



MIKROGRANUL MUKOADHESIF EKSTRAK DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight.)) DENGAN PERBEDAAN POLIMER HPMC DAN KITOSAN

Submitted : 27 Agustus 2021

Edited : 23 Mei 2022

Accepted : 30 Mei 2022

Erni Rustiani, Bina Lohita Sari, Dea Safira Nur Izmah

Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA – Universitas Pakuan

Email : ernirustiani@unpak.ac.id

ABSTRAK

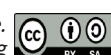
Daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.)) mengandung senyawa polifenol yang bermanfaat dalam pengobatan hiperkolesterolemia dengan menurunkan kadar Low Density Lipoprotein (LDL). Bentuk sediaan mikrogranul mukoadhesif mampu memperpanjang waktu kontak zat aktif dengan mukosa menghasilkan efek terapi lebih baik. Penelitian ini bertujuan membuat mikrogranul mukoadhesif ekstrak daun salam dengan perbedaan polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dan kitosan. Sediaan dibuat sebanyak 4 formula yaitu formula I (HPMC 25%), formula II (HPMC 30%), formula III (Kitosan 25%) dan formula IV (Kitosan 30%). Mikrogranul dibuat dengan metode granulasi basah. Parameter pengujian mikrogranul meliputi kadar air, laju alir, sudut diam, ukuran partikel, kadar polifenol total, uji wash off dan uji morfologi. Hasil penelitian mikrogranul mukoadhesif ekstrak daun salam menunjukkan seluruh formula memiliki kadar air < 5%, laju alir dan sudut diam termasuk mudah mengalir. Ukuran mikrogranul berada pada range 48,7 – 637 μ m dengan kadar polifenol total 4,15 – 4,27%. Hasil uji wash off menunjukkan kadar polifenol total mikrogranul di lambung 1,33 - 3,23 % (31,97 - 75,63%) dan di usus 1,26 – 3,76% (27,95 - 88,03%). Mikrogranul mukoadhesif ekstrak daun salam terbaik menggunakan polimer HPMC 30%.

Kata kunci : Daun salam, HPMC, Kitosan, mikrogranul mukoadhesif, wash off.

ABSTRACT

Bay leaf (Syzygium polyanthum (Wight.) contains polyphenolic compounds that are beneficial in the treatment of hypercholesterolemia by reducing Low Density Lipoprotein (LDL) levels. The dosage form of mucoadhesive microgranules is able to prolong the active substance contact time with the mucosa give better therapeutic effect. This study aims to make mucoadhesive microgranules of bay leaf extract with different polymers of Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) and chitosan. There were 4 formulas, namely formula I (25% HPMC), formula II (30% HPMC), formula III (25% chitosan) and formula IV (30% chitosan). Microgranules were prepared by wet granulation method. Microgranule test parameters include moisture content, flow rate, angle of repose, particle size, total polyphenol content, wash off test and morphology test. The results of this study of mucoadhesive microgranules of bay leaf extract showed that all formulas had water content <5%, flow rate and angle of repose including easy flow. The size of the microgranules was in the range of 48.7 – 637 μ m with a total polyphenol content of 4.15 – 4.27%. The results of the wash off test showed that the total polyphenol content of microgranules in the stomach was 1.33 - 3.23% (31.97 - 75.63%) and in the intestine 1.26 - 3.76% (27.95 - 88.03%). The best mucoadhesive microgranules of bay leaf extract used 30% HPMC polymer.

Keywords : Bay leaf, HPMC, Chitosan, mucoadhesive microgranules, wash off.



PENDAHULUAN

Tanaman salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.)) terutama bagian daunnya sering dimanfaatkan masyarakat untuk pengobatan alternatif. Daun salam diketahui mengandung tanin, minyak atsiri, seskuiterpen, triterpenoid, steroid, sitral, saponin dan karbohidrat⁽¹⁾. Air rebusan daun salam dapat menurunkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) kolesterol serum tikus secara efektif setelah diberikan per oral selama 7 hari ⁽²⁾.

