

## FORMULASI TABLET DARI EKSTRAK DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon L.*) DENGAN VARIASI KONSENTRASI GELATIN SEBAGAI PENGIKAT SERTA UJI KESTABILAN FISIKNYA

*Dewi Marlina<sup>1)</sup>, Mona Rachmi Rulianti<sup>2)</sup> Altiana<sup>3)</sup>*

<sup>1)</sup>Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Palembang

<sup>2)</sup>Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Palembang

<sup>3)</sup>Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Palembang

*E-mail : [altiana.pga@gmail.com](mailto:altiana.pga@gmail.com)*

### Abstrak

**Latar belakang :** Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) digunakan masyarakat untuk pengobatan karena terkena gigitan anjing, penyakit mata, dan anemia. Daun melinjo juga berkhasiat sebagai analgetik. Penelitian ini bertujuan untuk membuat tablet ekstrak daun melinjo dengan bahan gelatin yang memenuhi persyaratan mutu fisik tablet.

**Metode :** Daun melinjo sebanyak 1,4 kg dimaserasi dengan pelarut etanol 70%, kemudian didestilasi vakum hingga didapat ekstrak kental. Pembuatan tablet ekstrak daun melinjo dibuat dengan tiga formula, menggunakan konsentrasi bahan pengikat yang berbeda antara lain formula I mengandung gelatin sebanyak 1%, formula II sebanyak 2%, dan formula III sebanyak 3%. Metode yang digunakan dalam pembuatan tablet ekstrak daun melinjo adalah dengan metode granulasi basah. Granul yang diperoleh diuji sifat fisiknya meliputi kecepatan alir, sudut diam, dan kompresibilitas. Tablet yang diperoleh dilakukan uji mutu fisik yang meliputi uji keseragaman bobot, uji kekerasan, uji keseragaman ukuran, uji kerapuhan, dan uji waktu hancur.

**Hasil :** Ekstrak kental daun melinjo yang didapat 142,6 gram dan didapatkan rendemen 10,18 %. Ditinjau dari uji mutu fisik granul dan uji mutu fisik tablet menunjukkan bahwa kadar gelatin 1% tidak memenuhi syarat keseragaman ukuran, kekerasan dan kerapuhan. Pada kadar 2% dan 3% tidak memenuhi uji mutu fisik tablet meliputi kekerasan dan keseragaman ukuran.

**Kesimpulan :** Dari penelitian ini tablet ekstrak daun melinjo pada formula I, II dan III tidak dapat dibuat tablet yang memenuhi syarat secara fisik. Tetapi Formula II dan III memiliki evaluasi fisik tablet yang paling sedikit tidak memenuhi syarat.

**Kata Kunci :** Melinjo, *Gnetum gnemon L.*, Pengikat gelatin, Analgesik

## PENDAHULUAN

Tablet merupakan sediaan solid yang mengandung satu atau lebih zat aktif yang pemakaiannya secara oral (Siregar dan Wikarsa, 2010). Di Indonesia tablet merupakan salah satu obat yang banyak digunakan. Menurut Kemenkes (2017) item ketersediaan obat tertinggi dipuskesmas pada tahun 2015 adalah Paracetamol 500 mg tablet. Tablet memiliki keuntungan yaitu mudah untuk dibawa kemana-mana. Selain itu sediaan tablet dikemas sedemikian rupa sehingga dapat menutupi rasa obat yang pahit, tepat dosis, dan mudah dikonsumsi (Siregar dan Wikarsa, 2010). Dalam memformulasi sediaan tablet sering terjadi berbagai masalah yang mengakibatkan tablet tidak terkempa dengan baik, sehingga dibutuhkan pemilihan zat penolong yang cocok untuk menghasilkan sediaan tablet yang stabil.

Formulasi tablet selain zat aktif terdapat beberapa zat penolong yang digunakan yaitu pengikat, penghancur, pengisi dan pelincir. Pengikat merupakan eksipien yang sangat penting dalam formulasi tablet (Agoes, 2013). Karena pengikat dapat menambah kohesivitas untuk mengikat partikel-partikel padat sehingga membentuk massa yang kompak (Siregar dan Wikarsa, 2010). Pengikat yang umum digunakan adalah avicel, povidon, gom alam, amilum, sukrosa dan gelatin (Agoes, 2013).

