

FORMULASI TABLET UMBI BAWANG MERAH YANG BERPOTENSI SEBAGAI ANTIHIPERGLIKEMIA

N. K. N. A. Ari*, A. S. S. Nahak, I. G. A. G. C. A. Prabawa dan N. K. Warditiani

Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Udayana, Jimbaran, Bali, Indonesia

**Email: noviadiari@gmail.com*

ABSTRAK

Umbi bawang merah (*Allium cepa* L.) dapat digunakan sebagai obat diabetes mellitus karena mengandung senyawa flavonoid yang bersifat hipoglikemia. Umbi bawang merah diformulasikan menjadi sediaan tablet untuk menghasilkan manfaat dari segi kepraktisan dan ketepatan dosis terapi. Bahan pengikat sangat berperan penting dalam mengikat partikel menjadi suatu granul dan granul nantinya menjadi suatu tablet yang kompak. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui formulasi yang baik untuk tablet antidiabetes ekstrak umbi bawang merah. Ekstrak umbi bawang merah diperoleh dari proses maserasi dengan etanol 96% selama 3 hari, kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator*. Sebelum diekstraksi dilakukan standarisasi simplisia yang meliputi penentuan susut pengeringan, kadar abu total, kadar abu tidak larut asam, kadar sari larut air, dan kadar sari larut etanol. Ekstrak kemudian di standarisasi (kadar air, kadar abu total, dan kadar abu tidak larut asam) serta dilakukan skrining fitokimia yang menunjukkan hasil positif (+) terhadap steroid dan triterpenoid, saponin, tannin, dan flavonoid. Tablet dibuat dengan metode granulasi basah dengan bahan pengikat PVP 3%, 4%, dan 5%. Sifat fisik granul yang diuji meliputi waktu alir, sudut diam, indeks kompresibilitas dan uji distribusi ukuran partikel. Tablet dianalisis sifat fisiknya meliputi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, dan kerapuhan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semakin tinggi pengikat yang digunakan mempengaruhi sifat fisik dari tablet. formula yang memenuhi persyaratan uji sifat fisik tablet adalah PVP pada konsentrasi 5%.

Kata kunci: *Allium cepa* L., bahan pengikat, PVP, ekstrak umbi bawang merah, tablet

ABSTRACT

Shallot bulbs (*Allium cepa* L.) can be used as a diabetes mellitus drug because they contain flavonoid compound which is hypoglycemic. Shallot bulbs are formulated into tablet preparations to produce benefits in terms of practicality and accuracy of therapeutic doses. The binder is very important in binding particles into a granule and the granules later become a compact tablet. The purpose of this study was to determine a good formulation for antidiabetic tablets of onion tuber extract. Shallot extract was obtained from the maceration process with 96% ethanol for 3 days, and then concentrated with a rotary evaporator. Before extraction, standardization of simplicity was carried out which included determination of drying losses, total ash content, acid insoluble ash content, water-soluble extract content and ethanol soluble extract content. The extract was then standardized (water content, total ash content and acid insoluble ash content) and phytochemical screening was performed which showed positive results (+) for steroids and triterpenoids, saponins, tannins, and flavonoids. Tablets were made by wet granulation method with PVP binder 3%, 4%, and 5%. The physical properties of the granules were tested including flow time, angle of rest, compressibility index and particle size distribution test. The tablets were analyzed for physical properties including weight uniformity, uniformity in size, and friability. The results of this study indicated that the higher the binder used the more the physical properties of the tablet were affected. The formula that met the test requirements for physical properties of the tablets was PVP at a concentration of 5%.

Keywords: *Allium cepa* L., binder, PVP, onion tuber extract, tablets

PENDAHULUAN

Penyakit diabetes merupakan penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia yang disebabkan oleh defisiensi insulin. Penyakit

diabetes melitus telah tersebar diseluruh dunia dengan prevalensi mencapai 200 juta jiwa. Dimana penyakit diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang dapat menyerang kurang lebih 2-3% populasi yang ada didunia. Secara

global, diperkirakan 422 juta orang dewasa hidup dengan diabetes pada tahun 2014, dibandingkan dengan 108 juta pada tahun 1980 (Kementrian Kesehatan RI, 2018). Di dunia kedokteran modern, belum ditemukan terapi yang efektif untuk menyembuhkan diabetes. Penyakit diabetes hanya dapat dicegah dan diminimalisir dengan olahraga, diet dan dengan kemoterapi dengan obat-obat sintesis.