Sistem mukoadhesif adalah sistem penghantaran obat menggunakan polimer sintetik maupun alam yang dapat berinteraksi dengan mukosa dengan kerja melapisi bagian permukaan mukosa dengan baik. Sistem ini mampu melokalisasi obat pada lokasi tertentu pada tubuh, sehingga mampu memperpanjang waktu kontak obat dengan mukosa ⁽³⁾. Mukoadhesif dapat berbentuk mikrogranul, mikrosfer, mikro kapsul/mikrogranular ⁽⁴⁾.

Polimer sangat penting dalam sediaan mukoadhesif, seperti penggunaan Kitosan dan HPMC. Kitosan adalah polimer alami mukoadhesif yang secara biologis tidak beracun dan aman. Kitosan dapat mempengaruhi laju pelepasan obat secara konsisten jika diberikan dengan konsentrasi 30% ⁽⁶⁾. Sedangkan HPMC dapat mengatur pelepasan obat, stabilitas dan menentukan sifat sebagai zat pembawa obat.

Penelitian ini mengembangkan ekstrak daun salam menjadi sediaan mikrogranul mukoadhesif dengan perbedaan polimer yaitu HPMC dan kitosan. Sediaan mukoadhesif yang dihasilkan diharapkan dapat mengontrol laju disolusi obat, absorpsi dan bioavailabilitas di dalam tubuh. Ekstrak daun salam dikombinasikan dengan PVP – K30 (1 : 2) dalam bentuk dispersi padat. PVP – K30 dapat mengembang dalam air selama proses pembuatan ⁽³⁾. PVP K-30

digunakan karena memiliki sifat alir yang baik dan memperbaiki disolusi obat untuk meningkatkan bioavailabilitas ⁽⁶⁾.

Kadar polifenol total ekstrak daun salam sebelum dan setelah pembuatan mikrogranul mukoadhesif ditentukan dari formula dengan mutu terbaik.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Daun salam yang diperoleh dari Pasar Induk Tanah Tinggi Kota Tangerang. Determinasi tanaman dilakukan di Pusat Konservasi Tumbuhan (PKT) Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) Bogor. Bahan pembentuk mikrogranul yaitu: PVP-K30, HPMC, Kitosan, Avicel PH 102. Bahan pengujian: mukosa lambung dan usus dari tikus putih, media cairan lambung dan usus buatan, asam galat, folin, Na karbonat, larutan gelatin, asam natrium klorida, kaolin, lem sianokrilat, parafilm, natrium klorida P, asam klorida P, natrium Hidroksida 0,2 N, kalium hidrogen fosfat.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: neraca analitik, oven, grinder, tanur (Vulcan A-55®), Moisture Balance (AND MX-50®), Vacuum Dryer, Silent Crusher (Heidolph®), Mikroskop elektron, Spektrofotometer UV- VIS, *particle size analyzer* (Matersizer 3000 Malvern), granule flow tester, dan alat-alat gelas lainnya.

Pembuatan Ekstrak Kering Daun Salam

Serbuk daun salam diekstraksi dengan pelarut etanol 70%. Filtrat yang diperoleh dikeringkan dengan alat *vacuum dryer* ⁽⁷⁾. Pengujian ekstrak meliputi uji organoleptik, penetapan kadar air, kadar abu dan kadar polifenol total.

Penetapan Kadar Polifenol Total Ekstrak Kering Daun Salam

Kadar polifenol total ekstrak ditentukan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis dengan pereaksi Folin Ciocalteu, dengan standar asam galat. Penetapan panjang gelombang maksimum asam galat ditentukan dengan mengukur serapan pada panjang gelombang 600 - 800 nm. Waktu optimasi asam galat ditentukan pada panjang gelombang maksimum dengan interval waktu 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, dan 50 menit. Pembuatan kurva kalibrasi asam galat dengan deret konsentrasi 2, 4, 6, 8, dan 10 ppm.

