

FORMULASI TABLET HISAP EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma domestica*) DENGAN KOMBINASI BAHAN PENGISIMANITOL – AMILUM MANIHOT

LOZENGES FORMULATION OF TURMERIC EXTRACT (*Curcuma domestica*) WITH COMBINATION OF FILLER AGENTS MANITOL – AMYLUM MANIHOT

Farida Haryanti, Indah Purwantini, T.N Saifullah Sulaiman*
Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Ekstrak hidroalkoholik kunyit direkomendasikan sebagai suplemen untuk prevensi atherosklerosis. Namun penggunaannya dalam pengobatan tradisional dirasa kurang praktis dan kurang acceptable, sehingga perlu dibuat sediaan tablet hisap. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh variasi kombinasi bahan pengisi manitol-amilum manihot terhadap sifat fisik granul, tablet dan rasa tablet. Formula optimum diperoleh dengan menggunakan metode simplex lattice design. Ekstrak air dibuat menggunakan penyari berupa aquades suhu 80°C sedangkan ekstrak alkohol menggunakan penyari etanol 96%. Kedua ekstrak dicampur sehingga diperoleh ekstrak hidroalkoholik kunyit, kemudian digranul dengan metode granulasi basah, dibuat menjadi lima formula dengan kombinasi bahan pengisi manitol-amilum manihot. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi bahan pengisi manitol-amilum manihot mampu mempengaruhi kekerasan tablet, waktu larut dan penerimaan rasa. Formula optimum yang didapat adalah campuran bahan pengisi manitol-amilum manihot dengan perbandingan 80% : 20%. Kata kunci : rimpang kunyit, bahan pengisi, simplex lattice design, tablet hisap.

ABSTRACT

Hydroalcoholic extract of turmeric is recommended as supplement to prevent atherosclerosis, but the common dosage form in traditional practices is less practical and unacceptable. It is therefore recommended to be made into new dosage form, lozenges. This research aims to determine the effect of filler agent manitol-amylum manihot variations to the physical characteristics of granule, tablet, and the flavor of the tablet. The optimum formula was evaluated with simplex lattice design method. The hydro extract of turmeric was made using aquadest 80°C while the alcoholic extract using ethanol 96%. Hydro alcoholic extract was made by mixing both extracts, wet granulated and formulated into five formulas with combination of manitol-amylum manihot ratio. The result showed that the combination of manitol-amylum manihot had affected the tablet hardness, solubility time and flavor acceptance. The formula with the combination manitol-amylum manihot 80% : 20% was found to be the optimum formula.

Keywords : turmeric rhizome, filler agents, simplex lattice design, lozenges

PENDAHULUAN

Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) merupakan tanaman yang mempunyai banyak manfaat. Salah satunya sebagai anti atherosklerosis, yaitu suatu penyakit yang sangat progresif yang menyebabkan mengerasnya pembuluh arteri karena sumbatan oleh kolesterol teroksidasi (Necel, 2009).

Kandungan utama dari tanaman kunyit adalah kurkuminoid. Kurkuminoid yang terdapat dalam rimpang kunyit terdiri dari kurkumin (60%), demetoksi kurkumin (24%), dan bisdemetoksi kurkumin (14%) (Stahl, 1985).

Ekstrak hidroalkoholik kunyit dengan dosis 1,66 mg/Kg BB kelinci yang mengandung kurkuminoid 10% mampu mencegah resiko terjadinya atherosklerosis, sehingga disarankan menggunakan kunyit sebagai sarana preventif bagi penderita penyakit-penyakit pembuluh darah perifer (Quiles dkk., 2002).

Penggunaan kunyit dalam pengobatan tradisional mempunyai beberapa kelemahan, yaitu kurang praktis dan kurang acceptable sehingga dalam penelitian ini rimpang kunyit tersebut akan dibuat bentuk sediaan tablet hisap dengan variasi kombinasi bahan pengisi manitol-amilum manihot.

*Korespondensi : T.N Saifullah Sulaiman
Email : tn.saifullah@gmail.com

METODOLOGI

Bahan yang digunakan : rimpang kunyit yang berasal dari Desa Sompok, Kecamatan Imogiri Kabupaten Bantul, Yogyakarta, manitol (Roquette Preses /France), amilum manihot (PIM Pharmaceutical), gelatin (Brataco), Mg Stearat (Brataco), asam tartrat (Brataco), aquadest (Brataco), etanol 96% (teknis), plat silika gel F₂₅₄ (*E-Merck*), kloroform (p.a), etanol (p.a), asam asetat, dan pembanding kurkuminoid (Sigma, USA).

