

UJI MUTU FISIK GRANUL EKSTRAK ETANOL DAUN KEMANGI (*Ocimum americanum* L.) DENGAN VARIASI KONSENTRASI EXPLOTAB®

Submitted : 4 Mei 2017

Edited : 15 Mei 2017

Accepted : 23 Mei 2017

Yulistia Budianti Soemarie, Hayatus Sa'adah, Nurul Fatimah, Tri Marga Ningsih

Akademi Farmasi Samarinda

Email : yulistiabudianti@gmail.com

ABSTRACT

Bad breath is usually caused by bacteria and food debris left in the mouth. Development of preparations using herbal ingredients, to overcome the problem of bad breath one of them is with utilization basil leaves (*Ocimum americanum* L.) which have anti bacterial activity. The method of wet granulation is a single method for use in granulation of large doses of active substances because if using direct induced method will require again the addition of a large number of fillers to make it easier forging, but cause the tablet to be not feasible as it will resulting in an increase in tablet size. The type of research conducted is an experimental study. Object the study was basil leaf extract formulated. This formulation was prepared by wet granulation method with variation Explotab® ss crusher ie 2%, 4%, 6% and 8%. Performed wet granulation on each formulation. Granul evaluated the flow time, mass density test, silent angle and fixed assay test. Based on research result the physical quality of ethanol extract granule of basil leaves (*Ocimum americanum* L.) with explotab® concentration variation it can be concluded that all the formula fulfill the good quality of granule characteristic, because it meets the requirements of parameters of time flow, rest angle, compressibility and density mass.

Keywords : Basil leaves ethanol extract (*Ocimum americanum* L.), Explotab®, wet granulation

PENDAHULUAN

Masyarakat Indonesia pada umumnya suka makan-makanan yang berpotensi menimbulkan bau mulut seperti jengkol, durian, petai dan sebagainya. Bau mulut yang terjadi biasanya disebabkan oleh bakteri dan sisa makanan yang tertinggal di dalam mulut⁽¹⁾. Pengembangan sediaan yang ditujukan untuk mengatasi bau mulut telah banyak dilakukan. Salah satu pengembangan tersebut adalah penggunaan bahan herbal yang memiliki efek samping lebih kecil dibandingkan dengan senyawa kimia sintesis. Daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) merupakan tanaman yang

berpotensi untuk dikembangkan dalam mengatasi bau mulut. Adapun beberapa kandungan yang terdapat pada daun kemangi adalah saponin, flavonoid, tanin, vitamin A dan minyak atsiri. Flavonoid bersifat antimikroba yang mampu mencegah masuknya bakteri *Streptococcus viridans* sebagai salah satu penyebab bau mulut⁽²⁾. Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Nirmala, dkk., tentang pemanfaatan ekstrak daun kemangi yang dapat diolah menjadi permen herbal, dimana dengan konsentrasi ekstrak daun kemangi sebanyak 75% dalam bentuk sediaan permen herbal mampu menghambat bakteri *Streptococcus viridans*

dalam pencegahan bau mulut⁽³⁾. Penelitian lain menunjukkan bahwa 2 minyak atsiri yang terdapat dalam daun kemangi efektif membunuh bakteri *Staphylococcus aureus* sebagai penyebab lain bau mulut⁽⁴⁾.

Granul adalah gumpalan-gumpalan dari partikel-partikel yang lebih kecil, umumnya berbentuk tidak merata dan menjadi seperti partikel tunggal yang lebih besar. Ukuran biasanya berkisar antara ayakan 4 – 12 mesh. Umumnya granul dibuat dengan cara melembabkan serbuk yang diinginkan atau campuran serbuk yang digiling. Selain itu, juga dapat diolah tanpa melembabkan serbuk, dengan cara menyalurkan adonan dari bahan serbuk yang ditekan melalui mesin pembuat granul. Penggunaan bahan asal yang sama akan menghasilkan bentuk granul lebih stabil secara fisik dan kimia daripada serbuk saja. Setelah dibuat dan dibiarkan beberapa waktu, granula tidak segera mengering/mengeras seperti balok bila dibandingkan dengan serbuknya. Hal ini karena luas permukaan granul lebih kecil dibandingkan serbuknya⁽⁵⁾. Menurut Voight, granul sebaiknya memiliki bentuk dan warna teratur dan memiliki distribusi butir yang sempit serta mengandung bagian berbentuk serbuk lebih dari 10%⁽⁶⁾. Granul sebaiknya juga memiliki daya luncur yang baik, tidak terlampau kering (kelembaban 3 – 5%), dan hancur dengan baik di dalam air. Hampir semua granul memerlukan bahan tambahan untuk memperoleh sifat fisik dan mekanik, sehingga mempermudah proses pembuatan granul dengan kualitas yang baik. Pemilihan bahan tambahan yang akan digunakan harus memperhatikan sifat-sifat bahan tambahan. Bahan tambahan tersebut terdiri atas bahan pengisi, bahan pengikat dan bahan pemanis.

METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental yaitu percobaan yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh

yang timbul akibat dari adanya perlakuan tertentu. Penelitian yang dilakukan mengenai formula granulasi ekstrak etanol daun kemangi dengan menggunakan variasi konsentrasi Explotab[®].

Alat dan Bahan

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu gelas kimia, wadah kaca, blender (Miyako[®]), batang pengaduk, kuas, kertas perkamen, sendok tanduk, spatel logam, cawan porselin, stamper, pipet tetes, gelas ukur, penangas air, pengayak mesh 60, corong uji granul, timbangan digital, kompor, oven listrik, loyang, pisau, stopwatch, kain penyaring, penggaris dan wadah.

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun kemangi, etanol 70%, aquadest, manitol 25 (kualitas farmasetis), gelatin (kualitas farmasetis), aerosil (kualitas farmasetis), magnesium stearat (kualitas farmasetis), talkum (kualitas farmasetis) dan aspartam (kualitas farmasetis).

Prosedur Kerja

Determinasi Tanaman Kemangi (*Ocimum americanum* L.)

Determinasi tanaman kemangi dilakukan untuk mengetahui bahwa tanaman yang diambil merupakan tanaman yang dimaksud oleh peneliti. Determinasi dilakukan di Laboratorium Fisiologi, Perkembangan dan Kultur Jaringan Tanaman Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (F-MIPA) Jurusan Biologi Universitas Mulawarman Samarinda Kalimantan Timur.

Pembuatan Simplisia Daun Kemangi

Daun kemangi yang digunakan adalah daun kemangi yang diperoleh dari Pasar Segiri Samarinda Kalimantan Timur. Daun kemangi yang didapat dipisahkan dari benda asing dan dicuci dengan air bersih untuk menghilangkan kotoran. Lalu dilakukan pengeringan daun kemangi dengan cara di angin-anginkan dan terlindung dari cahaya matahari langsung. Sortasi kering dilakukan untuk memisahkan benda-benda asing seperti bagian tanaman yang tidak diinginkan dan dari pengotor lain yang ada pada daun kemangi yang sudah kering. Setelah daun kemangi kering, dilakukan pembuatan serbuk simplisia dengan menggunakan blender untuk memperbesar luas permukaan simplisia sehingga kontak dengan cairan penyari lebih besar dan proses penyarian optimal. Serbuk simplisia daun kemangi disimpan dalam wadah kaca, tertutup rapat, terlindung dari cahaya matahari pada suhu kamar.

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kemangi

Pembuatan ekstrak etanol daun kemangi dilakukan dengan maserasi, dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari sebanyak 291 gram serbuk simplisia dimasukkan ke dalam wadah kaca, kemudian ditambahkan dengan 1 L etanol 70% dan didiamkan selama 3 hari sambil sering diaduk. Setelah 3 hari disaring untuk mendapatkan ekstrak cair. Lalu residu dilakukan remaserasi dengan menambahkan kembali 1 L etanol 70% dan didiamkan selama 2 hari sambil sering diaduk dan kemudian disaring kembali hingga didapat ekstrak cair.

