

PENGARUH KOMBINASI ASPARTAM – SORBITOL SEBAGAI BAHAN PEMANIS TERHADAP SIFAT FISIK TABLET HISAP EKSTRAK DAUN SIRIH (*Piper betle*L.) SECARA GRANULASI BASAH

Inding Gusmayadi, Nella Azwar^{*)}

^{*)}Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945, Jakarta Utara.

ABSTRAK

Daun Sirih (*Piper betle* L.) telah dipergunakan secara luas dalam pengobatan tradisional sebagai antiseptik dan anti radang karena mengandung beberapa senyawa yang berkhasiat yaitu saponin, polifenol, flavonoid dan minyak atsiri. Bentuk sediaan yang ada saat ini belum mampu menutupi rasa yang tidak enak dari daun sirih, sehingga perlu diformulasikan sediaan yang dapat menutup rasa tidak enak dari daun sirih dengan memformulasikannya menjadi sediaan tablet hisap. Penelitian dilakukan dengan membuat lima formula dengan konsentrasi bahan pemanis Aspartam dan Sorbitol yang berbeda, yaitu formula I (aspartam-sorbitol=1:3), formula II (aspartam-sorbitol=2:2), formula III (aspartam-sorbitol=3:1), formula IV (aspartam 100%) dan formula V (sorbitol 100%). Granul yang diperoleh di uji sifat alir, sudut diam, distribusi granul dan indeks pengetapan. Tablet hisap yang diperoleh dievaluasi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, waktu melarut dan tanggapan rasa, kemudian dibandingkan dengan persyaratan dalam buku standar dan tanggapan rasa dianalisis secara deskriptif. Hasil menunjukkan bahwa tablet hisap dengan bahan pemanis sorbitol memiliki tingkat kekerasan yang tinggi, kerapuhan rendah dengan waktu melarut yang lama. Sedangkan aspartam memiliki tingkat kekerasan yang rendah, kerapuhan tinggi dan waktu melarut yang cepat. Uji tanggapan rasa menunjukkan bahwa tablet hisap dari kelima formula dapat diterima oleh responden, dan yang paling disukai adalah formula III dengan konsentrasi aspartam-sorbitol (3:1).

Kata kunci: *Ekstrak Daun Sirih(Piper betle L.), Aspartam, Sorbitol, Granulasi Basah, Tablet Hisap*

ABSTRACT

Betel leaves (*Piper betle* L.) have been widely used in traditional medicine as an antiseptic and antiinflammatory because it contains several compounds that are potent saponins, polyphenols, flavonoids and essential oil. Dosage forms that exist today have not been able to cover the bad taste of the betel leaves, so it is necessary to close the formulated dosage bad taste of the betel leaves formulate into dosage lozenges. The study was conducted by making five formulas with different concentrations of sweeteners Aspartame and Sorbitol, i.e. formula I (aspartame-sorbitol = 1:3), the formula II (aspartame-sorbitol = 2:2), the formula III (aspartame-sorbitol = 3:1), the formula IV (aspartame 100%) and the formula V (sorbitol 100%). The granules were evaluated for flowing time, silent corner, tapping index and granule distribution. The lozenges tablets were tested weight uniformity, size uniformity, hardness, friability, disintegration time and tested responses, then compared with the requirements in the standard books and taste responses were analyzed descriptively. The results showed that the lozenges with sorbitol sweetener has a high degree of hardness, low friability and long time soluble. While aspartame have a low level of hardness, high friability and fast soluble. Test showed that the taste responses of five of formulas acceptable by the respondents, and most preferred is a concentration of formula III with aspartame - sorbitol (3:1).

Keywords : *Bete Leaves Extract(Piper betle L.), Aspartame, Sorbitol, Wet Granulation, Lozenges tablet.*

PENDAHULUAN

Sirih (*Piper betle L.*) merupakan tanaman yang berkhasiat sebagai bahan obat. Kandungan kimia yang terdapat dalam daun sirih yaitu saponin, flavonoid, polifenol dan minyak atsiri berguna sebagai anti radang, antiseptik dan bersifat bakterisida yang sangat kuat. Penggunaan sirih untuk mengobati berbagai macam jenis penyakit telah dilakukan beberapa puluh tahun yang lalu secara tradisional (Ningsih, 2009).