Penentuan kadar polifenol total dilakukan dengan cara menimbang mikrogranul ekstrak daun salam dalam dilarutkan dengan aquades hingga 100 mL dalam labu takar. Selanjutnya larutan dipipet sebanyak 1 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml kemudian ditambahkan 1 mL larutan Folin. Larutan dikocok dan didiamkan selama 5 menit lalu ditambahkan 2 mL larutan Na_2CO_3 jenuh dan dilarutkan dengan aquades hingga 10 mL. Larutan yang diperoleh diinkubasi selama 15 menit dan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum.

Formulasi Mikrogranul Mukoadhesif

Mikrogranul mukoadhesif ekstrak daun salam dibuat 4 formula dengan perbedaan konsentrasi HPMC dan kitosan. Pada tahap awal dibuat dispersi padat ekstrak daun salam dengan PVP K30 (2:1). Formula terdapat di Tabel 1. Selanjutnya dispersi padat ekstrak daun salam dibuat dalam formula mikrogranul mukoadhesif seperti pada Tabel 2.

Tabel 1. Formula dispersi padat Ekstrak daun salam

Bahan	Jumlah (g)
Ekstrak kering daun salam	260
PVP K-30	130

Tabel 2. Formula pembuatan mikrogranul mukoadhesif

Nama Bahan	Formula (%)			
	1	2	3	4
Dispersi padat ekstrak daun salam	70	70	70	70
Kitosan	-	-	25	30
HPMC	25	30	-	-
Avicel PH 102 ad	100	100	100	100

Pembuatan mikrogranul muko-adhesif dibuat dalam 2 tahapan. Tahap pertama adalah pembuatan serbuk dispersi padat dengan mencampurkan ekstrak kering daun salam dengan PVP K-30 (2:1). PVP K30 sebelumnya telah didispersikan dalam etanol 96% (1:3). Kemudian massa diuapkan dalam lemari pengering hingga diperoleh serbuk dispersi padat. Dispersi padat dihomogenkan dengan alat *silent crusher* pada kecepatan 30.000 RPM selama 25 menit dan diayak menggunakan ayakan mesh 100.

Tahap kedua dibuat suspensi campuran polimer kitosan atau HPMC dengan avicel PH 102 dan akuades. Suspensi yang telah homogen ditambahkan serbuk dispersi padat, lalu dihomogenkan dengan alat *homogenizer* kecepatan 5000 RPM. Massa yang diperoleh dikeringkan dalam oven pada suhu 35-40°C selama 25 menit. Massa kering yang telah kering di grinder dan diayak dengan ayakan mesh 100⁽⁶⁾.

Evaluasi Mutu Mikrogranul Mukoadhesif

Mikrogranul mukoadhesif dievaluasi mutunya meliputi penentuan kadar air, pengujian laju alir, sudut istirahat, distribusi ukuran granul, kadar polifenol total dan uji *wash off*.

Penentuan kadar air mikrogranul mukoadhesif dilakukan menggunakan alat moisture balance. Uji aliran granul menggunakan alat *granule flow tester* dilakukan dengan cara sebanyak 50 gram granul dilewatkan ke dalam alat sampai

massa melewati corong, kemudian dicatat waktunya ⁽¹²⁾. Uji sudut istirahat dilakukan setelah pengujian laju alir. Massa yang jatuh melewati corong akan membentuk kerucut, lalu diukur tinggi dan diameternya ⁽¹²⁾. Pengujian distribusi ukuran granul dilakukan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA) Malvern. Ukuran distribusi ditetapkan dengan menggunakan hamburan cahaya dinamis alat PSA.

Pengujian *Wash Off* menggunakan mukosa lambung dan usus. Pengujian ini telah mendapat persetujuan dari Komite etik penggunaan hewan percobaan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pakuan (Surat keputusan No. 08/KEPHP-UNPAK/11-2018). Mukosa lambung dan usus yang diperoleh dari hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley yang berusia 2-3 bulan dengan berat 100 – 200 gr. Uji *wash off* dilakukan dengan cara menyiapkan kaca objek sebagai media pelekatan potongan jaringan lambung atau usus tikus segar menggunakan lem sianokrilat. Mikrogranul mukoadhesif ditempatkan secara merata pada mukosa lambung atau usus.