Formulasi Granul

Tabel 1. Formulasi granul

Bahan	Formula (bobot tiap 400 mg granul)			
	I	II	III	IV
Fase dalam				
Ekstrak	40	40	40	40
Etanol				
Daun Kemangi				
Aerosil	8	8	8	8
Explotab	8	16	24	32
Aspartam	3	3	3	3
Gelatin 1%	4	4	4	4
Manitol	315	307	299	291
Fase Luar				
Aerosil	2	2	2	2
Talkum	10	10	10	10
Magnesium	10	10	10	10
Stearat				

Cara kerja pembuatan granul

Alat dan bahan disiapkan kemudian ditimbang semua bahan sesuai perhitungan. Ekstrak kental daun kemangi dikeringkan dengan penambahan aerosil untuk mengeringkan ekstrak. Tambahkan Explotab®, manitol, aspartam dan gelatin yang sebelumnya dilarutkan dengan air panas. Kemudian campur semua bahan hingga homogen dan massa granul dapat dikepal. Massa granul diayak dengan ayakan mesh 14 dan dikeringkan selama 5 jam dengan suhu 60°C. Granul yang telah kering diayak dengan ayakan mesh 20 dan ditambahkan fase luar, yaitu magnesium stearat, talkum dan aerosil yang dicampurkan hingga homogen.

Evaluasi Granul

Uji Waktu Alir

Waktu alir dapat dihitung dengan cara ditimbang 25 g granul, tempatkan pada corong alat uji waktu alir dalam keadaan tertutup. Buka penutupnya biarkan granul mengalir, catat waktunya, lakukan tiga kali. Persyaratan: Granul mempunyai sifat alir bagus bila mempunyai waktu alir tidak lebih dari 10 detik⁽⁷⁾. Campuran granul dikatakan memiliki sifat alir yang baik jika kecepatan alirnya tidak kurang dari 10 g/detik⁽⁸⁾.

Uji Densitas Massa

Densitas massa granul diperoleh dari pembagian massa granul dengan volume totalnya. Densitas massa akan berpengaruh terhadap sifat alir granul, dimana semakin besar densitas massa akan meningkatkan sifat alir dan demikian sebaliknya⁽⁹⁾ Evaluasi densitas massa dilakukan dengan cara ditimbang gelas ukur kosong volume 100 ml, kemudian catat beratnya. Ditimbang gelas ukur berisi granul kering, catat berat dan volume gelas ukur yang berisi granul. Dihitung densitas massa granul dengan rumus:

$$\text{Densitas massa granul} = \frac{(\text{berat gelas ukur} + \text{granul}) - \text{berat gelas ukur}}{\text{volume}}$$

Uji Sudut Diam

Sudut diam yaitu sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel bentuk kerucut dengan bidang horizontal. Sudut diam dihitung dengan cara 25 g granul, kemudian dialirkan melalui corong uji sifat alir. Hitung sudut yang terbentuk antara timbunan serbuk dengan bidang horizontal. Sudut diam dihitung dengan persamaan berikut:

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

Keterangan:

Tan = Sudut diam

H = Tinggi kerucut (cm)

r = Jari-jari bidang dasar kerucut (cm)

Persyaratan: Serbuk dapat mengalir dengan baik jika mempunyai sudut diam 25-45⁰ (10)

Uji Pengetapan

Pengukuran sifat alir dengan metode pengetapan terhadap sejumlah serbuk (granul) dengan menggunakan alat volumeter (mechanical tapping device). Pengetapan dilakukan dengan mengamati perubahan volume sebelum pengetapan (V0) dan volume setelah konstan (Vt).

Uji pengetapan dihitung dengan persamaan sebagai berikut⁽⁸⁾:

$$IO = \frac{v_0 - v_t}{v_0} \times 100\%$$

Indeks pengetapan dilakukan dengan cara sebanyak 50 g serbuk (granul), dimasukkan ke dalam gelas ukur, kemudian dicatat volume awalnya. Gelas ukur kemudian diketuk-ketuk sebanyak 100 ketukan secara manual hingga volume granul konstan. Catat perubahan volume akhir granul. Persyaratan: granul dengan indeks pengetapan kurang dari 20% menunjukkan sifat alir yang baik⁽¹¹⁾.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Determinasi Tanaman Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.)

Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Fakultas MIPA Universitas Mulawarman Samarinda. Determinasi tanaman dimaksudkan untuk mengetahui kebenaran identitas tanaman daun kemangi yang digunakan dalam penelitian ini. Berdasarkan hasil determinasi dapat menunjukkan bahwa daun yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun kemangi (*Ocimum americanum* L.).