Gelatin merupakan pengikat alami yang memiliki daya ikat yang baik dibuktikan pada penelitian Mauzu dan Suleiman (2014) yang membandingkan pengikat amilum jagung, mikrokristalin selulosa dan gelatin dalam formulasi tablet ekstrak daun

kelor didapatkan hasil bahwa dengan menggunakan pengikat gelatin menghasilkan tablet yang paling baik. Selain itu penelitian Salome, *et al* (2012) yang juga membandingkan pengikat akasia dan gelatin, didapatkan hasil bahwa gelatin baik sebagai pengikat dalam tablet biasa dan akasia baik sebagai pengikat pada tablet *sustained release*. Pada sediaan tablet dapat pula digunakan zat aktif alami yang mengandung tanaman obat berkhasiat.

Salah satu tanaman obat yang dapat diformulasikan menjadi sediaan tablet adalah daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*). Menurut Hariana (2008) daun melinjo digunakan masyarakat untuk pengobatan karena terkena gigitan anjing, penyakit mata, dan anemia. Daun melinjo juga berkhasiat sebagai analgetik karena mengandung flavonoid yang berperan menghambat kerja enzim siklooksigenase sehingga terhambatnya produksi prostaglandin oleh asam arakidonat sehingga mengurangi nyeri (Patel, 2008). Pemberian ekstrak etanol 70% daun melinjo dengan dosis 51,84mg/kgBB

pada mencit memiliki efek analgetik yang tidak berbeda signifikan dengan asam mefenamat 1,3 mg/kgBB (Safwan, Ananda dan Adikusuma, 2016). Selain itu, fraksi n-heksana, etil asetat, dan air ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) juga memiliki efek analgetik (Puspitayani, 2017).

Menurut penelitian sebelumnya yang menyatakan daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) memiliki khasiat sebagai analgetik dan belum adanya penelitian tentang pembuatan tablet dari ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*), sehingga melatarbelakangi peneliti untuk membuat sediaan tablet dari

ekstrak daun melinjo yang mengacu pada penelitian Mauzu dan Suleiman (2014) serta Salome, *et al* (2012) yang memformulasikan tablet dari ekstrak daun kelor dan daun serai dengan menggunakan pengikat gelatin yang memiliki kesamaan kandungan kimia dengan daun melinjo, sehingga diramalkan akan menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan. Peneliti menggunakan variasi gelatin sebagai zat pengikat sebesar 1%, 2% dan 3 %, diharapkan dengan menggunakan gelatin sebagai pengikat bisa menghasilkan sediaan tablet yang memenuhi persyaratan fisik tablet.

## METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah eksperimental yang dilakukan dengan tiga formula tablet yang mengandung ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dengan variasi konsentrasi kadar gelatin sebagai pengikat sebesar 1%, 2% dan 3% dengan granulasi basah untuk menghasilkan tablet yang sesuai dengan uji mutu kestabilan fisik tablet.

Pembuatan tablet ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) serta uji sifat fisik granul dan uji kestabilan fisik tablet dilakukan di laboratorium Farmakognosi, laboratorium Farmasetika dan laboratorium Fisika jurusan Farmasi Politeknik Kesehatan Kemenkes Palembang pada bulan Mei-Juni 2018.

Objek penelitian ini adalah ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) yang didapat dari proses

ekstraksi maserasi. Daun melinjo yang digunakan adalah daun melinjo yang segar dan berwarna hijau tua, dengan ciri-ciri daun berhadapan berbentuk jorong, yang diperoleh dipekarangan rumah di Sekip tengah Kecamatan Kemuning Palembang.

Penelitian ini mengacu pada penelitian Mauzu dan Suleiman (2014). Peneliti akan

membandingkan ketiga formula tablet ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dengan variasi konsentrasi kadar gelatin sebagai pengikat sebesar 1%, 2% dan 3% secara granulasi basah untuk menghasilkan tablet yang sesuai dengan uji mutu kestabilan fisik tablet. Rencana pembuatan tablet pada penelitian ini adalah sebanyak 200 tablet.

