

## Perbandingan Penggunaan PGA, Na-Alginat, dan Amilum Manihot dalam Formulasi Granul Enzim Papain

Inding Gusmayadi<sup>1</sup>, Fahjar Prisiska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>STIKES Muhammadiyah, Ciamis, Indonesia

<sup>2</sup>Fahjar Prisiska, FFS UHAMKA Jakarta, Indonesia

Korespondensi: Inding Gusmayadi

Email: [inding@stikesmucis.ac.id](mailto:inding@stikesmucis.ac.id)

Alamat: Jl. Ahmad Dahlan Ciamis, Jawa Barat, 46211

HP 08129972982



Pharmacy Genius Journal is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Enzim papain dikenal memiliki manfaat dalam membantu proses pencernaan serta meningkatkan daya tahan tubuh. Untuk memudahkan pemanfaatannya, enzim papain diformulasikan dalam bentuk granul. Dalam pembuatan granul, pemilihan bahan pengikat menjadi unsur utama karena berperan penting dalam menyatukan partikel sehingga menghasilkan sediaan granul yang berkualitas baik.

**Tujuan:** Penelitian bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan pati *Xanthosoma undipes* K.Koch Penelitian ini bertujuan untuk melihat variasi konsentrasi PGA 1%, 3%, 5%, Na-Alginat 1%, 2%, 3% dan Amilum Manihot 5%, 7,5%, 10% sebagai bahan pengikat.

**Metode:** Granul dibuat dalam 9 formula dengan perbedaan setiap formula adalah pada bahan pengikatnya. Kemudian dilakukan evaluasi yang meliputi distribusi ukuran partikel dan kerapuhan granul.

**Hasil:** Dari evaluasi distribusi ukuran partikel pada granul enzim papain diperoleh ukuran partikel 564,50 nm – 667,00 nm, kerapuhan granul < 20%. Selanjutnya data hasil evaluasi dianalisa dengan Anova dua arah dengan taraf kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ), hasilnya menunjukkan nilai Sig 0,000 < 0,05 kemudian dilanjutkan dengan Uji Tukey HSD yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna dari 9 formula.

**Kesimpulan:** Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa PGA, Na-Alginat dan Amilum Manihot sebagai pengikat pada granul enzim papain dengan granulasi basah dari F1 sampai F9 memenuhi persyaratan secara farmasetik.

**Kata Kunci:** Enzim Papain, Granul, PGA, Na-Alginat dan Amilum Manihot

## Pendahuluan

Indonesia mempunyai banyak sekali tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai obat, baik dalam penggunaan senyawa dalam tanaman tersebut ataupun dalam penggunaan enzim di dalam tanaman. Enzim merupakan senyawa protein dengan berat molekul sekitar 10.000 sampai dengan 2.000.000 D (1 dan 10). Enzim yang paling banyak digunakan adalah enzim protease. Enzim protease merupakan enzim yang menghidrolisis ikatan peptida yang membentuk molekul protein (2). Salah satu enzim protease terdapat pada tumbuhan pepaya (*Carica papaya* L.) yaitu enzim papain yang terkandung didalam getah buah mentah, batang, dan daun. Salah satu pemanfaatan enzim papain dalam bidang farmasi yaitu digunakan untuk merangsang fungsi kekebalan tubuh, melawan pembentukan radikal bebas, dan melawan peradangan dalam pembuatan granul enzim papain.

Granul merupakan produk antara dalam pembuatan tablet. Secara umum ada 2 metode pembuatan granul yaitu granulasi basah dan granulasi kering. Granulasi basah merupakan metode paling tua dan konvensional namun memiliki keuntungan yaitu meningkatkan karakteristik dan sifat-sifat fisik granul karena dilakukan pembasahan dengan cairan (3). Granulasi kering dilakukan pada campuran seluruh ingridien dalam suatu formulasi tablet tanpa menggunakan cairan penggranulasi. Proses pembuatan granul memerlukan beberapa eksipien untuk memenuhi persyaratan dalam formulasi antara lain bahan pengisi, pengikat (3).

Bahan pengikat (binder) bertujuan untuk menambah kohesifitas pada serbuk sehingga membentuk ikatan antar partikel supaya terbentuk granul yang baik di bawah pengempaan membentuk suatu masa kohesif atau kompak (3). Bahan pengikat yang digunakan dalam penelitian ini adalah PGA sebagai pengikat dapat menghasilkan granul yang keras tanpa mengalami peningkatan kekerasan seiring bertambahnya waktu dengan konsentrasi 1%, 3%, 5%, Na alginat memiliki daya ikat yang kuat, bisa juga digunakan sebagai desintegran yang baik dengan konsentrasi 1%, 2%, 3%, amilum manihot dengan konsentrasi 5%, 7,5%, 10%.

