK  
CENGKEH (*Syzygium aromaticum*) UNTUK PENANGANAN PENYAKIT  
PERIODONTAL**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh  
**Shidi Tri Putri Mawarni, NIM 1504015365**

Tanda Tangan      Tanggal

Ketua

Wakil Dekan I  
Drs. apt. Iniding Gusmayadi, M.Si.

 3/20 20


Penguji I  
apt. Maifitrianti, M.Farm.

 18-12-2019

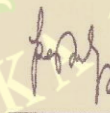
Penguji II  
apt. Yudi Srifiana, M.Farm.

 24-12-2019

Pembimbing I  
apt. Elly Wardani, M.Farm.


 03-01-2020

Pembimbing II  
apt. Pramulani Mulya Lestari, M.Farm.

 07-01-2020

Mengetahui:

Ketua Program Studi  
apt. Kori Yati, M.Farm.

 08-01-2020

Dinyatakan lulus pada tanggal: 7 Desember 2019

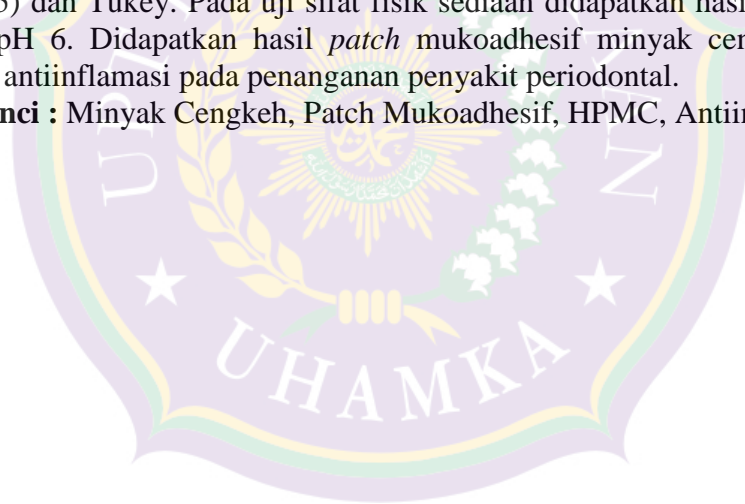
## ABSTRAK

### UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI PATCH MUKOADHESIF MINYAK CENGKEH (*Syzygium aromaticum*) UNTUK PENANGANAN PENYAKIT PERIODONTAL

**Shidi Tri Putri Mawarni**  
**1504015365**

Minyak atsiri bunga cengkeh telah terbukti berkhasiat sebagai antiinflamasi dengan kandungan zat aktif *eugenol*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi *patch* mukoadhesif minyak cengkeh yang berbasis polimer hidroksi propil metil selulosa (HPMC) pada penyakit periodontal. *Patch* dibuat dalam 3 formula F1, F2, dan F3 dengan memvariasikan konsentrasi larutan HPMC masing-masing 1%, 1,5%, dan 2%. *Patch* dibuat dengan metode *solvent casting*. Dilakukan uji sifat fisik sediaan. Pada pengujian aktivitas antiinflamasi *patch* mukoadhesif minyak cengkeh dilakukan pengukuran menggunakan jangka sorong setiap dua jam selama enam jam setelah injeksi gingival. Hewan uji dibagi menjadi empat kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok uji HPMC konsentrasi 1%; 1,5%; 2%. Analisis data dengan menggunakan ANOVA satu arah ( $\alpha = 0,05$ ) dan Tukey. Pada uji sifat fisik sediaan didapatkan hasil yang seragam dengan pH 6. Didapatkan hasil *patch* mukoadhesif minyak cengkeh memiliki aktivitas antiinflamasi pada penanganan penyakit periodontal.