Masalah yang sering kali dikeluhkan oleh masyarakat yang berkaitan dengan kesehatan mulut adalah bau mulut. Penyebab utama bau mulut adalah plak gigi yang diproduksi oleh bakteri *Streptococcus* mutan dari sisa-sisa makanan yang tertinggal di sela-sela gigi. Daun sirih secara tradisional digunakan sebagai antiseptik mulut, karena mengandung sebagian besar minyak atsiri (Arum, 2011).

Pada umumnya penggunaan obat tradisional saat ini masih dalam bentuk sediaan yang kurang praktis yaitu dengan cara direbus atau diseduh. Salah satu pengembangan yang dapat dilakukan adalah dengan memformulasikannya menjadi sediaan tablet hisap. Tablet hisap adalah sediaan padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat, umumnya dengan bahan dasar beraroma dan manis, yang dapat membuat tablet melarut atau hancur perlahan-lahan dalam mulut (Anonim, 1995).

Untuk memperoleh tablet hisap ekstrak daun sirih yang memiliki kualitas baik maka dibutuhkan bahan penolong (eksipten) yang sesuai. Eksipten yang digunakan adalah bahan pemanis karena rasa merupakan parameter penting dalam tablet hisap dan dapat menutupi rasa yang tidak enak dari ekstrak daun sirih, dipilih sorbitol karena sorbitol merupakan pemanis rendah kalori. Selain itu, sorbitol memiliki kompresibilitas yang cukup baik. Namun, sorbitol memiliki sifat higroskopis sehingga membutuhkan waktu yang lama dalam pengeringan.

Tingkat kemanisan sorbitol hanya 50-60% dari sukrosa, oleh karena itu dikombinasikan dengan aspartam. Aspartam memiliki tingkat kemanisan 180-200 kali sukrosa sehingga hanya dengan penambahan sedikit saja dapat menghasilkan rasa yang mirip dengan gula namun rendah kalori.

Formula yang diharapkan adalah formula yang dapat menutup rasa tidak enak dari daun sirih dan dapat diterima oleh konsumen.

METODE PENELITIAN

Alat

Neraca analitik, timbangan kasar manual (Zento), kertas saring, kompor listrik, cawan penguap, krustang, kruisibel, botol timbang, rotari evaporator, ayakan bertingkat (Pharmaceutical equipment, Bandung), mesin pengetap, corong aluminium, mesin tablet *single punch* (Shanghai Franhe Pharmaceutical Machinery Factory, China), jangka sorong, *hardness tester*, *friability tester* (Omron H3CR), *disintegration tester* (Omron H5CR), *stopwatch* (Nokia), blender (Philips), beaker gelas (Pyrex), lumpang, mortir serta alat-alat dari bahan plastik dan gelas.

Bahan

Daun sirih hijau dan etanol 70% v/v , gelatin, amilum manihot, talkum, Mg stearat, aspartam, sorbitol, laktosa dan aquadest, asam asetat, aquades, amonium, asam klorida 2N, asam klorida pekat, asam Sulfat pekat, asam Sulfat 10%, Asetat anhidrat, ferri klorida, kalium hidroksida 5%, Fehling A dan Fehling B, amonium 25 %, Logam Mg, pereaksi Mayer, pereaksi Dragendorf, Bouchardad, kloroform, amil alkohol, metanol.

Pengambilan Bahan

Bahan tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak kental daun sirih hijau (*Piper betle L.*) yang diperoleh dari Balai Penelitian Tanaman Obat Tradisional dan Aromatik (Balitro) Bogor dan terlampir *Certificate Of Analysis* (COA).

Rancangan Formula

Pada penelitian ini dibuat 5 formula dengan perbedaan konsentrasi bahan pemanis aspartam-sorbitol yaitu: 1:3, 2:2, 3:1, aspartam 100%, sorbitol 100%, dengan konsentrasi ekstrak yang sama pada tiap formulanya.