Era sekarang banyak digunakan pengobatan dengan menggunakan obat tradisional misalnya di Bali yang banyak pengobatan yang berpedoman pada usada bali. Usada merupakan naskah pengetahuan obat-obatan, cara meramu (farmasi), cara terapi atau pengobatan tradisional Bali. Salah satunya tanaman yang digunakan untuk pengobatan diabetes di dalam usada bali yaitu umbi bawang merah. Dimana pada usada umbi bawang merah dicampur dengan kelapa muda serta kunir lalu diolah menjadi suatu ramuan dan diminum atau sebagai *loloh*.

Umbi bawang merah dapat digunakan sebagai obat diabetes melitus dikarenakan memiliki kandungan senyawa flavonoid yang bersifat hipoglikemia yaitu dapat digunakan untuk menurunkan kadar gula darah. Senyawa kimia tersebut secara farmakologi dapat membantu pancreas dalam memproduksi insulin. Sehingga proses metabolisme glukosa menjadi glikogen dapat lebih baik dan glukosa yang terlarut dalam darah akan dapat berkurang. Sediaan yang dibuat yaitu dalam bentuk tablet, dimana tablet merupakan sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi.

Menurut Djuwarno dan Widyusantin, (2019) menyatakan bahwa ekstrak umbi bawang merah memiliki potensi sebagai antidiabetes dan dilakukan juga penelitian penggunaan tebung agar sebagai bahan pengikat pada tablet ekstrak umbi bawang merah sebagai antidiabetes. Pada penelitian ini menghasilkan tablet yang memenuhi karakteristik sifat fisik menurut persyaratan yang berlaku. Menurut penelitian Fitri, dkk (2016) PVP dapat digunakan sebagai bahan pengikat karena PVP dapat larut dalam air dan alcohol serta PVP dapat menunjukkan pelepasan obat yang lebih cepat dibandingkan dengan bahan pengikat yang lainnya. Pada formulasi I, II, III dan IV memberikan waktu hancur secara berturut yaitu 6,71 menit, 8,73 menit, 9,44 menit dan 10,30 menit. Formula yang memiliki waktu hancur lebih cepat yaitu pada formula I. berdasarkan penelitian tersebut

maka dilakukan optimasi PVP sebagai bahan pengikat dalam tablet ekstrak umbi bawang merah sebagai antidiabetes.

MATERI DAN METODE

Bahan

Ekstrak etanol umbi bawang merah (*Allium cepa*), PVP (Bratachem), etanol 96% (Bratachem), laktosa (Bratachem), amilum (Bratachem), talk (Bratachem), magnesium stearat (Bratachem), avicel pH 102 (Bratachem).

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini, antara lain alat – alat gelas, neraca analitik (Adam AFP-360 L), oven (Binder), *stopwatch* (*Casio*), sendok tanduk, heater (Corning PC-420 D), cawan porselen, seperangkat alat uji laju alir dan sudut diam, alat uji kelembaban (*Moisture Balance Shimadzu*) alat penguji kerapuhan (Erweka Tipe TA/TR 120), alat uji kompresibilitas (*Electrolab Tap Density Tester EDT-1020*), dan mesin tablet single punch.

Cara Kerja

Standarisasi Simplisia

Standarisasi simplisia yang dilakukan meliputi uji susut pengeringan, uji kadar abu total, uji kadar abu tidak larut asam, uji kadar sari larut air, dan uji kadar sari larut etanol.

Ekstraksi

Simplisia umbi bawang merah yang sudah dalam bentuk serbuk ditimbang selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi. Simplisia yang telah ditimbang dimasukkan ke dalam benjana maserasi lalu ditambahkan dengan etanol 70% hingga semua sampel terendam semua dan maserasi dilakukan selama 3 hari. Setelah dilakukan maserasi lalu disaring dan dilakukan remaserasi. Hasil filtrat yang diperoleh dievaporasi pada suhu 40°C untuk menguapkan sisa etanol. Ekstrak kental yang diperoleh dihitung persen rendemennya (Djuwarno dan Widyusantin 2019).

Standarisasi Ekstrak

Standarisasi ekstrak yang dilakukan meliputi uji organoleptis, uji kadar air, uji kadar abu total, dan uji kadar abu tidak larut asam.

