

NASKAH PUBLIKASI

SINTESIS METIL 2-ASETOKSIBENZOAT DARI MINYAK  
GANDAPURA DAN UJI AKTIVITASNYA SEBAGAI SENYAWA  
ANALGESIK



Oleh:

MUKHRIZAL  
NIM.I21108042

PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TANJUNGPURA  
PONTIANAK  
2013

**NASKAH PUBLIKASI**

**SINTESIS METIL 2-ASETOKSIBENZOAT DARI MINYAK  
GANDAPURA DAN UJI AKTIVITASNYA SEBAGAI SENYAWA  
ANALGESIK**

Oleh :  
**MUKHRIZAL**  
NIM : I 211 08 042


Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi  
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran  
Universitas Tanjungpura  
Tanggal : 25 November 2013

Disetujui,

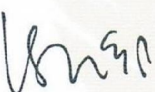
Pembimbing Utama,

  
**Prof. Dr. Sabirin Matsjeh, Ph.D**  
NIP. 194811101974121001

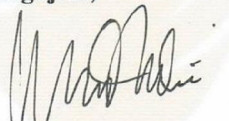
Pembimbing Pendamping,

  
**Bambang Wijianto, M.Sc., Apt**  
NIP. 198412312009121005


Penguji I,

  
**Iswahyudi, S.Si., Apt., SP.FRS**  
NIP. 196912151997031101

Penguji II,

  
**M. Andrie, M.Sc., Apt**  
NIP. 198105082008011008

Mengetahui  
Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Tanjungpura

  
**dr. Bambang Sri Nugroho, Sp.PD**  
NIP. 195112181978111001

# SINTESIS METIL 2-ASETOKSIBENZOAT DARI MINYAK GANDAPURA DAN UJI AKTIVITASNYA SEBAGAI SENYAWA ANALGESIK

## SYNTHESIS METHYL 2-ACETOXYBENZOATE OF WINTERGREEN OIL AND TEST SUBSTANCE ACTIVITIES AS ANALGESICS

Mukhrizal<sup>1</sup>, Sabirin Matsjeh<sup>2</sup>, Bambang Wijianto<sup>3</sup>

<sup>1,3</sup>. Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura.

<sup>2</sup>. Guru Besar, Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gajah Mada.

### ABSTRAK

Metil 2-asetoksibenzoat merupakan turunan asam asetilsalisilat. Pada penelitian ini metil 2-asetoksibenzoat disintesis dengan cara mereaksikan minyak gandapura (mengandung 100% metil salisilat) dengan anhidrida asetat (1:2). Katalisator yang digunakan adalah natrium hidroksida (NaOH). Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis menggunakan spektrometer massa dan spektrometer infra merah. Rendemen senyawa hasil sintesis adalah 80,928%. Aktivitas analgesik senyawa hasil sintesis dievaluasi dengan metode induksi asam asetat pada mencit jantan galur BALB/c (15-30 g). Dosis metil 2-asetoksibenzoat (51,39; 102,78; dan 205,56 mg/kgBB) diberikan secara oral. Asam asetilsalisilat dosis 102,78 mg/kgBB diberikan secara oral sebagai kontrol positif. CMC 0,5% diberikan secara oral sebagai kontrol negatif. Setelah 30 menit diberikan perlakuan, 0,6% larutan asam asetat (20ml/kgBB) disuntikkan secara intraperitoneal. Jumlah geliat diamati tiap 5 menit selama 15 menit. Analisis data menggunakan one way ANOVA dan tukey HSD (SPSS 16.0 for windows). Hasil penelitian menunjukkan metil 2-asetoksibenzoat dosis 102,78 mg/kgBB memiliki aktivitas analgesik yang mirip dengan asam asetilsalisilat dosis 102,78 mg/kgBB dengan jumlah geliat yang tidak berbeda signifikan ( $p>0,05$ ).

Kata kunci: Metil 2-asetoksibenzoat, Asam asetilsalisilat, Aktivitas analgesik.

