

**PENGARUH KONSENTRASI MALAM PUTIH (*Cera Alba*) PADA SUPPOSITORIA BASIS
LEMAK COKLAT (*Oleum Cacao*) TERHADAP LAJU DISOLUSI PARASETAMOL**

Faesol Amin, Ika Yuni Astuti, Indri Hapsari

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh konsentrasi malam putih (*Cera Alba*) terhadap disolusi suppositoria parasetamol dalam bahan dasar lemak coklat (*Oleum Cacao*). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh konsentrasi malam putih (*Cera Alba*) terhadap kecepatan disolusi suppositoria parasetamol dalam basis lemak coklat (*Oleum Cacao*). Pada penelitian ini dibuat suppositoria parasetamol dengan basis lemak coklat yang ditambah malam putih (*Cera Alba*) dengan konsentrasi 0%, 3%, 5% dan 7%. Setiap suppositoria mengandung 250mg parasetamol yang dibuat dengan metode sistem peleburan dan dicetak langsung. Kemudian diuji sifat fisik suppositoria meliputi titik leleh, waktu hancur, kekerasan dan dilakukan uji disolusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi malam putih (*Cera Alba*) yang ditambahkan maka semakin kecil kecepatan disolusinya.

Kata kunci : Suppositoria, Malam putih, Parasetamol, Disolusi.

ABSTRACT

The research about the influence of white wax concentration toward dissolution of parasetamol suppositories in cacao butter base of white wax concentration toward the dissolutions rate of parasetamol suppositories in cacao butter base. In this research by parasetamol suppositories in cacao butter base adding with white wax in parasetamol which was made by melted method and was poured into molds. Then the suppositories were tested physically including melting point, solidification time, hardness, and dissolution test. The results of this research showed that the greater concentration of white wax the smaller of dissolution rate.

Keywords : Suppository, white wax, parasetamol, dissolution

Pendahuluan

Asetaminofen (parasetamol) merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1983. Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus amino benzen. Asetaminofen di Indonesia lebih dikenal dengan nama parasetamol, dan tersedia sebagai obat bebas. Walau demikian, laporan kerusakan fatal hepar akibat over dosis akut perlu diperhatikan. Efek analgesik parasetamol serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang (Ganiswarna, 1995 : 212)

Ketika pengobatan secara peroral diketahui dapat menimbulkan efek samping yang tidak dapat dikehendaki dan efek samping yang merugikan, maka pemberian obat secara parektoral mulai dikembangkan. Bentuk sediaan ini mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan dengan penggunaan secara peroral, yaitu tidak menyebabkan rasa yang tidak enak, dapat menghindari terjadinya iritasi lambung, mudah dipakai terutama untuk penderita yang tidak dapat memakai obat secara oral, juga untuk anak – anak yang sulit menelan. Selain itu obat yang

diabsorpsikan melalui rektum dapat melalui hati sebelum masuk kedalam sirkulasi sistemik sehingga mengalami perombakan efek lintas pertama (Anief, 1997:158).

Pelepasan obat merupakan parameter penting proses absorpsi. Pada sediaan rektal, komposisi dari basis suppositoria atau pembawa dari zat obat yang dikandungnya dapat berpengaruh banyak terhadap pelepasan obat. Basis suppositoria adalah basis yang selalu padat dalam suhu ruangan tetapi akan lunak atau melebur dengan mudah pada suhu tubuh sehingga obat yang dikandungnya dapat sepenuhnya lepas dari basisnya, setelah dimasukkan dan memberikan efek. Efek ini dapat berupa efek local maupun sistemik (Ansel,1989:557).

Untuk sediaan rektal, basis atau bahan dasar harus dapat melarut atau melebur dengan mudah pada suhu tubuh sehingga obat yang dikandungnya dapat sepenuhnya lepas dari basis setelah dimasukkan ke dalam rectum dan dapat segera memberikan efek yang diinginkan. Efek ini dapat berupa efek local maupun efek sistemik (Ansel, 1989 : 576).