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia yang dilakukan pada ekstrak umbi bawang merah, antara lain uji

flavonoid, uji saponin, uji terpenoid dan steroid serta uji tanin.

Pengeringan Ekstrak

Pengeringan ekstrak menggunakan perbandingan avicel : ekstrak kental yaitu 1:1, dimana serbuk yang dibuat sebanyak 5 gram. Didapatkan hasil ekstrak kring berwarna coklat dengan kadar kelembapan dibawah 5%.

Formulasi

Bobot satu tablet yang dibuat seberat 650 mg dan dibuat sebanyak 50 tablet yang selanjutnya akan dilakukan pengujian karakteristik tablet untuk mengetahui formula yang terbaik.

Tabel 1. Formula Tablet Umbi Bawang Merah

	FI(%)	FII (%)	FIII (%)
R/ Ekstrak Bawang Merah	65,64	65,64	65,64
PVP	3	4	5
Avicel pH 101	2	2	2
Laktosa	17,45	16,46	15,46
Amilum	5	5	5
Talk	5	5	5
Magnesium Stearat	2	2	2
Etanol 96%	0,008	0,008	0,008

Ekstrak kental yang diperoleh dikeringkan dengan menggunakan avicel (1:1). Ditimbang semua bahan yang diperlukan, dimulai dari excipien dengan bobot yang paling besar dan zat aktif dapat ditimbang terakhir. Diambil ekstrak kering umbi bawang merah, PVP, amilum dan laktosa (Campuran I) kemudian dicampur dan diayak menggunakan ayakan no. 10. Ditambahkan dengan alkohol secara perlahan dan diaduk dengan baik hingga membentuk granul. Dikeringkan masa granul dasar yang melewati proses ayakan tadi dengan menggunakan oven pada suhu 60°C dan didiamkan semalaman. Masa granul dasar yang telah kering tadi diayak dengan pengayakan No. 20. Diambil magnesium stearate dan talkum (Campuran II), dicampur ketiga bahan dan dicampurkan dengan Campuran I. Kedua bahan yang sudah dicampur secara merata kemudian dikompres menggunakan cetakan tablet dan dilakukan proses tabletasi untuk memperoleh sebanyak 50 tablet.

Evaluasi

Evaluasi yang dilakukan pada pembuatan sediaan tablet umbi bawang merah meliputi uji evaluasi fisik granul dan uji evaluasi fisik tablet. Evaluasi granul yang dilakukan yaitu uji organoleptis granul, uji kelembapan granul, uji distribusi ukuran partikel granul, uji kompresibilitas granul, uji sifat alir dan sudut diam granul. Evaluasi fisik yang dilakukan pada tablet, antara lain uji organoleptis tablet, uji keseragaman bobot tablet, uji keseragaman ukuran tablet, dan uji kerapuhan tablet.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan sediaan tablet yang digunakan sebagai antidiabetes dengan menggunakan bahan aktif berupa ekstrak etanol umbi bawang merah (*Allium cepa*). Menurut Menurut Djuwarno dan Widyusantin, (2019) hasil penelitian menyatakan bahwa ekstrak umbi bawang merah dapat digunakan sebagai obat antidiabetes dalam bentuk sediaan tablet. Selain dapat digunakan untuk obat antidiabetes umbi bawang merah juga dapat digunakan untuk antibakteri (Surono, 2013). Hal ini dikarena umbi bawang merah memiliki kandungan flavonoid yang dapat digunakan sebagai antidiabetes.

Standarisasi Simplisia

Standarisasi merupakan suatu proses penjamin mutu bahan yang digunakan. Hasil standarisasi simplisia umbi bawang merah (*Allium cepa*) dapat dilihat pada Tabel 2 sebagai berikut

Tabel 2. Standardisasi simplisia umbi bawang merah

No	Standarisasi	Hasil
1	Susut pengeringan	10,16%
2	Kadar abu total	1,8%
3	Kadar abu tidak larut asam	0,7%
4	Kadar sari larut air	4,93%
5	Kadar sari larut etanol	2,03%

Ekstraksi

Metode ekstraksi yang digunakan yaitu maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96%. Rendemen ekstrak umbi bawang merah (*Allium cepa*) hasil ekstraksi diperoleh sebesar 6,15%.