### ABSTRACT

Methyl 2-acetoxybenzoate is acetylsalicylic acid derivatives. In this study methyl 2-acetoxybenzoate is synthesized by reacting wintergreen oil (containing 100% methyl salicylate) with acetic anhydride (1:2). The catalyst used is sodium hydroxide (NaOH). The identification structure of synthesized compound by mass spectrometer and infrared spectrometer. The yield of the synthesized compound was 80,928%. The analgesic activity of the synthesized compound was evaluated by acetic acid induction method in male mice strain BALB/c (15-30 g). The doses methyl 2-acetoxybenzoate (51,39; 102,78; and 205,56 mg/kgBW) was administered orally. Acetylsalicylic acid at dose of 102,78 mg/kgBW was administered orally as a positive control. CMC 0,5% was administered orally as a negative control. After 30 minutes given treatment, 0,6% acetic acid solution (20 ml/kgBW) was injected intraperitoneally. Amount of writhing was observed every 5 minutes for 15 minutes. Data analysis using one way ANOVA and tukey HSD (SPSS 16.0 for windows). The result of study showed methyl 2-acetoxybenzoate at the dose of 102,78 mg/kgBW have analgesic activity similar to acetylsalicylic acid at the dose of 102,78 mg/kgBW with the amount of writhing that did not differ significantly ( $p>0,05$ ).

Keywords: Methyl 2-acetoxybenzoate, Acetylsalicylic acid, Analgesics activity.

## 1. PENDAHULUAN

Nyeri merupakan perasaan sensoris dan perasaan emosional yang tidak enak dan berkaitan dengan (ancaman) kerusakan jaringan. Nyeri adalah salah satu bentuk manifestasi yang paling sering terjadi karena hampir setiap penyakit akan menimbulkan nyeri. Rasa nyeri dalam kebanyakan hal hanya merupakan gejala, yang berfungsi melindungi tubuh. Namun nyeri harus dianggap sebagai isyarat bahaya tentang adanya kerusakan di jaringan, seperti peradangan (rema, encok), infeksi jasad renik, kejang otot, rangsangan mekanis maupun kimiawi atau fisis (kalor, listrik). Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri<sup>1</sup>.

Asam asetilsalisilat atau yang lebih dikenal dengan nama aspirin, merupakan obat analgesik yang memiliki kerangka salisilat yang diperkenalkan oleh Dreser pada tahun 1899 untuk mengurangi efek samping obat antiinflamasi pada masa itu yang sering menyebabkan nyeri lambung. Obat ini disintesis pertama kali oleh Kolbe pada tahun 1874, dengan mereaksikan asam salisilat dengan anhidrida asetat<sup>2</sup>. Sampai kini asam asetilsalisilat paling banyak digunakan di seluruh dunia. Penggunaan asam asetilsalisilat sangat luas dan digolongkan sebagai obat bebas. Selain sebagai prototip, obat ini merupakan standar dalam menilai obat sejenis. Efek samping asam asetilsalisilat yang paling umum terjadi dengan dosis terapi adalah gangguan gastro-intestinal<sup>3</sup>.

Senyawa metil 2-asetoksibenzoat merupakan salah satu senyawa ester asetilsalisilat yang telah dipatenkan oleh Boghosian sebagai senyawa anti akne pada tahun 1981<sup>4</sup>. Senyawa ester asetilsalisilat juga telah dilakukan beberapa penelitian lanjutan. McMahon telah melakukan sintesis dan uji kestabilannya dari hidrolisis pada empat macam prodrug asam asetilsalisilat yaitu aspirin anhydride, isosorbide ester, phenyl ester dan nitrophenyl ester dari asam asetilsalisilat. Hasilnya prodrug yang lebih stabil dari hidrolisis adalah produk ester dari asetilsalisilat<sup>5</sup>. Pada penelitian ini akan disintesis metil 2-asetoksibenzoat dari bahan baku alam yaitu minyak gandapura.

