

Formulasi Tablet Salut Selaput Katekin dari Ekstrak Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.)

Film-coated Tablet Formulation of Catechin from Gambir (Uncaria gambir Roxb.)

Arifayu Addiena Kurniatri*, Rosa Adelina, Herni Asih Setyorini, dan Indah Sulistyowati

* Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan,
Kementerian Kesehatan, Indonesia
Email: arifayu_ak@litbang.depkes.go.id

Diterima: 4 April 2015

Direvisi: 12 Mei 2015

Disetujui: 28 Agustus 2015

Abstrak

Ekstrak gambir mengandung katekin dengan kadar yang tinggi. Khasiat katekin sangat banyak, di antaranya sebagai antioksidan, antibakteri, dan anti aterosklerosis. Katekin bersifat mudah teroksidasi dan higroskopis. Produk gambir yang banyak tersedia di Indonesia khususnya di Sumatera Barat dapat menjadi sumber bahan baku katekin yang berkesinambungan. Salut selaput dipakai untuk melindungi zat aktif yang terkandung dalam tablet dari kelembapan dan cahaya. Kajian mengenai formulasi tablet salut selaput katekin dari gambir belum pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi sediaan tablet salut selaput katekin dari gambir dan mengevaluasi sifat fisiknya. Katekin diperoleh dengan memperlakukannya ekstrak gambir menggunakan etil asetat, yang diperoleh sebanyak $92,48 \pm 0,28\%$. Katekin yang diperoleh kemudian diformulasi menjadi tablet. Tablet katekin dicetak dengan metode kempa langsung dan disalut dengan penyalut polimer. Pemeriksaan sifat fisik tablet dilakukan terhadap tablet inti dan tablet yang sudah disalut meliputi uji keseragaman bobot, uji kekerasan, dan uji waktu hancur. Uji keregangan hanya dilakukan pada tablet inti. Diperoleh tablet salut selaput katekin dengan bobot yang seragam, kekerasan $16,60 \pm 1,97$ Kp, dan waktu hancur 4 menit 15 detik. Keseragaman bobot dan waktu hancur tablet memenuhi persyaratan yang telah ditentukan.

Kata kunci: Tablet salut selaput; Katekin; *Uncaria gambir*

Abstract

Gambir extract contains a high content of catechin. Catechin has so many benefits, such as antioxidant, antimicrobial, and anti-atherosclerosis. Gambir are widely available in Indonesia, especially in West Sumatra, might be a sustainable source of catechin. Catechin is easily oxidized and hygroscopic. Film coating is used to protect catechin contained in a tablet from moisture and light. Study of film-coated tablet of catechin has not been conducted before. This study aims to formulate film-coated tablet of catechin from gambir and evaluate its physical properties. Catechin was percolated from gambir extract using ethyl acetate. The ethyl acetate fraction of gambir extract contains $92,48 \pm 0,28\%$ catechin. Tablets were compressed with direct compression method and coated with a polymer coating material. The physical properties of core tablet and film-coated tablet were evaluated toward weight uniformity, hardness, friability, and disintegration time. Friability testing was conducted only on core tablet. The formulation produced tablets with uniform weight, $16,6 \pm 1,97$ Kp hardness, and 4 minutes 15 seconds disintegration time. Weight uniformity and disintegration time of the tablet meet the requirements.

Keywords: Film coated tablet; Catechin; *Uncaria gambir*

PENDAHULUAN

Indonesia memiliki ribuan jenis tanaman berkhasiat obat, salah satunya gambir (*Uncaria gambir*, Roxb.). Tanaman gambir tumbuh baik di Sumatera Barat. Sebagian masyarakat memanfaatkan gambir sebagai pelengkap makan sirih. Khasiat dari gambir antara lain sebagai antioksidan dan antibakteri. Gambir aman dikonsumsi, dibuktikan dengan dengan nilai $LD_{50} > 5000$ mg/kg bobot badan dan tidak bersifat mutagenik.^{1,2} Pemberian fraksi etil asetat ekstrak daun gambir selama 4 minggu mengindikasikan dapat menurunkan kadar kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL), *high density lipoprotein* (HDL), dan trigliserida darah sebanding dengan simvastatin.³ Ekstrak gambir diperoleh dari daun dan ranting muda. Senyawa utama yang terdapat dalam ekstrak gambir adalah katekin. Kadar katekin dalam ekstrak gambir bervariasi bergantung pada cara pengolahannya. Ekstrak gambir kualitas terbaik memiliki kadar katekin $> 90\%$. Isolasi katekin untuk sediaan farmasi dan kosmetik pernah dilakukan dan diperoleh kadar sebesar $96,17 \pm 0,18\%$ dengan metode pre-purifikasi.⁴ Kandungan katekin tertinggi diperoleh dengan mengekstrak tanaman gambir menggunakan etil asetat.⁵ Dengan kadar $\geq 90\%$, isolat katekin ini memiliki peluang yang besar untuk dikembangkan menjadi bahan baku obat dislipidemia.³ Rendemen yang tinggi akan menambah nilai ekonomis gambir sebagai bahan baku obat.