Pembuatan Simplisia Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.)

Dalam penelitian ini pembuatan simplisia daun kemangi diawali dengan pengumpulan daun kemangi yang diperoleh dari Pasar Segiri Samarinda, Kalimantan Timur. Proses diawali dengan sortasi basah daun segar untuk menghilangkan bagian yang tidak digunakan. Daun segar yang digunakan seberat 2.200 g dicuci dengan air mengalir untuk memisahkan daun dari kotoran baik tanah ataupun debu. Daun yang telah dicuci bersih kemudian ditiriskan hal ini bertujuan untuk mempercepat pengeringan daun kemangi. Data yang diperoleh, daun kemangi kering yang didapat sebesar 350 g dengan susut pengeringan sebesar 15,91% . Daun yang telah kering di haluskan hingga menjadi serbuk. Pembuatan serbuk dimaksudkan untuk memperbesar luas permukaan simplisia sehingga memudahkan kandungan yang terdapat di dalamnya tertarik saat dilakukannya ekstraksi oleh cairan penyari. Serbuk simplisia diayak dengan ayakan mesh 60, kemudian serbuk yang lolos ditimbang dan didapatkan hasil seberat 291 g. Adapun tujuan dari pengayakan adalah untuk menyeragamkan ukuran serbuk dari simplisia⁽¹²⁾.

Pembuatan Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.)

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi karena metode ini mudah dilakukan dan dapat menghasilkan ekstrak secara maksimal⁽¹³⁾. Serbuk simplisia dari daun kemangi sebanyak 291 g dimaserasi menggunakan etanol 70% sebanyak 2 L. Pemilihan etanol 70% sebagai larutan penyari karena merupakan pelarut semi polar dan pelarut yang lebih selektif menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal dimana bahan pengotor hanya dalam skala kecil turut dalam cairan⁽¹⁴⁾. Ekstrak

kental daun kemangi diperoleh sebesar 81,4 g dengan rendemen ekstrak 27,97%.

Formulasi Granul Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.)

Dosis ekstrak etanol daun kemangi yang dibuat granul adalah 40 mg. Hal ini berdasarkan hasil penelitian sebelumnya yang mengatakan bahwa dosis efektif daun kemangi adalah 40 mg sebagai anti bakteri⁽³⁾. Bahan tambahan lain yang digunakan dalam pembuatan granul ekstrak etanol daun kemangi adalah aerosil, explotab, aspartam, gelatin dan manitol. Penambahan aerosil bertujuan untuk mengeringkan ekstrak yang ditambahkan pada masing-masing formula. Penambahan aerosil pada masing-masing formula sebesar 20% dari banyaknya ekstrak.

Aspartam dalam formula digunakan sebanyak 0,75% sebagai pemanis. Aspartam memiliki tingkat kemanisan sebesar 60 sampai dengan 220 kali dari tingkat kemanisan sukrosa. Aspartam memiliki sifat mudah larut dalam air⁽¹⁵⁾. Explotab[®] yang digunakan dalam formula dengan variasi konsentrasi 2-8% merupakan *superdisintegrant* yang efektif digunakan dalam pembuatan granul dan tablet baik secara granulasi basah, granulasi kering maupun cetak langsung dan memiliki sifat alir yang baik. Kemampuan Explotab[®] ini sangat baik karena memiliki kemampuan mengembang yang cukup besar sehingga dapat membantu proses pecahnya granul pada pembuatan tablet. Di samping itu Explotab[®] juga menghasilkan waktu hancur yang cepat⁽¹⁶⁾. Gelatin dalam formulasi digunakan sebagai bahan pengikat. Gelatin merupakan bahan pengikat yang baik karena mempunyai kekuatan pengikatan yang tinggi, sehingga menghasilkan granul yang seragam dengan daya kompresibilitas dan kompaktibilitas yang bagus⁽¹⁷⁾. Manitol sebagai bahan pengisi yang sangat stabil, mempunyai rasa yang enak dan tidak

higroskopis. Granul yang mengandung manitol dapat mengering lebih cepat dan membuat tekstur pada granul⁽¹⁶⁾.

