

FORMULASI TABLET KUNYAH KALSIMUM LAKTAT DENGAN VARIASI KONSENTRASI HPMC SEBAGAI BAHAN PENGIKAT TERHADAP SIFAT FISIKNYA

Wida Ningsih¹⁾, Firmansyah¹⁾, Nova Jumaynah¹⁾

¹⁾Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Perintis Padang

INTISARI

Telah dilakukan penelitian formulasi tablet kunyah kalsium laktat dengan menggunakan HPMC (Hydroxypropyl Methyl Cellulose) sebagai bahan pengikat menggunakan metoda granulasi basah. Pada penelitian ini dibuat empat formula (FI, FII, FIII, dan FIV) dengan perbedaan konsentrasi bahan pengikat yaitu 1%, 2%, 3%, dan 4%. Evaluasi granul tablet kunyah meliputi organoleptis, kandungan air, kecepatan alir, sudut istirahat, bobot jenis nyata, bobot jenis mampat, bobot jenis benar, porositas, faktor hausner, dan kompresibilitas memberikan hasil yang memenuhi persyaratan. Evaluasi tablet kunyah meliputi organoleptis, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan tablet dan penetapan kadar kalsium laktat memenuhi persyaratan, sedangkan keseragaman ukuran belum memenuhi persyaratan. Hasil uji terhadap panelis dari keempat formula secara statistik dengan menggunakan metoda *Kruskal-Wallis* dari segi rasa FII lebih disukai dari pada FI, FIII, dan FIV.

Kata kunci : (HPMC), Kalsium Laktat, Tablet Kunyah

ABSTRACT

*Various formulations of the calcium lactate chewable tablets have been done by wet granulation method using HPMC (Hydroxypropyl Methyl Cellulose) as a binding agent. Here, four formulations (FI, FII, FIII, and FIV) were prepared by adding different concentrations of binding agent, it was 1%, 2%, 3%, and 4%. Granules of chewable tablets were qualified based on evaluations for parameters such as organoleptic, water content, flowrate, angle of repose, real density, tapped density, bulk density, Hausner's ratio, and compressibility index. Chewable tablets evaluations for organoleptic, weight variation, hardness, friability, and determinations of calcium lactate content were within the acceptance criteria, but not for its size variation. The result of panelists test of the four formulations by using *Kruskal-Wallis* method statistically which in terms of taste obtained FII is preferred than FI, FIII, and FIV.*

Keywords : *HPMC, calcium lactate, tablets*

PENDAHULUAN

Tablet kunyah dimaksudkan untuk dikunyah, memberikan residu dengan rasa enak dalam rongga mulut, mudah ditelan, dan tidak meninggalkan rasa pahit atau tidak enak (Depkes RI, 1995). Sediaan ini memiliki rasa aromatik yang menyenangkan, tidak mengandung bahan penghancur, dan lebih disukai oleh pasien yang kesulitan dalam menelan obat (Voigt, 1995).

Keuntungan penggunaan tablet kunyah diantaranya lebih praktis karena

tidak memerlukan air pada penggunaannya dan memiliki rasa yang enak sehingga meningkatkan penerimaan dan kepatuhan pasien serta memiliki keunikan produk dari sudut pandang pemasaran. Untuk itu, tablet kunyah tidak hanya diberikan kepada anak-anak saja tetapi juga bisa diberikan pada orang dewasa (Siregar, 2010). Menurut Banker dan Anderson (1986), tujuan dari tablet kunyah adalah untuk memberikan suatu bentuk pengobatan yang dapat diberikan dengan mudah kepada anak-anak

atau orang tua yang mungkin sukar menelan obat utuh. Proses pembuatan tablet secara diterapkan pada tablet kunyah seperti pada tipe tablet lainnya. Umumnya tablet kunyah menggunakan manitol, sorbitol, atau sukrosa sebagai bahan pengisi (Siregar, 2010).