Standarisasi dan Skrining Fitokimia Ekstrak

Hasil standarisasi ekstrak umbi bawang merah (*Allium cepa*) dilihat pada Tabel 3 sedangkan hasil skrining fitokimia ekstrak dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 3. Standardisasi ekstrak umbi bawang merah (*Allium cepa*)

No	Standarisasi	Hasil
1	Kadar air	7%
2	Kadar abu total	1,8%
3	Kadar abu tidak larut asam	0,094%
4	Organoleptis	Diperoleh ekstrak kental berwarna coklat dengan bau khas

Tabel 4. Skrining fitokimia ekstrak umbi bawang merah (*Allium cepa*)

No	Pemeriksaan	Hasil	Pengamatan
1	Steroid dan Triterpenoid	+	Terbentuknya cincin coklat yang menandakan adanya senyawa triterpenoid
2	Saponin	+	Terbentuk busa
3	Tanin	+	Larutan berubah warna menjadi biru tua.
4	Flavonoid	+	Berfluoresensi kuning

Skrining fitokimia pada ekstrak dilakukan untuk mengetahui senyawa-senyawa yang terkandung didalam ekstrak yang akan dibuat tablet nantinya dan mengetahui apakah terdapat senyawa aktif yang diinginkan.

Pengeringan Ekstrak

Hasil pengeringan ekstrak kental menggunakan avicel sebagai absorbent menghasilkan ekstrak kering dengan warna kecoklatan dan kadar kelembapan dibawah 5%. Pengeringan ekstrak bertujuan untuk menghasilkan ekstrak yang kering dikarenakan pada pembuatan tablet tidak dapat digunakan ekstrak dalam bentuk kental dan nantinya akan

menghasilkan tablet yang memiliki tekstur lembek.

Evaluasi Granul dan Tablet

Hasil evaluasi granul ekstrak umbi bawang merah (*Allium cepa*) dilihat pada Tabel 5 dan Tabel 6. sedangkan hasil evaluasi tablet ekstrak umbi bawang merah (*Allium cepa*) dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 5. Evaluasi granul ekstrak umbi bawang merah (*Allium cepa*)

Evaluasi	F (I)	F(II)	F(III)	Syarat
Organoleptis	warna coklat	warna coklat	warna coklat	-
Kompresibilitas	15,49 %	15%	6,7%	<20%
Waktu alir	2,71 detik	2,71 detik	2,73 detik	<10 detik
Laju alir	7,43 gram/s	7,4 gram/s	7,3 gram/s	>10 gram/s
Sudut diam	29,89 °	29,17 °	28,14 °	30°
Kelembaban	4,8	4,3	4,1	<5%

Dimana dilakukan optimasi formula yaitu dengan menggunakan beberapa variasi dari bahan pengikat yang digunakan. Formulasi tablet ekstrak umbi bawang merah ini menggunakan bahan pengikat PVP dengan konsentrasi 3%, 4%, dan 5%. Menurut Rowe, *et al* (2009) dengan konsentrasi PVP tersebut dapat digunakan sebagai bahan pengikat dan tujuan dari menggunakan konsentrasi tersebut yaitu untuk mengetahui sediaan tablet yang menghasilkan evaluasi fisik yang memenuhi untuk sediaan tablet yang baik.

Uji evaluasi sifat alir dan sudut diam bertujuan untuk menilai granul yang diperoleh telah mengalir dengan baik atau tidak, sehingga pada saat proses produksi granul dapat mengalir baik ke dalam *die* dan menjamin keseragaman bobot granul pada saat proses pengempaan tablet. Sifat alirnya dikatakan baik jika 100 gram serbuk yang diuji mempunyai waktu alir ≤ 10 detik (Khaidir, dkk., 2015). Apabila granul mempunyai sifat alir yang baik maka pengisian pada ruang kempa menjadi konstan sehingga dihasilkan tablet yang mempunyai bobot seragam. Ketiga formulasi memenuhi persyaratan dari waktu alir dan laju alir dari granul. Uji kompresibilitas dilakukan untuk mengetahui ikatan antar serbuk. Nilai kompresibilitas yang besar menunjukkan ikatan antar massa serbuk yang buruk. Persyaratan uji

kompresibilitas granul yaitu indeks kompresibilitas granul yang baik tidak lebih dari 20%.