Uji Mutu Fisik Granul

Pengujian mutu fisik granul yang dilakukan adalah uji waktu alir, sudut diam, pengetapan, distribusi ukuran granul.

Pembuatan Tablet

Formulasi tablet hisap ekstrak daun sirih dibuat dengan variasi kadar pemanis aspartam-sorbitol sebagai mana tercantum pada Tabel 1. Granul yang telah diuji sifat fisiknya kemudian dikempa dengan mesin pencetak tablet *single punch* dengan bobot tiap tablet 1500 mg.

Uji Mutu Fisik Tablet

Pengujian sifat fisik tablet meliputi keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan, waktu melarut dan evaluasi tanggapan rasa.

Analisa Data

Data hasil penelitian dihitung dengan pendekatan teoritis, yaitu data parameter yang diperoleh dibandingkan dengan persyaratan yang terdapat pada Farmakope Indonesia dan buku standar lain.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Ekstrak

Ekstrak telah di uji dan di identifikasi oleh Balai Penelitian Tanaman Obat Tradisional dan Aromatik (BALITTRO), Bogor dan telah disertai *certificate of analysis*.

Evaluasi Granul

Sebelum dilakukan pencetakan tablet perlu dilakukan pemeriksaan sifat fisik granul yang siap akan dikempa. Tujuan dilakukan evaluasi granul adalah untuk mengetahui kualitas granul. Evaluasi granul meliputi sifat alir, sudut diam, ukuran rata-rata dan indeks pengetapan granul.

Pemeriksaan waktu alir granul dilakukan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan granul untuk mengalir melalui corong. Semakin cepat waktu alir granul menandakan semakin baiknya sifat alir granul tersebut yang akan berpengaruh pada keseragaman bobot dan ukuran tablet. Granul yang baik memiliki kriteria waktu alir kurang dari 10 detik/100 gram granul (Siregar, 2010). Hasil penelitian menunjukkan bahwa waktu alir yang di dapat melebihi 10 detik di tiap formula, dimana formula I, II dan V waktu alirnya lebih lama daripada formula III dan IV. Hal ini kemungkinan disebabkan sifat sorbitol yang higroskopis sehingga menyebabkan granul menjadi lembab yang dapat mempengaruhi sifat alirnya, karena sifat alir granul dipengaruhi oleh bentuk, kerapatan, ukuran dan kelembapan granul. Jumlah *finer* yang cukup banyak juga meningkatkan kerapatan sehingga granul menjadi lebih lambat mengalir dari corong. Untuk mengatasi hal ini digunakan bahan pelicin karena bahan pelicin dapat mengurangi daya kohesi granul.

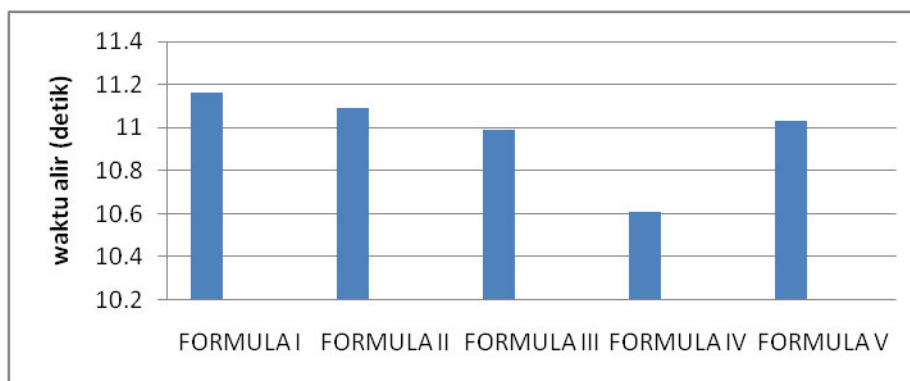
Hasil pemeriksaan sudut diam granul pada kelima formula mempunyai sudut diam yang baik dan memenuhi persyaratan yaitu $\leq 45^{\circ}$. Granul akan mengalir dengan baik apabila mempunyai sudut diam antara 25° sampai 45° (Siregar, 2010). Besar kecilnya nilai sudut diam yang dihasilkan dipengaruhi oleh banyaknya granul, ukuran dan kelembaban granul, diameter corong, cara penuangan, dan pengaruh getaran. Semakin kecil sudut diam, maka sifat aliran granul semakin baik. Pemeriksaan sudut diam granul memperlihatkan bahwa granul formula V mempunyai sudut diam $28,35^{\circ}$ disusul kemudian oleh formula IV, I, II dan III.