Pada pembuatan tablet, digunakan suatu bahan pengikat yang berfungsi untuk menyatukan partikel serbuk dalam sebuah butir granulat dan meningkatkan kekompakan dan kekerasan tablet (Lachman dkk, 1994), serta mempermudah pembentukan granul sehingga mudah dicetak menjadi tablet (Anief, 1997). Salah satunya adalah HPMC (*Hydroxypropyl Methyl Cellulose*). HPMC adalah salah satu pengikat turunan selulosa. HPMC banyak digunakan sebagai bahan pengikat karena mempunyai sifat-sifat antara lain, memperbaiki daya alir dari granul-granul sehingga menghasilkan tablet yang kompak dan secara kimia bersifat inert (Nasution, 2011).

HPMC tidak memiliki rasa dan bau, stabil terhadap panas, cahaya, udara, dan dapat disesuaikan dengan tingkat kelembaban, serta mempunyai kemampuan untuk mencampur zat warna/zat aditif lainnya ke dalam lapisan tipis (Lachman dkk, 1994). Dengan tekanan kompresi yang sama, bahan pengikat HPMC menghasilkan tablet yang memiliki kerapuhan yang lebih baik jika dibandingkan dengan tablet yang menggunakan bahan pengikat PVP (Marja, 2009).

Kalsium merupakan mineral yang paling banyak terdapat di dalam tubuh dibandingkan mineral lain, yaitu: 2% dari berat badan orang dewasa atau sekitar 1,0-1,4 kg. Kalsium merupakan zat yang dibutuhkan sejak bayi hingga usia tua. Menurut salah satu dokter ahli gizi, kebutuhan kalsium orang Indonesia rata-rata 500-800 mg/hari. Pada usia lanjut dan wanita menopause, asupan kalsium yang dibutuhkan yaitu 1.000 mg/hari (Sedaoetama, 2007).

granulasi basah, kering, atau kempa langsung dapat

Defisiensi kalsium dapat menyebabkan mudah terserangnya saraf dan otot dengan akibat serangan kejang (tetani) terganggunya pertumbuhan, serta melunaknya tulang (osteoporosis), (Winarno, 2004).

Bila kadar kalsium darah turun di bawah normal, tubuh akan mengambilnya dari tulang untuk menjaga keseimbangan kalsium darah tersebut. Pengambilan kalsium dari tulang dalam waktu lama akan menyebabkan pengeroposan tulang. Oleh karena adanya kalsium yang selalu hilang melalui tinja dan urin, maka intake dan absorpsi kalsium yang besar penting untuk menjaga keseimbangan kalsium (Robbins dan Stanley, 1995).

Kalsium Laktat merupakan garam kalsium yang berguna untuk menjamin kebutuhan tubuh akan kalsium (Tjay dan Rahardja, 2007).

Untuk meningkatkan daya tarik dan penerimaan pasien, kalsium laktat dibuat dalam bentuk tablet kunyah. Tablet kunyah dimaksudkan untuk dikunyah, memberikan residu dengan rasa enak dalam rongga mulut, mudah ditelan, dan tidak meninggalkan rasa pahit atau tidak enak (Depkes RI, 1995). granulat dan meningkatkan kekompakan dan kekerasan tablet (Lachman dkk, 1994), serta mempermudah pembentukan granul sehingga mudah dicetak menjadi tablet (Anief, 1997).

Tablet kunyah dibuat dengan berbagai variasi konsentrasi bahan pengikat HPMC dengan metoda granulasi basah menggunakan manitol sebagai bahan pengisi. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan kalsium laktat dalam bentuk tablet kunyah dengan memfokuskan pada pengaruh variasi konsentrasi HPMC (*Hydroxypropyl Methyl Cellulose*) sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik dan

respon rasa. Sehingga melalui penelitian ini diharapkan dapat ditentukan konsentrasi HPMC yang tepat sebagai bahan pengikat. Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan kalsium laktat dalam bentuk tablet kunyah dengan memfokuskan pada pengaruh variasi

ALAT DAN BAHAN

Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah : kaca arloji, cawan penguap, gelas ukur, erlemeyer, batang pengaduk, corong, buret, standar, pipet tetes, botol semprot, pH meter inolab, kertas perkamen, ayakan, timbangan digital, mortir, stamper, piknometer, spatel, *infrared moisture balance*, *tap density tester*, jangka sorong, *hardness tester*, *friability tester*, lemari pengering, dan mesin pencetak tablet.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah : Kalsium laktat

untuk menghasilkan tablet kunyah kalsium laktat dengan sifat fisik yang baik dan rasa yang dapat diterima oleh konsumen.

konsentrasi HPMC (*Hydroxypropyl Methyl Cellulose*) sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisiknya.