Khasiat katekin telah banyak dibuktikan pada hewan coba, di antaranya dapat mengurangi lesi aterosklerosis sebesar 32%.⁶ Secara *in vitro*, katekin juga dapat menghambat pertumbuhan kanker,⁷ dan menghambat pembentukan tumor usus pada mencit.⁸ Katekin juga berkhasiat sebagai antiinflamasi pada osteoarthritis dan khondromalasia. Pemberian katekin pada tikus secara oral menunjukkan berkurangnya tingkat proses penuaan, menurunkan oksidasi stres pada

mitokondria, dan meningkatkan transkripsi mitokondria-protein pada mRNA.⁹

Katekin telah banyak dimanfaatkan sebagai bahan aktif obat dan kosmetik. Katekin sebagai antibakteri dapat dijumpai dalam bentuk gel perawatan kulit (gel antijerawat). Tablet hisap ekstrak gambir juga telah diformulasikan dengan sifat fisik tablet yang baik.¹⁰ Tablet hisap ekstrak gambir ini ditujukan sebagai antibakteri penyebab karies gigi sehingga diformulasikan agar dapat larut secara perlahan di dalam mulut. Rasa merupakan sifat yang penting agar tablet hisap disukai oleh konsumen. Sediaan obat yang dalam bentuk tablet langsung minum bisa menjadi solusi bagi konsumen yang tidak menyukai rasa dari tablet hisap tersebut.

Katekin bersifat mudah teroksidasi dan higroskopis. Berdasarkan karakteristik tersebut, diperlukan formulasi dengan salut selaput untuk menjaga kualitas sediaan tablet katekin. Tablet salut selaput adalah tablet yang disalut dengan selaput tipis polimer yang larut atau tidak larut dalam air maupun membentuk lapisan yang meliputi tablet.¹¹ Penyalutan tablet dengan selaput akan melindungi zat inti yang bersifat mudah teroksidasi dan higroskopis sehingga diharapkan kualitas dan kadar zat inti akan stabil dalam jangka waktu yang lama.¹² Lapisan penyalut ini juga bisa diberi pewarna sehingga bisa meningkatkan kualitas penampilan fisik tablet dari segi warna. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi sediaan tablet salut selaput katekin dari gambir dan mengevaluasi sifat fisiknya.

METODE

Alat dan Bahan

Ekstrak gambir (yang diperoleh dari Universitas Andalas, Padang, Indonesia), etil asetat teknis, etil asetat p.a, kloroform p.a, asam format p.a, asetonitril, TFA, baku pembanding katekin (Sigma), eksipien, rotavapor R-114 BÜCHI, neraca analitik Precisa tipe XT 220A, plat aluminium TLC silica gel F254, Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Waters

Alliance 2695, detektor *photodiode array* Waters 2996, mesin pencetak tablet rotary Korsch PH 103, panci penyalutan Erweka tipe PL402, mesin uji kekerasan tablet (*hardness tester*) Vanguard tipe LIH-2, mesin uji keregasan tablet (*friabilator*) Erweka tipe TA3R, dan mesin uji waktu hancur tablet (*disintegration tester*) Erweka.

Ekstraksi Gambir

Ekstrak yang dipakai dalam penelitian ini merupakan ekstrak kasar dan diketahui mengandung katekin hanya sekitar 80%. Ekstrak gambir dengan kadar katekin yang tinggi (>90%) diperoleh dengan cara perkolasi terhadap ekstrak gambir menggunakan etil asetat menghasilkan ekstrak etil asetat gambir. Ekstrak gambir yang berbentuk balok digerus sehingga menjadi bubuk. Bubuk ekstrak gambir sebanyak 304 gram dimasukkan ke dalam kolom dan direndam dengan etil asetat. Katup pada bagian bawah kolom dibuka sehingga fraksi etil asetat ekstrak gambir dapat menetes secara perlahan dan ditampung ke dalam labu erlenmeyer. Selama proses berlangsung, etil asetat secara kontinu ditambahkan ke dalam kolom dengan kecepatan tetesan yang sama dengan kecepatan tetesan fraksi etil asetat ekstrak gambir. Kemudian, hasil perkolasi dipekatkan. Ekstrak etil asetat gambir yang sudah pekat ditempatkan pada cawan penguap lalu dikeringkan pada suhu ruang. Ekstrak yang diperoleh digerus menjadi bubuk dan ditimbang.