Lemak coklat diperoleh dari biji *theobroma cacao*. Pada suhu kamar kekuning –kuningan putih sedikit redup. Berbau seperti coklat. Secara kimia adalah trigliserida, lemak coklat meleleh antara 30 - 36°C merupakan basis suppositoria yang ideal yang dapat melumer pada suhu tubuh dan tetap padat pada suhu kamar (Ansel, 1989 : 582-583).

Malam putih adalah bentuk malam lebah (beeswax) yang diputihkan secara kimiawi. Malam putih digunakan untuk menyesuaikan titik peleburan suppositoria. Malam putih juga digunakan dalam system pelepasan terkontrol. (Arthur H.Kibble : 2000 :595). Kelarutan : tidak larut dalam air, etanol dingin, larut sempurna dalam kloroform eter, minyak lemak dan minyak atsiri. Pada suhu leleh kurang dari 30° C larut sempurna dalam benzene dan dalam karbon disulfide (DepKes RI, 1995 : 186).

Metode Penelitian

Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Sediaan Farmasi dan Laboratorium Kimia Analisis Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto. Penelitian

ini dilaksanakan dari bulan Mei sampai bulan Oktober 2007.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan yaitu alat – alat gelas, mortir dan stamper, pencetak suppositoria, penangas air, lemari pendingin, stopwatch, timbangan analitik, timbangan gram, alat uji titik lebur, alat uji kekerasan, spektrofotometer UV, alat uji disolusi tipe paying.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu parasetamol, *Oleum cacao* (lemak coklat), *Cera alba* (malam putih) dan aqua pro injeksi.

Cara Penelitian

Pembuatan suppositoria

Suppositoria dibuat dengan basis lemak coklat dengan konsentrasi malam putih dalam persen secara berturut – turut adalah sebagai berikut : pada formula I 0%, formula II 3%, formula III 5%, formula IV 7% dan untuk dosis parasetamol digunakan sebesar 240 mg seperti terlihat pada tabel 1. Masing – masing suppositoria ditimbang beratnya sebesar 2,00 gram.

Cara Pembuatan Suppositoria

Malam putih dilebur diatas penangas pada suhu 65 ° C hingga melebur, lalu ditambahkan lemak coklat, setelah melebur diangkat dari penangas air dan

ditambahkan parasetamol sambil diaduk setelah homogeny ditambahkan sisa lemak coklat, lalu dituang ke dalam cetakan yang sebelumnya telah diolesi paraffin cair lalu dimasukan ke dalam lemari pendingin setelah memadat dikeluarkan dari cetakan lalu ditimbang. Dilakukan untuk semua formula dengan konsentrasi malam putih 0%, 3%, 5%, 7%.

Uji Titik Lebur

Suppositoria dimasukan kedalam kantong plastic yang panjangnya \pm 10 cm yang diikat pada batang pengaduk yang juga diikat dengan thermometer. Posisi diatur sedemikian rupa sehingga suppositoria sejajar dengan reservoir Hg thermometer. Selanjutnya gelas piala yang berisi air dipanaskan dengan api kecil (dengan menggunakan lampu Bunsen). Titik lebur diketahui dengan melihat rentang skala dalam thermometer yang tercelup dalam air pada saat suppositoria tersebut mulai terlihat melebur sampai melebur seluruhnya.

Uji Waktu Melebur

Suppositoria dimasukkan ke dalam bagian spiral dari alat penetapan waktu melebur suppositoria dan batang kaca diatur sehingga tepat menyentuh suppositoria. Alat dimasukkan ke dalam

tabung yang dilengkapi air mengalir pada suhu 37°C. Waktu melebur mulai dihitung dengan stopwatch saat ada bagian dari suppositoria yang terlepas sampai semua fraksi suppositoria hilang.

Uji Kekerasan

Digunakan alat pengetes kekompakan patah suppositoria. Pengetes memiliki sebuah kamar pemanas berdinding ganda, yang pada bagian atasnya melekat sebuah dudukan dan didalamnya terdapat suatu peralatan dengan perlengkapan bahan buatan yang dapat untuk pengambilan suppositoria yang diuji, yang secara bersamaan berlaku sebagai pengarah untuk suatu untaian. Untaian diperpanjang ke bawah dan memiliki masa adasar dari 600 gram. Untaian dipasang hati – hati dan kamar pengujian ditutup menggunakan lempeng gelas. Setiap satu menit anak berbentuk lempengan 200 gram diletakkan pada untaian, sampai akhirnya suppositoria menjadi patah atau pecah dibawah beban anak timbangan.