Sebagai cairan lambung buatan tanpa enzim menggunakan 2 gram NaCl dalam 7,0 ml HCl lalu ditambahkan air suling hingga 1 liter dan diperiksa pH sekitar $1,2 \pm 0,1$ ⁽⁸⁾. Sedangkan cairan usus buatan tanpa enzim dibuat dengan mencampurkan larutan 6,8 mL kalium hidrogen fosfat dalam 250 mL air suling, ditambahkan 190 mL NaOH 0,2 N yang telah diencerkan hingga 400 mL. Selanjutnya, pH campuran diatur sampai $7,5 \pm 0,1$ dengan ditambahkan NaOH 0,2 N dan digenapkan dengan air suling sampai 1 liter ⁽⁸⁾. Selanjutnya kaca objek yang telah berisi mikrogranul ditempatkan pada alat disintegrator dan digerakkan dengan kecepatan 30 kali per menit dalam media cairan lambung dan cairan usus buatan tanpa enzim. Pengujian dilakukan pada suhu 37°C selama 2 jam ⁽⁹⁾.

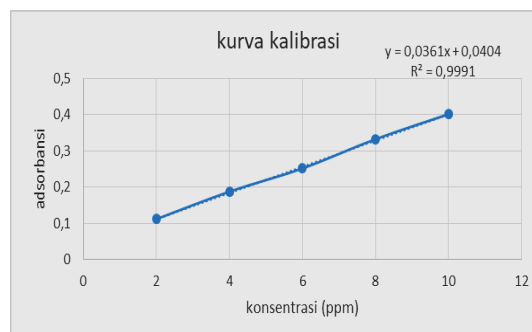
Analisis kadar polifenol dilakukan dengan cara mengambil mikrogranul mukoadhesif yang masih menempel pada dinding mukosa lambung dan usus setelah pengujian *wash off*. Penentuan kadar polifenol total pada mikrogranul mukoadhesif dilakukan dengan prosedur yang sama seperti penentuan kadar polifenol total ekstrak daun Hasil pengujian kadar polifenol total dibandingkan sebelum dan setelah uji *wash off*.

Uji morfologi dan ukuran menggunakan mikrogranul formula terbaik berdasarkan uji *wash off*. Pengujian menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscope*) yang telah dihubungkan dengan komputer.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak Kering Daun Salam

Karakteristik dari ekstrak kering daun salam yang diperoleh yaitu memiliki warna kecoklatan, bau khas serta memiliki rasa agak pahit dan kelat. Hasil kadar air ekstrak kering daun salam rata-rata 6,04%, sesuai dengan syarat kadar air ekstrak yaitu tidak lebih dari 10% ⁽¹⁰⁾. Hasil kadar abu pada ekstrak kering daun salam 7,92%, sesuai dengan persyaratan yaitu tidak lebih dari 10% ⁽¹⁰⁾. Hasil absorbansi larutan standar asam galat diperoleh persamaan $y = 0,0361x + 0,0404$ dengan nilai koefisien $R^2 = 0,9991$. Kadar polifenol total ekstrak kering daun salam diperoleh kadar sebesar 4,68%. Kurva kalibrasi terdapat pada Gambar 1.



Gambar 1. Kurva kalibrasi standar asam galat

Evaluasi Mikrogranul Mukoadhesif

Pengujian mutu mikrogranul mukoadhesif meliputi pengujian kadar air, laju alir, sudut diam, distribusi granul, kadar polifenol total, uji *wash off* serta uji morfologi dan ukuran partikel. Mikrogranul yang dihasilkan memiliki warna coklat gelap dan berbau khas. Mikrogranul mukoadhesif dapat dilihat pada Gambar 2. Sedangkan data uji mutu mikrogranul mukoadhesif dapat dilihat pada Tabel 2.