Tabel 1. Formula tablet hisap ekstrak daun sirih dengan berbagai konsentrasi aspartam-sorbitol

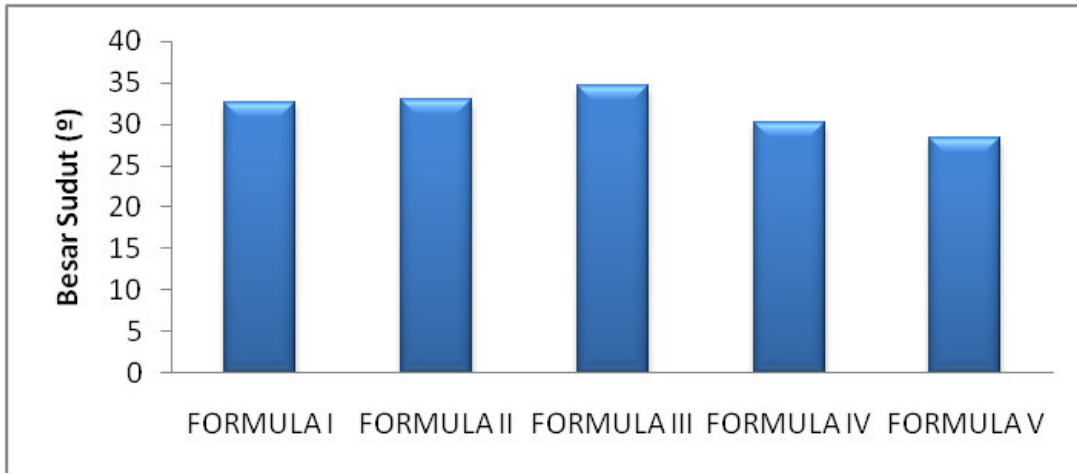
Bahan (mg)	FI	FII	FIII	FIV	FV
Ekstrak kental daun sirih	215,83	215,83	215,83	215,83	215,83
Gelatin	105	105	105	105	105
Amilum manihot	450	450	450	450	450
Laktosa	474,17	474,17	474,17	474,17	474,17
Talc	67,5	67,5	67,5	67,5	67,5
Mg-stearat	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Aspartam	45	90	135	180	-
Sorbitol	135	90	45	-	180

Tabel II. Hasil Uji Sifat Fisik Granul dan Tablet Hisap Ekstrak Daun Sirih

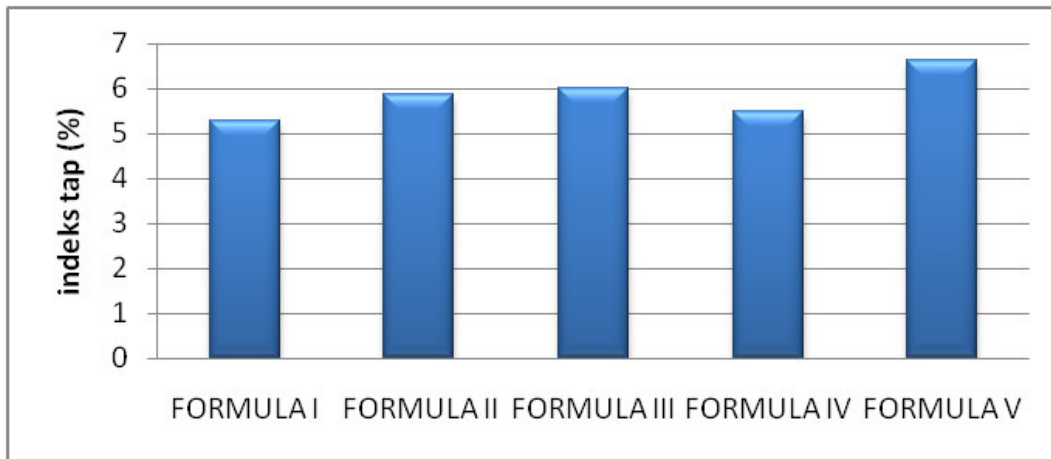
Sifat Fisik	FI	FII	FIII	FIV	FV
Waktu alir (detik)	11,16	11,09	10,99	10,61	11,03
Sudut diam ($^{\circ}$)	32,54	32,94	34,64	30,10	28,35
Indeks tap (%)	5,27	5,86	6,01	5,5	6,61
Keseragaman bobot (mg)	1,5537	1,5359	1,5311	1,5085	1,5338
Kekerasan (Kg)	11,17	10,95	11,4	10,75	11,93
Kerapuhan (%)	0,73	0,78	0,90	0,88	0,81
Waktu melarut (menit)	7,17	6,75	7,06	6,51	7,72