Uji Disolusi

Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Ditimbang seksama 25,0 mg parasetamol dilarutkan ke dalam aqua

pro injeksi sampai 100,0 ml dalam labu takar 100,0 ml dan diambil 2,5 ml lalu diencerkan lagi dengan aqua pro injeksi sampai 50,0 ml. Kemudian dilakukan *scanning* pada panjang gelombang 200 nm sampai 400 nm untuk mengetahui panjang gelombang maksimumnya.

Pembuatan Kurva Baku Parasetamol

Kurva baku parasetamol dibuat dengan cara : menimbang seksama 25,0 mg parasetamol dan dilarutkan dengan aqua pro injeksi ad 100 ml dalam labu takar 100 ml. larutan stok tersebut di pipet sebanyak 0,4 ml ; 0,6 ml ; 0,8 ml ; 1,0 ml ; 1,2 ml ; dan 1,4 ml lalu ditambahkan aqua pro injeksi sampai 50 ml dalam labu takar 50 ml sampai volumenya tepat. Selanjutnya larutan dengan berbagai kadar tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum.

Setelah hasil diperoleh dibuat hubungan antara kadar parasetamol dan absorbansinya dalam suatu kurva dan persamaan regresi linier. Persamaan kurva baku digunakan untuk menentukan kadar parasetamol terdisolusi.

Disolusi Suppositoria Parasetamol

Uji pelepasan suppositoria parasetamol ditetapkan dengan menggunakan alat

disolusi tipe dayung dengan pengadukan dayung dalam medium aqua pro injeksi. Volume medium disolusi 500 ml pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan putar dayung 50 putaran permenit. Sampel diambil pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30, 60 dengan volume pengambilan 5,0 ml. setiap pengambilan sampel, medium diganti dengan aqua pro injeksi sebesar pengambilan yaitu 5,0 ml pada suhu yang sama. Dari sampel diambil 0,5 ml lalu diencerkan dengan aqua pro injeksi sampai 10 ml, kemudian diperiksa serapannya pada panjang gelombang serapan maksimalnya.

Hasil absorbansi tersebut dimasukan ke dalam kurva baku parasetamol sehingga diperoleh kadar parasetamol yang terdisolusi.

Cara Analisis Hasil

1. Menentukan harga DE_{60} (%) untuk masing – masing formula.
2. Uji titik lebur, waktu melebur dan kekerasan

Hasil yang diperoleh dianalisis statistik dengan analisis varian satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% jika terdapat perbedaan yang bermakna maka analisis dilanjutkan dengan uji LSD (Least Significant Difference). Analisis ini untuk menegetahui pengaruh variasi

penambahan malam putih terhadap disolusi parasetamol dari keempat formula.

Hasil dan Pembahasan

Pembuatan Suppositoria

Malam putih dilebur di atas penangas pada suhu 65°C hingga melebur, kemudian ditambahkan lemak coklat 2/3 bagian, setelah melebur ditambahkan parasetamol sambil diaduk setelah homogen ditambahkan sisa lemak coklat yang sudah dihaluskan, lalu dituang ke dalam cetakan yang sebelumnya telah diolesi gliserin lalu dimasukkan ke dalam lemari pendingin setelah memadat dikeluarkan dari cetakan lalu ditimbang.

Pada pembuatan suppositoria parasetamol dengan basis malam putih dan lemak coklat. Peleburan lemak

coklat 2/3 bagian, lalu ditambah dengan 1/3 bagian lemak coklat yang tidak dilebur atau dipanaskan. Hal ini diharapkan agar tidak terjadi peristiwa polimorfi dari lemak coklat yang dapat membentuk Kristal metastabil. Jika lemak coklat dilelehkan sebagian maka didapat titik leleh suppositoria yang dapat meleleh pada suhu tubuh (tidak dapat meleleh pada suhu kamar). Jika keadaan ini terjadi maka didapat suppositoria yang ideal.