Hasil uji distribusi granul menggunakan alat *particle size analyzer*. Ukuran partikel dapat meningkatkan kecepatan disolusi dan absorpsi, karena semakin kecil partikel maka luas permukaannya makin besar. Mikrogranul seluruh formula memenuhi persyaratan ukuran granul yang diukur dalam satuan mikrometer yaitu berkisar 38 - 850 μm ⁽¹¹⁾. Data hasil distribusi ukuran granul dapat dilihat pada Tabel 3.

Uji Wash off

Pada mukosa lambung dan usus

terdapat variabel biologi yaitu musin yang akan terjadi pergantian secara alami terhadap mukosa kurang lebih 2 jam, jadi sekuat apapun polimer yang digunakan akan terlepas dari permukaan mukosa karena terjadinya pergantian musin, sehingga dilakukan pengujian selama 2 jam ⁽³⁾. Hasil sebelum dan sesudah uji *wash off* pada mukosa dapat dilihat pada Gambar 3.

Penentuan kadar polifenol ditentukan berdasarkan mikrogranul yang masih menempel pada mukosa lambung dan usus sehingga diperoleh formula terbaik. Kadar polifenol sebelum dan sesudah uji dapat dilihat pada Tabel 4.



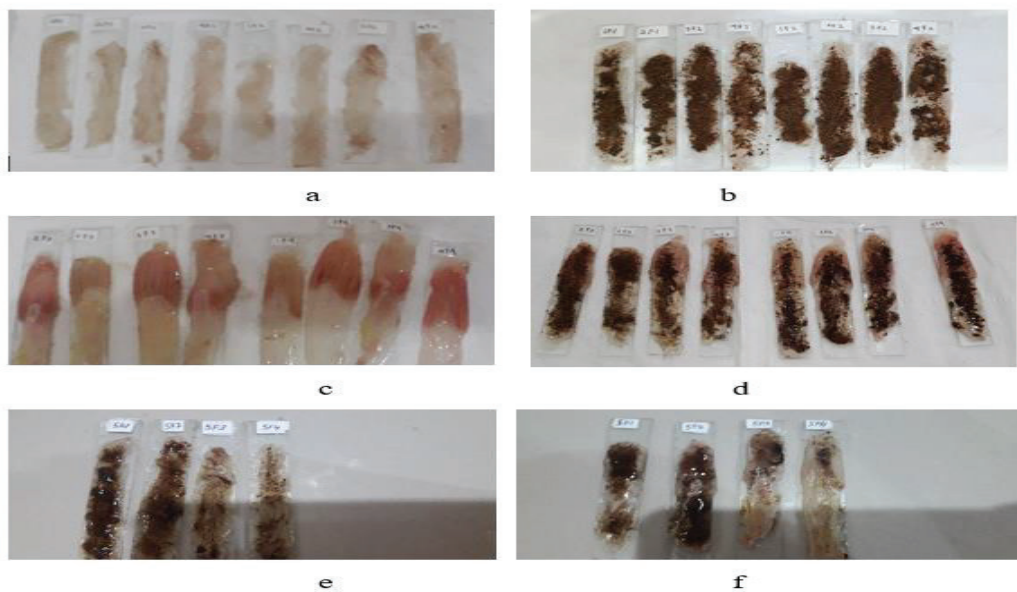
Gambar 2. Mikrogranul ekstrak daun salam

Tabel 2. Data Uji Mutu Mikrogranul Mukoadhesif

Pengujian	Formula			
	1	2	3	4
Kadar Air (%)	2,60 (Memenuhi Syarat)	2,84 (Memenuhi Syarat)	2,83 (Memenuhi Syarat)	3,32 (Memenuhi Syarat)
Laju Alir (g/s)	4,3 (Mudah Mengalir)	4,1 (Mudah Mengalir)	4,7 (Mudah Mengalir)	4,3 (Mudah Mengalir)
Sudut Diam (°)	26,6 (Mudah Mengalir)	27,7 (Mudah Mengalir)	27,0 (Mudah Mengalir)	27,8 (Mudah Mengalir)