Gambar 1. Grafik Hubungan Formula dengan Waktu Alir Granul



Gambar 2. Grafik Hubungan Formula dengan Sudut Diam Granul



Gambar 3. Grafik Hubungan Formula dengan Indeks Pengetapan Granul

Tujuan dari pengujian indeks kompresibilitas untuk mengetahui sifat alir dan kerapatan dari granul serta penurunan setiap volume akibat hentakan. Indeks kompresibilitas granul yang dikatakan memiliki sifat alir yang baik tidak lebih dari 20%. Hasil pemeriksaan indeks pengetapan menunjukkan formula I, II dan IV memiliki indeks pengetapan yang lebih kecil daripada formula III dan V, dimana indeks pengetapan terbesar dihasilkan oleh formula V (6,61%) dan yang terkecil dihasilkan oleh formula I (5,27%).

Indeks pengetapan yang tinggi dimiliki oleh formula yang mengandung konsentrasi sorbitol yang tinggi. Hal ini terjadi akibat jumlah *fines* dalam granul yang digunakan lebih banyak sehingga terjadi peningkatan kerapatan yang menyebabkan penurunan volume granul yang tinggi. Hasil pengujian untuk semua formula menunjukkan indeks pengetapan granul yang diuji memenuhi persyaratan yakni kurang dari 20%.

Evaluasi distribusi ukuran granul dilakukan untuk mengetahui penyebaran ukuran granul. Uji ini dilakukan dengan menggunakan ayakan bertingkat dan mesin vibrator selama 25 menit, dengan frekuensi sebesar 30 Hz. Hasil uji menunjukkan ayakan terbanyak terdapat pada ayakan 10, 14 dan 16 dengan ukuran granul yang berbeda.

Hal ini kemungkinan disebabkan karena perbedaan proses pengadukan di setiap formulanya.

Evaluasi Tablet

Evaluasi tablet dilakukan untuk mengetahui apakah tablet yang dibuat memenuhi persyaratan, yang menunjukkan bahwa tablet tersebut mempunyai mutu yang baik. Pengujian terhadap kualitas tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan tanggapan rasa. Berikut ini merupakan data dari hasil evaluasi tablet yang telah dilakukan:

Berdasarkan hasil pengujian, tablet hisap ekstrak daun sirih memiliki keseragaman bobot yang memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia yakni tidak lebih dari dua tablet yang penyimpangannya lebih dari 5% dan tidak satu tablet pun yang penyimpangannya lebih dari 10% (Anonim 1995). Keseragaman bobot ditentukan oleh granul yang baik terlebih untuk mendapatkan kekerasan dan bobot tablet yang besar, ukuran granul harus lebih besar dan *fines* yang lebih sedikit.

Uji keseragaman ukuran tablet ini dimaksudkan untuk mendapatkan tablet yang sama tebalnya. Evaluasi pada ukuran tablet hisap ekstrak kental daun sirih hijau berupa pengukuran diameter dan ketebalan tablet dengan jangka sorong.