Selama proses penambahan parasetamol dan 1/3 lemak coklat suhu tidak boleh kurang dari 31°C, karena apabila suhu pencampuran tersebut kurang dari 31°C lemak coklat akan membentuk masa yang padat sehingga akan mempersulit proses penuangan ke dalam cetakan.

Uji Sifat Fisik Suppositoria

Titik Lebur

Tabel 1. Hasil uji titik lebur pada suppositoria parasetamol

Formula	Penambahan Malam putih (%)	Titik lebur Rata-rata (°C)	SD
I	0	35	0,000
II	3	37	1,000
III	5	39	0,707
IV	7	40	0,707

Keterangan :

FI = Konsentrasi malam putih 0%

FII = Konsentrasi malam putih 3%

FIII = Konsentrasi malam putih 5%

FIV = Konsentrasi malam putih 7%

Berdasarkan hasil uji titik lebur yang ditunjukkan table 4.1 dapat

diketahui adanya kenaikan titik lebur setiap formula yang berbeda, dengan

penambahan malam putih yang berbeda pada setiap formula maka akan membedakan titik leburnya. Suppositoria tanpa penambahan malam putih berbentuk semi padat. Hal ini dikarenakan lemak coklat merupakan kristal metastabil yang sulit membentuk kristal β stabil karena adanya proses pemanasan. Suppositoria yang ditambahkan malam putih mengalami peningkatan titik lebur karena malam putih memiliki titik lebur 62° - 64°C diatas titik lebur lemak coklat 30° - 36°C .

Secara teori titik lebur coklat 30° - 36°C . dan malam putih 62° - 64°C gabungan dari kedua bahan tersebut ini akan menaikkan titik lebur dari lemak coklat sehinggal dengan perbandingan tertentu dapat melebur pada suhu tubuh 37°C . Dengan demikian konsentrasi malam putih berpengaruh terhadap kenaikan titik lebur dari suppositoria basis lemak coklat.

Berdasarkan hasil uji titik lebur didapat formula I memiliki titik lebur rata- rata 35°C sehingga suppositoria meleleh pada suhu tubuh, dan dapat meleleh pada suhu kamar. Pada formula II memiliki titik lebur rata- rata 37°C sehingga suppositoria dapat meleleh pada suhu tubuh, tetapi tidak dapat meleleh pada suhu kamar. Pada

formula III memiliki titik leleh 39°C sehingga suppositoria tidak dapat meleleh pada suhu tubuh, tetapi tidak dapat meleleh pada suhu kamar. Pada formula IV memiliki titik lebur 40°C diatas suhu tubuh sehingga suppositoria sulit meleleh pada suhu tubuh dan juga suhu kamar. Jadi semakin besar konsentrasi penambahan malam putih maka akan semakin tinggi titik lebur pada suppositoria dengan basis lemak coklat tersebut.

Berdasarkan hasil penelitian titik lebur dari suppositoria parasetamol didapat formula II yang memenuhi syarat titik lebur, karena dapat meleleh pada suhu tubuh dan dapat memadat pada suhu kamar. Sedangkan pada formula I titik leburnya tidak memenuhi syarat karena dapat meleleh dibawah suhu kamar sehingga tidak sesuai dengan kriteria suppositoria yang dapat memadat pada suhu kamar, sehingga suppositoria akan meleleh terlebih dahulu sebelum masuk kedalam tubuh. Dan pada formula III dan IV tidak memenuhi syarat karena tidak dapat meleleh pada suhu tubuh. Pada hasil uji anava satu arah dari uji titik lebur dengan taraf kepercayaan 95% diperoleh harga F hitung lebih besar dari harga F tabel ($19,33 > 4,07$). Hasil ini

menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dari titik lebur pada setiap formula suppositoria sehingga dilanjutkan uji LSD dengan taraf kepercayaan 95% maka perbedaan kebermaknaan antara formula yang satu dengan formula lain dapat dilihat, berdasarkan hasil uji LSD

untuk uji titik lebur suppositoria parasetamol basis lemak coklat dengan berbagai konsentrasi malam putih yang berbeda dengan taraf kepercayaan 95% terdapat perbedaan yang bermakna pada setiap formula, hal ini dapat dilihat pada lampiran 7 uji titik lebur.