Tabel 3. Distribusi Ukuran Granul

Persentase Distribusi Ukuran (%)	Ukuran granul (μm) / Formula			
	1	2	3	4
10	55,8	64,7	48,7	54,9
50	263	299	182	180
90	569	637	430	380



Gambar 3. Hasil uji *Wash Off*

Keterangan :

- (a) : Usus sebelum ditempelkan mikrogranul
- (b) : Usus sesudah ditempelkan mikrogranul
- (c) : Lambung sebelum ditempelkan mikrogranul
- (d) : Lambung sesudah ditempelkan mikrogranul
- (e) : Usus setelah uji *wash off*
- (f) : Lambung setelah uji *wash off*

Tabel 4. Kadar Polifenol Total Sebelum dan Setelah Uji *Wash Off*

Media mukosa	Formula	Sebelum uji wash off (%)	Setelah uji wash off (%)	Persentase Adhesif
Lambung	F1	4,1551	3,0090	72,41
	F2	4,2770	3,2350	75,63
	F3	4,1722	1,3339	31,97
	F4	4,1851	1,3720	32,78
Usus	F1	4,1551	3,6498	87,81
	F2	4,2770	3,7653	88,03
	F3	4,1722	1,2737	30,52
	F4	4,1851	1,2699	27,95

Formula 2 (HPMC 30%) setelah pengujian *Wash Off* memiliki kadar polifenol total tertinggi pada mukosa lambung yaitu 3,23% (75,63%) dan pada mukosa usus 3,76% (88,03%). Semakin besar angka persentase kadar polifenol total yang dihasilkan menunjukkan bahwa polimer dan konsentrasi yang digunakan cukup baik.

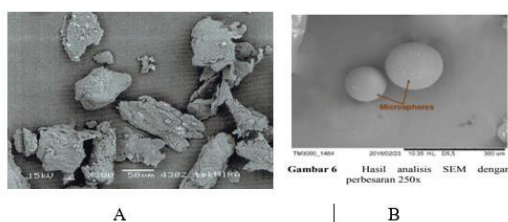
HPMC memiliki kecepatan hidrasi yang lebih terkontrol sehingga hidrasi yang berlebihan dan pembentukan mucilago yang licin dapat dicegah, sehingga mikrogranul tidak mudah lepas⁽¹⁴⁾. Daya mukoadhesif granul meningkat seiring dengan peningkatan jumlah HPMC⁽¹³⁾.

Kadar polifenol total tertinggi mikrogranul diperlihatkan pada hasil uji *wash off* di mukosa usus. Secara teoritis mukoadhesi ini berlangsung melalui dua tahap. Tahap pertama, adanya kontak erat antara bahan bioadhesi (polimer) dengan mukus akibat pembasahan permukaan. Tahap kedua berpenetrasinya bahan bioadhesi ke dalam celah permukaan jaringan mukus. Ikatan ini diperkuat dengan adanya ikatan kimia yang lemah seperti ikatan hidrogen⁽⁹⁾.

Bahan bioadhesi yang mengandung gugus karboksilat dalam suasana asam (di lambung) maka bentuk asamnya akan membentuk ikatan hidrogen dengan asam sialat, rantai oligosakarida atau protein dari musin. Sedangkan pada suasana netral atau sedikit basa (di usus), bahan bioadhesi akan terionisasi dan terjadi relaksasi belitan-belitan gugus karboksilat dalam jumlah besar. Sehingga sebagian besar ikatan terjadi melalui penetrasi dan interpenetrasi belitan-belitan tersebut pada permukaan mukus dan ikatan sambung silang dengan musin⁽⁹⁾.