Diameter tablet hisap sebesar 5/8 sampai 3/4 inci dan di kempa dalam rentang bobot 1,5-4,0 kg (Siregar, 2010). Salah satu tujuan dari evaluasi ini untuk penyesuaian karakteristik dari tablet, berupa penyesuaian antara tebal dan diameter sehingga memberikan daya tarik tablet dan juga berpengaruh pada kerapuhan dan kekerasan tablet. Dari hasil data yang diperoleh diameter masih memenuhi syarat tablet hisap.

Uji kerapuhan dapat juga dijadikan sebagai indikator bahwa tablet memiliki kekuatan mekanik yang cukup baik. Pengujian meliputi abrasi permukaan dan bantingan didesain untuk menyebabkan terjadinya *capping*, penyerpihan yang disebabkan oleh gesekan, gonjangan. Tablet yang baik memiliki kerapuhan tidak lebih dari 1%. Evaluasi ini menggunakan alat *friability tester*, nilai yang baik akan menjamin ketahanan tablet terhadap manufaktur, penanganan transport dan pengemasan sehingga bobot tablet selalu konstan. Dari hasil data menunjukkan tablet yang menggunakan bahan pemanis aspartam-sorbitol memiliki kerapuhan yang cukup baik. Namun, tingkat kerapuhan penggunaan bahan pemanis aspartam sedikit lebih tinggi.

Evaluasi kekerasan tablet menggunakan *hardness tester*. Kekerasan tablet hisap yang baik 10-14 kg (Siregar, 2010). Kekerasan, kerapuhan tablet dipengaruhi oleh konsentrasi pengikat dan bentuk granul, ukuran granul dan jumlah *fines*. Dari hasil data menunjukkan tablet dengan bahan pemanis sorbitol memiliki tingkat kekerasan yang tinggi yaitu pada formula I, III dan V, dimana formula V dengan penggunaan sorbitol 100% memiliki tingkat kekerasan paling tinggi.

Hal ini terjadi mungkin karena sifat sorbitol yang dapat berfungsi sebagai bahan pengikat sehingga meningkatkan kekerasan tablet. Hasil data menunjukkan kelima formula memiliki tingkat kekerasan yang memenuhi persyaratan kekerasan tablet.

TABEL III. Hasil Evaluasi tanggapan rasa dan penerimaan tablet hisap ekstrak daun sirih

Formula	Tanggapan Responden Terhadap Rasa Tablet Hisap Ekstrak Daun Sirih				
	Sangat Manis	Manis	Cukup Manis	Kurang Manis	Tidak Manis
Formula I	-	15	5	-	-
Formula II	-	7	13	-	-
Formula III	2	18	-	-	-
Formula IV	9	11	-	-	-
Formula V	-	-	-	15	5

Hasil Evaluasi Waktu Melarut

Waktu melarut merupakan salah satu parameter penting dalam menentukan kualitas tablet hisap. Tablet hisap yang baik memiliki waktu hancur 5-10 menit (Siregar, 2010). Hasil penelitian menunjukkan semua formula waktu larutnya lebih dari 5 menit. Semakin banyak konsentrasi sorbitol menghasilkan tablet yang semakin keras. Semakin keras tablet, ikatan antar partikel penyusun semakin kuat dan pori-pori tablet menjadi kecil sehingga menghambat laju penetrasi air ke dalam tablet. Akibatnya, waktu larut tablet menjadi lebih lama. Sebaliknya, semakin tinggi konsentrasi aspartam tablet menjadi lebih rapuh.

Hasil Evaluasi Tanggapan Rasa

Hasil evaluasi tanggapan rasa dan penerimaan tablet hisap dapat dilihat pada tabel III. Tanggapan rasa dalam penelitian ini sangat penting dalam menentukan keberhasilan formula karena dapat digunakan sebagai parameter apakah tablet hisap yang dihasilkan dapat diterima oleh konsumen. Data tanggapan rasa memperlihatkan adanya perbedaan responden tentang rasa tablet hisap yang diuji. Tablet hisap dalam formula ini menggunakan aspartam-sorbitol sebagai pemanis. Dalam formula dosis aspartam dikatakan tidak berbahaya, dosis aspartam menurut ADI 50mg/kg sehari.