**Kata kunci :** Minyak Cengkeh, Patch Mukoadhesif, HPMC, Antiinflamasi



## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan inayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul: **UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI PATCH MUKOADHESIF MINYAK CENGKEH (*Syzygium aromaticum*) UNTUK PENANGANAN PENYAKIT PERIODONTAL.**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si, selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
3. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm., selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA
4. Bapak Anang Rohwiyono.,M.Ag , selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA
5. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
6. Ibu apt. Elly Wardani, M.Farm., selaku pembimbing I dan Ibu apt. Pramulani Mulya Lestari, M.Si., selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
7. Ibu Anisa Amalia, M.Farm. terima kasih atas bimbingan dan nasihatnya selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan ilmu dan masukan-masukan yang berguna selama kuliah dan selama penulisan skripsi.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu, saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, 1 November 2019

Penulis

## DAFTAR ISI

	Hlm.
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>4</b>
A. Landasan Teori	4
1. Cengkeh	5
2. Eugenol	5
3. Penyakit Periodontal	5
4. Inflamasi	7
5. Obat-obat Antiinflamasi	8
6. Patch	8
7. Mukoadhesif	11
8. Tikus Putih	11
9. Uraian Bahan	12
10. Karagenan	14
B. Kerangka Berfikir	15
C. Hipotesis	15
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	<b>16</b>
A. Tempat dan Waktu Penelitian	16
B. Alat dan Bahan Penelitian	16
C. Prosedur Penelitian	17
1. Rancangan Penelitian	17
2. Pembuatan Patch Mukoadhesif Minyak Cengkeh	18
3. Evaluasi Patch	18
4. Persiapan Hewan Uji	20
5. Perhitungan Dosis Ketamin	20
6. Perlakuan Hewan Uji	20
7. Analisa Data	21
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>22</b>
A. Formula Patch	22
B. Organoleptis	23
C. Evaluasi Fisik <i>Patch</i>	24
1. Uji Keseragaman Bobot	24
2. Ketebalan	25
3. pH Permukaan	25

4. Uji Pelipatan	25
5. <i>Swelling Index</i>	25
6. Uji Waktu Tinggal	27
7. Uji Pemanjangan	27
D. Uji Aktivitas Antiinflamasi Patch	28
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>31</b>
A. Simpulan	31
B. Saran	31
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>32</b>
<b>LAMPIRAN-LAMPIRAN</b>	<b>36</b>



## DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Formulasi Sediaan Patch Mukoadhesif Minyak Cengkeh	17
Tabel 2. Formulasi Lapisan Backing	17
Tabel 3. Optimasi Suhu	23
Tabel 4. Sifat Fisik Patch	24
Tabel 5. Uji Pelipatan	25
Tabel 6. Derajat Pengembangan <i>Patch</i>	26
Tabel 7. Waktu Tinggal dan Pemanjangan <i>Patch</i>	27



## DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Organoleptis <i>Patch</i>	23
Gambar 2. Grafik Keseragaman Bobot	24
Gambar 3. Grafik Ketebalan <i>Patch</i>	25
Gambar 4. Grafik Uji Aktivitas Antiinflamasi	28





## DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Skema Prosedur Penelitian	36
Lampiran 2. Skema Pembuatan <i>Patch</i>	37
Lampiran 3. Skema Perlakuan Hewan Uji	38
Lampiran 4. Hasil GC-MS Minyak Cengkeh	39
Lampiran 5. Kode Etik	40
Lampiran 6. Surat Keterangan Kesehatan Hewan	41
Lampiran 7. Sertifikat CoA HPMC	42
Lampiran 8. Sertifikat CoA Tween 80	43
Lampiran 9. Hasil Data Keseragaman Bobot	44
Lampiran 10. Hasil Ketebalan <i>Patch</i>	45
Lampiran 11. Hasil <i>Swelling Index</i>	46
Lampiran 12. Hasil Data Uji Pemanjangan <i>Patch</i>	48
Lampiran 13. Hasil Data Diameter Udem	49
Lampiran 14. Hasil Analisis Statistik	50
Lampiran 15. Konversi Dosis Manusia Untuk Dosis Hewan Berdasarkan Luas Permukaan Tubuh	54
Lampiran 16. Alat Penelitian	55
Lampiran 17. Bahan Penelitian	56
Lampiran 18. Evaluasi <i>Patch</i>	57
Lampiran 19. Perlakuan Hewan Uji	58
Lampiran 20. Perhitungan Konsentrasi Surfaktan	59
Lampiran 21. Perhitungan Formula	60
Lampiran 22. Perhitungan Dosis Ketamin	61