Analisis Katekin

Uji kualitatif katekin dalam ekstrak etil asetat gambir menggunakan metode kromatografi lapis tipis (KLT). Kombinasi fasa gerak yang digunakan adalah kloroform:etil asetat:asam format (5:4:1; v/v).¹³ Analisis dilakukan dengan membandingkan nilai R_f antara sampel dan standar katekin.

Kadar katekin dilakukan dengan cara menggerus 20 tablet kemudian diambil aliquot sejumlah 60 mg. Pelarut yang

digunakan adalah metanol 70% yang mengandung 0,05% asam format. Pengukuran kadar katekin dilakukan menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), eluen A (Asetonitril 5% + 0,03% TFA), eluen B (Asetonitril + 0,03% TFA), gradient program : 0 - 1,2 menit 100% A; 1,2 - 5,5 menit 28,5% B; diamkan selama 1,5 menit dengan 28,5% B, laju alir 0,45 ml/menit, volume injeksi 1 μ l, dan detektor *photodiode array* pada panjang gelombang 280 nm.¹⁴ Besarnya kadar sampel diukur dengan membandingkan luas area puncak sampel dengan luas area puncak standar katekin.

Pembuatan Tablet

Katekin dari gambir, zat pengikat, zat pengisi I, dan zat penghancur diayak dengan mesh 20 untuk mendapatkan partikel yang homogen, sedangkan zat pelincir dan zat pengisi II diayak dengan mesh 40. Semua bahan yang sudah diayak dicampur secara manual menghasilkan granul yang akan dicetak.

Tabel 1. Formula tablet salut selaput isolat katekin

Formula Tablet	
Bahan	Jumlah
Katekin gambir	50 mg
Zat pengikat	135 mg
Zat pengisi I	80 mg
Zat pelincir	3 mg
Zat penghancur	29 mg
Zat pengisi II	3 mg
Zat penyalut	8%
Total (per tablet)	\pm 300 mg

Pencetakan tablet inti dilakukan dengan metode kempa langsung dengan pengaturan daya tekan 40 Bar, kekerasan 2,3, pengaturan bobot 7,3, kecepatan putaran 20 rpm, suhu ruang 25°C, dan kelembapan ruang <30%. Hasil dari pencetakan ini adalah tablet inti. Proses selanjutnya adalah penyalutan. Tablet inti dimasukkan ke dalam panci penyalutan, ditiupkan udara hangat ke dalam panci

dengan menggunakan *hair dryer*, kemudian disemprotkan cairan penyalut.

Cairan penyalut yang digunakan adalah suspensi zat penyalut dalam air dengan konsentrasi 10% (b/v). Bobot tablet dievaluasi sampai kenaikan bobot mencapai 8% dari bobot tablet inti. Sifat fisik tablet dievaluasi sesuai ketentuan yang telah ditetapkan.

Uji Keseragam Bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan cara mengambil 20 tablet secara acak, kemudian ditimbang satu-persatu menggunakan neraca analitik. Keseragaman bobot ditentukan dengan mengevaluasi bobot rata-rata, persentase deviasi dari nilai rata-rata, serta bobot minimum dan bobot maksimum tablet. Dalam penelitian ini, selama proses pencetakan, bobot tablet dievaluasi setiap 10 menit sekali.

Uji Kekerasan

Kekerasan rata-rata ditentukan dengan cara mengambil sebanyak 10 tablet secara acak. Setiap tablet ditekan dengan alat uji kekerasan tablet, kemudian dibaca berapa besar tekanan yang menyebabkan tablet hancur.

Uji Keregasan

Uji keregasan dilakukan hanya pada tablet inti yaitu dengan cara mengambil 20 tablet secara acak. Semua tablet secara bersamaan ditimbang dan dimasukkan ke dalam mesin *friabilator*. Mesin tersebut diputar sebanyak 100 kali putaran. Setelah itu, semua tablet tersebut ditimbang kembali. Keregasan ditentukan dengan cara menghitung persentase bobot yang hilang.

