



PERBANDINGAN PENGGUNAAN BAHAN PENGHANCUR SECARA INTRAGRANULAR, EKSTRAGRANULAR, DAN KOMBINASINYA

Ahmad Ainurofiq^{1*} dan Nailatul Azizah¹

¹ Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta

*email korespondensi: rofiq_uns@yahoo.co.id

Abstrak: Kecepatan hancurnya tablet ditentukan oleh posisi bahan penghancur secara intragranular atau secara ekstragranular. Secara intragranular granul dipecah menjadi partikel penyusunnya, sedangkan secara ekstragranular tablet dipecah menjadi granul. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas cara penambahan bahan penghancur secara intragranular, ekstragranular, dan kombinasinya pada penghancuran tablet dengan melihat parameter sifat fisis tablet yang dihasilkan.

Tablet dibuat dalam tiga formula berdasarkan variasi perbandingan bahan penghancur secara intragranular dan ekstragranular. Perbandingan tiga formula secara intragranular dan ekstragranular yaitu F1 (100%:0%), F2 (75%:25%), F3 (0%:100%). Tablet dibuat dengan metode granulasi basah dengan bahan pengikat amilum 10%. Granul yang dihasilkan diuji sifat fisik granul meliputi: waktu alir, sudut diam, dan pengetapan. Selanjutnya dikempa dengan kedalaman *punch* yang sama. Tablet yang diperoleh diuji sifat fisik tablet meliputi: keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur.

Hasil statistik dengan uji *oneway* ANOVA menunjukkan bahwa antar formula tablet mempunyai perbedaan waktu hancur tablet yang signifikan dengan perbedaan cara penambahan bahan penghancur. Data yang diperoleh menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan uji sifat fisis granul, tetapi hanya F2 yang memenuhi persyaratan uji sifat fisis tablet. Formula tablet yang paling efektif yaitu F2 (75%:25%) diperoleh waktu hancur 8,05 menit.

Abstract: *Rate of disintegration the tablet is determined by disintegrant position in intragranular or extragranular. Intragranular granules were disintegrant into their constituent particles, while in extragranular tablets were disintegrant into granules. This study aims to determine the effectiveness of the addition of materials disintegrant intragranularly, extragranularly, and combination on the disintegration of the tablet with the parameters of physical properties of tablets produced.*

The tablets were prepared in three formulas based on comparative materials disintegrant variations intragranular and extragranular. Comparison of the three formulas in intragranular and extragranular: F1 (100%: 0%), F2 (75%: 25%), F3 (0%: 100%). Tablet

were prepared using wet granulation method with 10% starch binder materials. The resulting granule tested physical properties of granule include: flow time, angle of repose, and tapping. Furthermore, compressed with a constant depth of punch. The tablets tested the physical properties include: uniformity of weight, hardness, friability, and disintegration time.

Statistical results with oneway ANOVA test showed that between tablets formula have difference disintegration time tablet was significant difference with the addition of disintegrant. Data base obtain showed that all formulas parasetamol tablets fulfilled the requirements of granular physical test but only F2 fulfilled the requirements of tablets physical test. The most effective formula tablet is F2 (75%:25%) was disintegration time (8.05 minute).

Keywords: Disintegrant; Intragranular; Extragranular; Tablets

1. Pendahuluan

Bahan penghancur dapat dicampur dengan bahan-bahan lain sebelum granulasi (pembentukan butiran-butiran) dan digabungkan di dalam butiran-butiran (penambahan intragranular). Bahan penghancur juga biasa dicampurkan dengan granul kering sebelum campuran serbuk yang lengkap dipadatkan (penambahan ekstragranular). Prosedur yang terakhir akan berperan pada pemecahan tablet yang efektif menjadi fragmen-fragmen yang lebih kecil. Bahan penghancur juga dapat dipadukan sebagai bagian intragranular dan ekstragranular (Aulton's, 2007). Posisi bahan penghancur tersebut dapat mempengaruhi kecepatan hancurnya tablet. Secara intragranular granular dipecah menjadi partikel penyusun sedangkan secara ekstragranular tablet dipecah menjadi granul. Dengan mengetahui pengaruh pencampuran bahan penghancur yang paling efektif dapat diperoleh tablet dengan sifat fisis yang baik.