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Penyakit periodontal merupakan penyakit inflamasi yang mengenai jaringan pendukung gigi disebabkan oleh aktifitas bakteri dan akumulasi plak. Penyakit periodontal adalah penyakit gigi dan mulut kedua terbanyak setelah karies gigi yang banyak diderita masyarakat di dunia, dan dialami pula oleh hampir 90% masyarakat di Indonesia (Soeroso *et al.* 2014). Penyakit periodontal dibagi menjadi dua kategori yaitu gingivitis dan periodontitis (Nisa 2011). Gingivitis adalah tahap awal dari perkembangan penyakit periodontal yang banyak dijumpai pada berbagai usia, terjadinya inflamasi meliputi jaringan gingival disekitar gigi sebagai respon terhadap bakteri dan plak yang akan berlanjut menjadi poket periodontal (Siyam dkk 2015). Jika gingivitis tidak dapat diobati maka akan berlanjut menjadi periodontitis yaitu keadaan dimana jaringan periodontal mengalami kerusakan secara *irreversible* (Clarkson *et al.* 2013). Terapi untuk pengobatan gingivitis ditujukan terutama untuk mengurangi faktor etiologi dan menghilangkan inflamasi (Manjusha *et al.* 2011).

Berdasarkan hal tersebut maka banyak dilakukan pengembangan antiinflamasi yang berasal dari bahan alam, terutama pada tanaman. Salah satu bahan aktif yang telah terbukti berkhasiat sebagai antiinflamasi adalah minyak atsiri bunga cengkeh. Kandungan *eugenol* (*4-allyl-2-methoxyphenol*) dalam minyak atsiri bunga cengkeh telah banyak diteliti terbukti memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Mekanisme kerja *eugenol* sebagai antiinflamasi melalui penghambatan terhadap sintesis *prostaglandin* dan *neutrofil chemotaxis* (Chainy *et al.* 2000). Kandungan utama dari minyak cengkeh yaitu *eugenol* (80-90%) yang digunakan sebagai antiseptik pada obat kumur dan analgesik sakit gigi (Apparecido *et al.* 2009). Penelitian antiinflamasi terhadap minyak atsiri bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) telah dilakukan sebelumnya. Diah dkk (2016) menunjukkan bahwa formulasi minyak atsiri bunga cengkeh basis larut air konsentrasi 5% dapat digunakan sebagai antiinflamasi pada sediaan salep dengan basis larut air.

Upaya dalam menanggulangi efek samping dan gangguan pada saluran cerna yaitu dengan dibuatnya suatu sediaan lokal yang dapat menghantarkan obat langsung ke tempat aksi. Salah satu sediaan obat yang dapat mengantarkan obat langsung ke tempat aksi adalah *patch*. *Patch* merupakan sediaan obat yang menggunakan polimer untuk mengontrol pelepasan obat. Sediaan *patch* memiliki kelebihan yang dapat menutupi kekurangan bentuk sediaan peroral diantaranya, menghindari kesulitan absorpsi obat melalui saluran cerna akibat interaksi obat dengan makanan ketidaksesuaian pH saluran cerna, aktivitas enzim, sehingga mampu menjaga bioavailabilitas obat, dan menghindari efek lintas pertama (Patel *et al.* 2009).

Berdasarkan uraian diatas, dilakukan penelitian uji aktivitas antiinflamasi *patch* mukoadhesif minyak cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap tikus putih jantan (*Galur Wistar*) untuk penanganan penyakit periodontal. Penelitian uji aktivitas antiinflamasi *patch* mukoadhesif minyak cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap tikus putih jantan (*Galur Wistar*) untuk penanganan penyakit periodontal belum pernah dilakukan. Parameter dari penelitian ini yaitu mengukur udem pada gingiva tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok. Pengukuran dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan, dengan mengukur lebar edema menggunakan jangka sorong. Nilai yang diperoleh kemudian di analisis secara statistik untuk melihat perbedaan dari setiap kelompok.

## **B. Permasalahan Penelitian**

Minyak cengkeh merupakan minyak atsiri yang berasal dari tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum*) yang memiliki aktivitas biologis karena mengandung senyawa eugenol dan diketahui berkhasiat sebagai antiinflamasi dengan mekanisme menghambat sintesis prostaglandin dan neurofil chemotaxis (Murakami dkk, 2003).