Bahan	FI	FII	FIII	Keterangan
Ekstrak + Aerosil (2:1)	300 mg	300 mg	300 mg	Zat Aktif
Gelatin	5 mg	10 mg	15 mg	Pengikat
Amilum Jagung	37,5 mg	37,5 mg	37,5 mg	Penghancur

Laktosa Monohidrat	146,6 mg	141,6 mg	136,6 mg	Pengisi
Mg Stearat	0,9 mg	0,9 mg	0,9 mg	Pelincir
Talcum	10 mg	10 mg	10 mg	Pelincir

Tabel 1. Formula Tablet Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*)

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Hasil Evaluasi Sifat Fisik Granul Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*)

#### a. Kecepatan Alir

Hasil penelitian pada tabel , menunjukkan granul pada formula I (3,06 g/s), II (2,24 g/s), III (2,12 g/s) menghasilkan sifat alir granul baik. Menurut standar ketetapan Aulton (2002) dalam tabel hubungan waktu alir dengan sifat alir granul, semua formula ekstrak daun melinjo memiliki sifat alir baik dengan rentang 1,6–4 detik. Perbedaan waktu alir granul dipengaruhi oleh konsentrasi pengikat yang digunakan. Semakin tinggi konsentrasi pengikat maka semakin besar massa granul yang terikat sehingga mudah untuk mengalir. Hal ini sejalan dengan penelitian Salome, *et al* (2012) semakin besar konsentrasi gelatin semakin singkat waktu kecepatan alirnya. Selain itu waktu alir granul dipengaruhi

#### b. Sudut Diam

Dari data tabel hasil sudut diam, menunjukkan bahwa sudut diam dari ketiga formula berkisar  $<25^{\circ}$  yaitu formula I ( $18,26^{\circ}$ ), formula II ( $18,26^{\circ}$ ) dan formula III ( $15,64^{\circ}$ ).

Berdasarkan table hubungan sudut diam dan sifat alir granul, semua granul pada ketiga formula tablet ekstrak daun melinjo memenuhi syarat dan menghasilkan sudut diam yang sangat baik karena sudut diam yang dihasilkan  $<25^{\circ}$ . Variasi konsentrasi gelatin sebagai bahan pengikat akan mempengaruhi sudut diam yang dihasilkan. Data diatas menunjukkan semakin tinggi konsentrasi gelatin maka sudut diam yang terbentuk akan semakin kecil dengan waktu alir yang singkat ,hasil ini juga dibuktikan dari penelitian Salome, *et al* (2012).

#### c. Kompresibilitas

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan kompresibilitas pada table 13, menunjukkan pada formula I (9,5%), formula II (10%), dan formula III (10%), ketiga formula termasuk dalam kategori istimewa. Dari pengujian ini menunjukkan semakin kecil konsentrasi pengikat yang ditambahkan, maka semakin kecil pula indeks kompresibilitas yang dihasilkan. Hal ini sejalan dengan penelitian Salome, *et al* (2012) dihasilkan bahwa semakin kecil kadar gelatin yang digunakan maka semakin kecil pula indeks kompresibilitas yang didapatkan.

## 2. Hasil Evaluasi sifat Fisik Tabletekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*)

### a. Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot merupakan parameter yang sangat penting dalam kualitas tablet karena menentukan kandungan zat aktif dan dosis obat dalam tubuh, sehingga akan berpengaruh pula terhadap keamanan terapi dari sediaan tablet tersebut. Pada penelitian ini hasil perhitungan pada tabel 15 keseragaman bobot formula I memperoleh penyimpangan terbesarnya 2,52%, formula II memperoleh penyimpangan terbesarnya 2,60% dan formula III memperoleh penyimpangan terbesarnya 2,64%. Hasil ini menunjukkan bahwa formula tablet ekstrak daun melinjo masih memenuhi syarat menurut Farmakope Indonesia Edisi IV (1995) yaitu tidak ada 2 tablet yang menyimpang dari kolom A (5%) dan tidak ada satupun bobot yang menyimpang dari kolom B (10%). Keseragaman bobot sangat dipengaruhi oleh keseragaman pengisian tempat dikempunya granul menjadi tablet (*die*) dan alat pencetak tablet, karena jumlah bahan yang dimasukkan kedalam *die* yang akan ditekan menentukan berat tablet yang dihasilkan (Ansel, 2008)