Alat yang digunakan: mesin serbuk *Cross beater Mill Mrh-Ritch* (*Mitamura Riken Yoga*, Jerman), oven (*Heraceus*), *viscotester VT-04* (Rion Co.,Ltd), alat uji daya lekat, ayakan nomor 10 (OSK 119 Standard Sieve, Ogawa Seiki, Jepang), neraca elektrik L.s. EDT (Ghauss), alat uji sifat alir (Erweka GT dan Erweka SVM), mesin tablet *single punch* (Reickermann Korch, Berlin), dan Stokes Monsato Hardness Tester, pengukur daya serapair, *moisture balance* (Ohauss, USA), *friabilator/abrasive tester* (Erweka apparetbau GmbH, Western Germany type TAP), lampu UV₃₆₆, UV₂₅₄, Densitometer (Camag, Switzerland), stopwatch.

Jalannya Penelitian

Pembuatan simplisia dan serbuk

Simplisia rimpang kunyit yang berasal dari Sompok Imogiri Bantul yang masih segar dicuci dengan air mengalir sampai bersih, sortasi basah dan diiris tipis-tipis, kemudian dikeringkan dengan oven sampai kering pada suhu 50°C selama 24 jam, setelah itu rimpang kunyit diserbuk dengan menggunakan mesin penyerbuk.

Pembuatan ekstrak kental rimpang kunyit

Pembuatan ekstrak kental rimpang kunyit mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Quiles dkk. (2002). Ekstrak air dibuat dengan cara merendam serbuk simplisia selama 4 jam menggunakan akuades panas (dengan suhu sekitar 80°C). Sari yang diperoleh kemudian diuapkan secara tidak langsung di atas wajan *stainless steel* dengan bantuan kipas angin sampai menjadi ekstrak kental. Residu dari ekstraksi penyari akuades kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C, dan diekstraksi kembali secara soxhletasi dengan pelarut alkohol. Filtrat yang didapat diuapkan di atas wajan *stainless steel* dengan bantuan kipas angin hingga menjadi ekstrak kental. Ekstrak tersebut lalu dilakukan identifikasi kadar kandungan kurkuminoid menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) densitometry dengan fase diam silika gel F₂₅₄, dan

fase gerak kloroform-etanol-asam asetat glasial (94:5:1).

Pembuatan ekstrak campuran (ekstrak hidroalkoholik)

Pembuatan ekstrak campuran dilakukan untuk mendapatkan ekstrak hidroalkoholik kunyit dengan dosis 1,66 mg/Kg BB kelinci. Dilakukan perhitungan menggunakan rumus untuk mengetahui jumlah ekstrak etanol dan ekstrak air yang akan dicampur berdasarkan hasil penetapan kadar kurkuminoid ekstrak air dan ekstrak etanol. Ekstrak dicampur dengan cara menuangkan ekstrak etanol dan ekstrak air bagian per bagian sambil terus diaduk agar campuran homogen. Ekstrak campuran kemudian ditetapkan kadar kurkuminoidnya dengan prosedur sama dengan penetapan kadar kurkuminoid ekstrak. Selanjutnya ekstrak dilakukan pemeriksaan organoleptis, uji daya lekat, uji susut pengeringan dan uji kekentalan ekstrak.