Analisis SEM Mikrogranul Mukoadhesif

Hasil pengujian mikrogranul mukoadhesif formula 2 diperoleh ukuran 64,7 – 637 μm . Hasil tersebut sesuai dengan persyaratan granul yaitu berkisar 38 - 850 μm ⁽¹¹⁾. Hasil pemindaian mikrogranul mukoadhesif dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Hasil Analisis SEM

A = Perbesaran 300 x skala gambar 50 μm

B = Perbesaran 250 x skala gambar 300 μm

Pengembangan bentuk mikro dan nano teknologi ini diharapkan mampu merevolusi pasar farmasi dan pengobatan penyakit. Sehingga potensi sistem

pengiriman obat mikro atau nano yang dirancang untuk pemberian melalui mukosa dengan rute non-parenteral misalnya, oral, inhalasi, dan lain-lain⁽¹⁵⁾.

SIMPULAN

Mikrogranul mukoadhesif ekstrak daun salam terbaik menggunakan polimer HPMC 30% dengan kadar polifenol setelah pengujian *wash off* pada lambung 3,23% (75,63%) dan usus 3,76% (88,03%).

DAFTAR PUSTAKA

1. Moeloek FA. Herbal and Traditional Medicine: National Perspectives and Police In Indonesia. *Jurnal Bahan Alam Indonesia*, 2006.5(1) : 293-97.
2. Trisna E, Eka S. Pengaruh Daun Salam Terhadap Kadar Kolesterol Pada Penderita Hipertensi Di Wilayah Kerja Puskesmas Raja Basa Indah Kota Bandar Lampung. *Journal Penelitian Keperawatan Dan Analisis Kesehatan*. Politeknik Kesehatan. Kemenkes. Tanjung karang, 2014.
3. Agoes G. *Pengembangan sediaan farmasi*, Bandung: Penerbit ITB. 2008.
4. Burges DJ, Hickey AJ. Microsphere technology and applications, in encyclopedia of pharmaceutical technology. Swarbrick J. Ed. *Informa healthcare*. Newyork. 2007.
5. Nurwidiyanti Y. Pengembangan Kapsul Mikrofer Mukoadhesif Ekstrak Daun Salam Dengan Variasi Konsentrasi Kitosan. *Skripsi*. Universitas Pakuan. Bogor. 2018.
6. Ikasari ED, Anang BU, Hanny S, Salasa T. The Effect Of *Aloe vera* Powder (*Aloe vera* (L.) Webb) on Physical Properties of Mucoadhesive Microgranules Containing Ranitidine Hydrochloride. *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences (WJPLS)*, 2015.1(1) : 224-234.
7. Sulistiawati E, Rustiani E, Almasyhuri.

- Reformulasi Granul Instan Kombinasi Ekstrak Daging Buah Mahkota Dewa Dan Daun Salam. *Skripsi*. Universitas Pakuan Bogor.
8. Suryani N, Farida S, dan Astri F. Kekuatan Gel Gelatin Tipe B Dalam Formulasi Granul Terhadap Kemampuan Mukoadhesif, *Makara Kesehatan*. 2009.13 (1): 1-4.
 9. Indrawati T, Agoes G, Yulinah E, Cahyati Y. Uji Daya Lekat Mukoadhesif Secara In Vitro Beberapa Eksipien Polimer Tunggal Dan Kombinasinya Pada Lambung Dan Usus Tikus. *Jurnal Matematika dan Sains*. 2005.10 (2): 45-51.
 10. Dep.Kes RI. *Farmakope herbal Indonesia*. Edisi 1. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008.
 11. Syamsyuni HA. *Ilmu Resep*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2006.
 12. Voight R. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh Soendari Noerono. Yogyakarta: Gajah Mada University Press. 1995.
 13. Sutriyo S, Khairunnisya K, Abdul M. Formulasi sediaan granul mukoadhesif kombinasi ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) dan Kunyit (*Curcuma domestica* Val.), *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 2013. 8(2), 57-124
 14. Majithiya RJ, Raval AJ, Manish LU, Ghosh PK. Enhancement of Mucoadhesion by Blending Anionic, Cationic and Nonionic Polymers, *Drug Delivery Technology*, 2008. 8 (2). 40-45.
 15. Neves ASJ, Bruno S. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review. *Progress in Polymer Science*, 2014. 39 (12) : 2030-2075.