Penambahan bahan penghancur ke dalam rancangan formula bertujuan untuk menjamin apabila tablet bersentuhan dengan sebuah zat cair, pecah menjadi fragmen-fragmen kecil, yang mempercepat pelarutan obat. Tablet dipecah menjadi partikel-partikel obat masing-masing guna memperoleh bidang permukaan yang mungkin paling efektif selama pelarutan.

Bahan penghancur ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet ketika berkontak dengan cairan saluran pencernaan. Dapat berfungsi menarik air ke dalam tablet, mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian. Fragmen-fragmen tablet itu mungkin sangat menentukan kelarutan selanjutnya dari obat dan tercapainya bioavailabilitas yang diharapkan (Lachman dkk., 1994). Bahan penghancur dimaksudkan untuk menarik air masuk dalam tablet sehingga memudahkan hancurnya tablet dalam medium cair sehingga dapat pecah menjadi granul atau partikel penyusunnya (Banker dan Anderson, 1986).

Efisiensi bahan penghancur lebih baik ditambahkan 50% intragranular dan 50% ekstragranular dibandingkan dengan 100% intragranular, maka kemampuan bahan penghancur dipengaruhi oleh proses penggabungan. Pecahnya tablet juga dapat dikaitkan dengan tablet yang mengandung bahan penghancur secara ekstragranular karena bahan penghancur lebih cepat terdistribusikan pada

permukaan tablet dibandingkan dengan bahan penghancur secara intragranular. Selain itu, bahan penghancur secara ekstragranular juga memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk menyerap air dari cairan sekitarnya melalui mekanisme kecepatan pecahnya tablet (Ordu dan Oceme, 2011).

Metode penambahan bahan penghancur harus diperhatikan terutama kemungkinan dalam granulasi basah dengan menambahkan bahan penghancur sebelum dan setelah proses granulasi. Berdasarkan berbagai penelitian, dapat diperoleh keuntungan dengan membagi bahan penghancur menjadi bagian ekstragranular dan satu bagian intragranular. Bahan penghancur dibagi menjadi dua bagian, yakni ekstragranular antara 20 dan 50%. Jadi, 50-75% bahan penghancur yang ditambahkan sebelum granulasi merupakan intragranular (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Berdasarkan uraian tersebut, perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh perbedaan cara penambahan bahan penghancur secara intragranular, ekstragranular, dan kombinasi intragranular-ekstragranular dengan metode granulasi basah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas cara penambahan bahan penghancur secara intragranular dan ekstragranular terhadap penghancuran tablet.

2. Metode Penelitian

2.1. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan meliputi: oven (IL-80EN), mesin pencetak tablet *single punch* (seri TDP 1), ayakan mesh 16, jangka sorong, klem, statif, *hardness tester* (Guoming YD-1), *disintegration tester* (Guoming BJ-2), *friabilator* (Guoming CS-2), termometer, dan alat-alat gelas pyrex seperti gelas beker, gelas ukur, corong kaca, dan batang pengaduk.

Bahan-bahan yang digunakan meliputi: parasetamol (kualitas farmasi), laktosa (kualitas farmasi), amilum (kualitas farmasi), Mg stearat (kualitas farmasi), dan aquadest.

2.2. Prosedur Penelitian

Dosis yang dibuat dalam formulasi tablet parasetamol yaitu 300 mg. Digunakan tiga formula pembuatan tablet menggunakan bahan penghancur amilum dengan konsentrasi 10 %. Perbandingan tiga formula berdasarkan variasi perbandingan bahan penghancur secara intragranular dan ekstragranular yaitu: FI (100%:0%), FII (75%:25%), FIII (0%:100%). Tablet dibuat dalam metode granulasi basah dengan bahan pengikat amilum 10%. Kemudian untuk rancangan formulasi tablet adalah seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula Tablet

Bahan	Formula 1 (mg)	Formula 2 (mg)	Formula 3 (mg)
Parasetamol	300	300	300
Amilum (pengikat)	19	19	19
Amilum (intragranular)	57	42,75	-
Amilum (ekstragranular)	-	14,25	57

Laktosa	188,3	188,3	188,3
Mg Stearat	5,7	5,7	5,7

Keterangan

Formula 1: Tablet parasetamol dengan bahan penghancur intragranular

Formula 2 : Tablet parasetamol dengan bahan penghancur kombinasi intragranular dan ekstragranular

Formula 3 : Tablet parasetamol dengan bahan penghancur ekstragranular

Komponen bahan yang akan digranul termasuk bahan penghancur yang menggunakan sistem intragranular dicampur hingga homogen dengan alat pemutar selama 15 menit pada kecepatan putar 90 rpm. Campuran masa homogen ditambah amilum 10% (pengikat) dicampur hingga terbentuk massa granul. Massa granul diayak dengan ayakan 16 mesh. Dikeringkan dalam oven pada suhu 60°C selama 120 menit. Selanjutnya diayak dengan ayakan 18 mesh, dicampur dengan fase luar selama 15 menit. Granul kering yang homogen kemudian diuji sifat fisis granul meliputi: waktu alir, sudut diam, dan pengetapan. Granul yang memenuhi persyaratan dalam uji sifat fisisnya, dicetak menjadi tablet. Campuran granul yang sudah dicampur dengan bahan penghancur yang menggunakan sistem ekstragranular dan Mg stearat dimasukkan ke dalam *hopper* dan dicetak menggunakan mesin tablet *single punch* dengan tekanan kompresi yang sama. Tablet yang diperoleh diuji sifat fisika kimia tablet meliputi: keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur.

3. Hasil dan Pembahasan

Pembuatan tablet parasetamol pada penelitian ini menggunakan 3 variasi penambahan bahan penghancur secara intragranular dan ekstragranular dengan perbandingan konsentrasi Formula I (100%:0%), Formula II (75%:25%), dan Formula III (0%:100%). Dengan variasi penambahan bahan penghancur dimaksudkan untuk mengetahui perbandingan penggunaan amilum sebagai bahan penghancur yang akhirnya dapat digunakan untuk mengetahui pengaruh penambahan bahan penghancur terhadap sifat fisis tablet parasetamol, utamanya terhadap efektivitas penghancuran tablet.

Amilum dapat digunakan sebagai pengisi, pengikat, dan penghancur (Lachman dkk, 1994).

Pemeriksaan sifat fisik granul dilakukan untuk mengetahui kualitas granul yang dihasilkan. Dilakukan pada granul yang telah dikeringkan. Ini bertujuan untuk mengetahui apakah granul yang akan dibuat tablet memenuhi persyaratan sehingga diharapkan akan menghasilkan mutu tablet yang baik.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul Tablet Parasetamol

Sifat fisik granul	F1	F2	F3
Waktu Alir (detik)	6,67±0,57	6,36±0,57	5,63±0,57
Sudut Diam (°)	30,95±0,11	30,49±0,28	30,18±0,7
Pengetapan (%)	9,67±5,77	8,67±5,77	7,67±5,77

Pemeriksaan waktu alir bertujuan untuk mengetahui bahwa granul yang digunakan mempunyai sifat alir yang baik. Waktu alir yang baik akan menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan

terutama terhadap keseragaman bobotnya. Data yang dihasilkan menunjukkan formula 3 memiliki waktu alir yang paling cepat. Hal ini mungkin dikarenakan adanya bahan penghancur yang ditambahkan secara ekstragranular berfungsi sebagai glidant yang bekerja mengurangi gesekan antar partikel, sehingga granul mudah mengalir dengan cepat.

Mekanisme kerja amilum sebagai bahan penghancur yaitu dengan membentuk ikatan hidrogen saat pengempaan dan pecah atau mengembang saat air masuk melalui pori (kapiler). Hasil pemeriksaan waktu alir menunjukkan bahwa penggunaan bahan penghancur secara intragranular dan ekstragranular menunjukkan bahwa waktu alir dari ketiga formula baik karena telah memenuhi persyaratan yaitu tidak lebih dari 10 detik untuk 100 gram. Waktu alir tergolong baik jika kecepatan alirnya lebih besar dari 10 g/s (Siregar dan Wikarsa, 2010). Ini membuktikan bahwa interaksi bahan penghancur amilum secara intragranular dan ekstragranular tidak memberikan gangguan waktu alir pada granul. Hasil mendukung tercapainya keseragaman bobot ketika pencetakan tablet serta homogenitas tablet.

Hasil perhitungan sudut diam formula 1, 2, dan 3, menunjukkan hasil yang berbeda. Hal ini dikarenakan bentuk, ukuran, kelembapan dari granul masing-masing formula yang berbeda. Dengan waktu alir yang cepat, akan dihasilkan sudut diam yang kecil. Pada ketiga formula setelah diberi bahan pelicin mengalami penurunan sudut diam yang menunjukkan bahwa kemampuan alir granul lebih baik dibanding sebelum diberi bahan pelicin. Hasil yang diperoleh sudah sesuai dengan kriteria $<40^\circ$ yang artinya mudah mengalir sehingga granul tidak akan mengalami kesulitan pada proses penabletan. Menurut Banker dan Anderson (1986), granul akan mudah mengalir jika mempunyai sudut diam kurang dari 30° dan tidak lebih dari 40° .

Besar kecilnya indeks pengetapan sangat ditentukan oleh bagaimana campuran granul dalam mengisi ruang antar partikel dan memampatkan lebih rapat saat terjadinya getaran volumenometer. Indeks pengetapan dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain bentuk, kerapuhan, dan distribusi ukuran partikel.

Dari data yang diperoleh seperti terlihat pada Tabel 2, secara umum terdapat pengaruh signifikan antara penambahan bahan penghancur dari ketiga formula dengan indeks pengetapan yang dihasilkan, yakni semakin besar kadar bahan penghancur secara ekstragranular indeks pengetapan yang dihasilkan cenderung semakin kecil. Indeks pengetapan yang dihasilkan tidak lebih dari 20% yaitu FI (9,67%), FII (7,67%), FIII (8,67%).

Dengan dihasilkannya indeks pengetapan yang masih dibawah 20% yaitu formula I, II, III maka semua formula tersebut memenuhi standar. Sifat fisik massa granul yang baik jika memiliki harga pengetapan lebih kecil 20 % (Lachman dkk., 1994). Besarnya indeks pengetapan kemungkinan disebabkan oleh bentuk granul. Granul memampat lebih rapat sehingga akan menaikkan indeks pengetapan.

Tablet yang sudah dikempa kemudian diuji sifat fisiknya. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui apakah tablet yang dibuat sudah mempunyai mutu yang baik dan memenuhi persyaratan. Pemeriksaan sifat fisik tablet parasetamol meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet Parasetamol

Uji Sifat Fisik Tablet		Formula		
		F1	F2	F3
Keseragaman Bobot (mg)	Rata-rata	571,2±4,58	549,3±3,54	580,7±2,61
	CV (%)	0,8	0,64	0,45
Kekerasan (kg)	Rata-rata	6,85±0,22	5,31±0,21	4,68±0,11
Kerapuhan (%)	Rata-rata	0,56±0,13	0,84±0,55	1,27±0,29
Waktu hancur (menit)	Rata-rata	17,78±0,39	8,05±0,34	4,35±0,51

Keseragaman bobot adalah faktor yang penting dalam suatu proses produksi sediaan tablet, karena bobot yang sama diharapkan intensitas dosis obat yang masuk ke dalam tubuh juga sama, sehingga akan berpengaruh pula terhadap keamanan terapi dari sediaan tablet tersebut. Keseragaman bobot dipengaruhi sifat alir granul sehingga diharapkan granul dapat mengalir secara kontinyu dan seragam saat pencetakan tablet. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot tablet dapat dilihat pada Tabel 5.

Ketiga formula tablet tersebut telah memenuhi syarat uji keseragaman bobot menurut Farmakope Indonesai edisi III yaitu untuk tablet lebih dari 300 mg tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 5% dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 10%. Tablet yang baik mempunyai CV kurang dari 5% (Banker dan Anderson, 1986). Nilai CV tersebut menunjukkan keseragaman zat aktif dalam tablet yang seragam, dipengaruhi oleh sifat alir yang baik dengan sudut diam yang kecil. Hasil perhitungan CV dapat dikatakan bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan yang ditetapkan.

Dari data yang diperoleh dapat dilihat bahwa terdapat hubungan antara waktu alir granul dan sudut diam terhadap CV formula tablet, yakni semakin bagus sifat alir suatu granul maka sudut diam yang dihasilkan semakin kecil sehingga keseragaman bobot yang diperoleh menjadi lebih stabil, ditandai dengan harga CV yang cenderung semakin kecil.

Uji kekerasan tablet ditetapkan untuk mengetahui keras atau tahannya suatu tablet bila mengalami guncangan baik saat transportasi maupun penyimpanan. Kekerasan tablet dipengaruhi antara lain oleh sifat alir bahan, besarnya tekanan pada saat pengempaan dan sifat bahan yang dikempa. Pada proses penabletan tekanan kompresi dibuat sama, agar diperoleh tablet dengan hasil yang nantinya dapat dianalisis ada tidaknya pengaruh terhadap sifat fisik tablet sesuai dengan karakter bahan tambahan yang digunakan. Kekerasan tablet akan berpengaruh terhadap kerapuhan, semakin keras tablet maka semakin rendah kerapuhannya. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet dapat dilihat pada Tabel 5. Ketiga formula tersebut dalam industri farmasi telah memenuhi standar, yaitu tekanan minimum 4 kg (Ansel, 1989).

Tablet dengan bahan penghancur amilum secara intragranular memiliki kekerasan yang lebih tinggi. Hal ini dikarenakan partikel-partikel bahan penghancur semakin rapat. Bahan penghancur secara intragranular ekstragranular memiliki kekerasan lebih rendah dari formula 1, hal ini

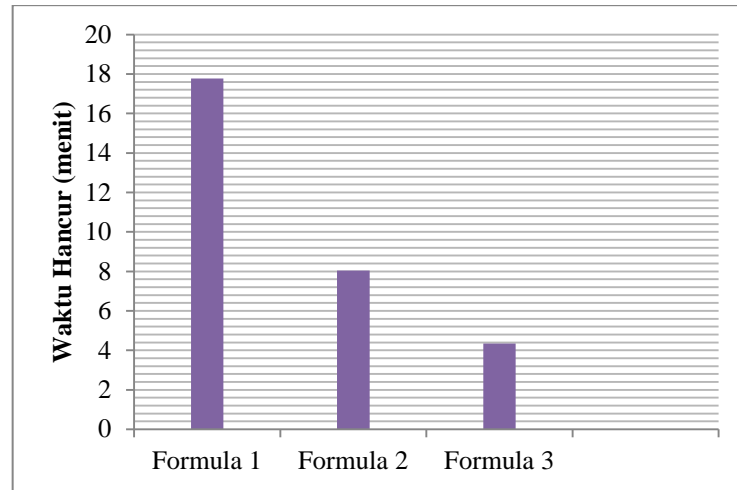
dikarenakan sebagian bahan penghancur secara ekstragranular dan intragranular. Sedangkan secara ekstragranular memiliki kekerasan yang lebih rendah karena bahan penghancur yang ditambahkan dapat menurunkan kekuatan dari bahan pengikat.

Uji kerapuhan dapat dijadikan sebagai indikator bahwa tablet memiliki kekuatan mekanik yang cukup sehingga sampai pada tangan konsumen dalam keadaan baik. Kerapuhan tablet merupakan salah satu hal yang harus dipertimbangkan dalam pembuatan tablet. Kerapuhan dihubungkan dengan kekuatan fisik dari permukaan tablet. Kekerasan tablet yang semakin besar umumnya mempunyai kerapuhan yang kecil. Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet dapat dilihat pada Tabel 5.

Pada formula 1 kerapuhan yang dihasilkan memenuhi standar, kerapuhan yang diperoleh kecil karena kekerasannya besar. Tablet formula 2 juga memenuhi standar karena nilai kekerasannya besar. Kerapuhan tablet berbanding terbalik dengan kekerasan tablet. Sedangkan pada formula 3 kerapuhan yang dihasilkan tidak memenuhi standar, Hal ini mungkin dikarenakan bahan penghancur yang ditambahkan secara ekstragranular mampu menurunkan kekuatan bahan pengikat sehingga kekuatan mengikat granul kurang yang mengakibatkan kerapuhan tablet besar. Sehingga hasil pengujian kerapuhan formula 1 dan 2 memenuhi standar, yaitu tidak lebih besar dari 1 % (Banker dan Anderson, 1986).