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui formulasi granul terbaik dengan konsentrasi pengikat PGA, Na alginat, Amilum manihot. Kemudian dilakukan pengujian granul dan aktivitas enzim (11). Optimasi dilakukan untuk mengetahui konsentrasi pengikat yang dapat menghasilkan sifat fisik granul yang baik dan dapat mempertahankan aktivitas enzim papain setelah dibuat dalam sediaan granul dari enzim papain (12).

Permasalahan penelitian ini dibatasi pada penggunaan Pulvis Gummi Arabicum (PGA) dengan konsentrasi 1%, 3% dan 5%, Na alginat dengan konsentrasi 1%, 2%, 3%, amilum manihot dengan konsentrasi 5%, 7,5%, 10% sebagai bahan pengikat granul enzim papain yang diharapkan mampu memenuhi persyaratan secara farmasetika (sudut diam, waktu alir, distribusi ukuran partikel, kompresibilitas dan kerapuhan granul).

### **Tujuan**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui variasi konsentrasi PGA 1%, 3%, 5%, Na-Alginat 1%, 2%, 3% dan Amilum Manihot 5%, 7,5%, 10% sebagai bahan pengikat pada formulasi granul enzim papain.

### **Metode**

#### **1. Alat**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu alat-alat gelas, timbangan analitik (Ohaus), *hot plate*, oven (Mettler), pengayak no.12 dan no.18, *tapped density tester* (Tamaru), *granul flow tester* (Tamaru), lumpang dan alu, pengayak bertingkat, *shieve shaker* (SC-D).

#### **2. Bahan**

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Enzim Papain (Merck KGaA) yang didapatkan dari Jerman, Laktosa grade pharmaceutical (PT Dwilab), Pulvis Gummi Arabicum (PGA) (PT Dwilab), Na alginat (PT Subur Kimia Jaya), Amilum manihot grade pharmaceutical (PT Dwilab), dan Aquades.

### **Cara Penelitian**

#### **Pembuatan granul papain**

Granul papain yang dibuat mengikuti formula sebagaimana tertera pada Tabel 1. Per formula dirancang dengan bobot 750 mg, setiap formula dibuat sebanyak 3 batch dan setiap batch dibuat untuk 105 sediaan.

**Tabel 1.** Formula Granul Papain (%)

Nama Bahan	Formula Uji (%)									Ket.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Enzim papain	66,6	66,66	66,6	66,6	66,6	66,6	66,6	66,6	66,6	Zat aktif
PGA	1	3	5	-	-	-	-	-	-	Pengikat
Na alginat	-	-	-	1	2	3	-	-	-	Pengikat
Amilum manihot	-	-	-	-	-	-	5	7,5	10	Pengikat
Lactosa ad	100	100	100	100	100	100	100	100	100	Pengisi

Keterangan:

Bobot per formula berat 750 mg

Setiap formula terdiri dari 3 batch

Tiap-tiap batch terdiri dari 105 sediaan

#### Tahapan pembuatan granul enzim papain yaitu:

- 1) Bahan-bahan disiapkan, lalu ditimbang dari tiap formula disiapkan antara bahan zat aktif, dan pengisi dihomogenkan (massa 1)
- 2) Larutkan pengikat dengan aquadest panas sedikit demi sedikit sampai terbentuk mucilago (massa 2)
- 3) Kemudian ditambahkan larutan pengikat tersebut kedalam massa 1 sedikit demi sedikit pada masing-masing formula sehingga terbentuk massa yang dapat dikepal dan mudah dipatahkan (*banana breaking*). Massa tersebut selanjutnya diayak dengan pengayakan no.12 dan dikeringkan pada suhu 50°C.

Granul yang sudah kering diayak dengan pengayakan nomor 18. Selanjutnya dilakukan evaluasi granul meliputi uji organoleptis, sifat alir, sudut diam, susut pengeringan, kompresibilitas, distribusi ukuran partikel, dan kerapuhan granul.

#### Evaluasi Sediaan Granul Enzim Papain

##### a. Uji Susut Pengeringan

Dipanaskan botol timbang di dalam oven pada suhu 105°C selama 30 menit dinginkan dalam desikator. Ditimbang  $\pm 2,0$  g granul dimasukkan kedalam botol timbang yang sebelumnya telah dipanaskan dan telah ditara, lalu botol timbang yang telah berisi sampel dimasukkan kedalam oven pada suhu 105°C selama 30 menit dengan membuka tutup botol selama di dalam oven agar uap air nya keluar. Pada waktu oven dibuka, botol segera di tutup dan dinginkan dalam desikator dan kemudian ditimbang botol hingga bobot tetap. Bobot tetap dinyatakan jika pengeringannya dilanjutkan hingga dua kali penimbangan tidak berbeda lebih dari 0,50 mg (4).

**b. Uji Waktu Alir**

Alat granul flow tester disiapkan. Ditimbang granul 100g dan dimasukkan granul ke dalam corong aluminium yang tertutup bagian bawahnya, kemudian dibuka tutupnya secara perlahan sampai massa granul keluar dari corong dan membentuk timbunan diatas kertas millimeter blok, kemudian dicatat waktu alir massa granul tersebut dengan stopwatch (5).

**c. Uji Sudut Diam**

Alat granul flow tester disiapkan. Granul ditimbang sebanyak 100g dan dimasukkan granul ke dalam corong aluminium yang tertutup bagian bawahnya, kemudian dibuka tutupnya secara perlahan sampai massa granul keluar dari corong dan membentuk timbunan di atas kertas millimeter blok. Setelah granul membentuk kerucut stabil, lalu tandai di millimeter blok-nya. Sudut diam diperoleh dengan mengukur tinggi dan diameter tumpukan massa yang terbentuk (6).

**d. Uji Kompresibilitas**

Disiapkan alat Tapped Density Tester. Dimasukkan sejumlah granul kedalam gelas ukur 100 ml, dan catat volumenya. Kemudian dilakukan pengetapan sebanyak 500 kali ketukan. Volume uji sebelum dan sesudah dimampatkan dicatat. Dihitung kerapatan bulk dan persen (%) kompresibilitasnya berdasarkan rumus (7).

**e. Uji Distribusi Ukuran Partikel Granul**

Disiapkan ayakan yang digunakan pada uji distribusi partikel adalah ayakan nomor mesh 18, 20, 30, 40, 45 dan pan. Kemudian ayakan ditimbang dan dicatat hasilnya. Penyusunan ayakan dimulai dari bawah yaitu mesh dengan nomor ayakan paling besar dilanjutkan ke nomor ayakan paling kecil di atas. Sebanyak 100 g granul ditimbang dan dimasukan kedalam ayakan yang paling atas. Ayakan ditutup lalu mesin dinyalakan dengan frekuensi 30 Hz selama 25 menit. Setelah selesai ayakan ditimbang kembali dan dicatat granul yang tertinggal (7).

**f. Uji Kerapuhan Granul**

Disiapkan ayakan yang akan digunakan nomor 18, 20, 30, 40, 45, dan penampung (pan). Penyusunan ayakan diurut dari bawah yaitu dengan nomor ayakan paling besar dilanjutkan ke atas dengan nomor ayakan paling kecil. Sebanyak 100 g granul ditimbang dan dimasukan ke dalam ayakan yang paling atas. Ayakan ditutup lalu mesin dinyalakan dengan frekuensi 30 Hz selama 60 menit. Setelah selesai ayakan ditimbang kembali dan dicatat granul yang tertinggal

(Hadisoewignyo, 2016). Untuk mengetahui penyebaran persentase granul tertinggal pada fines  $\leq$  dari 20% (5).

### **Hasil dan Pembahasan**

Kegiatan tahapan awal dimulai dengan orientasi untuk mendapatkan hasil perlakuan yang benar dan baik sehingga hasilnya dapat digunakan untuk perlakuan pada semua formula. Jumlah aquades sebagai pelarut pada setiap formula dalam pembuatan granul adalah sejumlah sedemikian rupa sehingga diperoleh masa yang dapat dikepal (*banana breaking*) yang digunakan sebagai pelarut pada pengikat Pulvis Gummi Arabicum (PGA), Na Alginat dan Amilum Manihot. Hasil dari orientasi diperoleh volume aquades yang digunakan berbeda-beda yaitu pada pengikat PGA 1%, 3%, dan 5% berturut-turut 7 mL, 10 mL, 24 mL. hasil orientasi pengikat Na Alginat dengan konsentrasi 1%, 2%, dan 3% yaitu 14 mL, 21,5 mL, dan 26 mL. Selanjutnya hasil orientasi pada pengikat Amilum Manihot 5%, 7,5%, dan 10% berturut-turut yaitu 20,2 mL, 27 mL, dan 30 mL.

Pada pengikat Amilum Manihot, pembuatan mucilago amilum manihot sebelumnya lumpang dipanaskan terlebih dahulu selanjutnya dilakukan pembuatan mucilago amilum manihot dilarutkan dengan aquadest panas sampai terbentuk mucilago di atas *hot plate* jika lumpang tidak panas amilum manihot kembali mengeras sehingga membuat mucilago amilum manihot tidak tercampur terbentuk serbuk putih pada saat menjadi granul. Selanjutnya pada pembuatan mucilago pengikat PGA dan Na Alginat lumpang dipanaskan lalu pengikat dilarutkan dengan aquadest panas sampai terbentuk mucilago.

### **Hasil Evaluasi Granul**

Tujuan evaluasi granul untuk mengetahui sifat karakteristik suatu granul, sehingga dapat diketahui apakah granul sesuai dengan persyaratan secara farmasetika. Pada penelitian kali ini evaluasi granul yang dilakukan yaitu susut pengeringan, waktu alir, sudut diam, kompresibilitas, distribusi ukuran partikel dan kerapuhan granul.

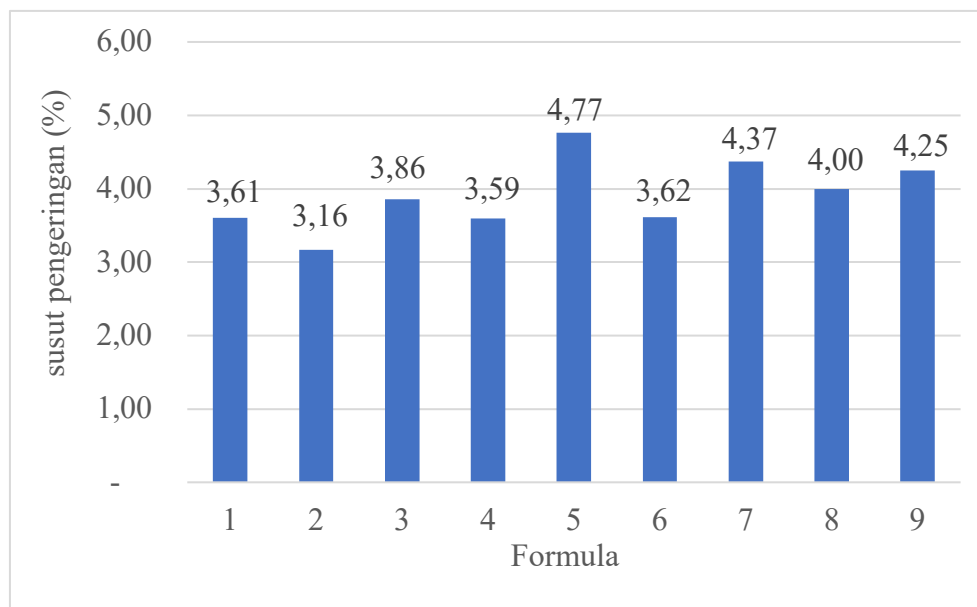
#### **1. Susut pengeringan**

Tujuan pengujian susut pengeringan untuk melihat kadar lembab granul dan mengetahui berat yang hilang pada sampel berupa air maupun komponen lainnya yang dapat menguap. Berdasarkan data penelitian evaluasi susut pengeringan granul semua formula memenuhi persyaratan yaitu 3-5% (7).

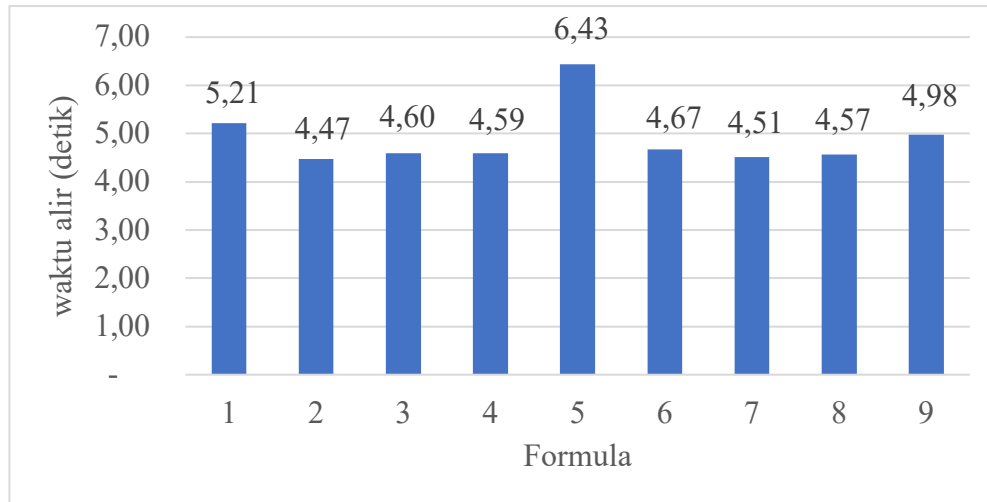
Susut pengeringan pada granul dapat mempengaruhi sifat tablet yang dihasilkan. Semakin besar susut pengeringan, maka dikhawatirkan dapat terjadi penempelan granul pada punch pada saat pencetakan sehingga dapat memengaruhi bobot dan ukuran tablet yang dihasilkan (3). Apabila granul memiliki kandungan air yang tinggi maka kemampuan mengalir granul akan berkurang yang disebabkan oleh adanya lembab. Berdasarkan hasil susut pengeringan tertinggi terdapat pada formula V dan susut pengeringan terendah terdapat pada formula II.

## 2. Waktu alir

Uji waktu alir dilakukan untuk melihat sifat alir dengan menghitung waktu yang dibutuhkan sejumlah granul yang mengalir pada media yang disediakan. Waktu alir dikatakan sangat baik jika granul dapat mengalir  $\leq 10$  detik jika masa granul yang digunakan 100g. Berdasarkan data penelitian, evaluasi waktu alir granul semua formula memenuhi persyaratan yaitu  $\leq 10$  detik (7). Hasil waktu alir pada semua formula tercepat yaitu pada formula II (04,47 detik) dan waktu alir terlama yaitu pada formula V (06,43 detik). Hal ini dikarenakan semakin tinggi konsentrasi pengikat yang digunakan mengakibatkan granul menjadi sedikit lembab, sehingga waktu alirnya lambat.



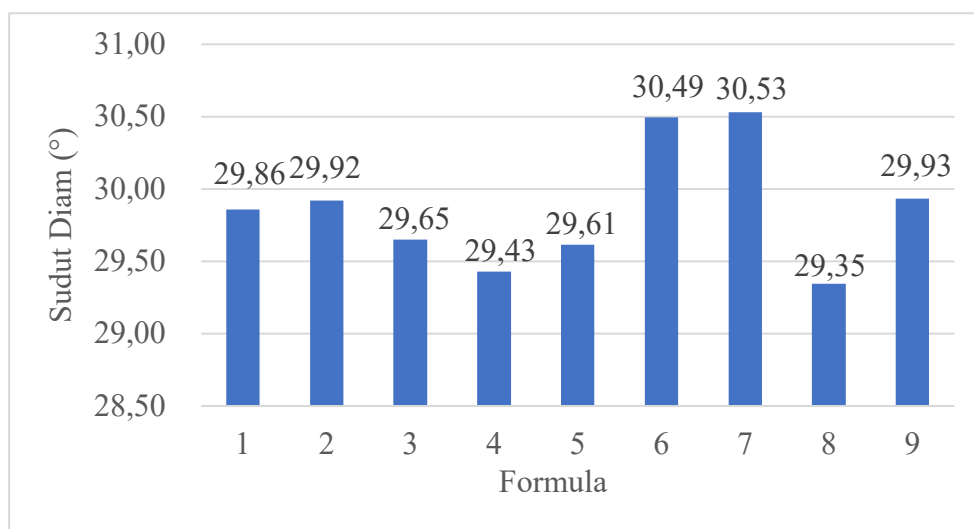
**Gambar 1.** Grafik Susut Pengeringan Granul