Waktu Melebur

Tabel 2. Hasil uji waktu melebur suppositoria parasetamol

Formula	Penambahan Malam putih (%)	Waktu melebur Rata-rata (menit)	SD
I	0	9,63	0,432
II	3	10,56	0,427
III	5	11,35	0,079
IV	7	12,44	0,056

Keterangan :

FI = Konsentrasi malam putih 0% FII = Konsentrasi malam putih 3%
 FIII = Konsentrasi malam putih 5% FIV = Konsentrasi malam putih 7%

Uji waktu melebur adalah uji untuk mengetahui waktu yang diperlukan oleh suppositoria untuk melebur semuanya pada suhu tubuh. Karena sifat lemak coklat yang tidak larut dalam air maka kenaikan titik lebur, sangat berpengaruh terhadap waktu melebur suppositoria. Secara teori penambahan malam putih dapat menaikkan titik lebur, sehingga malam putih berpengaruh terhadap waktu melebur suppositoria basis lemak coklat jika suppositoria sudah melebur maka obat dapat lebih mudah larut dalam medium cairan.

Berdasarkan hasil dari uji waktu melebur yang ditunjukkan table 4.2 dapat diketahui adanya kenaikan waktu melebur suppositoria pada konsentrasi penambahan malam putih yang berbeda. Hal ini disebabkan oleh titik leleh suppositoria meningkat akibat penambahan malam putih. Formula I memiliki waktu melebur rata-rata 9,63 menit lebih cepat melebur dikarenakan mempunyai titik lebur 35°C di bawah suhu tubuh. Formula II memiliki titik lebur 37°C dan memiliki waktu melebur 10,56 menit relative lama dikarenakan suppositoria keras dan memiliki titik

lebur di atas suhu kamar dan dapat melarut pada suhu tubuh. Formula III dan IV memiliki waktu melebur relative lebih lama itu disebabkan suppositoria keras dan memiliki titik lebur diatas suhu tubuh. Jadi dengan penambahan malam putih dapat meningkatkan titik lebur, semakin tinggi titik lebur suppositoria maka semakin lama waktu melebur suppositoria tersebut. Pada uji Kekerasan Suppositoria

anova satu arah dari uji waktu melebur dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan adanya perbedaan bermakna dari semua formula. Hal ini dapat dilihat F hitung lebih besar dari F tabel ($45,089 > 4,07$) sehingga dilanjutkan dengan uji LSD dengan taraf kepercayaan 95%. Terdapat kebermaknaan antara formula satu dengan formula lain.

Tabel 3. Hasil uji kekerasan suppositoria parasetamol

Formula	Penambahan Malam putih (%)	Kekerasan Rata-rata	SD
I	0	366	57,731
II	3	600	0,000
III	5	733	57,736
IV	7	800	0,000

Keterangan :

FI = Konsentrasi malam putih 0%
FIII = Konsentrasi malam putih 5%

FII = Konsentrasi malam putih 3%
FIV = Konsentrasi malam putih 7%

Uji kekerasan berguna untuk mengetahui tingkat kekuatan dan ketahanan dari suppositoria untuk menahan kerusakan yang di sebabkan oleh berbagai tipe penanganan, seperti: produksi, pengemasan, pengiriman, dan pengangkutan.

Berdasarkan hasil uji kekerasan yang ditunjukkan tabel 4.3 dapat diketahui bahwa semakin besar konsentrasi malam putih suppositoria basis lemak coklat menjadi keras dan padat. Hal ini disebabkan malam putih

yang sifat fisiknya lebih keras dan memiliki titik lebur diatas lemak coklat dan dapat diketahui pada setiap interval waktu 1 menit anak timbangan ditambahkan masing- masing 200 g, sampai suppositoria menjadi patah dan pecah. Pada uji anava satu arah dari uji kekerasan dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan adanya perbedaan bermakna dari semua formula. Hal ini dapat dilihat F hitung lebih besar dari F tabel ($125,833 > 4,07$) sehingga dilanjutkan dengan uji LSD dengan taraf

kepercayaan 95%. Terdapat kebermaknaan antara formula satu dengan formula lain, ini dapat dilihat dari lampiran 7 uji waktu melebur suppositoria.