### b. Kekerasan Tablet

Tablet harus memiliki kekuatan tertentu agar dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan dan pengiriman (Lachman, lieberman dan kanig, 1994). Berdasarkan data yang didapatkan dari hasil

pemeriksaan kekerasan pada tabel 17 Formula I (1,05 kg), formula II (2,15 kg) dan formula III (3,5 kg) terlihat bahwa formula I, II dan III terjadinya peningkatan kekerasan tablet tetapi ketiga formula tidak memenuhi syarat, karena kekerasan minimal pada tablet adalah 4 kg (Ansel, 1985). Hal ini disebabkan oleh kadar kelembaban pada granul karena waktu pengeringan granul yang singkat dan kurangnya penggunaan aerosil yang tidak mampu mengeringkan ekstrak kental secara maksimal sehingga menghasilkan granul yang masih mengandung lembab yang tinggi. Waktu dan suhu pengeringan granul sangat berpengaruh terhadap kekerasan tablet yang dihasilkan, karena kandungan lembab yang terkandung didalam granul akan menyebabkan kekerasan tablet berkurang (Hadi dkk, 2014). Selain itu karena waktu pengembangan gelatin yang kurang lama menjadikan gelatin tidak mengembang sempurna dan pada saat pencampuran dengan bahan lain larutan gelatin tidak terlalu panas sehingga berubah menjadi gel dan tidak tercampur secara merata dan homogen. Menurut Siregar dan Wikarsa (2010) larutan gelatin dibuat dengan membiarkan gelatin terhidrasi dalam air dingin selama 1 jam, kemudian campuran dipanaskan sampai mendidih. Gelatin juga bereaksi jika terdapat zat yang bersifat asam, basa dan mengendap dengan adanya alkohol, kloroform, eter, garam merkuri dan asam tanat (Rowe *et al*, 2009). Lama pencampuran antara granul dan antiadheren juga mempengaruhi kekerasan tablet, menurut Triwantoro (2006) semakin lama pencampuran magnesium stearat

kekerasan tablet cenderung turun dan kerapuhan tablet meningkat.

c. Keseragaman Ukuran

Data yang diperoleh dari hasil pengukuran pada Tabel 16, rata-rata keseragaman ukuran tablet pada masing-masing adalah formula I ( $d=3,77t$ ), formula II ( $d=3,64t$ ) dan formula III ( $d=3,76t$ ). Ketiga formula tersebut tidak memenuhi syarat yang ditentukan, yaitu jika diameter tidak lebih 3 kali dan tidak kurang dari  $1\frac{1}{3}$  kali tebal tablet (Depkes, 1979).

Terdapat factor yang mempengaruhi keseragaman ukuran dari tablet salah satunya adalah pada saat pengempaan. Jika tekanan pada saat mengempa tidak konstan maka menyebabkan tablet memiliki ketebalan yang bervariasi (Banker dan Anderson, 1994).

d. Kerapuhan Tablet

Data yang diperoleh dari hasil uji kerapuhan pada tabel 18, menunjukkan bahwa formula I (2,2148%), formula II (0,9602%) dan formula III (0,6496%). Formula I tidak memenuhi syarat karena kerapuhan tablet lebih dari 1 % (Lachman, Lieberman dan Kanig, 1994). Kerapuhan tablet dipengaruhi oleh kekerasan, dimana sifat kekerasan ini berbanding terbalik, jika kekerasan tinggi, artinya ikatan partikel antar granul juga tinggi dan nilai kerapuhan semakin rendah begitu juga sebaliknya. Hal ini menunjukkan semakin besar konsentrasi gelatin akan membuat tablet semakin tidak rapuh karena tablet semakin keras (Banker dan

Anderson, 1994). Pencampuran fase luar yang terlalu lama juga mempengaruhi kerapuhan tablet, menurut Triwantoro (2006) lama waktu pencampuran magnesum stearat berpengaruh terhadap kerapuhan tablet yaitu semakin lama pencampuran maka tablet yang dihasilkan akan semakin rapuh.

e. Waktu Hancur

Data yang diperoleh dari hasil uji waktu hancur pada tabel 19, menunjukkan waktu hancur dari formula I (1:22 menit), formula II (9:22 menit) dan formula III (12:39 menit) ketiga formula memenuhi syarat waktu hancur yaitu tidak lebih dari 15 menit (Depkes RI, 1979). Faktor yang mempengaruhi waktu hancur tablet yaitu kekerasan dan banyaknya bahan pengikat yang ditambahkan. Semakin tinggi konsentrasi gelatin sebagai pengikat menghasilkan kekerasan yang tinggi dan waktu hancur yang lebih lama (Salome, *et al* 2012). Pada formula I dihasilkan waktu hancur yang cepat dikarenakan karena kadar gelatin yang sedikit dengan pengisi yang lebih banyak dari formula II dan III. Selain itu karena pengeringan granul pada formula I lebih singkat sehingga membuat tablet sedikit lembab dan menghasilkan waktu hancur yang lebih singkat. Penggunaan alat cetak yang manual juga mempengaruhi karena ketukan yang dihasilkan pada saat mencetak tidak sama sehingga menghasilkan tablet yang kekerasannya tidak sama.

Uji Evaluasi	Formula					
	FI		F II		F III	
Waktu Alir (detik)	3,06	MS	2,24	MS	2,12	MS

Sudut Diam (°)	18,26	MS	18,26	MS	15,64	MS
Kompresibilitas (%)	9,5	MS	10	MS	10	MS
Keseragaman Bobot (gram)	0,4903	MS	0,4919	MS	0,4930	MS
Keseragaman Ukuran	3,77	TMS	3,64	TMS	3,76	TMS
Kekerasan (Kg)	1,05	TMS	2,15	TMS	3,5	TMS
Kerapuhan (%)	2,2148	TMS	0,9602	MS	0,6496	MS
Waktu Hancur	1,22	MS	9,22	MS	11,39	MS
<b>Jumlah</b>	<b>MS</b>	<b>5</b>	<b>MS</b>	<b>6</b>	<b>MS</b>	<b>6</b>
	<b>TMS</b>	<b>3</b>	<b>TMS</b>	<b>2</b>	<b>TMS</b>	<b>2</b>

MS : Memenuhi syarat

TMS : Tidak memenuhi syarat

Tabel II. Rekapitulasi Hasil uji Karakteristik Fisik Tablet Ekstak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*)

## KESIMPULAN

Variasi konsentrasi bahan pengikat gelatin sangat berpengaruh terhadap sifat fisik tablet semakin tinggi konsentrasinya maka akan menghasilkan tablet yang semakin keras.

## DAFTAR PUSTAKA

Abdel, R., Afrizal dan M.

Efendi.2016. *Evaluasi Aktivitas Antioksidan, Toksisitas dan Fenolik Total Ekstrak Daun Melinjo (Gnetum gnemon Linn)*. Jurnal Kimia Unand. Hal 30-35

Agoes, G.2013. *Pengembangan Sediaan Farmasi Edisi Revisi dan Perluasan*. ITB hal. 32

Anief, M. 2010. *Ilmu Meracik Obat Teori dan Praktek*. Gadjah Mada University Press. Hal. 214

Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Ed IV*. Terjemahan Oleh Farida

Ibrahim, Asmanizar, Lis Aisyah, Universitas Indonesia Press, Jakarta. Hal. 212

Aulton, M.E. 2002. *Pharmaceutical The Science of Dosage Form Design Second Edition*. London: Churchill Livingstone. Halaman 200 – 210

Bustanussalam.2016.*Pemanfaatan Obat Tradisional (Herbal) sebagai Obat Alternatif.J.Biotrends vol 7.hal.20*

Depkes RI.1995. *Farmakope Indonesia Ed IV*. Direktorat pengawasan obat dan makanan, Jakarta Indonesia

Depkes RI.1979. *Farmakope Indonesia Ed III*. Direktorat pengawasan obat dan makanan, Jakarta Indonesia. Hal. 6-7

- Fauzana, D.L.2010. *Perbandingan Metode Maserasi, Remaserasi, Perkolasi dan Repekolasi Terhadap Rendemen Ekstrak Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza Roxb.)*. Skripsi Fakultas Teknologi Pertanian. Institut Pertanian Bogor. Bogor
- Hariana, A.2008. *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya Seri 2*. Penebar swadaya, Jakarta. Hal. 117
- Hidayat,S dan R. Napitupulu.2015. *Kitab Tumbuhan Obat 269 Tumbuhan Berkhasiat untuk Mengobati Berbagai Penyakit Kelas Ringan sampai Penyakit Kelas Berat*. Agiflo: Jakarta. Hal. 271
- Kemenkes RI.2017.*Laporan Kinerja 2016*. Direktorat Jendral Kefarmasian dan Alat Kesehatan
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. (1994). *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi III. Jakarta: UI Press. Hal. 684, 699
- Mauzu, J dan Z.A, Suleiman.2014. *Design, Formulation and Tableting Properties of Aqueous Leaf Extract of Moringa oleifera*. British Journal of Pharmaceutical Research, Nigeria
- Patel, J.M.2008. *A Review of Potential Health Benefits of Flavonoids*. Institute of Mumbai Technology.
- Lethbridge Undergraduate Research Journal, India
- Puspitasari, I. 2010. *Jadi Dokter untuk Diri Sendiri*. B First: Yogyakarta hal. 24-25
- Puspitayani, A.2017. *Uji Aktivitas Analgetik Fraksi N-Heksana, Etil Asetat, dan Air Ekstrak Etanol Daun Melinjo (Gnetum Gnemon L.) pada Mencit Putih Jantan yang di Induksi Asam Asetat*.(Skripsi). Unggaran: Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo.
- Rowe, R.C, Sheskey, P.J, dan Quinn, M.E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excepiant*, Washington DC: America Pharmaceutical Assosiations. Hal.200, 359
- Salome,A.,C.U.Gemeka.,V.O.Ikechu kwu.,A.B,Sinye.,E.U.Calister .,C.O,Godswill.2012. *Formulation and Evaluation of Cymbopogn Citratus Dried Leaf Powder Tablets*. African Journal of Pharmacy and Pharmacology vol.6
- Siregar, C. dan S. Wikarsa. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Penerbit buku kedokteran EGC, Jakarta.
- Siregar, T.M., M. Cornelia., Ermiziar., Raskita.2009. *Studi Kandungan Katotenoid, Vitamin C dan Aktivitas Antioksidan Kulit Melinjo (Gnetum gnemon L.)*. Seminar Nasional Patpi. Jakarta

Syamsuni, H.A.2007. Ilmu Resep.  
Penerbit buku kedokteran  
EGC, Jakarta Indonesia. Hal.  
172

Safwan., Adikusuma, W., dan  
Ananda, D.R. 2016. *Aktivitas*  
45 *nalgetik Ekstrak Etanol Daun*  
*Melinjo (Gnetum gnemon L.,)*  
*Pada Mencit Putih (Mus*  
*musculus L.,) Jantan. Jurnal*  
*Ilmiah Ibnu Sina.* 1(1),71-78.

Tjay, T.H, Rahardja, K. 2015.*Obat-*  
*Obat Penting Khasiat,*  
*Penggunaan dan Efek-Efek*  
*sampingnya.*Ed.7. Elex Media  
Komputindo: Jakarta.  
Indonesia, hal.317

Voight, R.1995. *Buku Teknologi*  
*Sediaan Farmasi Ed IV.*  
Terjemahan Oleh : Noerono,s.  
Gadjah mada university press:  
Yogyakarta, Indonesia. Hal.  
170, 564-577

Wiarto, G.2017. *Nyeri Tulang dan*  
*Sendi.* Gosyen Publishing:  
Yogyakarta. Indonesia, hal.8