**Gambar 2.** Grafik Waktu Alir

### 3. Sudut diam

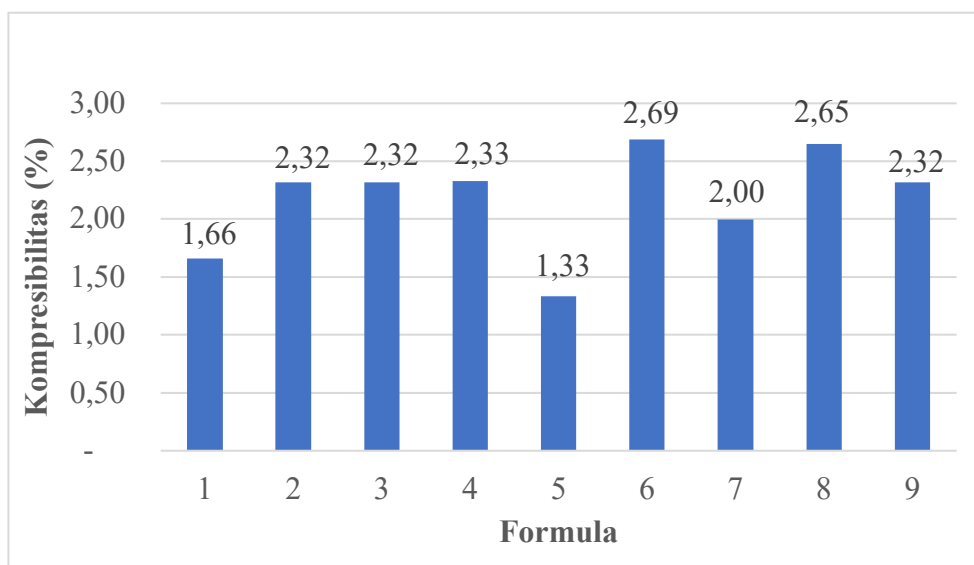
Sudut diam adalah suatu cara relatif sederhana untuk mengetahui perkiraan sifat aliran granul. Granul mengalir melalui suatu corong dan jatuh secara bebas pada suatu permukaan. Kemudian granul diukur tinggi dan diameter granul dan sudut diam dihitung (8). Granul dapat dikatakan mengalir sangat baik apabila sudut diam berada diantara  $25^{\circ}$ - $30^{\circ}$  (7). Besar kecilnya hasil sudut diam bisa dipengaruhi oleh ukuran granul, corong, kandungan lembab granul dan getaran. Berdasarkan data penelitian, semua formula telah memenuhi persyaratan. Hasil yang didapatkan pada masing-masing formula I ( $29,85^{\circ}$ ), II ( $29,92^{\circ}$ ), III ( $29,64^{\circ}$ ), IV ( $29,42^{\circ}$ ), VII ( $30,53^{\circ}$ ) VIII ( $29,34^{\circ}$ ), dan IX ( $29,93^{\circ}$ ) dikatakan dalam kategori sangat baik. Sedangkan formula VI ( $30,49^{\circ}$ ), VII ( $30,53^{\circ}$ ) dikatakan dalam kategori yang baik dengan rentang  $30^{\circ}$ - $35^{\circ}$ .



**Gambar 3.** Grafik Sudut Diam



#### 4. Kompresibilitas



**Gambar 4.** Grafik Kompresibilitas Granul

Tujuan pengujian kompresibilitas untuk mengetahui kerapatan dan penurunan setiap volume akibat hentakan. Berdasarkan data penelitian, evaluasi kompresibilitas semua formula memenuhi persyaratan kategori aliran yang baik sekali yaitu  $<10\%$  (7). Hasil kompresibilitas dari semua formula yang % Kompresibilitas terendah yaitu pada formula V, sedangkan % kompresibilitas tertinggi yaitu pada formula VI. Perbedaan nilai kompresibilitas disebabkan karena ukuran granul dan jumlah fines.

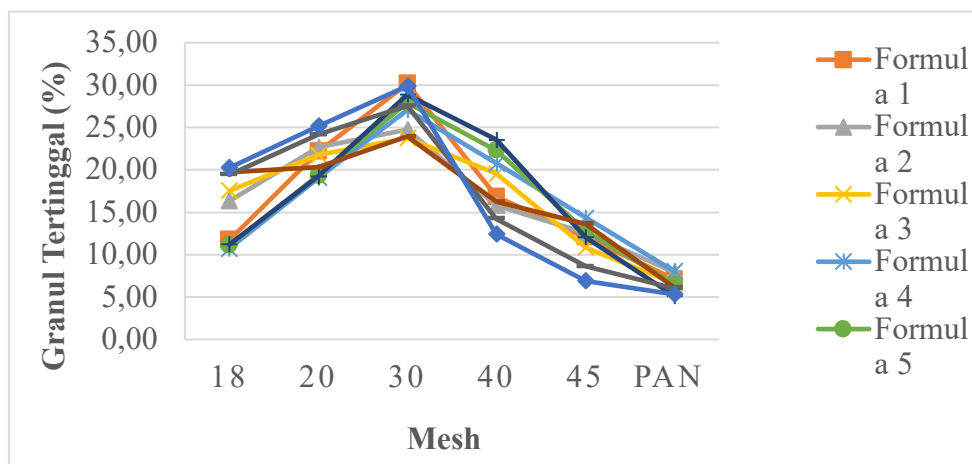
Ukuran granul yang lebih besar dan berongga memiliki ketahanan terhadap penempatan rendah sehingga lebih kompresibel. Jumlah fines yang terlalu banyak dalam granul dapat meningkatkan kerapatan sehingga menyebabkan penurunan volume granul yang tinggi dan akan berbanding lurus dengan tingginya % kompresibilitas.

