

OPTIMASI CAMPURAN PATI JAGUNG DAN AVICEL PH 101 SEBAGAI BAHAN PENGHANCUR PADA TABLET EKSTRAK BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) SECARA GRANULASI BASAH

Submitted : 16 April 2019

Edited : 15 Mei 2019

Accepted : 25 Mei 2019

Dwi Saryanti, Heny Ismawati, Iwan Setiawan

Prodi D3 Farmasi STIKES Nasional
Jl. Solo - Baki, Kwarasan, Sukoharjo, Jawa Tengah
Email : dwisary_dws@yahoo.com

ABSTRACT

Pare (Momordica charantia L.) could be used as traditionally to reduce blood sugar levels. Avicel PH 101 and corn starch are efficacious as fillers, disintegration excipient and binders. The combination of Avicel PH 101 with corn starch is expected to be able to accelerate the tablet disintegration time of tablet. This research had a purpose to get the optimum formula of pare extract tablets using combination of corn starch and avicel PH 101. Pare extract was formulated in tablet with wet granulation method. Pare extract was obtained by maceration with ethanol 70% as solvent. Tablet formula based on the Simplex Lattice Design method by using Design Expert software version 11 with parameters that are used to measure weight uniformity, hardness, friability and disintegration time. The results obtained from the simplex lattice design compared with the results of testing using the SPSS 18 program using the One Sample T-Test with a confidence level of 95%. The result of this research indicate pare extract could be made into tablets by using a wet granulation method with a combination of Avicel PH 101 and corn starch, a formula with a ratio of 51% : 49% selected as the optimum formula with weight uniformity, hardness, friability and disintegration time meeting the requirements.

Keywords : bitter melon extract, tablets, corn starch, avicel PH 101, simplex lattice design

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang cukup melimpah. Salah satu kekayaan hayati yang ada di Indonesia adalah tanaman yang memiliki banyak manfaat bagi kesehatan manusia. Salah satu tanaman untuk pengobatan tradisional yaitu buah pare (*Momordica charantia* L.). Salah satu senyawa yang terkandung dalam buah pare adalah charantin. Senyawa charantin berkhasiat untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah sehingga banyak digunakan sebagai obat antidiabetes atau kencing manis⁽¹⁾.

Sediaan tablet merupakan bentuk sediaan farmasi yang masih banyak digunakan

oleh masyarakat. Hal ini dikarenakan tablet mempunyai takaran atau dosis yang tepat, praktis dibawa bepergian, mudah cara pemakaian, stabil dalam penyimpanan serta memerlukan biaya produksi yang rendah dibandingkan sediaan lain⁽²⁾.

Metode yang digunakan dalam pembuatan tablet adalah granulasi basah. Pemilihan metode ini Senyawa charantin tidak tahan pada pemanasan suhu diatas 60⁰ C, tidak tahan terhadap tekanan tinggi, mempunyai sifat alir jelek sehingga tidak bisa dibuat tablet dengan metode granulasi kering⁽³⁾. Metode granulasi basah memiliki kelebihan dalam memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas tablet, homogenitas campuran bahan aktif

dalam pembuatan tablet⁽⁴⁾. Optimasi dengan metode *simplex lattice design* bertujuan untuk memudahkan dalam merancang, menyusun, data secara matematis adalah dengan SLD untuk mendapatkan proporsi campuran pati jagung dan Avicel PH 101 yang optimum sebagai bahan penghancur, untuk menentukan formula yang optimum pada berbagai perbedaan jumlah komposisi bahan (yang jumlah totalnya dibuat tetap yaitu sama dengan satu bagian⁽⁵⁾). Metode ini mempunyai keuntungan praktis dan cepat karena tidak merupakan penentuan formula dengan coba-coba (*trial and error*)⁽⁶⁾.

Bahan penghancur adalah bahan yang dapat membantu penghancuran, akan membantu memecah sehingga lebih mudah diabsorpsi⁽⁴⁾. Penggunaan pati jagung sebagai penghancur dikarenakan pati jagung bersifat inert, noniritan dan ketersediaannya banyak ditemukan di sekitar kita. Potensi ketersediaan pati jagung sangat tinggi sehingga harganya relatif rendah. Kelebihan dari Avicel PH 101 adalah memiliki kompresibilitas baik, dapat meningkatkan atau mempercepat waktu hancur tablet, sifat alir baik, menghasilkan tablet yang cukup keras dengan sedikit pengempaan. Kekurangan dari Avicel PH 101 adalah harga cukup mahal bila digunakan sebagai penghancur dengan kadar tinggi⁽⁷⁾.

Berdasarkan latar belakang diatas maka dilakukan penelitian tentang optimasi penggunaan pati jagung dan avicel PH 101 sebagai bahan penghancur dalam formulasi tablet ekstrak buah pare (*Momordica charantia* L.) secara granulasi basah.

METODE PENELITIAN

Pembuatan Ekstrak Buah Pare

Serbuk buah pare kering sebanyak dimaserasi dengan pelarut etanol 70% dengan perbandingan (1:10). Maserasi dilakukan selama 5 hari dengan dilakukan penggojokan, kemudian hasil maserasi disaring dengan kain flanel. Sari yang diperoleh dipekatkan dengan *rotary evaporator* dengan tekanan rendah dan suhu 50° C, sehingga didapatkan ekstrak kental buah pare (*Momordica charantia*).

Pembuatan Tablet Ekstrak Buah Pare

Ekstrak buah pare ditambah aerosil 0,5% diaduk hingga kering kemudian ditambahkan Avicel PH 101 dan pati jagung dengan jumlah konsentrasi yang berbeda kemudian dicampur hingga homogen. Gelatin ditambahkan sebagai bahan pengikat sampai terbentuk massa yang elastis. Massa granul diayak dengan ayakan no.16 dan dikeringkan dalam oven pada suhu 40 – 50° C. Granul kering diayak dengan ayakan no. 18 kemudian dilakukan pengujian sifat alir granul. Granul ditambahkan aspartam dan Mg stearat dicampur hingga homogen. kemudian dikempa menjadi tablet dengan berat 600 mg.

Optimasi Formula Tablet

Optimasi terhadap formula tablet dengan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* dua variabel yaitu Avicel PH 101 dan pati jagung. Parameter yang digunakan dalam optimasi sediaan tablet adalah sifat fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet. Penentuan formula yang optimal dengan melihat nilai *desirability* yang memiliki rentang 0 – 1⁽⁸⁾.

Pengujian Sifat Alir Granul

Granul seberat 25 g dimasukkan lewat sebuah corong yang dilengkapi dengan penutup. Setelah itu penutup corong dibuka dan granul akan keluar. Waktu alir yang diperlukan untuk mengalirnya semua granul dicatat sebagai waktu alir, persyaratan sifat alir granul adalah 100 gram granul mengalir tidak boleh lebih dari 10 detik⁽⁹⁾.

Verifikasi Formula Optimal

Verifikasi terhadap formula optimal dilakukan dengan melihat sifat fisik tablet yang meliputi:

Uji Keseragaman Bobot

Tablet sebanyak 20 ditimbang satu persatu, dan dihitung bobot rata – rata tiap tablet dan ditentukan nilai koefisien variasi (CV) dari hasil penimbangan tersebut. Bobot dikatakan seragam jika CV < 5%⁽¹⁰⁾.

Uji Kekerasan

Uji kekerasan dilakukan dengan alat *hardness tester* terhadap 10 tablet. Angka yang ditunjukkan pada skala ini menunjukkan kekerasan tablet yang diukur dengan satuan kg. Kekerasan tablet yang baik adalah 4-8 kg⁽¹¹⁾.

Uji Kerapuhan

Tablet sejumlah 20 dibebaskan kemudian ditimbang. Tablet tersebut dimasukkan ke dalam alat *friabilator*. Alat diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Setelah itu tablet dikeluarkan dari alat, dibebaskan lagi kemudian ditimbang. Kerapuhan tablet yang baik adalah < 1%⁽¹⁰⁾.

Uji waktu hancur

Tablet sebanyak 6 dimasukkan pada masing-masing tabung dari keranjang satu persatu, kemudian dimasukkan satu cakram pada tiap tabung. Medium yang digunakan adalah air pada suhu $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ C. Alat dinyalakan dan dihentikan jika tidak ada lagi bagian tablet yang tertinggal di atas kasa. Waktu dicatat sebagai waktu hancur tablet⁽¹⁾. Tablet tidak bersalut waktu hancurnya kurang dari 15 menit⁽¹⁾.

Analisis Data

Analisis data untuk menentukan formula optimal dengan menggunakan metode *simplex lattice design* menggunakan *software design expert* versi 11.0.3.1 (*trial*). Verifikasi formula optimal tablet diuji dengan T- test untuk membandingkan hasil prediksi metode optimasi dengan hasil pengujian yang dilakukan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi Pare

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah buah pare (*Momordica charantia* L.) yang diambil dari desa Dawung, Kecamatan Bandardawung, Kabupaten Karanganyar. Penyerbukan simplisia bertujuan untuk memperluas permukaan partikel bahan yang kontak dengan larutan penyari sehingga penyarian dapat berlangsung secara efektif. Semakin kecil ukuran partikel maka area

kontak antara sampel dengan pelarut semakin luas dan akan memaksimalkan jumlah zat yang akan tersari⁽¹²⁾.

Ekstraksi buah pare dilakukan dengan metode maserasi karena terdapat senyawa flavonoid yang tidak tahan oleh pemanasan yang tinggi ($> 60^{\circ}$ C)⁽³⁾, selain itu metode ini merupakan metode yang sederhana dan tidak memerlukan alat khusus sehingga mudah dilakukan. Penggunaan pelarut etanol 70% karena etanol 70% efektif dalam menyari senyawa yang bersifat polar maupun senyawa semi polar sehingga dapat digunakan untuk menyari flavonoid yang bersifat polar.

Ekstrak yang dihasilkan berbentuk cairan kental, berwarna coklat kehitaman, bau khas dan rasa pahit. Rendemen ekstrak buah pare yang diperoleh sebesar 29,3% dengan menggunakan pelarut etanol 70%. Hasil ini lebih kecil daripada hasil penelitian Pratiwi 2013 yang memperoleh rendemen ekstrak buah pare sebesar 47,41% dengan menggunakan pelarut etanol 96%⁽¹³⁾.

Sifat Fisik Granul

Pemeriksaan granul dilakukan untuk memastikan bahwa granul yang diperoleh memenuhi persyaratan yang baik dan diharapkan dapat menghasilkan tablet yang berkualitas baik. Kualitas suatu granul akan mempengaruhi pada proses pengempaan menjadi tablet, terutama sifat alir dan kandungan lembab dari granul tersebut. Sifat alir granul memegang peran penting dalam pembuatan tablet karena berhubungan dengan keseragaman pengisian ruang cetak saat proses pembuatan tablet sehingga dapat diartikan bahwa semakin baik sifat alir granul maka akan menghasilkan tablet dengan bobot rata-rata yang seragam.

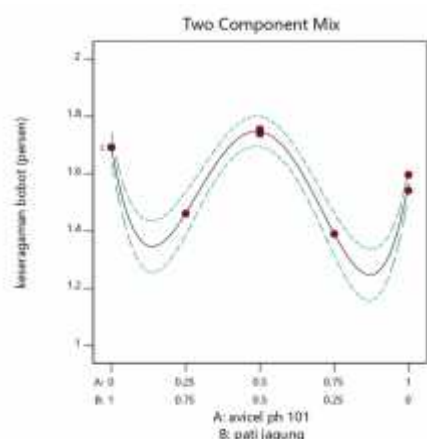
Berdasarkan hasil diketahui bahwa granul pada seluruh formula dinyatakan memenuhi syarat yang telah ditentukan yaitu 100 gram granul yang diuji mempunyai waktu alir ≤ 10 detik atau mempunyai kecepatan alir lebih dari 10 gram/detik. Granul yang diuji mempunyai kecepatan alir dengan rentang antar 10,87– 12,69 gram/detik, sehingga berdasarkan kriteria kecepatan alir berdasarkan Farmakope IV, hasil yang didapat digolongkan kedalam kategori sangat baik karena memiliki kecepatan alir > 10 gram/detik.

Tabel 1. Hasil uji kualitas fisik

Parameter	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4	Run 5	Run 6	Run 7	Run 8
Keseragaman bobot /CV (%)	1.596	1.755	1.692	1.692	1.739	1.461	1.596	1.390
Kekerasan (kg)	4.6	6.5	4.3	4.3	6.6	5.9	4.6	5.4
Kerapuhan (%)	0.49	0.5	0.4	0.4	0.49	0.49	0.49	0.48
Waktu hancur (menit)	12	11	14	14	11	13	11.5	12

Optimasi Formula Tablet Uji Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot sangat dipengaruhi oleh sifat alir granul dan kondisi mesin cetak tablet (tekanan pengempaan dan volume die), apabila aliran granul baik maka akan memudahkan granul masuk kedalam ruang cetakan secara cepat dan seragam sehingga akan menghasilkan tablet dengan bobot yang seragam. Selain itu keseragaman bobot juga dapat menggambarkan keseragaman kadar zat aktif dengan anggapan bahwa campuran masa yang dikempa homogen maka dapat dipastikan kadar bahan zat aktif akan seragam jika bobot tablet hasil pengempaan seragam pula. *Contour plot* hasil pengujian keseragaman bobot tablet dapat dilihat pada gambar 1.

**Gambar 1.** Contour plot uji keseragaman bobot tablet

Contour plot pada gambar 1 memiliki bentuk kubik yang tidak beraturan yaitu melengkung keatas kebawah dan keatas, hal ini disebabkan karena baik dari komponen avicel PH 101 maupun pati jagung yang jumlah konsentrasi yang lebih dominan mempunyai pengaruh yang sama besar dalam meningkatkan bobot tablet, selain itu terdapat juga interaksi positif antara dua komponen yang dapat meningkatkan bobot tablet sehingga terbentuk grafik yang tidak beraturan. Namun faktor yang paling mempengaruhi peningkatan bobot pada tablet yaitu interaksi antara kedua komponen.

Hasil uji terhadap keseragaman bobot berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* didapatkan persamaan sebagai berikut :

$$Y = 1.5685 (A) + 1.692 (B) + 0.467 (AB).....(1)$$

Keterangan : Y = keseragaman bobot

A = konsentrasi avicel PH 101

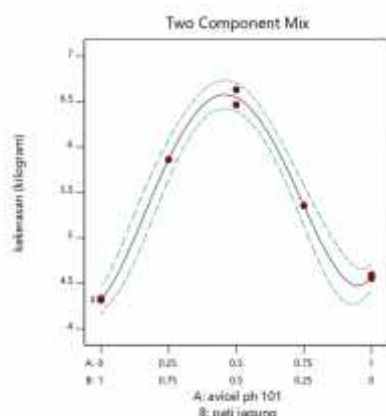
B = konsentrasi pati jagung

(A)(B) = interaksi avicel PH 101 : pati jagung

Persamaan (1) menunjukkan bahwa pati jagung memberikan pengaruh yang lebih besar terhadap keseragaman bobot tablet dibanding dengan avicel PH 101 dalam meningkatkan keseragaman bobot tablet.

Uji Kekerasan

Uji kekerasan dilakukan untuk mengetahui baik tidaknya tablet, karena tablet harus cukup keras agar tahan benturan atau tidak pecah waktu pengemasan. Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan mekanik dan guncangan serta terjadinya keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan dan pendistribusian kepada konsumen. Kekerasan tablet dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya: faktor kandungan pada serbuk (*fines*) pada saat pentabletan, dimana serbuk mempunyai daya kohesi antara partikel sehingga kekerasan akan lebih tinggi. Penggunaan gelatin sebagai bahan pengikat dalam tablet ekstrak dapat menghasilkan tablet yang mempunyai kekerasan tablet yang relatif tinggi, kerapuhan kecil dan waktu hancur yang lama⁽¹⁴⁾.



Gambar 2. Contour Plot Hasil Uji Kekerasan Tablet

Contour plot pada gambar 2 berbentuk kubik yang melengkung keatas yang berarti adanya interaksi kedua komponen memberikan pengaruh positif dalam meningkatkan kekerasan tablet. Hasil uji terhadap kekerasan tablet berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* didapatkan persamaan (2).

$$Y = 8.395(AB) - 3.3747 AB(A-B) + 8.86 (AB).....(2)$$

Keterangan : Y = kekerasan tablet

A = konsentrasi avicel PH 101

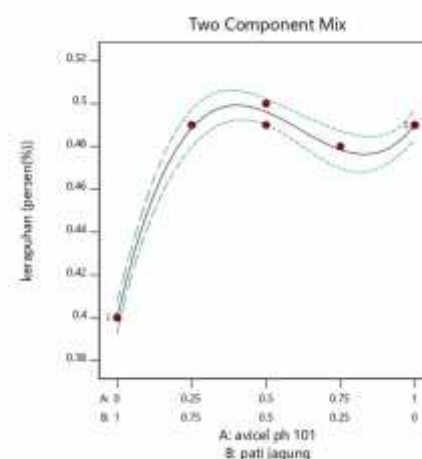
B = konsentrasi pati jagung

(A)(B) = interaksi avicel PH 101 : pati jagung

Dari persamaan (2) dapat diketahui interaksi Avicel PH 101 dan pati jagung akan meningkatkan kekerasan tablet ekstrak buah pare. Interaksi pati jagung dan Avicel PH 101 dapat menaikkan kekerasan dilihat dari nilai koefisien positifnya. Pati jagung dapat meningkatkan kekerasan tablet dengan cara meminimalkan deformasi plastik melalui kompresi karena pati jagung membentuk partikel yang keras. Pati jagung juga dapat memenuhi rongga udara antar partikel setelah proses pengempaan, hal ini menyebabkan frekuensi kontak antarpartikel meningkat sehingga tablet menjadi lebih keras⁽¹⁵⁾.

Uji Kerapuhan

Uji kerapuhan dilakukan untuk mengetahui daya tahan tablet terhadap pengikisan dan guncangan. Kerapuhan adalah kecenderungan dari partikel untuk hancur menjadi partikel yang berukuran lebih kecil pada saat terjadi guncangan saat proses pengemasan, pendistribusian dan penyimpanan.



Gambar 3. Contour Plot Hasil Uji Kerapuhan Tablet

Contour plot pada gambar 3 berbentuk kubik yang melengkung ke atas dan ke bawah yang berarti terdapat interaksi yang terjadi pada campuran avicel PH 101 dan pati jagung sehingga campuran avicel PH 101 dan pati jagung dapat menurunkan kerapuhan tablet. Hasil uji terhadap kerapuhan tablet berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* didapatkan persamaan sebagai berikut :

$$Y = 0.490196 (A) + 0.400196 (B) + 0.203922 (AB) \dots\dots(3)$$

Keterangan : Y = kerapuhan

A = konsentrasi avicel PH 101

B = konsentrasi pati jagung

(A)(B) = koefisien avicel PH 101 : pati jagung

Hasil persamaan diperoleh bahwa campuran pati jagung dan avicel PH 101 berpengaruh kecil pada kerapuhan tablet. Hal ini disebabkan karena kemampuan avicel PH 101 yang sangat baik dalam menyerap air sehingga gaya tarik antar partikel-partikel sangat kuat, sehingga kerapuhan yang dihasilkan kecil⁽¹⁶⁾.

Uji Waktu Hancur

Uji waktu hancur dilakukan untuk memberikan perkiraan waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk hancur setelah berada didalam saluran pencernaan. Hasil uji terhadap waktu hancur berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* didapatkan persamaan (4):

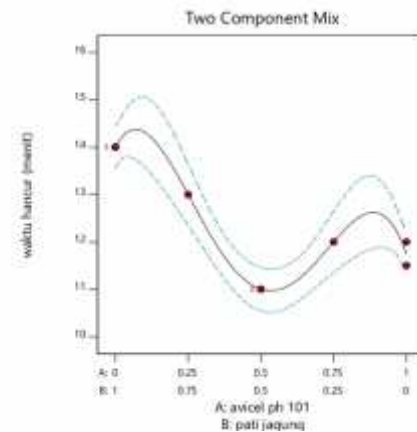
$$Y = 11.75 (A) + 14 (B) - 7.5 (AB) \dots\dots(4)$$