Pemanfaatan bahan-bahan alam yang

melimpah di Indonesia seperti minyak gandapura sebagai bahan dasar pembuatan senyawa obat sangat perlu dilakukan. Dengan sedikit modifikasi struktur molekul senyawa hasil alam yang sudah ada secara alami akan jauh lebih menguntungkan daripada sintesis murni yang menggantungkan kepada bahan baku impor yang pada umumnya harganya sangat mahal. Dalam penelitian ini minyak gandapura dipilih sebagai sumber karena kandungannya yang kaya akan metil salisilat. Minyak gandapura di Indonesia adalah komoditi ekspor, sehingga tidak perlu khawatir kalau dijadikan sebagai bahan dasar industri. Penelitian ini dikhususkan pada sintesis metil 2-asetoksibenzoat, yang kemudian dilakukan uji aktivitas analgesik terhadap mencit jantan BALB/c.

## 2. METODOLOGI PENELITIAN

### 2.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: alat gelas standar, spektrometer massa (GCMS merk Shimadzu QP-2010), spektrometer infra merah (IR merk Shimadzu), pengaduk magnet, perangkat penyaring buchner, corong pisah, perangkat refluks, jaket pemanas, termometer, timbangan analitik, kandang mencit.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: minyak gandapura yang murni 100% metil salisilat yang dijual secara komersial dan teregistrasi oleh BPOM, anhidrida asetat p.a ( $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ ), natrium hidroksida p.a (NaOH), diklorometana, larutan  $\text{NaHCO}_3$  5%, asam asetilsalisilat (Aspirin), karboksimetilselulosa (CMC) 0,5%, asam asetat glasial, aqua pro injeksi, dan aquadest.

### 2.2 Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit jantan galur BALB/c, berusia 2-3 bulan dengan berat badan 15-30 g. Hewan uji dipuaskan selama 24 jam, tetapi hanya diberi minum.

### 2.3 Sintesis metil 2-asetoksibenzoat

Minyak gandapura diambil sebanyak 7,6 gram (0,05 mol) dimasukkan ke dalam labu leher dua dan ditambahkan anhidrida asetat sebanyak 10,2 gram (0,1 mol). Selanjutnya ditambahkan natrium hidroksida sebanyak 0,4

gram. Campuran direfluks selama 3 jam pada suhu 65°C sambil diaduk dengan pengaduk magnet. Hasil refluks dimasukkan kedalam corong pisah, kemudian ditambahkan diklorometana sebanyak 10 ml. Kemudian diekstraksi dengan 20 ml aquadest sebanyak 2 kali. Fase organik diuapkan pada suhu 45°C selama 30 menit. kemudian didinginkan dalam lemari pendingin selama 2 x 24 jam (terbentuk padatan). Kemudian dilakukan rekristalisasi dengan cara padatan yang didapat dipanaskan hingga mencair, ditambahkan larutan NaHCO<sub>3</sub> 5% sebanyak 20 ml. Didiamkan hingga terbentuk padatan kembali, kemudian disaring. kemudian dicuci dengan aquadest sebanyak 20 ml. Pencucian dengan aquadest dilakukan sebanyak 3 kali<sup>6</sup>.

## 2.4 Uji Aktivitas Analgesik

Uji aktivitas analgesik menggunakan metode induksi asam asetat. 25 ekor hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok. Dosis metil 2-asetoksibenzoat (51,39; 102,78; dan 205,56 mg/kgBB) diberikan secara oral pada tiga kelompok hewan uji yang berbeda. Asam asetilsalisilat dosis 102,78 mg/kgBB diberikan secara oral sebagai kontrol positif dan CMC 0,5% sebagai kontrol negatif. Setelah 30 menit, 0,6% larutan asam asetat (20 ml/kgBB) disuntikkan secara intraperitoneal.

Jumlah geliat diamati tiap 5 menit selama 15 menit setelah diinduksi asam asetat. Geliat ditandai dengan adanya kontraksi dari dinding perut, kaki tertarik ke belakang sehingga abdomen menyentuh dasar dari ruang yang ditempatinya.

## 2.5 Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan Analysis of Variance (one way ANOVA). Jika diperoleh hasil yang bermakna (p<0,05), dilanjutkan dengan uji Tukey HSD. Data dihitung dengan menggunakan program SPSS versi 16.0 for windows. Selain itu juga dihitung persentase proteksi analgesik dengan rumus<sup>7</sup>:

$$\% \text{ Proteksi Analgetik} = \frac{K - P}{K} \times 100$$

Keterangan:

K-P = Selisih rata-rata geliat mencit kontrol negatif terhadap kelompok perlakuan.