#### 5. Distribusi ukuran partikel

Tujuan pengujian distribusi ukuran partikel untuk mengetahui kisaran ukuran partikel dan penyebaran ukuran granul partikelnya yang dapat diketahui dari beberapa banyak fraksi yang tertinggal pada setiap nomor ayakan. Hasil distribusi ukuran partikel yang baik adalah kurvanya mengikuti kurva normal distribusi ukuran partikel yang berbentuk lonceng. Dari hasil penelitian uji distribusi ukuran granul semua formula sebagian besar lebih banyak tertahan di mesh 30 ( $590\ \mu\text{m}$ ) yang umumnya mengalir dengan baik. Granul dengan partikel yang lebih besar cenderung

akan memisah dari partikel-partikel yang kecil dan bergerak kebawah sedangkan partikel-partikel yang kecil akan naik keatas (6).

Hasil penelitian ini didapatkan ukuran granul rata-rata F1 sampai F9 sebesar: 594,30 $\mu$ m, 608,89 $\mu$ m, 617,87 $\mu$ m, 560,66 $\mu$ m, 576,78 $\mu$ m, 585,07 $\mu$ m, 625,23 $\mu$ m, 650,0 $\mu$ m, 667,0 $\mu$ m. Lebih jelas seperti apa distribusi ukuran partikel dapat dilihat pada Gambar 5.

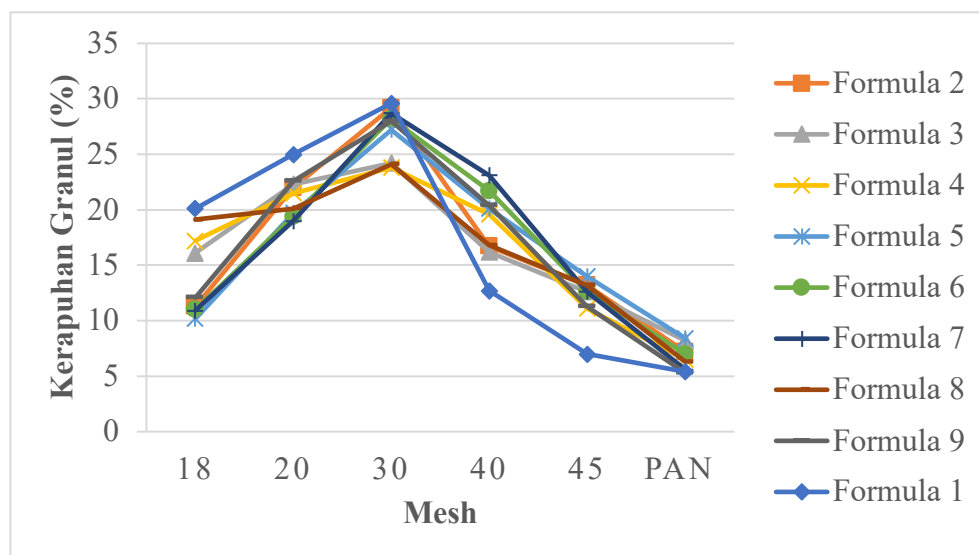


**Gambar 5.** Grafik Distribusi Ukuran Partikel

Dari Gambar 5 tersebut dapat dilihat bahwa distribusi ukuran partikel masuk ke dalam kategori terdistribusi normal. Dengan demikian sebagai formula sediaan granul semua formula memenuhi syarat distribusi. Perbedaan bahan pengikat yang menyebabkan terjadinya perbedaan pola distribusi setiap formulanya.

#### 6. Kerapuhan granul

Kerapuhan granul dilakukan untuk mengukur ketahanan permukaan granul terhadap gesekan atau getaran yang terjadi pada granul. Persyaratannya pada fines tidak lebih dari 20%. Hasil kerapuhan granul didapatkan % terbanyak dari F1 sampai F9 yaitu formula 8 (7,1646%) dan % paling sedikit pada formula 3 (0,3026%). Uji kerapuhan granul dimaksudkan agar diperoleh granul yang memiliki mutu dan kualitas yang baik (5).