Uji Waktu Hancur

Uji waktu hancur dilakukan menggunakan *disintegration tester*. Sebanyak 6 tablet dipilih secara acak, lalu secara bersamaan dimasukkan ke mesin uji. Medium yang digunakan untuk uji ini adalah air yang dipertahankan suhunya pada $37 \pm$

2°C. Waktu hancur ditentukan dengan cara mengamati keenam tablet dalam medium, dan dicatat saat semua tablet hancur sempurna.

HASIL DAN PEMBAHASAN

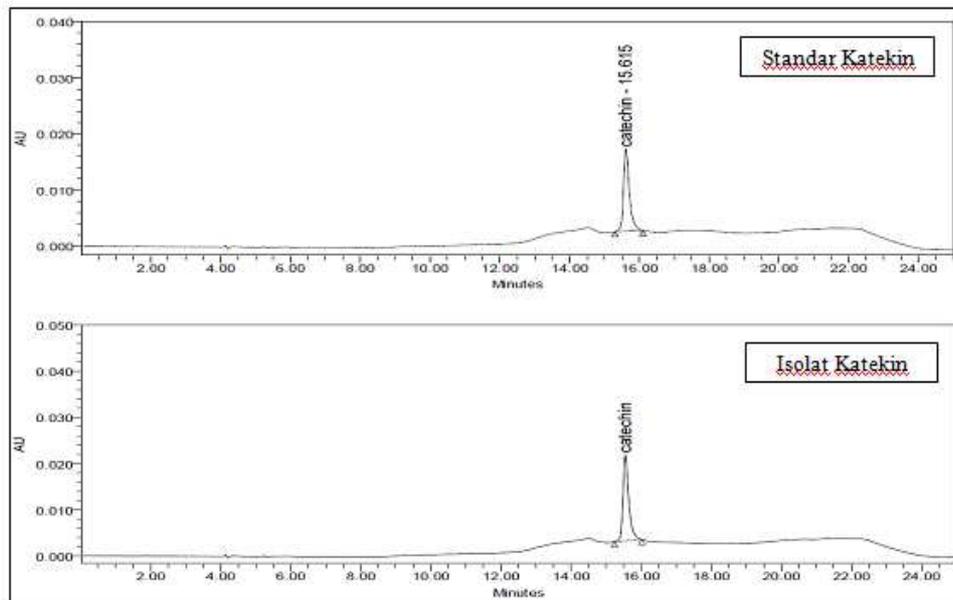
Farmakope Herbal Indonesia menetapkan keberadaan katekin dan kadarnya sebagai sifat standar kualitas gambir. Rendemen yang diperoleh dalam penelitian ini sebanyak 82,8%.

Analisis kualitatif KLT dengan baku pembandingan katekin membuktikan bahwa senyawa dominan yang terkandung dalam fraksi etil asetat gambir adalah katekin (Gambar 1). Hal ini ditunjukkan dengan munculnya spot sampel pada jarak yang sama dengan spot standar katekin (Rf 0,42). Spot tersebut terlihat paling besar dan berwarna paling tebal dibandingkan dengan spot-spot lain dari sampel. Uji KLT yang dilakukan pada ekstrak etil asetat gambir tidak menghasilkan spot tunggal. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat gambir yang dihasilkan selain mengandung katekin juga mengandung senyawa lain yang ikut terekstrak bersama etil asetat.



Gambar 1. Hasil uji kromatografi lapis tipis

Ket: S: standar katekin, G: isolat katekin



Gambar 2. Kromatogram isolat katekin hasil analisis dengan KCKT

Hasil analisis KCKT menunjukkan keberadaan senyawa katekin pada menit ke 15,550 (Gambar 2). Waktu retensi puncak ini tidak berbeda jauh dari waktu retensi standar baku katekin 15,615. Kadar katekin yang diperoleh dari hasil isolasi yaitu sebesar $92,48 \pm 0,28\%$ (b/b). Menurut Farmakope Herbal, persyaratan gambir kualitas 1 adalah kadar katekin tidak kurang dari 90%.¹⁵ Dengan demikian, ekstrak etil asetat gambir yang digunakan sebagai bahan inti tablet dalam penelitian ini memenuhi syarat Farmakope Herbal. Kadar katekin dalam tablet salut selaput diperoleh sebesar 95,30%. Umumnya persyaratan kadar zat aktif dalam tablet adalah 90%-110%.¹⁶ Hal ini menunjukkan bahwa kadar zat aktif dalam tablet katekin yang dibuat dalam penelitian ini sudah baik.