K = Rata-rata geliat mencit kontrol negatif.

P = Rata-rata geliat mencit perlakuan

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

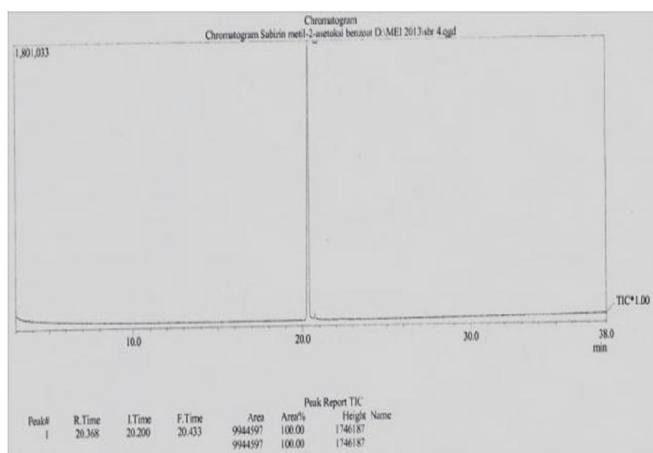
### 3.1 Hasil Sintesis

Metil 2-asetoksibenzoat merupakan salah satu turunan asam asetilsalisilat. Pada penelitian ini metil 2-asetoksibenzoat disintesis melalui reaksi asetilasi, yaitu dengan mereaksikan minyak gandapura (mengandung 100% metil salisilat) dengan anhidrida asetat (asetilator) dengan perbandingan 2:1. Natrium hidroksida (NaOH) digunakan sebagai katalisator. Pemurnian senyawa hasil sintesis dilakukan dengan cara rekristalisasi. Metil 2-asetoksibenzoat berwarna putih dan berbentuk padatan. Rendemen hasil sintesis adalah 80,928%.

### 3.2 Identifikasi Struktur Senyawa Metil 2-asetoksibenzoat

#### a. Identifikasi dengan GCMS

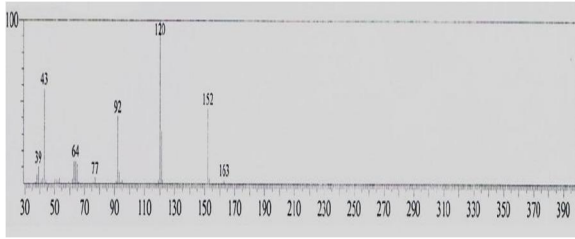
Hasil analisis kromatogram senyawa hasil sintesis ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1 Hasil Kromatogram Metil 2-asetoksibenzoat

Jumlah puncak (spektrum) pada kromatogram hasil GC-MS pada gambar 1 menunjukkan hanya terdapat 1 puncak dengan persen area = 100%. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada pengotor dalam senyawa tersebut, dengan kata lain senyawa yang didapat sudah murni.

Hasil analisis spektrum senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada gambar 2.



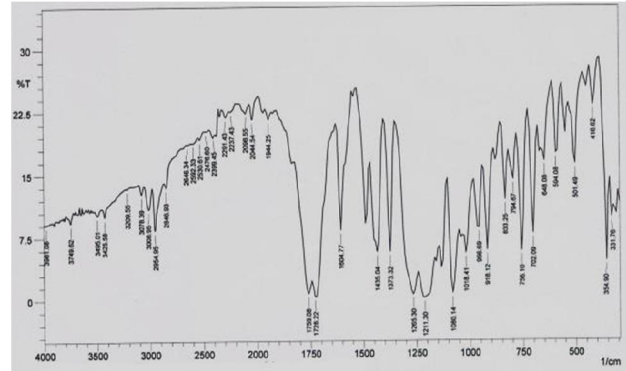
Gambar 2 Hasil Spektrum GCMS Metil 2-asetoksibenzoat