Penentuan λ Maksimum Parasetamol

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan tujuan untuk menghasilkan panjang gelombang parasetamol dengan serapan maksimum dilakukan dengan scanning pada panjang gelombang 220-280 nm, setelah diukur dengan panjang gelombang tersebut maka diperoleh serapan maksimum pada λ_{244} nm. Pemilihan panjang gelombang ini dilakukan bertujuan agar didapat sensitivitas maksimum ini karena akan diperoleh.

1. Sensitivitas maksimum yaitu pada panjang gelombang maksimum perbedaan kadar yang kecil saja telah mampu memberikan

perbedaan serapan yang cukup besar.

2. Pada panjang gelombang memberikan kesalahan serapan yang minimal atau kemungkinan adanya pengaruh interaksi dari zat lain yang terlarut adalah kecil.

Panjang gelombang maksimumnya yaitu λ_{244} nm, pada pengukuran serapan panjang gelombang 220-280nm.

Penetapan Persamaan Kurva Baku

Kurva baku parasetamol dibuat seri pengenceran 0,4; 0,6; 0,8; 1; 1,2 dan 1,4 mg % dengan pengambilan dari larutan induk 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5 dan 3 ml kemudian di encerkan sampai 50 ml dalam aqua proinjeksi. Setelah itu diukur pada panjang gelombang 244 nm. Persamaan kurva baku yang diperoleh $y = 0,5431x + 0,0515$, $r = 0,9945$.

Tabel 4. Data kurva baku parasetamol

No	Kadar (mg%)	Serapan pada 244 nm
1	0,4	0,283
2	0,6	0,357
3	0,8	0,497
4	1,0	0,578
5	1,2	0,714
6	1,4	0,813

Tabel 5. Hasil uji disolusi DE_{60} (%)

Konsentrasi malam putih (%)	DE Rata-rata	SD
0	2,646	0,176
3	2,602	0,035
5	2,364	0,145
7	2,257	0,082

Keterangan :

FI = Konsentrasi malam putih 0%

FIII = Konsentrasi malam putih 5%

FII = Konsentrasi malam putih 3%

FIV = Konsentrasi malam putih 7%

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan parasetamol dalam suppositoria dengan basis lemak coklat dengan berbagai konsentrasi malam putih. Pada uji disolusi ini medium yang digunakan yaitu aqua pro injeksi yang menggambarkan keadaan rectum memiliki kandungan air dengan pH 7-8. Kecepatan disolusi pada putaran dayung yaitu sebesar 50 rpm. Penambahan malam putih dengan konsentrasi yang berbeda mempengaruhi waktu melebur suppositoria. Semakin tinggi malam putih yang digunakan maka waktu leburnya suppositoria semakin lama sehingga pelepasan obatnya semakin kecil. Suhu yang digunakan adalah sama dengan suhu tubuh yaitu 37°C . Berdasarkan uji anava satu arah dari uji DE_{60} (%) suppositoria dengan taraf kepercayaan 95%. Dari uji ini terdapat

kebermaknaan pada setiap formula suppositoria.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Semakin besar konsentrasi malam putih maka titik lebur, waktu lebur, dan kekerasan semakin meningkat.
2. Semakin besar konsentrasi malam putih, maka kecepatan pelepasan parasetamol ke dalam medium disolusi semakin menurun.

Daftar Pustaka

- Anief., M. 1997. *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta. Gadjah Mada University Press.,
- Ansel, H. C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Terjemahan) Farida Ibrahim, Edisi IV. Jakarta : Ui Press.

- Arthur, H. Kibbe. 2000. *Handbook of Pharmaceutical excipients*, edisi III.,Wilkes Barre, Pennisilvania, American Pharmaceutical Association.
- DepKes RI. 1995. *Farmakope Indonesia*, edisi IV. Jakarta; Departemen Kesehatan RI
- Ganiswara, S.G (ed). 1995. *Farmakologi dan Terapi*, edisi IV. Jakarta ; Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI.