



## Isolation and Physicochemical Characterization of Microcrystalline Cellulose from Ramie (*Boehmeria nivea* L. Gaud) Based on Pharmaceutical Grade Quality

Desy Nawangsari\*, Anis Y. Chaerunisaa, Marline Abdassah, Sriwidodo Sriwidodo, Taofik Rusdiana, Linda Apriyanti

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Indonesia

Submitted 28 December 2017; Revised 01 February 2018; Accepted 14 February 2018; Published 27 June 2018

\*Corresponding author: [desynawang9@gmail.com](mailto:desynawang9@gmail.com)

### Abstract

Microcrystalline cellulose is a most used material for medicine, which is found in fibrous plants. Microcrystal celluloses are used as filler or binder in dosage formulas in tablets and capsules. This research aimed to produce microcrystalline cellulose from ramie based on pharmaceutical grade parameters. Research methods include hemp fiber preparation,  $\alpha$ -cellulose isolation, microcrystalline cellulose production, and microcrystalline cellulose characterization compared with Avicel® PH 102. The result showed that microcrystalline cellulose yield is 57.26%. Based on its physicochemical characterization result, microcrystalline cellulose is able to meet pharmaceutical grade specification as a pharmaceutical excipient.

**Keywords:** Microcrystalline cellulose, pharmaceutical grade, physicochemical, ramie

## Isolasi dan Karakterisasi Fisikokimia Selulosa Mikrokrystal dari Tanaman Rami (*Boehmeria nivea* L. Gaud) dengan Kualitas *Pharmaceutical Grade*

### Abstrak

Selulosa mikrokrystal merupakan bahan baku excipien dalam pembuatan sediaan obat yang diperoleh dari tanaman berserat. Selulosa mikrokrystal digunakan sebagai pengisi maupun pengikat pada formula tablet dan kapsul. Penelitian ini dilakukan untuk memperoleh selulosa mikrokrystal dari tanaman rami yang dapat digunakan sebagai excipien dengan kualitas *pharmaceutical grade*. Metode penelitian ini meliputi preparasi serat rami, isolasi  $\alpha$ -selulosa, pembuatan selulosa mikrokrystal dan karakterisasi fisikokimia selulosa mikrokrystal yang dibandingkan dengan Avicel® PH 102. Hasil penelitian menunjukkan rendemen selulosa mikrokrystal yaitu 57,26%. Hasil karakterisasi fisikokimia memiliki karakteristik sesuai spesifikasi pharmaceutical grade sebagai excipien sediaan farmasi.

**Kata Kunci:** Fisikokimia, *pharmaceutical grade*, rami, selulosa mikrokrystal

## 1. Pendahuluan

Selulosa mikrokristal merupakan bahan tambahan atau excipien yang umum digunakan dalam farmasi. Terutama digunakan sebagai pengisi, pengikat serta dapat digunakan sebagai pelarut dan disintegran pada formula tablet dan kapsul<sup>1</sup>. Selulosa mikrokristal yang telah beredar dipasar dengan nama dagang Avicel® PH, Emcocel® dan MCC Sanaq®<sup>2</sup>.

Selulosamikrokristal (MCC) merupakan hasil hidrolisis pengolahan  $\alpha$ -selulosa dengan larutan asam encer. Selulosa ini banyak terdapat di dalam *pulp* kayu atau tanaman berserat dengan asam mineral<sup>3</sup>.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Jolandraw (2013), tanaman rami (*Boehmeria nivea* L. Gaud) digunakan sebagai salah satu solusi bahan baku pembuatan selulosa mikrokristal. Rendemen selulosa mikrokristal yang dihasilkan sebesar 40,36%<sup>4</sup>. Menurut Karim (2014) metode pemanasan alkali dengan natrium hidroksida 25% menghasilkan kandungan  $\alpha$  selulosa 97,29% dan rendemen selulosa mikrokristal yaitu 64,11%<sup>5</sup>. Metode pengeringan menggunakan *spray dryer* menghasilkan rendemen selulosa mikrokristal 56,80%<sup>6</sup>. Dari uraian tersebut, penelitian mengenai isolasi dan karakterisasi selulosa mikrokristal dari tanaman rami yang memenuhi *pharmaceutical grade* perlu dilakukan.

## 2. Metode

### 2.1. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah oven, pH meter (Agilent Technologies 3200P), timbangan digital (Mettler Toledo), kaca arloji, pipa kapiler, mesh 60, *melting point apparatus* (Melt-temp® Laboratory Device), krus tanur listrik, desikator, soxhlet, reflektrometer, gelas beaker, *plate count agar* (PCA), inkubator, media *Potatoes Dextrosae Agar* (PDA), *tapped density tester* (Erweka SVM 221), gelas ukur, cawan, piknometer, *powder flow tester* (Erweka GT), *spray dryer*.

### 2.2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah adalah serat kulit batang

tanaman rami, Avicel® PH 102, akuades, asam asetat (Bratachem), natrium hidroksida (Bratachem), asam klorida (Bratachem), natrium hipoklorit (Bratachem), asam sulfat ( $H_2SO_4$ ) pekat (Merck), iodin (Merck), zink klorida (Merck), kalium iodida (Merck), kalium bromida (Merck), eter (J.T.Baker), alkohol 95% (J.T.Baker), kalium permanganat (Merck), natrium tiosulfat (Merck), amilum (Merck), *Plate Count Agar* (PCA).

### 2.3. Prosedur Rinci

Serat batang rami kasar dengan kualitas tinggi (*grade A*) diperoleh dari Desa Simbang, Kabupaten Wonosobo. Kemudian dilakukan proses *grinding* sehingga didapatkan serat rami halus. Selanjutnya dilakukan proses isolasi  $\alpha$ -selulosa dengan metode pemanasan alkali. Serat halus rami dididihkan dengan larutan asam asetat 0,1 N perbandingan sampel terhadap pelarut 1:20, tahapan ini disebut prahidrolisis. Prahidrolisis dilakukan selama 1 jam dengan suhu 105°C kemudian sampel disaring dan dibilas berulang sampai pH netral. Kemudian dilanjutkan dengan pemanasan alkali menggunakan larutan natrium hidroksida (NaOH) 25% b/v, dipanaskan pada suhu 105°C selama 1 jam<sup>5</sup>. Pada tahap ini, akan terbentuk *pulp* berwarna coklat. Larutan yang berwarna coklat pekat merupakan indikasi dari terlarutnya senyawa-senyawa yang memiliki gugus kromofor yaitu gugus yang memiliki ikatan rangkap terkonjugasi yang menyebabkan suatu senyawa memiliki warna<sup>7</sup>. Warna dari terbentuk dapat dihilangkan melalui proses pemutihan. Pemutihan *pulp* dilakukan dengan cara perendaman  $\alpha$ -selulosa ke dalam larutan natrium hipoklorit selama 15-20 menit dengan perbandingan sampel dan pelarut 1:8. Kemudian larutan disaring dan residu dibilas dengan berulang sampai pH netral. Kemudian *pulp* dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C selama 12-24 jam untuk selanjutnya dilakukan hidrolisis menjadi MCC.

Hidrosilis dilakukan dengan HCl 2,5 N. dengan perbandingan sampel dan pelarut (1:20) pada suhu 105°C selama 15-20 menit. Selama proses hidrolisis, terjadi pemisahan secara parsial pada penyusun mikrofibril

Tabel 1. Karakteristik fisikokimia selulosa mikrokrystal (MCC)

Parameter	MCC	Avicel® PH 102
Laju alir (g/s)	1,74 ± 0,03	2,45 ± 0,06
Kerapatan nyata (g/mL)	0,346 ± 0,003	0,350 ± 0,003
Kerapatan mampat (g/mL)	0,472 ± 0,009	0,463 ± 0,001
Kompresibilitas (%)	26,72 ± 1,91	24,3 ± 0,61
Faktor Hausner	1,37±0,04	1,33 ± 0,01
Sudut diam (°)	33.78±0.40	32.04±1.10

selulosa dimana bentuk amorf akan putus dan meninggalkan bentuk kristalin yaitu daerah molekul selulosa yang tersusun teratur. Selanjutnya residu MCC dibilas sampai pH netral dan selanjutnya dikeringkan dengan *spray dry* sesuai yang dicantumkan oleh literatur<sup>1</sup>.

Karakteristik fisikokimia MCC dibandingkan dengan Avicel® PH 102 meliputi: kerapatan nyata, kerapatan mampat, kompresibilitas, faktor hausner dan sudut diam. Kemudian dilakukan evaluasi selulosa mikrokrystal dengan standar *pharmaceutical grade*.

### 3. Hasil

#### 3.1. Sifat fisikokimia MCC

Hasil analisis karakteristik fisikokimia MCC dibandingkan dengan Avicel® PH 102 dapat dilihat pada Tabel 1. Pemeriksaan dengan analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR) dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi dari selulosa mikrokrystal, spektrum dapat pada Gambar 1.

#### 3.2. Kualitas MCC dengan *pharmaceutical grade*

Eksipien yang digunakan dalam sediaan farmasi harus memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan. Hasil evaluasi MCC

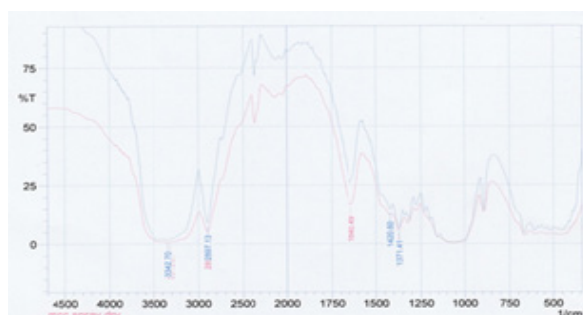
berdasarkan syarat *pharmaceutical grade*. Hasil karakterisasi kualitas MCC ditunjukkan oleh Tabel 2.

### 4. Pembahasan

#### 4.1. Sifat fisikokimia MCC

Selulosa mikrokrystal yang dihasilkan dari tahapan isolasi memiliki rendemen 57,26%. Laju alir merupakan suatu parameter penting pada pemilihan bahan pengisi untuk tablet cetak langsung. MCC memiliki laju alir 1,74 g/s, jika dibandingkan dengan Avicel® PH 102 yang memiliki laju alir 2,45g/s maka selulosa mikrokrystal memiliki lajur alir yang lebih kecil, namun berdasarkan *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2009) diketahui bahwa laju alir Emcocel® 90M yaitu 1,41 g/s. Hal ini menunjukkan MCC maupun Avicel® PH 102 memenuhi standar yang terdapat pada literatur.

Perbandingan kerapatan nyata dan kerapatan mampat MCC dan Avicel® PH 102 secara berurut adalah 0,346 g/mL dan 0,35 g/mL serta 0,472g/mL dan 0,463 g/mL. Kemampuan mengalir MCC dalam alat pengempaan tablet ditentukan berdasarkan kompresibilitas, faktor hausner dan sudut diam. Semakin besar pesentase kompresibilitas dari nilai 21% maka sifat alir serbuk makin kecil karena jika serbuk sangat rapat (kompresibilitas tinggi) maka akan sulit mengalir sehingga laju alir semakin buruk<sup>8</sup>. Hasil yang didapat menunjukkan bahwa selulosa mikrokrystal (MCC) dan Avicel® PH 102 memiliki laju alir rendah dengan nilai kompresibilitas 26,72% dan 24,30%. Sedangkan jika dibandingkan dengan Emcocel® 90M, maka selulosa mikrokrystal (MCC) dan Avicel® PH 102 memiliki nilai kompresibilitas yang lebih kecil. Secara



Gambar 1. Analisis MCC dengan FTIR

Tabel 1. Karakterisasi kualitas MCC sesuai *pharmaceutical grade*

<b>Karakterisasi Pharmaceutical Grade</b>	<b>MCC</b>	<b>Syarat</b>	<b>Kesimpulan</b>
Kadar air (%)	4,95	< 5	Sesuai
<i>Identifikasi kualitatif</i>			Sesuai
perubahan warna	violet biru	violet biru	
bentuk	hablur	hablur	
warna	putih	putih	
<i>Organoleptis</i>			Sesuai
bau	tidak berbau	tidak berbau	
rasa	tidak berasa	tidak berasa	
<i>Kelarutan</i>			Sesuai
air	tidak larut	tidak larut	
alkohol 96%	tidak larut	tidak larut	
HCl 2N	tidak larut	tidak larut	
NaOH 1N	tidak larut	tidak larut	
Eter	tidak larut	tidak larut	
Titik Leleh (°C)	262,6	260-270	Sesuai
pH	7,13	5-7,5	Sesuai
Susut Pengeringan (%)	4,86	≤ 7	Sesuai
Sisa Pemijaran (%)	0,083	≤ 0,1	Sesuai
Derajat Putih	putih	putih	Sesuai
Bilangan Permanganat (%)	2,018	< 6	Sesuai
<i>Cemaran Mikroba (cfu/g)</i>			Sesuai
Bakteri	0	≤ 1000	
Jamur	0	≤ 100	
<i>Cemaran Logam Berat</i>			Sesuai
Merkuri (Hg)	≤ 0,01 µg/kg	≤ 1 x 10 <sup>-2</sup>	
Kadmium (Cd)	≤ 0,001 mg/kg	≤ 1 x 10 <sup>-2</sup>	
Timbal (Pb)	≤ 0,001 mg/kg	≤ 1 x 10 <sup>-2</sup>	
Timah (Sn)	≤ 0,001 mg/kg	≤ 1 x 10 <sup>-2</sup>	

berurut nilai kompresibilitas MCC, Avicel® PH 102 dan Emcocel® 90 M adalah 26,72%, 24,3% dan 29,9%.

Nilai faktor hausner MCC dan Avicel® PH 102 yaitu 1,37 dan 1,33. Hasil nilai faktor hausner yang mendekati 1 maka sifat alir serbuk semakin baik untuk pencetakan tablet. Nilai Hf yang jauh lebih besar daripada 1 maka sifat alirnya semakin buruk karena akan terjadi variasi terhadap massa tablet yang akan dicetak<sup>9</sup>.

Sudut diam juga menunjukkan

kemampuan MCC mengalir. Kisaran sudut diam 25-30, 30-39, 40-45, dan >45° berurutan menunjukkan sangat mudah mengalir, mudah mengalir, mengalir, dan laju alir rendah<sup>8</sup>. MCC dan Avicel® PH 102 dikategorikan mampu mengalir dengan nilai sudut 33,78° dan 32,04°. Jika dibandingkan dengan standar pada *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2009) diketahui Emcocel® 90M memiliki sudut diam 34,4° maka baik MCC dan Avicel® PH 102 memenuhi standar.

Hasil puncak serapan yang dimiliki

Avicel® PH 102 pembanding dan selulosa mikrokristal hasil isolasi yakni pada bilangan gelombang 3349,53  $\text{cm}^{-1}$  dan 3310,87  $\text{cm}^{-1}$  yaitu puncak serapan gugus OH, pada bilangan gelombang 2900,105  $\text{cm}^{-1}$  dan 2898,10  $\text{cm}^{-1}$  yaitu puncak serapan C-H regang, pada bilangan gelombang 1437,03  $\text{cm}^{-1}$ , dan 1640,49  $\text{cm}^{-1}$  yaitu puncak serapan C-H bending, pada bilangan gelombang 1371,45  $\text{cm}^{-1}$  dan 1374,30  $\text{cm}^{-1}$  yaitu puncak serapan C-O. Prediksi gugus fungsi tersebut menunjukkan bahwa produk hasil isolasi adalah benar selulosa mikrokristal dengan Avicel® PH 102 sebagai baku pembanding.

#### 4.2. Kualitas MCC sesuai dengan *pharmaceutical grade*

Kualitas serbuk selulosa mikrokristal diuji dari segi sifat fisika-kimia untuk mengidentifikasi secara kualitatif. Kualitas yang dihasilkan kemudian dibandingkan literatur yaitu USP Vol. 37. Hasil identifikasi kualitatif yang dilakukan didapat hasil perubahan warna dari pemberian *iodinated zinc chloride* terhadap sampel MCC yang semula putih menjadi warna violet-biru tua terdispersi, warna violet-biru tua yang sama ditunjukkan pada pemberian *iodinated zinc chloride*.

Pengamatan organoleptis dari tampilan bentuk, warna, bau, dan rasa menunjukkan karakteristik yang sama diantara sampel dan literatur yaitu serbuk hablur, berwarna putih, tidak berbau, dan tidak berasa. Kriteria ini sesuai dengan monografi selulosa mikrokristal.

Dari hasil uji kelarutan serbuk MCC didapat bahwa selulosa mikrokristal tidak larut dalam 4 pelarut yang diujikan yaitu air, alkohol 95%, HCl 2 N, natrium hidroksida 1N dan eter. MCC sulit untuk terlarut dalam pelarut karena adanya ikatan hidrogen yang kuat antar gugus hidroksil pada rantai ikatan yang berdekatan pada struktur kristalin penyusun selulosa mikrokristal. Dari hasil pemeriksaan kualitas serbuk menunjukkan bahwa senyawa hasil isolasi adalah benar selulosa mikrokristal.

Pengujian kadar air dilakukan dengan alat moisture balance. MCC ditimbang 10

gram dan dimasukan pada spaciment yang tersedia pada alat. Hasil menunjukkan bahwa kadar air dari MCC yaitu sebesar 4,95% yang artinya MCC mengandung air sebesar 4,95%, kadar air tersebut masih dalam rentang persyaratan *Handbook of Pharmaceutical Excipients* yaitu kurang dari 5%. Kandungan air di dalam MCC sebagian besar telah hilang pada proses pengeringan dengan *spray dry*.

Pengujian titik leleh dilakukan dengan melting poin apparatus. Sampel MCC dimasukkan kedalam pipa kapiler dan diatur suhu dengan kenaikan 5°C setiap menit.

Titik leleh MCC yaitu 262,6°C, nilai ini sesuai dari literatur *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2009) dimana titik leleh selulosa mikrokristal berada direntang 260-270°C.

Penentuan pH dilakukan dengan pH meter digital, dengan cara mendispersikan MCC 15% kedalam aquadest<sup>10</sup>. Hasil pengujian menunjukkan pH MCC adalah 7,13. Hasil tersebut berada pada rentang pH yang tertera pada literatur yaitu pH 5,0-7,5.

Nilai susut pengeringan MCC yaitu 4,86%. Nilai susut pengeringan masih memenuhi kriteria dari literatur yaitu tidak lebih atau sama dengan 7,0%.

Parameter uji serbuk selanjutnya adalah analisis sisa pemijaran bertujuan untuk menunjukkan adanya abu yang tidak habis terbakar pada tanur listrik dengan suhu 700°C. Hal ini dapat menunjukkan adanya unsur anorganik seperti mineral yang memiliki titik lebur yang lebih tinggi dari suhu pengabuan tersebut<sup>8</sup>. MCC memiliki kadar abu sebesar 0,083% yang berada di rentang persyaratan sisa pemijaran sesuai literatur *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2009) yaitu kurang dari sama dengan 0,1% b/b sampel uji.

Pengujian derajat putih pada MCC diperlukan untuk menentukan kualitas warna serbuk. Warna serbuk yang akan dijadikan eksipien sebaiknya berwarna putih agar tidak mengganggu penampilan sediaan yang dihasilkan, selain itu juga mengikuti standar *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2009) yang menyatakan bahwa selulosa mikrokristal harus berwarna putih. Oleh karena itu, diperlukan pengukuran derajat



putih untuk mengukur tingkat warna putih dari sampel dengan metode SNI ISO 2470:2010. Metode ini menggunakan alat reflektometer untuk mengukur derajat putih pada *pulp* yang dibuat dalam bentuk lembaran. Serbuk dibuat dalam bentuk lembaran kemudian lembaran ini akan memantulkan cahaya yang diukur dan dinyatakan dalam persen.

Selulosa mikrokristal hasil isolasi menghasilkan derajat putih sebesar 84,64%. Adanya sisa kandungan lignin yang terdapat pada selulosa hasil isolasi menyebabkan warna selulosa menjadi kurang putih karena lignin berikatan dengan selulosa sehingga nilai derajat putih yang didapat tidak optimal<sup>11</sup>.

Kualitas MCC dapat ditentukan dengan pengujian bilangan permanganat untuk mengetahui kadar lignin yang masih terkandung sebagai pengotor dalam sampel yang berpengaruh terhadap kemurniannya. Pengujian bilangan permanganat dilakukan terhadap pulp dengan kadar lignin dibawah 6%. Hasil perhitungan bilangan permanganat MCC yaitu 2,018%, hal tersebut menunjukkan bahwa selulosa mikrokristal yang dihasilkan masih memiliki kandungan lignin. Lignin yang terkandung dalam serat rami diurai melalui proses delignifikasi dan terlarut di dalam natrium hidroksida 25%, sisa lignin dan karbohidrat yang tidak terurai sempurna dan masih tersisa di *pulp*<sup>12</sup>.

Uji cemaran mikroba dilakukan dengan metode *total plate count* untuk melihat pertumbuhan mikroba melalui jumlah koloni bakteri dan jamur. Media yang digunakan adalah *Plate Count Agar* (PCA) untuk melihat total mikroba dalam suatu sampel. Cemaran bakteri harus tidak lebih besar dari 1000 cfu/g terhadap bakteri aerob, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella* sp. Sedangkan untuk uji cemaran jamur, digunakan media *Potatoes Dextrosae Agar* (PDA) karena nutrisinya cocok untuk pertumbuhan jamur ataupun ragi. Cemaran jamur harus tidak lebih besar dari 100 cfu/g terhadap *Molds* dan *Yeasts*. Pengujian selulosa mikrokristal hasil isolasi tidak terdapat pertumbuhan cemaran mikroba. Adanya proses pemanasan pada suhu tinggi dengan *spray dry* dapat memungkinkan

kecilnya pertumbuhan bakteri dan jamur<sup>7</sup>.

MCC umumnya digunakan sebagian besar untuk bahan baku obat, cemaran logam berat diuji untuk menentukan kandungan yang terdapat pada sampel. Logam yang diuji sesuai yang dipersyaratkan dalam SNI 01-2896-1998 seperti kadmium (Cd), merkuri (Hg), timah (Sn) dan timbal (Pb). Pengujian kandungan logam berat menggunakan instrumen *Absorption Atomic Spectrofotometry*.

Hasil cemaran logam MCC yang diuji menggunakan instrumen AAS, semuanya dibawah batas persyaratan menurut *USP 37-NF 32*. Kadmium (Cd), merkuri (Hg), timah (Sn) dan timbal (Pb) merupakan logam berat yang tidak baik bagi tubuh manusia bila dikonsumsi, kadar timbal yang terkandung didalam MCC dapat berasal dari bahan bakunya yaitu tanaman rami yang dipengaruhi dari lingkungan tempat tanaman rami tumbuh, baik berasal dari kandungan tanah maupun polusi udara.

## 5. Simpulan

Selulosa mikrokristal hasil isolasi menunjukkan hasil karakterisasi fisikokimia terkait laju alir, kompresibilitas, faktor hausner dan sudut diam lebih kecil dari selulosa mikrokristal komersial (Avicel® PH 102). Selulosa mikrokristal hasil isolasi tanaman rami memenuhi spesifikasi pharmaceutical grade.

## Daftar Pustaka

1. Rowe RC, Sheskey PJ, dan Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipient, 6th Edition. USA: American Pharmacist Association; 2009.
2. Siregar, C.J.P. dan Wikarsa, S. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-Dasar Praktis. Jakarta: EGC; 2010.
3. Department of Health and Human Services US. The United States Pharmacopoeia, Thirtieth Revision-The National Formulary, Twenty-Fifth Edition. Rockville, Maryland: United States Pharmacopoeial Convention, Inc; 2008.
4. Jolandraw, T. Karakterisasi Selulosa

- Mikrokristal dari Tanaman Rami (*Boehmeria nivea* L. Gaud.) sebagai Eksipien Sediaan Farmasi (skripsi). Bandung: Universitas Padjadjaran; 2013.
5. Karim, R. Pengaruh Variasi konsentrasi Natrium Hidroksida terhadap pembuatan Selulosa mikrokristal dari tanaman rami (*Boehmeria nivea*, L. Gaud.) Sebagai Eksipien Sediaan Farmasi (skripsi). Bandung: Universitas Padjadjaran; 2014.
  6. Apriyanti, Linda. Pengaruh Proses Pengeringan Terhadap Kualitas Selulosa Mikrokristal dari Rami (*Boehmeria nivea* L. Gaud.) sebagai eksipien farmasi dengan kualitas pharmaceutical grade (skripsi). Bandung : Universitas Padjadjaran; 2017.
  7. Hamisan, A. F., Abd-Aziz dan Kamaruddin: Delignification of oil palm empty fruit bunch using chemical and microbial pretreatment methods, *International Journal of Agricultural Research*, 2009; 4 (8): 250–256.
  8. Azubuike C.P. dan Okhamafe A.O. Physicochemical, spectroscopic, and thermal properties of microcrystalline cellulose derived from corn cobs. *Int Journal Recycling of Org Waste Agric*. 2012; 1(9): 1 – 7.
  9. Ben, E.S. *Teknologi Tablet*. Padang. Andalas University Press; 2008.
  10. Thoorens, Gregory., Fabrice Krier, Bruno Leclercq, Brian Carlin, Brigitte Evrard. Understanding the impact of microcrystalline cellulose physicochemical properties on tableability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 490 (1-2), 47–54.
  11. Sagitaria, A. S. Preparasi dan Karakterisasi Selulosa Mikrokristal dari Nata De Soya sebagai Eksipien Tablet dengan Metode Kempa Langsung (skripsi). Bandung: Universitas Padjadjaran; 2011.
  12. Behin, J., Mikaniki, F., dan Fadaei, Z. Dissolving Pulp (alpha-cellulose) from Corn Stalk by Kraft Process, *Iranian Journal of Chemical Engineering*. 2008; 5 (3): 14-28.