(Brataco), HPMC (Brataco), magnesium stearat (Brataco), talcum (Brataco), manitol (Brataco), Ol. Menthae (Brataco), paraffin cair (Brataco), air suling (Novalindo), EDTA p.a, MgSO₄ p.a, dapar salmiak (pH 10) p.a, indikator EBT p.a, indikator murexit p.a, dan NaOH p.a.

Panelis

Panelis sebanyak 10 orang perempuan berumur 18-23 tahun. Sukarelawan dimintai kesediaannya untuk mencoba tablet dan mengisi blanko kesediaan sebagai panelis.

Metode Penelitian

Tabel I. Formulasi Tablet Kunyah Ca. Laktat

Bahan	FI (%)	FII (%)	FIII (%)	FIV (%)
Ca. Laktat	41,67	41,67	41,67	41,67
HPMC 1%	19,62			
HPMC 2%		19,47		
HPMC 3%			18,17	
HPMC 4%				17,43
Manitol	33,61	33,76	35,06	35,8
Talkum	3	3	3	3
Mg. Stearat	2	2	2	2
Ol. Menthae	0,1	0,1	0,1	0,1

Pembuatan Granul dengan Metode Granulasi Basah

Ditaburkan HPMC di atas air panas 20 kali beratnya dan biarkan mengembang, kemudian ditambahkan air panas sedikit demi sedikit sambil diaduk sampai 100 mL. Kalsium laktat ditambahkan manitol, gerus dalam lumpang, lalu tambahkan ol. menthae, dan digerus homogen. Kemudian tambahkan HPMC yang sudah dikembangkan tadi sedikit demi sedikit sambil digerus sampai diperoleh masa granul yang mudah dikepal. Masa granul dilewatkan pada ayakan mesh 14, kemudian dikeringkan pada lemari pengering dengan suhu 40°-50°C. Granul

yang sudah kering selanjutnya diayak dengan ayakan mesh mesh 16 (Anief, 1997).

Pembuatan tablet kunyah

Granul ditambah fase luar (Mg. stearat dan talkum) kemudian dicetak dengan mesin pencetak tablet *single punch* dengan bobot tablet masing-masing 600 mg sebanyak 100 tablet.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tablet kunyah dibuat dengan metode granulasi basah karena dapat memperbaiki kompresibilitas dan sifat alir dari campuran serbuk dan mencegah

terjadinya proses segregasi komponen dari proses pembuatan. Seluruh formula menggunakan HPMC sebagai bahan pengikat dengan variasi konsentrasi yaitu 1%, 2%, 3%, dan 4%. Bahan pengikat akan terdistribusi diantara partikel dan menyelubungi setiap partikel sehingga akan merekat satu sama lain membentuk aglomerat (Lachman dkk, 1994).

Pada proses pembuatan granul, masa tablet yang terbentuk diayak menggunakan ayakan mesh 14 untuk membentuk masa granul yang lebih kompak dan mendapatkan granul dengan ukuran yang sama. Setelah itu, granul yang diperoleh dikeringkan untuk menghilangkan pelarut dan untuk mengurangi kelembaban (Lachman dkk, 1994). Proses pengeringan dilakukan selama 24 jam pada suhu 50-60° C agar kelembaban cukup kecil dan tidak terjadi sticking. Granul diayak kembali dengan ayakan mesh 16 agar diperoleh granul yang berbentuk sferis/bundar (Siregar, 2010).

Tujuan dilakukannya evaluasi granul adalah untuk memperoleh granul yang memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik sehingga akan diperoleh tablet dengan sifat-sifat yang memenuhi persyaratan.

Pemeriksaan bobot jenis digunakan untuk menentukan nilai porositas, faktor hausner, dan kompresibilitas. Faktor hausner dari masing-masing formula yaitu FI= 1,19; FII= 1,16; FIII= 1,20; dan FIV= 1,10 dan keempat formula memenuhi persyaratan karena nilai faktor hausnernya kurang dari 1,25 g/mL yang menunjukkan sifat aliran yang baik. Semakin besar faktor 5% (Siregar, 2010).

Kecepatan alir FI= 14,92 g/dtk; FII= 13,39 g/dtk; FIII= 12,93 g/dtk; dan FIV= 12,76 g/dtk dan keempat formula memberikan sifat aliran yang sangat baik karena sifat aliran yang baik >10 g/detik. Kecepatan alir dari granul dapat dipengaruhi oleh kandungan air dari granul. Jika kandungan air pada granul besar, maka kecepatan alirnya akan kecil. Karena besarnya kandungan air akan memperlama granul mengalir dari corong ke ruang cetakan tablet. Kecepatan alir juga dapat diperbaiki dengan penambahan bahan pengatur aliran yaitu bahan pelincir

campuran serbuk yang homogen selama hausner, semakin buruk alirannya (Siregar, 2010). Porositas yang didapat berkisar antara 50-60%. Rendahnya porositas akan meningkatkan kekerasan dan menurunkan kerapuhan tablet (Voigt, 1994).

Kompresibilitas masing-masing formula yaitu FI= 16,17%; FII= 13,85%; FIII= 16,40%; dan FIV= 9,1% dan keempat formula memenuhi persyaratan karena kompresibilitas yang baik yaitu <20% (Voigt, 1994). Kompresibilitas akan berhubungan dengan sifat aliran granul dan kekerasan tablet. Semakin kecil nilai kompresibilitas, maka sifat alir dari granul akan semakin baik dan kekerasan tablet akan semakin kecil. Sifat aliran akan menentukan kemampuan mengalir granul dari corong keruang cetakan yang akan mempengaruhi keseragaman bobot tablet. Sifat aliran merupakan faktor penting dalam pembuatan tablet. Aliran granul yang baik dapat menjamin keseragaman bobot tablet yang dihasilkan (Lieberman et al, 1990).

Kandungan air keempat formula berkisar antara 3-5% dan hasil ini memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Kandungan air pada granul tergantung pada banyaknya bahan pengikat yang digunakan. Jika bahan pengikat yang digunakan terlalu banyak, maka kandungan air juga akan banyak, begitu juga sebaliknya. Kandungan air terlalu rendah akan menyebabkan berkurangnya kohesifitas sehingga kekerasan tablet juga akan berkurang, sebaliknya kandungan air yang terlalu tinggi menyebabkan tablet menjadi keras. Kandungan air yang baik berkisar antara 3-

(Talkum) agar mempermudah granul mengalir.

Selain kecepatan alir, sifat alir juga ditentukan oleh sudut istirahat (Lieberman et al, 1990). Semakin kecil sudut istirahat yang terbentuk, menggambarkan granul yang *sferis* serta mempunyai kohesifitas yang kecil sehingga kemampuan alirannya menjadi semakin baik (Siregar, 2010) dan semakin besar sudut istirahat yang terbentuk akan mempersulit granul untuk mengalir dari *hopper* ke ruang cetakan tablet sehingga sifat alir dari granul menjadi buruk. Sudut istirahat dari FI= 32,18°; FII= 33,69°; FIII= 33,38°; dan FIV= 30,65°. Sudut istirahat

yang baik menurut Lachman dkk (1994) yaitu berkisar antara 25-45° dan menurut Carstensen (1980) yaitu 28-42°.

Kadar *finer* atau serbuk halus dari granul berfungsi untuk mengisi rongga-rongga antar granul pada saat pencetakan tablet. Kadar *finer* yang baik berkisar antara 15%-30%. Kadar *finer* dari FI= 22,07%; FII= 18,19%; FIII= 9,02%; dan FIV= 5,33%. Jika kadar *finer* terlalu kecil maka pengikat yang digunakan pada FI adalah yang paling kecil, yaitu 1%.