Hasil sudut diam dari ketiga formula memenuhi persyaratan yaitu dibawah Sudut diam dihitung dengan mengukur diameter dan tinggi tumpukan granul yang keluar dari mulut corong. Sudut diam dipersyaratkan tidak lebih dari 30°. Bila sudut diam lebih kecil atau sama dengan 30° menunjukkan bahwa serbuk dapat mengalir bebas, bila sudut lebih besar atau sama dengan 40° biasanya daya mengalirnya kurang baik (Khaidir, dkk., 2015). Uji kelembapan bertujuan untuk mengetahui kandungan air yang ada pada granul apakah sudah memenuhi persyaratan atau tidak. Parameter dari uji kadar granul yaitu <5% dan ketiga formula telah memenuhi persyaratan.

Pengujian distribusi ukuran partikel granul bertujuan untuk melihat baik tidaknya granul yang terbentuk. Presentase distribusi granul yang tertahan pada ayakan no 20, 40, 60, 80 dan melewati ayakan no 80. Uji distribusi ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan *Electromagnetik Sieve Shaker*. *Elektromagnetic Sieve Shaker* terdiri dari 4 ayakan dengan no mesh berbeda-beda.

Tabel 6. Evaluasi distribusi ukuran partikel granul ekstrak umbi bawang merah (*Allium cepa*)

Evaluasi	Mesh (%)				
	20	40	60	80	Sisa
Formula I	2,6	71,0	24,33	1,8	0,26
Formula II	2,6	70,6	24,03	1,82	0,25
Formula III	2,5	71,08	24,36	1,83	0,21

Pengujian distribusi ukuran partikel granul bertujuan untuk melihat baik tidaknya granul yang terbentuk. Presentase distribusi granul yang tertahan pada ayakan no 20, 40, 60, 80 dan melewati ayakan no 80. Uji distribusi ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan *Electromagnetik Sieve Shaker*. *Elektromagnetic Sieve Shaker* terdiri dari 4 ayakan dengan no mesh berbeda-beda. Dari ketiga formulasi diketahui granul memiliki tingkat homogenitas yang cukup baik karena persentase tertinggi granul berada pada mesh dengan no. 40 menunjukkan bahwa granul yang dihasilkan lebih banyak tertahan pada ayakan dengan mesh no.40.

Tabel 7. Evaluasi tablet ekstrak umbi bawang merah (*Allium cepa*)

Evaluasi	F(I)	F(II)	F(III)
Organoleptis	Warna coklat, bentuk bundar dan keras	Warna coklat, bentuk bundar dan keras	Warna coklat, bentuk bundar dan keras
Keseragaman bobot	642,08 mg	643,33 mg	647,07 mg
Keseragaman ukuran	Diameter 12,065 mm dan tebal 0,59 mm	Diameter 12,065 mm dan tebal 0,59 mm	Diameter 12,065 mm dan tebal 0,59 mm
Kerapuhan	1,77%	1,59%	0,31%

Pengujian keseragaman bobot tablet dilakukan untuk mengetahui keseragaman sediaan yang dihasilkan. Pada sediaan yang mengandung satu zat aktif dan sediaan yang mengandung dua atau lebih zat aktif harus memenuhi persyaratan keseragaman bobot (Depkes RI, 1995). Menurut Farmakope Indonesia Edisi III, untuk bobot tablet lebih dari 300 mg, tidak boleh ada satu tablet pun yang menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari 10% (Depkes RI, 1995). Pengujian keseragaman ukuran dilakukan pengukuran diameter dan tebal tablet. Uji keseragaman ukuran merupakan salah satu parameter untuk mengetahui kualitas tablet yang diproduksi, serta menjamin bahwa produk tablet memiliki ukuran yang sama, sehingga dapat meningkatkan rasa kepercayaan pasien saat mengkonsumsi tablet. Untuk ukuran diameter dan ketebalan tablet pengujian dilakukan menggunakan alat jangka sorong. Dari uji keseragaman ukuran dan bobot ketiga formula telah memenuhi syarat. Dimana syarat dari uji keseragaman ukuran tablet yaitu Diameter tidak lebih dari 3 kali tebal tablet dan tidak kurang dari 4/3 kali tebal tablet (Depkes RI, 2014).