Penggunaan minyak cengkeh secara langsung menimbulkan ketidaknyamanan pada pengguna, maka dibutuhkan sediaan yang dapat digunakan dengan mudah oleh pengguna yaitu *patch*. Sediaan *patch* memiliki kelebihan yang dapat menutupi kekurangan bentuk sediaan peroral diantaranya, menghindari kesulitan absorpsi obat melalui saluran cerna akibat interaksi obat dengan makanan ketidaksesuaian pH saluran cerna, aktifitas enzim, sehingga mampu

menjaga bioavailabilitas obat, dan menghindari first-pass metabolism (Patel *et al.* 2009). Berdasarkan uraian tersebut dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini apakah patch mukoadhesif minyak cengkeh dapat meningkatkan aktivitas antiinflamasi terhadap penyakit periodontal.

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi patch mukoadhesif minyak cengkeh (*Syzygium aromaticum*) berbasis polimer HPMC terhadap penyakit periodontal.

### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan potensi minyak cengkeh sebagai pengobatan dan mengetahui pengaruh patch mukoadhesif minyak cengkeh terhadap peningkatan aktivitas antiinflamasi.



## DAFTAR PUSTAKA

- Ayoola, G. A., Lawore, Adelowotan, Aibinu, Adenipekun, Coker, et. al., 2008, Chemical analysis and antimicrobial activity of the essential oil of *Syzigium aromaticum* (clove), *African Journal of Microbiology Research*, Vol.(2) pp, 162-166.
- Amdekar S, Roy P, Singh V, Kumar A, Singh R, Sharma P. Anti-inflammatory activity of lactobacillus on carrageenan-induced paw edema in male wistar rats. *Int J Inflamm*. 2012;2012:1–6.
- Azuma, Ozasa, Ueda and Takagi, 1986, Pharmacological Studies on the Anti-inflammatory Action of Phenolic Compounds, *J Dent Res*, 65: 53.
- Bindu, TVL et al., 2010. Preparation and evaluation of ciprofloxacin loaded chitosan-gelatin composite films for wound healing activity. *International Journal of Drug Delivery*. Hal : 175.
- Bulan R. 2004. Reaksi Asetilasi Eugenol dan Oksidasi Metil Iso Eugenol. <http://www.google.co.id/search?hl=id&q=reaksi+asetilasi+eugenol+dan+oksidasi+metil+eugenol&meta=&aq=f&oq>. (11 April 2009)
- Carranza, F. A and Newman, M. G. 2006. *Clinical Periodontology*. London: WB Saunders Company.
- Carvalho FC, Bruschi ML, and Evangelista RC. 2010. *Mucoadhesive drug delivery system*. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*, Vol 46. 1-17.
- Cawson, R. A dan E. W. Odell. 2008. *Oral Pathology and Oral Medicine, Eight Edition* : Elsevier. Hal : 77-98
- Erlina, R., A. Indah, dan Yanwirasti, 2007, Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 12(2), 112-115.
- Farida, R., C. Deviarny. 2016. Formulasi Sediaan Patch Transdermal dari Rimpang Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L.) Untuk Pengobatan Nyeri Sendi Pada Tikus Putih Jantan. Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Perintis Padang.

- Gildemeister, F., 2009, The Volatile Oil, [http://chestofbooks.com/health/aromatherapy/The-Volatile-Oils\\_Vol1/Eugenol.html](http://chestofbooks.com/health/aromatherapy/The-Volatile-Oils_Vol1/Eugenol.html), diakses tanggal 28 Januari 2019
- Houwink, et al. 1993. Ilmu Kedokteran Gigi Pencegahan. Yogyakarta : Gajah Mada University Press. Hal : 160-183
- Katzung BG. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi Pertama. Salemba Medika. Jakarta. Hal 454
- Khairani Putri et al. *Anti-inflammatory properties of mangosteen peel extract on the mice gingival inflammation healing process*. Padjajaran Journal of Dentistry 2017;29(3):190-195.
- Koyi, Pradeep dan Arshad Bashir Khan. 2013. *Buccal Patches: A Review*. *International Journal of Pharmaceutical Science Research*. Vol 4. Hal : 83-89.
- Krochta dan De Mulder Johnston. 1997. *Edible and Biodegradable Polymers Film: Changes and Opportunities*. Food Technology 51.
- Kulkarni OP, Lichtnekert J, Anders H-J, Mulay SR. The immune system in tissue environments regaining homeostasis after injury: is “inflammation” always inflammation? *Mediators Inflamm*. 2016;2016:1–9.
- Magalhaes, C. B., Riva, D. R., DePaula, L. J., Brando-Lima, A., Koatz, V. L. G., Leal-Cardoso, J. H., et al., 2010, In vivo anti-inflammatory action of eugenol on lipopolysaccharide-induced lung injury, *J. Appl. Physiol.*, 108: 845-851
- Mansjoer S. Efek antiradang minyak atsiri temu putih (*Curcuma zedoaria* Rosc., Zingiberaceae) terhadap udem buatan pada tikus putih betina galur wistar: The antiinflammatory effect of the essential oil of “Temu Putih.” *Maj Farm Indones*. 1997;8(1):34–41.
- MSDS, 2007, Kemanan Data untuk Eugenol, [http://msds.chem.ox.ac.uk/keamanan\\_data\\_untuk\\_eugenol.html](http://msds.chem.ox.ac.uk/keamanan_data_untuk_eugenol.html), diakses tanggal 26 Januari 2019.
- Murakami, S., 2003. Preventive effect of bis-eugenol, a eugenol ortho dimer, on lipopolysaccharide-stimulated nuclear factor kappaB activation and inflammatory cytokine expression in macrophages, *Biochem. Pharmacol.*, 66:1061-1066.