Formulasi ekstrak kental rimpang kunyit dengan campuran manitol-amilum manihot

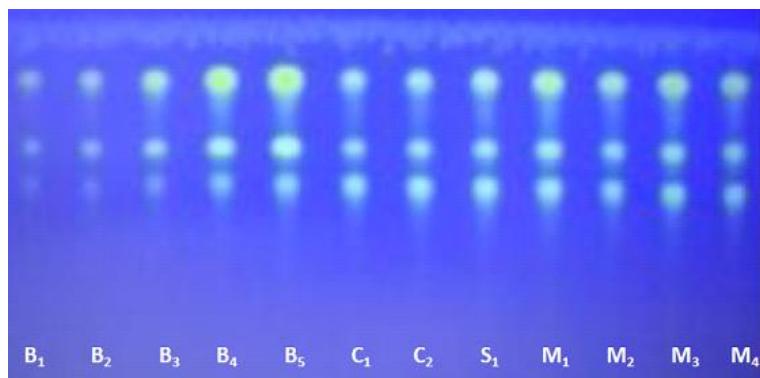
Formula granul ekstrak kental rimpang kunyit dibuat berdasarkan metode SLD. Penelitian ini menggunakan lima formula dengan perbandingan kombinasi bahan pengisi manitol-amilum manihot sebagai berikut: (100%:0% (Formula 1), 75%:25% (Formula 2), 50%:50% (Formula 3), 25%:75% (Formula 4), 0%:100% (Formula 5)).

Manitol dan amilum manihot sebelum dicampur dengan ekstrak terlebih dahulu dicampur dalam *cube mixer* selama 10 menit dengan kecepatan 100 rpm. Pembuatan granul dilakukan dengan pencampuran ekstrak dengan bahan pengisi (campuran manitol dan amilum manihot) dengan larutan pengikat gelatin 20 %. Massa granul kemudian diayak dengan ayakan no. 10, dikeringkan dalam almari pengering dengan suhu 50°C selama 24 jam. Granul yang sudah kering diayak dengan ayakan no. 10. Granul yang telah diayak ditambah dengan Mg stearat, kemudian dicampur kembali dalam *cube mixer* selama 5 menit dengan kecepatan 100 rpm.

Uji sifat fisik granul meliputi uji densitas massa, uji sifat alir, uji kompaktibilitas dan uji susut pengeringan.

Pembuatan tablet hisap

Granul yang telah diuji kemudian dikempa dengan mesin tablet *single punch*, tablet yang dibuat pada penelitian ini sebanyak 400 tablet



Gambar 1. Kromatogram hasil identifikasi senyawa kurkuminoid secara kromatografi yang dilihat pada UV366. B = baku; C = campuran (ekstrak hidroalkoholik); S = soxhlet (ekstrak alkohol); M = maserasi (ekstrak air)

dengan bobot 500 mg per tablet. Tablet masing-masing formula kemudian diuji sifat fisiknya meliputi uji keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, daya serap air, waktu larut, dan tanggapan rasa.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakterisasi ekstrak

Hasil ekstraksi serbuk kering rimpang kunyit diperoleh ekstrak kental air dengan rendemen sebesar 22,57 % sedangkan ekstrak alkohol dengan rendemen sebesar 13,95%.

Hasil penetapan kadar kurkuminoid dengan KLT densitometry diperoleh informasi yaitu ekstrak air mempunyai kadar kurkuminoid 1,39% sedangkan ekstrak alkohol 59,82%. Ekstrak air dan ekstrak alkohol kemudian dicampur sehingga didapatkan ekstrak hidroalkoholik dengan kadar kurkuminoid ~ 25%.

Berdasarkan dari hasil uji kromatografi lapis tipis dapat disimpulkan bahwa ekstrak kental rimpang kunyit memiliki kandungan berupa senyawa kurkuminoid yang terdiri dari kurkumin, desmetoksikurkumin dan bisdesmetoksi kurkumin, hal ini dibuktikan dengan adanya bercak berwarna kuning dengan nilai hR_f 68, 55, dan 45 pada sinar tampak, sinar UV254, dan UV366 (Gambar 1). Menurut Wagner dkk.(1984) hR_f kurkumin adalah 60, desmetoksikurkumin 50, dan bidesmetosikurkumin 40. Selain itu uji organoleptis ekstrak diperoleh informasi seperti table I.

Pada penelitian ini diketahui bahwa semakin kental konsistensi suatu ekstrak maka daya lekatnya semakin tinggi, hal ini dapat dilihat dengan waktu lekat yang semakin lama. Daya lekat yang diperoleh pada penelitian ini adalah sebesar $0,86 \pm 0,04$ menit (Tabel II).