**Gambar 6.** Grafik % Kerapuhan Granul

### Analisa Data

Data hasil evaluasi distribusi ukuran partikel dan kerapuhan granul menggunakan analisa statistik yaitu metode analisis *two-way* ANOVA dan apabila terdapat perbedaan bermakna dilanjutkan menggunakan Uji Tukey HSD (*Honestly Significant Differents*).

Analisa statistik diawali dengan uji normalitas untuk mengetahui data yang dihasilkan terdistribusi normal atau tidak. Hasil yang didapat menunjukkan data distribusi ukuran partikel terdistribusi normal dimana nilai Sig 0,200 > 0,05. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas untuk mengetahui data mempunyai varian yang sama atau tidak. Hasil yang didapat menunjukkan data distribusi ukuran partikel mempunyai data yang sama (homogen) dimana nilai Sig 0,108 > 0,05. Analisa statistik dilanjutkan dengan anova dua arah, untuk menguji apakah distribusi ukuran partikel dan kerapuhan granul dari Sembilan formula berbeda secara signifikan atau tidak. Hasil uji analisis varian terhadap data distribusi ukuran didapatkan sig 0,000 < 0,005 sehingga terdapat perbedaan bermakna tiap formula yang dilakukan.

Pada uji kerapuhan granul data yang didapatkan pada uji homogenitas dan uji normalitas tidak normal maka dilanjutkan dengan Uji Friedman sebagai alternatif dari uji anova. Persyaratan Uji Friedman jika nilai Asymp. Sig 0,000 < 0,050 maka ada perbedaan bermakna dari kerapuhan granul berdasarkan variable factor dan jika nilai Asymp. Sig 0,000 > 0,050 maka tidak ada perbedaan bermakna dari kerapuhan granul berdasarkan variable factor. Hasil dari Uji Friedman

menunjukkan nilai Asymp. Sig = 0,000 < 0,050 Kesimpulannya kerapuhan granul dinyatakan memiliki perbedaan yang berarti (Hasil analisa statistik dapat dilihat pada lampiran 8).

Untuk melihat adanya perbedaan yang bermakna pada tiap formula dilakukan uji tukey HSD dan uji Duncan. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa adanya perbedaan yang bermakna pada tiap peningkatan konsentrasi dari masing-masing pengikat PGA dan Amilum Manihot, tetapi pada Na Alginat dengan konsentasi 2% dengan 3%.

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil evaluasi keseluruhan uji susut, waktu alir, sudut diam, kompresibilitas, distribusi ukuran partikel, dan kerapuhan granul dapat ditarik simpulan bahwa variasi konsentrasi PGA, natrium alginat, dan amilum manihot sebagai pengikat pada granul enzim papain dengan granulasi basah dari F1 sampai F9 memenuhi persyaratan secara farmasetik.

### Daftar Pustaka

1. Sadikin MH. (2012). *Biokimia Enzim*. Rina Saidah (Ed.). Widiya Medika. Jakarta. Hlm. 33-35.
2. Bhagavathy S, Pushya K, Gayathridevi R, Jeniffer J. (2019). Purification Characterization and Application of Bromelain from Ananas Comosus. *Journal of Applied and Advanced Research*. 4 (5). Hlm 133-140.
3. Siregar CJP, Wikarsa. (2010). *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. Terjemahan: July M, Nurul A,, Amalia HH. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 1-11, 102, 143-172.
4. Kemenkes. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi 6*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 6-8, 338.
5. Murtini, G., & Elisa, Y. 2018. *Teknologi Sediaan Solid*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hlm; 87, 88, 89, 90, 91, 92, 117, 131, 167, 171, 177.
6. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Terjemahan: Suyatmi S. Edisi 2. Universitas Indonesia. Jakarta. Hlm. 653.
7. Hadisoewignyo L, Achmad F. 2013. *Sediaan Solida*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta. Hlm. 21-68.
8. Agoes G. 2012. *Sediaan Farmasi Padat*. Edisi 6. ITB. Bandung. Hlm. 18-21, 286-289, 293, 321-324.
9. Ansel. 2013. *Bentuk Sediaan Farmasetis dan Sistem Penghantaran Obat*. Terjemahan: Afifah HN, Ningsih TR. Edisi 9. EGC. Jakarta. Hlm. 243-246.
10. Ernawati S. 2012. *Biokimia Dasar*. PT ISFI Penerbitan. Jakarta. Hlm.145.
11. Rowe RC, Paul JS, Marian EQ. 2009. *Handbook of Phamaceutical Excipients*. Edisi 6. Amerika. Pharmaceutical Press. Hlm. 1-2.
12. Voigt R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Soewandhi SN (Ed.). Edisi 5. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. Hlm. 202-208.