Keterangan : Y = keseragaman bobot

A = koefisien avicel PH 101

B = koefisien pati jagung

(A)(B) = koefisien avicel PH 101 : pati jagung



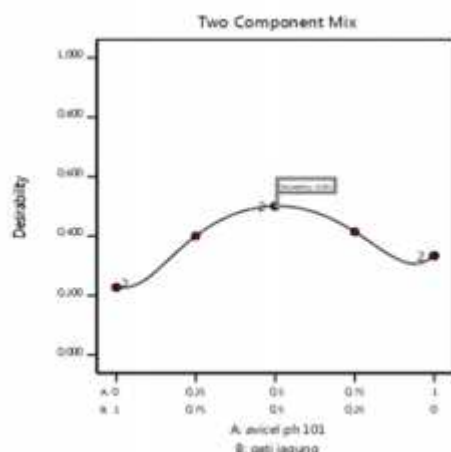
Gambar 4. *Contour Plot* Hasil Uji Waktu Hancur Tablet

Contour plot pada gambar 4 menunjukkan terdapat interaksi yang terjadi pada campuran avicel PH 101 dan pati jagung sehingga akan menurunkan waktu hancur pada tablet. Hal ini dapat diketahui dari nilai interaksi avicel PH 101 dan pati jagung yaitu negatif. Dari persamaan yang diperoleh campuran pati jagung dan avicel PH 101 berpengaruh pada waktu hancur. Konsentrasi campuran yang diperoleh bernilai negatif sehingga berarti campuran kedua bahan dapat menurunkan waktu hancur.

Mekanisme kerja bahan penghancur yang berbeda menyebabkan kemampuan tiap bahan penghancur berbeda pula. Avicel PH 101 bekerja dengan cara *wicking action* (perembesan), yaitu bagian tablet kontak dengan cairan maka air akan segera masuk kedalam tablet melalui saluran pori yang terbentuk selama pentabletan. Sifat hidrofilitas dari avicel tersebut mengakibatkan perembesan air lewat pori akan lebih cepat dan efektif sehingga memisahkan partikel-partikel granul dan menghancurkan tablet⁽¹⁷⁾, sedangkan pati atau amilum bekerja dengan cara mengembang apabila kontak dengan air. Adanya interaksi dari avicel PH 101 dan pati jagung menguntungkan karena dapat mempercepat waktu hancur

sehingga obat akan lebih cepat untuk diabsorpsi.

Penentuan Formula Optimal Berdasarkan Simplex Lattice Design



Gambar 5. Contour plot formula optimal dengan pendekatan Simplex Lattice Design

Formula optimal tablet ekstrak buah pare yang diperoleh dari metode *simplex lattice design* terdiri dari konsentrasi avicel PH 101 sebesar 0,51%

dan pati jagung sebesar 0,49% dengan nilai *desirability* 0,501.

Verifikasi Formula Optimal Tablet

Hasil verifikasi formula optimal dapat dilihat pada tabel 2.

Hasil verifikasi formula optimal tablet ekstrak buah pare menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada hasil keseragaman bobot, kekerasan, kekerasan dan waktu hancur tablet. Berdasarkan hasil tersebut dapat dikatakan bahwa metode *simplex lattice design* ini sesuai dan dapat digunakan untuk penentuan formula optimal tablet ekstrak buah pare. Formula optimal mempunyai organoleptis berbentuk tablet bulat tanpa retakan, berwarna coklat, tidak berbau dan rasa agak sedikit pahit. Tablet yang dihasilkan terdapat bintik-bintik, bintik-bintik yang timbul pada tablet karena zat aktif yang digunakan dari ekstrak bahan alam. Penggunaan bahan alam mempunyai kelemahan yakni menimbulkan bintik-bintik pada tablet yang dihasilkan⁽¹⁸⁾.

Tabel 2. Hasil Verifikasi Formula Optimal

Parameter	Prediksi	Hasil pengujian	Signifikansi	Interpretasi
Keseragaman bobot/CV (%)	1.7458	1.268±0.133	0.059	Tidak berbeda signifikan
Kekerasan (kg)	6.5379	5.98±0.869	0.06	Tidak berbeda signifikan
Kerapuhan (%)	0.4958	0.53±0.040	0.206	Tidak berbeda signifikan
Waktu hancur (menit)	10.99	10.7±0.577	0,083	Tidak berbeda signifikan

SIMPULAN

Perbandingan konsentrasi avicel PH 101 dan pati jagung sebagai bahan penghancur dalam sediaan tablet ekstrak buah pare menghasilkan formula optimal dengan metode *Simplex Lattice Design*, adalah 0,49% : 0,51%. Tablet yang dihasilkan dari formula optimal mempunyai sifat fisik tablet yang baik yaitu kecepatan alir, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur memenuhi persyaratan tablet.

DAFTAR PUSTAKA

1. Depkes RI, 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta.
2. Banker, S.G., and Anderson, R.N., 1986, Tablet In Lachman, L. Lieberman, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd ed., Lea and Febiger, Philadelphia. 643-704.
3. Arum, dkk., 2015, Uji Sifat Fisik Formulasi Tablet Anti Diabetes Ekstrak Pare (*Momordica charantia* L.) dengan Variasi Konsentrasi Pemanis Aspartam Secara Granulasi Basah, *Cerata Journal Of Pharmacy Science*.
4. Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Terjemahan), Farida Ibrahim, Edisi Keempat, Jakarta : UI Press.
5. Bolton, S., (1997), *Pharmaceutical Statistic Practical and Clinical Application*, Third Edition, Marcel Dekker inc, New York, page 611- 619.
6. Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn M., E., 2006, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Lexi-Comp: American Pharmaceutical Association, Inc.
7. Sulaiman, T.N.S., 2007, *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, Yogyakarta: Laboratorium Teknologi, Farmasi Fakultas Farnasi, Universitas Gadjah Mada.
8. Engelina, 2013, Optimasi Krim Sarang Burung Walet Putih (*Aerodramus fuciphagus*) Tipe M/A dengan Variasi Emulgator sebagai Pencerah Kulit Menggunakan *Simplex Lattice Design*, *Naskah Publikasi*, Universitas Tanjungpura : Pontianak.
9. Depkes RI, 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta.
10. Wlodarski K, Tajber L, Sawicki W., 2016, Physicochemical Properties Of Direct Compression Tablets With Spray Dried And Ball Milled Solid Dispersions Of Tadalafil In Pvp-Va. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet], 109:14–23. Available From:[Http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Ejpb.2016.09.011](http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Ejpb.2016.09.011).
11. Ansel, Howard C., Nicholas G. Popovich and Layd V. Allen Jr., 1995, *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems*, Six Edition, 194-202, Lea and Febiger, USA.
12. Bernasconi, G., 1995, *Teknologi Kimia*, Jilid 2, Edisi Pertama, PT. Pradaya Pamita, Jakarta.
13. Pratiwi, K., 2011, Formulasi Tablet Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia* L.) Dengan Variasi Konsentrasi Bahan Pengikat Gelatin Secara Granulasi Basah, *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan, Universitas Sebelas Maret. Surakarta.
14. Ariswati, Widya C., Agus Siswanto, dan Dwi Hartanti, 2010, Pengaruh Gelatin, Amilum dan PVP sebagai bahan Pengikat terhadap Sifat Fisik Tablet Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb) , *Pharmacy*, 07(02): 58-66.
15. Mohamed, M. B., Talari, M. K., Tripathy, M. , & Majeed, A. B. A., 2012, Pharmaceutical Applications of Crospovidone, A Review, *IJDFR*, (3), 13-24

16. Ilham, K., 2009, "Optimasi Campuran Avicel PH 101 dan Pati Jagung Dalam Pembuatan Tablet Ekstrak Daun Mimba (*Azadirachta indica* A, Juss) secara Simplex Lattice Design", *Jurnal Farmasi Indonesia*.
17. Voigt, R., 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh Soendari Noerono, Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
18. Rukmana R., 1997, *Budidaya Pare*, Kanisius, Yogyakarta.