Tabel I. Hasil uji organoleptis ekstrak hidroalkoholik rimpang kunyit

Parameter	Deskripsi
Rasa	Pahit sengir
Bau	Khas aromatik
Warna	Coklat kekuningan
Konsistensi	Kental

Tabel II. Hasil uji daya lekat ekstrak kental rimpang kunyit

Percobaan	Waktu lekat (menit)
1	0,9
2	0,83
3	0,85
4	0,82
5	0,9
X	0,86
SD	0,04

Tabel III. Hasil uji viskositas ekstrak kental rimpang kunyit

Percobaan	Viskositas (dPa.S)
1	700
2	700
3	700
4	700
5	700
X	700
SD	700

Susut pengeringan ekstrak yang dihasilkan pada penelitian ini dapat dikatakan relatif tinggi yaitu sebesar $26,79 \pm 0,48\%$. Nilai susut pengeringan tersebut menunjukkan banyaknya kandungan zat-zat menguap dalam ekstrak.

Dari hasil penelitian diketahui bahwa viskositas ekstrak kental rimpang kunyit adalah $700 \pm 0,0$ dPa.S (Tabel III). Ekstrak hidroalkoholik

Formulasi Tablet Hisap Ekstrak Kunyit

Tabel IV. Hasil uji sifat fisik granul ekstrak kental rimpang kunyit dengan kombinasi bahan pengisi manitol-amilum manihot

Sifat fisik granul	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
Indek tap (%)	8,4±0,55	9,2±1,09	8,2±0,45	8,2±0,45	11,6±0,89
Kompaktibilitas (kg)	0,46±0,02	0,39±0,01	0,44±0,005	0,41±0,008	0,38±0,008
Susut pengeringan (%)	1,5±0	2,0±0	2,4±0,22	3,4±0,22	3,1±0,22
Densitas (g/mL)	0,46±0,02	0,39±0,01	0,44±0,005	0,41±0,008	0,38±0,008

Keterangan :

Formula 1 = manitol : amilum manihot (100 % : 0 %); Formula 2 = manitol : amilum manihot (75 % : 25 %); Formula 3 = manitol : amilum manihot (50 % : 50 %); Formula 4 = manitol : amilum manihot (25 % : 75 %); Formula 5 = manitol : amilum manihot (0 % : 100 %)

Tabel V. Hasil uji formula optimum tablet hisap ekstrak kental rimpang kunyit

Parameter	Prediksi SLD	Percobaan	Signifikansi ($\alpha = 0,05$)	Kesimpulan (uji -T)
Tanggap rasa	2,02	2,15±1,53	0,78	Berbeda tidak bermakna
Kekerasan (kg)	10,41	13,32±2,15	0,039	Berbeda bermakna
Susut pengeringan (%)	2,00	1,60±0,55	0,178	Berbeda tidak bermakna
Waktu larut (menit)	7,64	7,88±0,38	0,277	Berbeda tidak bermakna

kunyit memiliki viskositas yang tinggi sehingga ekstrak sulit mengalir.

Granul ekstrak temulawak dan kencur

Granul ekstrak rimpang kunyit dibuat menggunakan campuran bahan pengisi manitol-amilum manihot. Pada penelitian ini dibuat tablet hisap ekstrak kunyit dengan bobot tiap tablet adalah 500 mg. Ekstrak yang digunakan dalam pembuatan tablet hisap ekstrak kental rimpang kunyit adalah 10 mg pertablet, yang mengandung kurkuminoid 26,5%.

Sifat alir, densitas, kompaktibilitas dan susut pengeringan granul

Uji sifat alir granul diukur secara tidak langsung dengan metode pengetapan (indeks tap). Berdasarkan hasil uji sifat alir diperoleh persamaan *simplex lattice design* (SLD).

Semakin besar kadar manitol maka indeks pengetapan semakin kecil, sebaliknya semakin besar jumlah amilum manihot dalam campuran granul akan meningkatkan indeks pengetapan granul tersebut (Tabel IV). Hal ini disebabkan karena formula dengan jumlah manitol semakin tinggi menghasilkan granul berukuran besar, dan kontak antar granul menjadi kecil sehingga indeks pengetapan yang dihasilkan juga kecil. Semakin kecil nilai indeks pengetapan maka sifat alir semakin baik.

Profil densitas granul ekstrak kental rimpang kunyit diperoleh dengan menggunakan

persamaan SLD. Harga densitas granul cenderung naik dengan bertambahnya proporsi manitol dalam campuran (Tabel IV). Hal ini mungkin karena manitol mempunyai ukuran partikel yang besar bila dibandingkan dengan amilum manihot. Bertambahnya kadar amilum manihot menghasilkan granul dengan ukuran relatif lebih kecil, sementara daya ikat amilum manihot lebih rendah, akibatnya porositas massa granul menjadi lebih kecil dan profil densitas massa menurun.

Uji kompaktibilitas dilakukan dengan menggunakan *punch* bawah 10 dan *punch* atas 7. Profil kompaktibilitas granul diperoleh berdasarkan SLD. Campuran manitol dengan amilum manihot akan memberikan kenaikan kompaktibilitas dengan semakin bertambahnya kadar manitol dalam campuran (Tabel IV). Hal ini karena pada proses penabletan, manitol dapat berfungsi sebagai pengikat yang baik sehingga tablet yang dihasilkan tahan patah dan kikisan (Voigt, 1984).

Nilai susut pengeringan granul semakin tinggi dengan bertambahnya jumlah amilum manihot dalam granul (Tabel IV). Granul dengan jumlah manitol lebih banyak mempunyai ukuran yang lebih besar sehingga kandungan airnya rendah dan juga mudah kering selama proses pengeringan. Pada formula dengan jumlah amilum manihot 100% memberikan nilai respon kadar air sebesar 3,25 sedangkan formula dengan manitol 100% sebesar 1,5. Kemampuan amilum manihot untuk menyerap lembab lebih besar

dibandingkan manitol sehingga nilai susut pengeringan pada granul dengan kandungan amilum lebih banyak bernilai lebih besar.

Keseragaman bobot, kerapuhan, daya serap, waktu larut dan penerimaan rasa tablet

Dalam penelitian ini tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari dari 5% maupun 10% dari bobot rata-rata tablet (Tabel V). Dapat disimpulkan bahwa ketiga formula memenuhi syarat keseragaman bobot menurut FI edisi III (Anonim, 1979).

Hasil uji kerapuhan menunjukkan bahwa secara umum semua formula memenuhi persyaratan kerapuhan, karena kerapuhan tablet kurang dari 1% (Rosanke, 1990). Formula dengan kadar amilum manihot 100 % mempunyai persentase kerapuhan sebesar 0,02 sedangkan formula dengan kadar manitol 100 % mempunyai nilai kekerasan lebih tinggi yaitu sebesar 0,13. Hal ini dimungkinkan karena sifat manitol yang lebih higroskopis, sehingga menghasilkan tablet yang lebih lembab.

Kekerasan tablet pada formula dengan kadar manitol 100% sebesar 10,06 kg, sedangkan pada formula dengan 100% amilum manihot yaitu 6,68 kg. Penambahan amilum manihot pada tablet hisap akan menyebabkan kekerasan tablet menjadi berkurang.

Ukuran granul pada formula dengan jumlah manitol lebih banyak dari amilum secara visual lebih besar daripada granul pada formula dengan jumlah amilum manihot lebih banyak. Semakin besar ukuran granul maka porositas semakin besar sehingga sulit membentuk tablet yang kompak, sebaliknya semakin kecil ukuran granul maka porositas semakin kecil sehingga memiliki kemampuan yang baik untuk membentuk tablet yang kompak.

Secara umum semakin besar kemampuan menyerap air maka semakin cepat pula tablet hisap melarut dalam mulut. Profil daya serap pada penelitian ini menunjukkan bahwa bahan yang paling menentukan pada uji daya serap yaitu amilum manihot. Pada penelitian ini, tablet dengan komposisi amilum manihot 100% akan lebih mudah hancur dalam mulut dari pada tablet dengan komposisi manitol 100%. Hal ini dimungkinkan karena sifat amilum manihot yang mempunyai kemampuan menyerap air lebih besar daripada manitol.

Waktu larut tablet hisap sangat dipengaruhi oleh kekerasan dan kecepatan penyerapan air. Tablet dengan kadar manitol lebih banyak mempunyai waktu larut yang yang lebih besar bila dibanding tablet dengan kadar amilum manihot yang lebih banyak.

Penambahan jumlah amilum manihot pada tablet hisap akan menyebabkan penerimaan rasa tablet menjadi menurun. Hasil penelitian menunjukkan komposisi manitol 100% memberikan nilai respon sebesar 1,90, lebih besar dari pada respon yang dihasilkan pada komposisi amilum manihot 100% yaitu 1,3. Hal ini karena manitol mempunyai rasa manis, sedangkan amilum manihot tidak berasa.