Analisis spektroskopi massa terhadap spektrum massa yang ditunjukkan pada gambar 2 memberikan puncak ion molekul dengan  $m/z = 163$ . Seharusnya puncak ion molekul adalah dengan  $m/z = 194$ . Namun pada hasil analisis spektroskopi massa  $m/z = 194$  tidak muncul. Gambar 2 menunjukkan ion molekul metil 2-asetoksibenzoat mengalami fragmentasi yang menghasilkan puncak dengan  $m/z = 163$ . Hal ini menunjukkan terjadinya pelepasan  $\bullet\text{OCH}_3$ . Ion molekul  $m/z = 152$  dihasilkan dari fragmentasi  $m/z = 194$  yang melepaskan  $+\text{COCH}_3$  yang kemudian diikuti dengan penataan ulang. Ion molekul dengan  $m/z = 120$  dihasilkan dari fragmentasi  $m/z = 163$  yang melepaskan  $+\text{COCH}_3$ . Ion molekul dengan  $m/z = 120$  ini juga dihasilkan dari fragmentasi  $m/z = 152$  yang melepaskan  $\bullet\text{OCH}_3$ . Ion molekul  $m/z = 120$  mengalami fragmentasi lebih lanjut menghasilkan fragmen yang memiliki  $m/z = 92$  dengan melepaskan  $+\text{C}=\text{O}$ . Puncak dengan  $m/z = 163$  mengalami fragmentasi lebih lanjut sehingga menghasilkan puncak dengan  $m/z = 43$  yang merupakan  $+\text{COCH}_3$ . Puncak dengan  $m/z = 43$  juga dihasilkan dari fragmentasi  $m/z = 194$  yang melepaskan  $+\text{COCH}_3$ .

Walaupun puncak ion molekul  $\text{M}^+$  pada  $m/z = 194$  tidak muncul, namun berdasarkan analisis spektrum massa beserta fragmentasi-fragmentasinya, maka dapat diketahui bahwa senyawa hasil sintesis adalah metil 2-asetoksibenzoat dengan memiliki berat molekul 194.

#### b. Identifikasi dengan IR

Hasil analisis spektrometer infra merah senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3 Hasil Analisis IR Metil 2-asetoksibenzoat

Penentuan struktur senyawa hasil sintesis (metil 2-asetoksibenzoat) dilakukan dengan spektrometer infra merah. Pada spektrum IR (gambar 3) terdapat serapan pada  $2954,95 \text{ cm}^{-1}$  yang merupakan rentangan metil (C-H). Terbentuknya senyawa metil 2-asetoksibenzoat didukung dengan terdapatnya dua serapan pada  $1728,22 \text{ cm}^{-1}$  dan  $1759,08 \text{ cm}^{-1}$  yang merupakan rentangan dua ester. Dengan demikian, senyawa hasil sintesis yang diperoleh pada penelitian ini adalah metil 2-asetoksibenzoat. Karakteristik spektrum IR merujuk pada Stuart (2004) yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik Spektrum Infra Merah Berdasarkan Pustaka<sup>8</sup>

Wavenumber (cm <sup>-1</sup> )	Assignment
	Esters
1750-1730	Aliphatic C=O stretching
1730-1705	Aromatic C=O stretching
	Alkanes
2960	Methyl symmetric C-H stretching

### 3.3 Hasil Uji Aktivitas Analgesik

Pengujian efek analgesik dilakukan dengan menggunakan metode geliat akibat rangsangan kimia. Metode ini cukup peka untuk pengujian analgesik karena obat yang mempunyai efek analgesik lemah pun dapat memberikan hasil positif. Keuntungan lain dari metode ini yaitu sederhana, penggunaan bahan dan alat yang mudah didapatkan, murah dan waktunya relatif singkat. Selain itu, metode

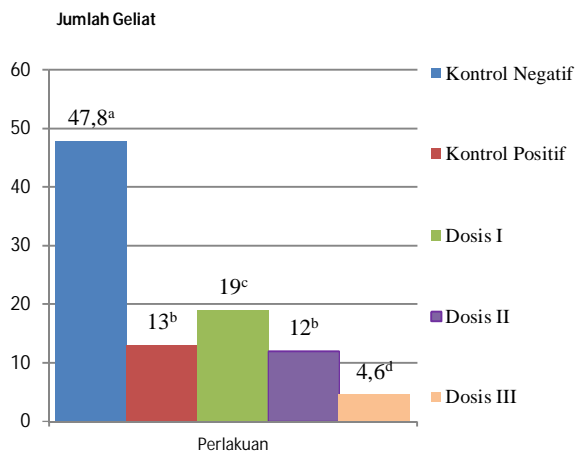
geliat induksi asam asetat telah efektif untuk menguji aktivitas analgesik yang bekerja perifer. Jumlah geliat rata-rata selama 15 menit dan persen proteksi analgesik disajikan dalam tabel 2.

Tabel 2 Rata-rata Jumlah Geliat dan Persen Proteksi Analgesik Semua Kelompok Perlakuan

Perlakuan	Jumlah Geliat	% Proteksi
Kontrol Negatif	47,8±2,17 <sup>a</sup>	-
Kontrol Positif	13±1,58 <sup>b</sup>	72,80%
Dosis I	19±1,00 <sup>c</sup>	60,25%
Dosis II	12±1,22 <sup>b</sup>	74,89%
Dosis III	4,6±1,14 <sup>d</sup>	90,38%

Keterangan: Kontrol negatif adalah pemberian CMC 0,5%, kontrol positif adalah pemberian asam asetilsalisilat dosis 102,78 mg/kg BB, dosis I adalah pemberian metil 2-asetoksibenzoat dosis 51,39 mg/kg BB, dosis II adalah pemberian metil 2-asetoksibenzoat dosis 102,78 mg/kg BB, dan dosis III adalah pemberian metil 2-asetoksibenzoat dosis 205,56 mg/kg BB. Jumlah geliat rata-rata ± standar deviasi (SD) (n=5). Nilai pada kolom yang sama diikuti huruf superskrip (a,b,c,d) yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata (p>0,05).

Jumlah geliat rata-rata selama 15 menit juga disajikan dalam grafik yang dapat dilihat pada gambar 4.



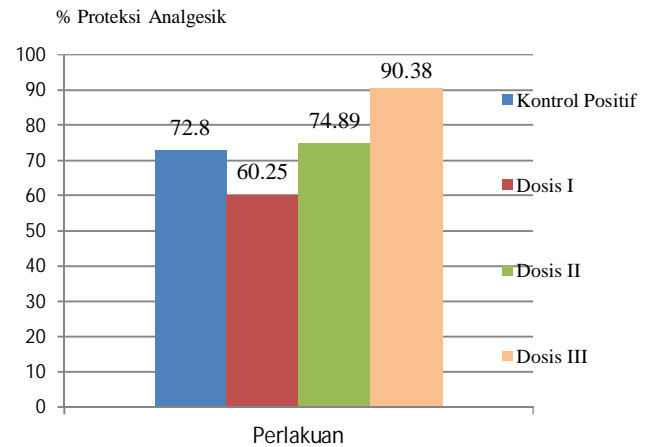
Gambar 4 Grafik Rata-rata Jumlah Geliat Semua Perlakuan. Kelompok kontrol negatif (CMC 0,5%), kelompok kontrol positif (asam asetilsalisilat), kelompok dosis I, II, dan III diberikan secara oral. Setelah 30 menit hewan uji diberikan perlakuan, kemudian disuntikkan asam asetat 0,6% sebanyak 20 ml/kg BB secara intraperitoneal

(IP). Pengamatan geliat dilakukan selama 15 menit. Analisis data dengan one way ANOVA dan Post Hoc Test (Tukey HSD) menggunakan program SPSS 16.0 for windows. Keterangan: Huruf superskrip (a,b,c,d) yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata (p>0,05).

Tabel 2 dan gambar 4 menunjukkan bahwa jumlah geliat pada pemberian metil 2-asetoksibenzoat dosis II tidak berbeda signifikan dengan jumlah geliat pada kontrol positif (p>0,05). Hal ini menunjukkan bahwa metil 2-asetoksibenzoat dosis II (setara dengan dosis asam asetilsalisilat sebagai kontrol positif) memiliki aktivitas analgesik yang sama dengan asam asetilsalisilat.