Fase luar yang ditambahkan yaitu, magnesium stearat, talk dan aerosil. Magnesium stearat sebagai *lubricant* digunakan untuk meminimalisir gesekan yang terjadi antara granul dan tepi mesin tablet jika granul tersebut dikempa⁽¹⁶⁾. Aerosil sebagai *glidant* untuk memperbaiki sifat alir serbuk. Talk digunakan untuk mencegah melekatnya bahan yang akan dikempa pada dinding ruang kempa⁽¹⁶⁾.

Evaluasi Granul Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.)

Tabel 2. Data Evaluasi Granul

Parameter	Syarat	Formula			
		I	II	III	IV
Waktu alir (detik)	< 2,5	2,3	2	2	2
Densitas massa (g/ml)	-	0,48	0,42	0,46	0,42
Sudut diam (°)	< 30°-40°	29,4	31,9	22,4	31,9
Pengetapan (%)	<20 %	6,66	4,33	6,66	6,66

Keterangan:

FI : explotab[®] 2%

FII : explotab[®] 4%

FIII : explotab[®] 6%

FIV : explotab[®] 8%

Waktu alir

Waktu alir merupakan faktor penting dalam pembuatan granul, hal ini dikarenakan waktu alir yang baik dapat menjamin keseragaman bobot tablet yang dihasilkan. Granul mempunyai sifat alir bagus bila 100 g serbuk mempunyai waktu alir ≤ 10 detik atau kecepatan alir 10 g/detik⁽⁷⁾. Sehingga jika pada penelitian menggunakan 25 g granul untuk diuji, maka persyaratan waktu alirnya adalah $\leq 2,5$ detik. Hasil pengujian waktu alir granul ODT ekstrak

daun kemangi berkisar antara 2-2,3 detik (Tabel 2), maka menunjukkan bahwa semua formula memberikan waktu alir yang baik. Hasil menunjukkan bahwa terjadi penurunan waktu alir dengan adanya kombinasi talk dan magnesium stearat serta penurunan konsentrasi manitol yang digunakan. Hal ini terjadi karena kombinasi bahan pelicin dapat mempercepat waktu alir dan manitol yang memiliki sifat stabil dalam keadaan kering⁽¹⁹⁾.

Uji Densitas Massa

Dengan densitas massa yang lebih besar, maka bentuk granul akan lebih besar sehingga granul akan semakin mudah mengalir karena gaya gravitasi yang lebih besar⁽²⁰⁾. Berdasarkan hasil pengujian yang dilakukan terhadap granul, menunjukan bahwa densitas massa granul ekstrak etanol daun kemangi berada pada rentang 0,42-0,48 g/ml (Tabel 2). Hasil menunjukan bahwa terjadi penurunan densitas massa dengan kenaikan konsentrasi Explotab[®] dan penurunan konsentrasi manitol. Hal ini terjadi karena adanya pengaruh dari bahan penghancur yaitu explotab[®] dan bahan pengisi yaitu manitol yang dapat menurunkan massa granul⁽¹⁹⁾.

Sudut diam

Serbuk akan mengalir dengan baik apabila sudut diam yang terbentuk adalah 25°-45°⁽²¹⁾. Pengujian granul menunjukan keempat formula memenuhi persyaratan sudut diam yang ditetapkan (Tabel 2). Berdasarkan hasil tersebut dapat dilihat bahwa sudut diam granul semua formula memenuhi kriteria untuk sifat alir granul yang baik. Sudut diam formula III memiliki nilai yang paling kecil sehingga mempunyai sifat alir yang paling baik. Hal ini terjadi karena explotab[®] memiliki keuntungan dapat memperbaiki sifat alir dari granul. Ukuran partikel dan besar kecilnya gaya gesek antar

partikel juga dapat mempengaruhi sifat alir granul⁽²²⁾.