Evaluasi Sifat Fisik Tablet

Uji keseragaman bobot dimaksudkan untuk memastikan bahwa tablet dibuat dengan ketepatan ukuran dan keseragaman kandungan dari formulasi yang dibuat.¹⁷ Farmakope Indonesia membuat standar berat tablet yang harus dipenuhi yaitu tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing

bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari 5% (CV <5%) dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari 10% bobot rata-ratanya. Tablet salut selaput yang dihasilkan dari penelitian ini memiliki keseragaman bobot yang memenuhi kriteria tersebut. Hasil uji keseragaman bobot serta uji fisik lainnya dapat dilihat dalam Tabel 2.

Penampilan tablet inti yang dihasilkan dalam penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 3. Tablet inti terlihat berbintik dan sedangkan tablet yang telah disalut menggunakan penyalut berwarna putih memiliki penampilan yang lebih baik. Penyalut yang dipakai dalam penelitian ini adalah penyalut berbahan polimer PVA. Fungsi dari zat penyalut ini adalah sebagai *moisture barrier* yang dapat mencegah difusi air ataupun uap air ke dalam tablet. Mekanisme penyalut sebagai *moisture barrier* yaitu senyawa polimer PVA mengabsorpsi air kemudian air tersebut diikat dengan ikatan hydrogen. Evaluasi terhadap efektivitas penyalut ini dapat dilakukan dengan uji kestabilan kadar.¹²

Ketahanan terhadap kehilangan berat menunjukkan kemampuan tablet tersebut untuk bertahan terhadap goresan

ringan/kerusakan dalam penanganan, pengemasan, dan pengapalan.¹¹ Uji keregasan berhubungan dengan kehilangan bobot akibat abrasi (pengikisan) yang terjadi pada permukaan tablet. Tablet yang baik memiliki keregasan tidak lebih dari 1%.¹⁸ Hasil uji menunjukkan tablet inti katekin memiliki keregasan yang baik. Keregasan hanya diuji pada tablet inti saja karena setelah disalut, penyalut polimer melindungi tablet inti dari pengikisan.

Kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa. Semakin besar tekanan yang diberikan, semakin keras tablet yang dihasilkan.¹¹ Tablet yang sudah disalut memiliki kekerasan yang lebih besar dibandingkan sebelum disalut. Tablet yang

masuk ke dalam tubuh akan diadsorpsi di dalam saluran pencernaan. Komponen tablet yang mudah hancur di dalam tubuh akan mudah larut bersama cairan tubuh dan mudah diadsorpsi oleh saluran pencernaan.¹¹ Kekerasan tablet perlu disesuaikan dengan waktu hancurnya. Kekerasan harus dikurangi jika waktu hancurnya terlalu lama

Tablet yang baik memiliki kekerasan >40 Newton atau setara dengan 4 Kp.¹¹ Tablet salut selaput katekin gambir memiliki kekerasan yang cukup besar, namun waktu hancur tablet yang cepat. Hal ini menunjukkan persentase disintegran yang digunakan ke dalam formula sudah cukup. Waktu hancur tablet salut selaput katekin gambir memenuhi syarat yang telah ditentukan.



Gambar 3. Penampilan tablet katekin dari ekstrak gambir. Kiri: tablet inti, kanan: tablet salut selaput

Tabel 2. Hasil Uji Sifat Fisik Tablet

Sifat Fisik	Persyaratan	Tablet Inti	Tablet Salut
Keseragaman bobot	CV < 5%	CV=1,14%	CV=0,79%
Kekerasan	> 4 Kp	13,08 ± 0,84 Kp	16,60 ± 1,97 Kp
Keregasan	<1%	0,08%	Tidak diuji
Waktu hancur	< 15 menit	3 menit 7 detik	4 menit 15 detik

KESIMPULAN

Tablet katekin dari ekstrak gambir telah diformulasi menggunakan salut selaput. Formula tablet yang digunakan menghasilkan sifat fisik dengan kualitas yang baik yaitu bobot yang seragam, kekerasan $16,60 \pm 1,97$ Kp, dan waktu hancur 4 menit 15 detik.