Evaluasi tablet bertujuan untuk mengetahui apakah tablet yang dihasilkan memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Rasa merupakan faktor penting, karena tablet kunyah proses penghancurannya dibantu oleh gigi dengan mengunyah tablet tersebut. Sehingga harus dibuat sediaan yang dapat memberikan rasa yang nyaman dimulut saat dikunyah dan tidak mengganggu kenyamanan pasien ketika mengkonsumsinya sehingga kepatuhan pasien tidak menurun.

Berdasarkan hasil evaluasi, diameter masing-masing tablet sama yaitu 1,05 cm dan tebal tablet 0,1 cm. Dari hasil tersebut didapat hasil bahwa keseragaman ukuran tablet tidak memenuhi persyaratan karena diameter tablet lebih dari tiga kali tebal tablet. Hal ini mungkin karena jenis alat pencetak tablet yang digunakan hanya satu, sehingga ukuran ketebalan tablet tidak sesuai dengan diameter tablet. Penyebab lain yaitu mungkin karena volume ruang cetakan/*die* pada alat pencetak tablet tidak sesuai dengan bobot tablet yang akan dicetak. % penyimpangan keseragaman bobot FI= ±0,0025%; FII= ±0,002%; FIII= ±0,01%; dan FIV= ±0,0085%. Dan keempat formula tablet memenuhi persyaratan karena tidak lebih dari dua tablet yang menyimpang lebih besar dari 5% dan tidak satupun yang menyimpang lebih besar dari 10%. Hal ini karena granul yang diperoleh memiliki sifat alir yang baik. Sifat alir yang baik akan menjamin keseragaman bobot tablet.

Kekerasan dan kerapuhan tablet digunakan untuk menentukan kekuatan tablet. Syarat kekerasan dari tablet kunyah menurut Soekami (1987) yaitu 3 kg dan menurut Parrot (1970) yaitu berkisar antara 4-8 Kg. Kekerasan tablet FI= 3,2 Kg; FII= 3,95 Kg; FIII= 4,58 Kg; dan FIV= 6,1 Kg.

tablet yang dihasilkan akan keras dan jika terlalu besar tablet akan menjadi rapuh (Lachman dkk, 1994). Semakin kecil konsentrasi bahan pengikat yang digunakan, maka semakin kecil juga kekuatannya untuk mengikat serbuk. Dari hasil yang diperoleh, dapat dilihat bahwa FI memiliki kadar *finer* yang lebih besar daripada keempat formula yang lain. Hal ini karena konsentrasi bahan

Semakin tinggi konsentrasi bahan pengikat yang digunakan, maka kekerasan tabletpun akan semakin meningkat. Kekerasan tablet berguna untuk pengontrolan fisik selama proses pembuatan tablet (Lachman dkk, 1994).

Kerapuhan tablet berguna untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap guncangan yang terjadi selama proses pembuatan, pengemasan, dan pendistribusian. Kerapuhan tablet FI= 1,13%; FII= 0,64%; FIII= 0,55%; dan FIV= 0,47%. Syarat kerapuhan untuk tablet kunyah sampai 4% dapat diterima, karena kekerasan tablet yang lebih rendah (Siregar, 2010). Keempat formula memenuhi syarat uji kerapuhan. Diantara keempat formula tersebut, nilai kerapuhan paling kecil dimiliki oleh formula 1 yaitu 1,13%. Hal ini karena pada formula 1 bahan pengikat yang digunakan konsentrasinya paling kecil sehingga ketahanan tablet terhadap guncanganpun rendah.