Formula optimum

Hasil penentuan formula optimum berdasarkan SLD disimpulkan bahwa formula dengan komposisi bahan pengisi 80% manitol dengan 20% amilum manihot merupakan formula optimum diantara yang lain. Respon yang dihitung berdasarkan persamaan menunjukkan nilai paling tinggi diantara formula yang lain, yaitu sebesar 0,38.

Formula optimum yang terpilih yaitu manitol-amilum manihot 80%:20% kemudian dibuat tablet hisap dan dilakukan uji sifat fisik granul maupun tablet (Tabel V). Berdasarkan hasil uji-T yaitu signifikansi sebesar 0,039 dapat disimpulkan bahwa pada parameter tanggap rasa, susut pengeringan, dan waktu larut formula hasil percobaan tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan hasil prediksi SLD($p>0,05$). Dapat dikatakan bahwa persamaan SLD yang diperoleh valid (dapat dipercaya), dan dapat digunakan untuk memprediksi tanggap rasa, kadar air, dan waktu larut dari campuran manitol dan amilum manihot pada berbagai perbandingan.

KESIMPULAN

Penggunaan kombinasi bahan pengisi manitol-amilum manihot pada berbagai proporsi berpengaruh terhadap kualitas dan sifat fisik tablet hisap ekstrak rimpang kunyit yang meliputi kekerasan, kadar air, waktu larut, dan tanggap rasa. Tablet hisap dengan kombinasi jumlah bahan pengisi manitol yang lebih banyak dari jumlah amilum manihot akan meningkatkan kekerasan, dan penerimaan rasa, serta memiliki waktu larut yang lebih lama, tetapi dapat menurunkan kadar air.

Hasil penelitian menunjukkan kombinasi manitol 80% - amilum manihot 20% sebagai bahan pengisi merupakan formula optimum untuk tablet hisap ekstrak rimpang kunyit.

DAFTAR PUSTAKA

Alderborn, C., 2002, Tablets and Compaction, dalam Aulton, M.E., (Ed), *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*, 2nd Ed., 413, Churchill Livingstone, Edinburgh

Formulasi Tablet Hisap Ekstrak Kunyit

- Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia*, Edisi III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. pp.654.
- Anonim, 1985, *Cara Pembuatan Simplisia*, 4-15, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Armstrong, N. A., 2006, Mannitol, dalam Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Owen, S. C., (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Ed., 449-453, Pharmaceutical Press, London.
- Galichet, L. Y., 2006, Starch, dalam Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Owen, S. C., (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Ed., 725-730, Pharmaceutical Press, London.
- Gohel.M.C., Parikh, R.K., Brahmbhatt, B.K., dan Shah, A.R., 2007, Preparation and Assessment of Novel Coproceeesed Superdisintregant Consisting of Crospovidone and Sodium Starch Glycolate: A Technical Note, *AAPS PharmSciTech.*, 8(1), 1-13.
- Necel, 2009, Atherosklerosis, <http://atherosklerosis.html>, 3 Mei 2009.
- Anonim.1985. *Tanaman Obat Indonesia* I. Departemen Kesehatan RI, Jakarta. pp 45.
- Quiles, J.L., M. Dolores, M., Cesar, L., Ramirez-Tortosa, Concepcion M., Aguilera, Maurizio, Battino, Angel Gil and M. Carmen Ramirez-Tortosa, 2002, Curcuma longa Extract Supplementation Reduces Oxidative Stress and Attenuates Aortic Fatty Streak Development in Rabbits, *Arterioscler.Thromb.Vasc Biol.* 2002;22:1225-1231.
- Rahayu, D.Y., 2004, Pengaruh Perbandingan Bahan Pengisi Manitol-Dekstrosa Terhadap Kualitas Tablet Hisap Ekstrak Rimpang Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val.), Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- Rosanske, T.W., 1990, Granulation Technology and Tablet Character in Lieberman H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B., (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms Tablets*, Volume II, 327-330, Marcel Dekker, New York.
- Stahl, E., 1985, *Analisis Obat Secara Kromatografi dan Mikroskopi*, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata & Iwang Soediro, 3-4, Penerbit ITB, Bandung.
- Voigt, R., 1984, *Buku Ajar Teknologi Farmasi*, 167 – 168, 199 – 200, 579 -580 Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.