Waktu hancur adalah waktu yang diperlukan tablet untuk hancur menjadi partikel atau granul. Waktu hancur tablet dimaksudkan agar komponen obat yang ada dalam tablet dapat larut dan mudah diabsorpsi dalam saluran pencernaan, maka tablet harus melepaskan obatnya ke dalam cairan tubuh. Tablet semakin cepat hancur dengan bertambahnya jumlah bahan penghancur yang ditambahkan. Semakin lambat tablet dalam mengabsorpsi air, semakin lama bahan penghancur bekerja, sehingga semakin lama pula waktu hancur. Selain itu waktu hancur berhubungan dengan kekerasan tablet, yaitu semakin keras tablet maka semakin lama waktu hancur tablet. Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet dapat dilihat pada Tabel 5 dan Gambar 1.

Hasil pengujian waktu hancur formula 1 didapat rata-rata 17,78 menit, formula 2 didapat rata-rata 8,05 menit, dan formula 3 didapat rata-rata 4,35 menit. Tablet dikatakan baik apabila waktu hancurnya kurang dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut (Anonim, 1995). Formula 1 tidak memenuhi persyaratan karena bahan penghancur yang ditambahkan secara intragranular bekerja dengan menghancurkan tablet menjadi partikel penyusun, sehingga waktu untuk menghancurkan tablet lama. Sedangkan pada formula 3 memiliki waktu hancur yang paling cepat karena tablet dihancurkan menjadi granul. Dan pada formula 2 sebagian besar tablet hancur menjadi partikel penyusun dan sebagian kecil hancur menjadi granul.



Gambar 1. Histogram Hubungan antara Formula dengan Waktu Hancur (Menit)

Bahan penghancur yang digunakan yaitu amilum yang mempunyai mekanisme kerja dengan membentuk ikatan hidrogen saat pengempaan dan pecah atau mengembang saat air masuk melalui pori (kapiler). Amilum sebagai bahan penghancur tersebut bertindak dengan memfasilitasi pengangkutan cairan ke dalam pori-pori tablet. Amilum dapat meningkatkan peresapan zat cair, dengan menggunakan kekuatan kapiler untuk mengisap air ke dalam pori-pori tablet.

Berdasarkan uji Kolmogorov-Smirnov dapat diketahui bahwa data waktu hancur tablet merupakan data terdistribusi normal, sehingga dilanjutkan uji statistik ANOVA satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada semua formula, karena nilai signifikansinya $< 0,05$ yaitu 0,000. Selanjutnya uji Post Hoc Tests yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar formula.

4. Kesimpulan

Sistem penambahan bahan penghancur secara kombinasi intragranular dan ekstragranular pada formula 2 menghasilkan tablet dengan waktu hancur yang paling efektif serta memenuhi semua syarat uji sifat fisik tablet.

Daftar Pustaka

- Anonim., 1995. Farmakope Indonesia, Edisi IV. Departemen Kesehatan RI, Jakarta, pp. 5, 488, 515, 723, 771, 783.
- Ansel, H.C., 1989. Introduction to Pharmaceutical Dosage Form, Fourth Edition. Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 269, 287.
- Aulton's, M.E., 2007. The Design And Manufacture Of Medicines, Third Edition. International Edition, China, pp. 450, 451, 452.
- Banker, G.S., & Anderson, N.R., 1986. Tablet, Teori dan Praktek Farmasi Industri II, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Edisi Ketiga. UI Press, Jakarta, pp. 643-645, 648, 658-659, 682, 684-691.
- Lachman, L., Lieber, H. A., & Kaning, J.L., 1994. Teori dan Praktik Industri Farmasi I, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi dan Iis Aisyah, Edisi I. UI Press, Jakarta, pp. 107, 111, 113

- Ordu, J.I., & Ocheme, E.J., 2011. Evaluation Of The Disintegrant And Dissolution Properties Of Powder And Cellulose Obtained From Cocoa Pod Husk On Paracetamol Tablets 10, 82–90.
- Siregar, C.J.P., & Wikarsa, S., 2010. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet. EGC, Jakarta, pp. 2, 53, 168, 196, 223.