Untuk mengetahui kandungan zat aktif di dalam tablet, dilakukan evaluasi penetapan kadar kalsium laktat secara kompleksometri (Rivai, 1995). Berat serbuk tablet yang digunakan dalam penetapan kadar adalah berat 1 tablet yaitu 600 mg, karena jika digunakan berat sampel yang sedikit maka EDTA akan sulit membentuk kompleks dengan kalsium yang menyebabkan titik akhir titrasi sulit ditentukan. Berdasarkan hasil, kadar kalsium laktat didalam 1 tablet pada FI= 41,03%, FII= 41,03%, FIII= 41,11%, dan FIV= 41,11%. Dan dari hasil yang diperoleh dapat dilihat bahwa kadar kalsium laktat dalam 1 tablet sedikit berbeda dari kadar kalsium laktat yang ada pada masing-masing formula, yaitu 41,67%. Hal ini mungkin karena pada proses pembuatan, ada zat aktif yang tertinggal dilumpang atau terbuang. Untuk persentase kadar kalsium laktat dalam

1 tablet terhadap kadar zat aktif dari formula diperoleh hasil yaitu FI= 98,46%, FII= 98,46%, FIII= 98,66%, dan FIV= 98,66%. Dan dari hasil tersebut, dapat dikatakan bahwa keempat formula memenuhi persyaratan dengan jumlah kalsium laktat tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 101,0% (Depkes RI, 1995).

Uji tanggapan rasa dan kekerasan tablet kunyah kalsium laktat dari keempat formula yang dilakukan terhadap 10 panelis secara statistik menggunakan metode *Kruskal-Wallis*, H hitung lebih kecil dari H tabel. Maka FII lebih disukai dari pada FI, FIII, dan FIV.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa semakin besar konsentrasi HPMC sebagai pengikat, semakin besar kekerasan tablet dan kerapuhan tablet menjadi menurun dan hasil uji terhadap panelis dari keempat formula secara statistik dengan menggunakan metoda *Kruskal-Wallis*, FII lebih disukai dari pada FI, FIII, dan FIV.

Saran

Disarankan pada peneliti selanjutnya untuk mengembangkan formula tablet kunyah kalsium laktat dengan memvariasikan bahan tambahan lain seperti bahan pengisi atau bahan pengikat atau memodifikasi pemberian *flavour agent* agar diperoleh tablet kunyah dengan warna dan rasa yang lebih menyenangkan dan dapat diterima konsumen.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M., 1997, *Ilmu Meracik Obat*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Banker, G. S., and Anderson, N. R., 1986, *Tablet*, Dalam Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J. L. (Eds). *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, UI-Press, Jakarta.
- Carstensen, J. T., 1980, *Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena*, Academic Press, London.
- Depkes RI, 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Lachman, L., H. A. Lieberman and J.L Kanig, 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri Edisi II*, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Lieberman, H. A., Lachman, L., and Schwartz, J. B., 1990, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, New York.
- Marja, T. S., 2009, Pengaruh Variasi Konsentrasi Hydroxypropyl Methyl Cellulose sebagai Bahan Pengikat dan Manitol sebagai Bahan Pengisi Terhadap Sifat Fisik dan Respon Rasa Tablet Effervescent Ekstrak Tanaman Ceplukan (*Physalis angulata L.*), *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Nasution, B. M., 2011, *Penggunaan Pharmacoat 615 sebagai Bahan Pengikat pada Tablet Asam Folat secara Granulasi Basah*, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Parrott, E. L., 1970, *Pharmaceutical Technology*, Burgess Publishing Company, United States of America.
- Rivai, H., 1995, *Asas Pemeriksaan Kimia*, UI Press, Jakarta.
- Robins, M. D. dan I. Stanley, 1995, *Buku Ajar Patologi II*, EGC, Jakarta.
- Sedaoetama, A. D., 2007, *Ilmu Gizi untuk Mahasiswa dan Profesi*, Dian Rakyat, Indonesia.
- Soekami, A. R., 1987, *Tablet*, PT. Mayang Kencana, Medan.
- Siregar, C. J. P., 2010, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-Dasar Praktis*, EGC, Jakarta.
- Tjay, T. H. dan Raharjo, K., 2007, *Obat-obat Penting Edisi VI*, PT Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Voigt, R., 1995, *BukuAjar Teknologi Farmasi Edisi V*. Penerjemah: S. N. Soewandi, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Winarno, F. G., 2004, *Kimia Pangan dan Gizi*, Gramedia, Jakarta.