Semua kelompok perlakuan dosis I, II, dan III dapat menurunkan jumlah geliat mencit yang diinduksi asam asetat 0,6% hingga berbeda signifikan dengan jumlah geliat kontrol negatif (p<0,05). Jumlah geliat kelompok dosis I, II, dan III menunjukkan ada perbedaan signifikan antar kelompok (p<0,05). Hal ini menunjukkan peningkatan pemberian dosis metil 2-asetoksibenzoat menunjukkan perbedaan nyata dalam penurunan jumlah geliat pada mencit.

Grafik persen proteksi analgesik dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5 Grafik Persen Proteksi Analgesik. Keterangan: Semakin besar nilai persen proteksi analgesik, maka semakin besar pula terjadinya penurunan jumlah geliat mencit yang diinduksi asam asetat 0,6% secara intraperitoneal. Dosis I memiliki persen analgesik paling kecil, sedangkan persentase analgesik paling besar adalah pada dosis III. Dosis II memiliki persen proteksi yang tidak jauh berbeda dengan kontrol positif.

Tabel 2 dan gambar 5 menunjukkan bahwa persen proteksi analgesik kelompok kontrol positif dan kelompok dosis II tidak jauh berbeda, yaitu masing-masing 72,8% dan 74,89%. Namun jika dilihat dari nilai persen

proteksi analgesiknya, efek analgesik kelompok dosis II sedikit lebih baik dibandingkan kontrol positif karena persen proteksi analgesik kelompok dosis II lebih besar dibandingkan persen proteksi analgesik kelompok kontrol positif. Persen proteksi analgesik kelompok perlakuan dosis I, II, dan III yang diperlihatkan pada gambar 5 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan persen proteksi analgesik seiring dengan peningkatan pemberian dosis metil 2-asetoksibenzoat.

#### 4. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa metil 2-asetoksibenzoat dapat disintesis dari minyak gandapura melalui asetilasi, dengan persentase hasil sebesar 80, 928 %. Hasil uji aktivitas analgesik menunjukkan bahwa metil 2-asetoksibenzoat memiliki aktivitas analgesik dengan potensi efek analgesik yang tidak berbeda dengan asam asetilsalisilat.

#### 5. DAFTAR PUSTAKA

1. Tjay Tan Hoan & Kirana Raharja. 2002. Obat-Obat Penting: Khasiat Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya. PT. Elex Media Komputindo: Jakarta.
2. Delgado, J.N & Remmers, W.A. (Editor). 1998. Wilson & Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical. 10<sup>th</sup> Edition. Lippincott-raven publisher. Philadelphia: USA.
3. Reynolds, J.E.F. (Editor). 1984. The Martindale: The Extra Pharmacopoeia. Edisi ke-28. The Pharmaceutical Press: London.
4. Boghosian. 1981. Medical Use Of Esters Of Acetylsalicylic Acid To Treat Acne. U.S. PATENT.<http://docs.google.com/viewer?url=patentipaten.storage.googleapis.com/pdfs/US4244244.pdf> (diakses pada 26 Januari 2013).
5. McMahon, G.P., O'Connor, S.J., Fitzgerald, D.J., Roy, S & Kelly, M. 1998. Determination of Aspirin and Salicylic Acid in Transdermal Perfusates. Journal of Chromatography B: Biomedical Science and Applications Volume 707, Issues 1-2. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037843479700580X> (diakses pada 27 Januari 2013).
6. Gerber, M. 2003. Synthesis and Transdermal of Acetylsalicylic Acid and Derivatives. Thesis Faculty of Health Science, School of Pharmacy (Pharmaceutical Chemistry). Potchefstroom University for Christian Higher Education. [http://dspace.nwu.ac.za/bitstream/10394/1641/1/gerber\\_minja.pdf](http://dspace.nwu.ac.za/bitstream/10394/1641/1/gerber_minja.pdf) (diakses pada 26 Januari 2013).
7. Alzubier, A.A & Okechukwu, P.N. 2011. Investigation of Anti-Inflammatory, Antipyretic and Analgesic Effect of Yemeni Sidr Honey. World Academy of Science. Engineering and Technology 56 2011. <http://www.waset.org/journals/waset/v56/v56-10.pdf> (diakses pada 1 Maret 2013).
8. Stuart, B. 2004. Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications. John Wiley & Sons, Ltd.