SARAN

Perlu evaluasi lebih lanjut terhadap kestabilan kadar zat inti dalam tablet yang dihasilkan untuk mengetahui efektivitas penyalut yang digunakan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini menggunakan dana DIPA Sekretariat Badan Litbangkes tahun 2014. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dra. Ani Isnawati, M.Sc, Apt dan Ondri Dwi Sampurno, M.Si, Apt., dan Nanang Yunarto, M.Si, Apt. atas bimbingan selama penelitian ini, serta PT. Actavis Indonesia atas izin untuk menggunakan fasilitas di Laboratorium R&D PT. Actavis Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anggraini T, Tai A, Yoshino T, Itani T. Antioxidative activity and catechin content of four kinds of *Uncaria gambir* extracts from West Sumatra, Indonesia. *African J Biochem Res*. 2011; 5(1):33-8.
2. Yunarto N, Elya B, Konadi L. Potensi fraksi etil asetat ekstrak daun gambir (*Uncaria gambir*, Roxb.) sebagai antihiperlipidemia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 2015;5(1):1-10.
3. Sulistyaningrum N, Rustianti L, Alegantina S. Uji mutagenik Ames untuk melengkapi data keamanan ekstrak gambir (*Uncaria gambir*, Roxb). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2013; 3(1):36-45.
4. Rahmawati N, Bakhtiar A, Putra DP. Isolasi katekin dari gambir (*Uncaria gambir* (Hunter). Roxb) untuk sediaan farmasi dan kosmetik. *J Penelit Farm Indones*. 2012; 1(1):6-10.
5. Kassim MJ, Hussin MH, Achmad A, Dahon NH, Suan TK, Hamdan HS. Determination of total phenol, condensed tannin and flavonoid contents and antioxidant activity of *Uncaria gambir* extracts. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2011; 22(1):50-9.
6. Auclair S, Milenkovic D, Besson C, Chauvet S, Gueux E, Morand S, et.al. Catechin reduces atherosclerotic lesion development in apo E-deficient mice: A transcriptomic study. *Atherosclerosis*. 2009; 204(2):21-7.
7. Mittal A, Pate MS, Wylie RC, Tollefsbol TO, Katiyar SK. EGCG down-regulates telomerase in human breast carcinoma mcf-7 cells, leading to suppression of cell viability and induction of apoptosis. *Int J Oncol*. 2004; 24(3):703-10.
8. Weyant MJ, Corothers AM, Dannenberg AJ, Bertagnolli MM. (+)-catechin inhibits intestinal tumor formation and suppresses focal adhesion kinase activation in the min/+ mouse. 2001. *Cancer Res*. 2001; 61(1):118-25.
9. Murase T, Haramizu S, Ota N, Hase T. Tea catechin ingestion combined with habitual exercise suppresses the aging-associated decline in physical performance in senescence-accelerated Mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295:281-89.
10. Chabib L, Triastuti A, Irianti RD. Formulasi tablet hisap ekstrak gambir (*Uncaria gambir* (Hunter) Roxb.) dengan variasi bahan pengikat gom arab (*Gummi acaciae*). *Majalah Obat Tradisional*. 2010; 15(2):75-79.
11. Ansel HC. Pengantar bentuk sediaan farmasi. Edisi IV. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia (UI-Press). 662 hlm. 1989.
12. Burke MD, He X, Cook C, Petrov GA, Long S, Coffin MD. Stability enhancement of drug layered pellets in a fixed dose combination tablet. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2013; 14(1):312-20.
13. Devi VG, John A, Devi RS, Prabhakaran VA. Pharmacognostical studies on *Acacia catechu* Willd and identification of antioxidant principles. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011; 3(2):108-111.
14. Sensitive determination of catechins in tea by HPLC [Internet]. 2011 May 19 [cited 2014 Mar 27]. Available from: (<http://www.dionex.com/en-us/webdocs/110783-AN275-HPLC-Catechins-Tea-19May2011-LPN2799.pdf>).
15. Farmakope Herbal Indonesia. Edisi I. Jakarta: Dirjen Pelayanan Farmasi dan Alat Kesehatan. 2008.
16. Farmakope Indonesia. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995.
17. Nasrin N, Asaduzzaman M, Mowla R, Alam A. A comparative study of physical parameters of selected ketorolac tromethamine tablets. *The Pharma Market of Bangladesh. J Appl Pharm Sci*. 2011; 01(08):101-3.
18. Yunarto N. Formulation of *Peperomia pellucida* (L) Kunth extract tablet . *Health Science Journal of Indonesia*. 2013;4(1):32-6.