Penetapan

Granul dengan indeks penetapan kecil yaitu $< 20\%$ menunjukkan kemampuan mengalir dengan baik⁽¹⁴⁾. Hasil pengujian penetapan granul keempat formula berada pada rentang 4,33 – 6,66% yang berarti memenuhi syarat yaitu $< 20\%$ (Tabel 2). Formula I lebih baik dibandingkan dengan formula lainnya. Hal ini dikarenakan, dengan densitas massa yang lebih besar bentuk granul akan lebih besar sehingga akan semakin mudah mengalir karena gaya gravitasi yang lebih besar⁽²⁰⁾.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian uji mutu fisik granul ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) dengan variasi konsentrasi explotab[®] didapatkan kesimpulan bahwa semua formula memenuhi uji mutu fisik sifat granul yang baik, karena memenuhi persyaratan dari parameter waktu alir, sudut diam, kompresibilitas dan densitas massa.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hawley, L. B. 2003. *Mikrobiologi dan Penyakit Infeksi*. Diterjemahkan oleh Brahm, U. P. Jakarta: Hipokrates.
2. Syamsuhidayat, S. S dan Hutapea, J. R. 1991. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Edisi ke- I. Jakarta: Depkes RI.
3. Nirmala, W., Eko, B., Ardi Y.W., Hendry, S. 2011. *Pemanfaatan Ekstrak Daun Kemangi Sebagai Permen Herbal Pencegah Bau Mulut*. Yogyakarta: UNY.
4. Cahyani, N. M. E. 2014. *Daun Kemangi (Ocimum cannum) Sebagai Alternatif Pembuatan Handsanitizer*. Semarang: Universitas Negeri Semarang.
5. Ansel, Howard C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Jakarta: UI Press.
6. Voight, R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
7. Fudholi, A. 1983. *Metodologi Formulasi dalam Kompresi Direct*. Majalah Medika. Jakarta: Grafiti Press. (7): 586-593.
8. Reiza, Z. 2010. *Perbandingan Penggunaan Metode Granulasi Basah dan Granulasi Kering terhadap Stabilitas Zat Aktif Tablet Parasetamol*. Skripsi. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
9. Newman, A. W., 1995, Micromeritics, dalam Brittain H.G., (Ed.), *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*, Marcel Dekker Inc, New York, 271, 275
10. Wadke, H.A., & Jacobson, H., 1980, Preformulation Testing, dalam Lieberman, H.A., dan Lachman, L., (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Form : Tablets*, Vol. I, Marcel Dekker Inc, New York, 53, 55-56,
11. Sulaiman, T.N.S., 2007, *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
12. Lachman, L., Lieberman, H.A., Kaning, J.L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II. Edisi III*. Diterjemahkan oleh Suyatmi, S. Jakarta: UI Press.
13. Anggraini, S. 2010. *Optimasi Formula Fast Disintegrating Tablet Ekstrak Daun Jambu Biji (Psidium guajava L.) dengan Bahan Penghancur Sodium Starch Glycolate dan Bahan Pengisi Manitol*. Skripsi. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
14. Fassihi, A.R. dan I. Kanfer. 1986. *Effect of Compressibility and Powder Flow Properties on Tablet Weight*

- Variation. Drug Development and Industrial Pharmacy. 12: 1947-1966.
15. Agoes, G. 2012. *Sediaan Farmasi Padat*. Bandung: ITB.
 16. Saifullah. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*. Fakultas Farmasi. Yogyakarta: UGM.
 17. Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Weller, P.J. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi V. London: The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association.
 18. Cicilia, E. 2013. *Formulasi Tablet Kunyah Attapulgit Dengan Variasi Konsentrasi Bahan Pengikat Gelatin Menggunakan Metode Granulasi Basah*. Skripsi. Pontianak: Universitas Tanjungpura.
 19. Munir, M.B. 2012. *Formulasi Tablet Efervesen Ekstrak Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb)*. Skripsi. Jakarta: UI.
 20. Anshory, H., Syukri, Y., dan Malasari, Y. 2007. *Formulasi Tablet Effervescent Dari Ekstrak Gingseng Jawa (Tlinum paniculatum) Dengan Fariasi Kadar Pemanis Aspartam*. Jurnal Ilmiah Farmasi.
 21. Banker, G.S. dan Anderson N.R. 1994. *Tablet In The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Edisi III. Diterjemahkan oleh Suyatmi, S. Jakarta: UI Press.
 22. Winardani, D. 2010. *Optimasi Formula Tablet Dispersible Natrium Diklofenak Dengan Bahan Penghancur Explotab® Dan Bahan Pelicin Magnesium Stearat*. Skripsi. Surakarta: UMS.