- Mycek JM, Harvey AR, Champe CP. 2001. *Farmakologi Ulasan bergambar*. Penerbit Widya Medika. Jakarta. Hal 404
- Nurdjannah, N., 2004. Diversifikasi Penggunaan Cengkeh, Persektif. Vol 3. No. 2, 61-70
- Ozturk, A. and Ozbek, H., 2005, Caryophyllata Essential Oil: An Animal Model of Anti-inflammatory Activity, *Department of Pharmacology*, Van Turkey
- Patel, P. K., dan Mishra, R. S., 2009. Development and Evaluation of Ethyl Cellulose-Based Transdermal Films of Furosemide for Improved In Vitro Skin Permeation. *Pharm. Sci. Tech.* Vol. 10(2) : 437-442.
- Pramod, K., S. H. Ansari and J. Ali. 2010. Eugenol: a natural compound with versatile pharmacological actions. *Natural Product Communications* 5(12) : 1999-2006.
- Priyanto. 2008. *Farmakologi Dasar Untuk Mahasiswa Keperawatan & Farmasi*. Edisi II. Penerbit Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi, Depok, Jawa Barat. Hal 102-107
- Robbins. 2007. *Buku Ajar Patologi*. Vol. 1. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hal 36-56
- Rowe RC, Shesky PJ, Weller PJ. 2003. *Handbook of Pharmaceutical Excipients VI edition*. Pharmaceutical press, United States of America. Hlm. 101-103
- Salman U, Wida N, Monalisa M. 2014. *Formulasi Granul Mukoadhesif Ketoprofen Menggunakan Polimer Kitosan*. Dalam *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, Vol. 01 No. 01. Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang.
- Saputri C F, Zahara R. 2016. Uji Aktivitas Anti Inflamasi Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum americanum L*) pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Karagen. *Pharm Sci Res Vol 3(3)*. Hlm 107-119
- Sharma, S. K., V. K. Srivastava and R. V. Jasra. 2006. Selective double bond isomerization of allyl phenylmethers catalyzed by ruthenium metal complexes. *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical* 245: 200-209.
- Shravan, Kumar, Murali K, Nagaraju T, Gowthami R, Rajashekar M. 2012. *Comprehensive Review on Buccal Delivery. International Journal of Pharmacy* Vol 2(1). Hal : 205-217.

- Sofiah S, Faizatun, Riyana Y. 2007. *Formulasi Tablet Matriks Mukoadhesif Diltiazem Hidroklorida Menggunakan Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Carbopol*. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Pancasila.
- Suryaningrum Dwi TH, Jamal Basmal, dan Nurochmawati, 2005. *Studi Pembuatan Edible Film dari Karaginan*. J. Penelitian Perikanan Indonesia. 11(4): 1-13.
- Suwarto, dkk, 2014. *Top 15 Tanaman Perkebunan*. Penebar Swadaya: Jakarta.
- Vogel, H.G., W. H, Vogel. 2002. *Drug Discovery and Evaluation, Pharmacological Assay*. Heidelberg : Springer Verlag Berlin
- Yogananda & Rakesh dan Rakesh B. 2012. An Overview on Mucoadhesive Buccal Patches. International Journal of Universal Pharmacy and Life Sciences. Vol 2(2). Hal : 348- 373