Uji kerapuhan atau sering dikenal dengan *friability test* adalah sebuah metode untuk menentukan atau mengukur kekuatan fisik tablet non salut terhadap tekanan mekanik atau gesekan sewaktu pengemasan dan pengiriman. Selain itu, uji kerapuhan dilakukan untuk menilai efektivitas bahan pengikat dalam tablet. Uji kerapuhan berhubungan dengan kehilangan bobot akibat pengikisan yang terjadi pada permukaan tablet. Prinsipnya adalah menetapkan bobot yang hilang dari sejumlah tablet selama diputar dalam friabilator selama waktu tertentu. Kerapuhan yang tinggi akan mempengaruhi

konsentrasi atau kadar zat aktif yang masih terdapat pada tablet (Khaidir, dkk., 2015). Syarat dari uji kerapuhan yaitu <1%. Hasil uji kerapuhan dapat dipengaruhi oleh jumlah bahan pengikat yang digunakan, pada ketiga formulasi hanya formula III yang memenuhi persyaratan. Penyebab dari tidak terpenuhinya persyaratan dari uji kerapuhan pada formula I dan formula II dapat disebabkan karena kurangnya bahan pengikat yang digunakan. Hasil uji organoleptis ketiga formula memiliki bentuk bundar, berwarna coklat dan memiliki tekstur keras.

SIMPULAN

Formulasi dengan bahan pengikat yaitu PVP sebesar 5% menghasilkan karakteristik tablet yang baik yaitu dengan memiliki kerapuhan dibawah 1%. Sehingga PVP yang digunakan sebanyak 5% merupakan formula yang paling optimum untuk tablet umbi bawang merah

DAFTAR PUSTAKA

- Aulton, M.E. 1988. *Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design*. London:Churchill Living Stone.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Djuwarno, E.N., dan Widysusanti, A. 2019. Penurunan Kadar Glukosa Mencit Akibat Pemberian Kombinasi Metformin dan Ekstrak Bawang Merah. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*. 1(1): 8-13.
- Fitri, Y.A., Dradjad, P., dan Keri, L. 2016. Formulasi Tablet Dari Ekstrak Biji Pala (*Myristica Fragrans* Houtt.) Bebas Miristisin Dan Safrol Dengan Metode Granulasi Basah. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 5 (2): 8-22.
- Jaelani. 2007. *Khasiat Bawang Merah*. Yogyakarta: Kanisius.
- Juheini, Iskandarsyah, Animar J. A., dan Jenny. 2004. Pengaruh Kandungan Pati Singkong Terpregelatinasi terhadap Karakteristik Fisik Tablet Lepas Terkontrol Teofilin. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 1(1): 21-26.
- Khaidir, S., Mimiek, M., dan Aris, P.K. 2015. Formulasi Tablet Ekstrak Kangkung Air (*Ipomoea Aquatica* F.) Dengan Variasi Kadar Amilum Manihot Sebagai Bahan Penghancur. *Jurnal Ilmiah Farmasi* 11(1): 1-8.
- Knothe, G., van Gerpen, J., dan Krahl, J. 2005. *The Biodiesel Handbook*. Champaigne-Illionois: AOCS Press. 210-301.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. *Infodatin: Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Lachman, L., Herbert, A. L., dan Joseph, L. K. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi 3. Jakarta: UI Press.
- Nala, N. 1995. *Usada Bali*. Denpasar: Penerbit PT. Upada Sastra.
- Parrott, E. L. 1971. *Pharmaceutical Technology FundamentalPharmaceutics*, 3th. Minneapolis: Burgess Publishing Company.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., and Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Soedirman, Siswanto, I., A., Handayani, A. R. 2009. Pengaruh Kombinasi Avicel PH 101 dan Amilum Manihot Sebagai Bahan Penghancur Terhadap Sifat Fisis Tablet Parasetamol. *Pharmacy* 6(1): 36-44.
- Sulaiman, T. N. S. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet Cetakan Pertama*. Yogyakarta: Mitra Communications Indonesia.
- Syamsuni, H. A. 2007. *Ilmu Resep*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Utari, A. A. P. C. P. U., Suprihatin, I. E., dan Ariati, N. K. 2015. Kandungan Tembaga (Cu) Buah Lindur (*Bruguiera gymnorrhiza*), Pedada (*Sonneratia caseolaris*), Nyirih (*Xylocarpus granatum*), dan Bakau (*Rhizophora mucronate*) di Taman Hutan Raya Ngurah Rai Bali. *Jurnal Kimia*. 4 (1): 49-54.
- Wadkar, K. A., Magdum, C. S., Patil, S. S. and Naikwade, N. S. 2008. Anti-Diabetic Potential And Indian Medicinal Plants. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology* . 2 (1): 45-50.