Tingkat kemanisan tidak sama karena setiap responden mempunyai tingkat perbedaan dalam penilaiannya. Data penerimaan rasa tersebut memperlihatkan bahwa formula dengan penggunaan aspartam yang tinggi lebih disukai. Hal ini karena tingkat kemanisan aspartam 180-200 kali sukrosa. Formula yang paling disukai adalah formula III dengan konsentrasi aspartam-sorbitol (3:1).

Kesimpulan

Dalam penelitian ini menunjukkan bahwa tablet hisap yang menggunakan bahan pemanis sorbitol memiliki tingkat kekerasan yang tinggi, kerapuhan semakin rendah dengan waktu larut yang semakin lama. Sedangkan tablet hisap yang menggunakan bahan pemanis aspartam menyebabkan tablet hisap memiliki kekerasanyang semakin rendah, kerapuhan tinggi dan waktu larut yang lebih cepat.

Formula III merupakan formula yang paling disukai dengan perbandingan aspartam-sorbitol (3:1).

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M. 1997. *Ilmu meracik obat*, Gadjah Mada University Press, Jogjakarta, halaman : 33, 168-171.
- Anonim. 1974. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Anonim. 2000. *Parameter Standart Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan Departemen Kesehatan.
- Anonim. 2004. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak Direktorat jendral Pengawasan Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia*, hal 13-22.
- Ansel, Howard C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi IV*, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Asmanizar, Iis Arsyah, 255-271, 607-608. Jakarta: UI Press.
- Arum, T.T.D., 2011. *Formulasi Sediaan Obat Kumur dengan Ekstrak Daun Sirih (Piper Betle Linn)*. Skripsi. Jakarta: Fakultas Farmasi Universitas Pancasila.
- Banker, G.S. and N.R. Anderson. 1986. *Tablet In The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Ed III, diterjemahkan oleh siti Suyatmi. Jakarta: UI Press.
- Gunsel, W.L. and J.L. Kanig. 2008. *Tablet* in L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig, (Ed. 5), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2nd Edition, 321; 327-329. Philadelphia: Lea and Febinger.
- Lachman, L., H.A. Lieberman dan J.L. Kanig. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Iis Arsyah, Ed. III. Jakarta: UI Press.
- Lachman, L., H.A. dan J.L. Kanig. 2007. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Iis Arsyah, Ed. III. Jakarta: UI Press.
- Moeljanti, Rini Damayanti dan Mulyono. 2003. *Khasiat dan manfaat daun sirih : Obat mujarab dari masa ke masa*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Ningsih, Tika Ayu. 2009. *Pengaruh Dosis Ekstrak Daun Sirih (Piper Betle Linn) dan Padat Tebar Terhadap Kelulusan Hidup Benir Udang Windu (Panaeus monodon) yang Diinfeksi Penyakit Kunang-kunang (Vibrio Harveyi)*. Dalam BuletinMina Diklat Balai Pendidikan dan Pelatihan Perikanan BPPP Medan. Kategori: Teknologi.
- Purnomo, Gunawan, Sudarsono, Wahyuono, Donatus IA . 2001 . *Tumbuhan Obat 2: Hasil Penelitian, Sifat-Sifat dan Penggunaan*. Yogyakarta: PPOT UGM.
- Rowe, R.C, Sheskey, P.J, dan Owen, S.C. 2009. *Handbook of pharmaceutical excipient* . Pharmaceutical press : Amerika.
- Siregar, Charles J.P. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Sulaiman, Teuku Nanda Saifullah. 2007. *Teknologi Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta: MUCOMM. Hal 2-3
- Syamsuhidayat, S.S. dan Hutapea, J.R., 1991. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*, edisi kedua, Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Voigt. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Penerjemah Soendani N, Edisi V 164-169. Yogyakarta: UGM Press.
- Wade, Ainley and Paul J. Weller . 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Second Edition*. London: The Pharmaceutical Press.