

## UJI KARAKTERISTIK MIKROKRISTALIN SELULOSA DARI NATA DE SOYA SEBAGAI EKSIPIEN TABLET

CHARACTERIZATION OF MICROCRYSTALLINE CELLULOSE FROM NATA DE SOYA AS  
TABLET EXCIPIENT

Adi Yugatama <sup>1)</sup>, Laksmi Maharani <sup>2)</sup>, Hening Pratiwi <sup>2)</sup>, Lingga Ikaditya <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas  
Maret Surakarta

<sup>2)</sup>Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto

<sup>3)</sup>Jurusan Farmasi, Politeknik Kesehatan Kemenkes Tasikmalaya

Naskah diterima tanggal 15 September 2015

### ABSTRACT

*Microcrystalline cellulose, an imported raw material, are widely used in Indonesia as tablet excipient. Nata de soya being a potential alternative to produce microcrystalline cellulose. This research aimed to test similarity of microcrystalline cellulose characteristic obtained from nata de soya compared to standard (avicel<sup>®</sup> PH 101 and avicel<sup>®</sup> PH 102). Physicochemical properties tested by FTIR spectrophotometer and scanning electron microscope; and sample were tested its characteristic of flow properties, compactibility, compressibility, water absorption ability, tap density, bulk density, and shrink of drying. Data analyzed using one way ANOVA with CI 95%. The result showed microcrystalline cellulose from nata de soya having similar peaks of 3340 cm<sup>-1</sup>, 2893 cm<sup>-1</sup>, 1427 cm<sup>-1</sup>, 1362 cm<sup>-1</sup>, 1107 cm<sup>-1</sup>, dan 1030 cm<sup>-1</sup>, which correspond to O-H stretching, C-H stretching, CH<sub>2</sub> bending, C-H bending, C-O-C stretching, and C-O stretching; having similar shape and size of particles to standard. Sample have similar bulk density and water absorption ability to standard (P>0,05, CI 95%). Sample having good flow properties (<40°) but not statistically similar to standard (P>0,05, CI 95%).*

**Keywords:** tablet excipient, microcrystalline cellulose, avicel<sup>®</sup>, nata de soya

### ABSTRAK

Mikrokristalin selulosa adalah bahan baku impor yang banyak digunakan sebagai eksipien dalam pembuatan tablet. Salah satu alternatif pembuatan mikrokristalin selulosa adalah dari *nata de soya*. Penelitian ini dilakukan untuk menguji kemiripan karakteristik mikrokristalin selulosa dari *nata de soya* dibandingkan dengan standar (avicel<sup>®</sup> PH 101 dan 102). Pengujian meliputi sifat fisikokimia menggunakan spektrofotometer *fourier transform infra red* dan *scanning electron microscope*; dan uji karakteristik meliputi sifat alir, kompaktilitas, kompresibilitas, daya serap air, *tap density*, *bulk density*, dan susut pengeringan. Analisis data menggunakan *One Way ANOVA* dengan tingkat kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat kemiripan sifat fisikokimia mikrokristalin selulosa dari *nata de soya* dengan standar yaitu adanya puncak pada 3340 cm<sup>-1</sup>, 2893 cm<sup>-1</sup>, 1427 cm<sup>-1</sup>, 1362 cm<sup>-1</sup>, 1107 cm<sup>-1</sup>, dan 1030 cm<sup>-1</sup> yang berkorelasi dengan *O-H stretching*, *C-H stretching*, *CH<sub>2</sub> bending*, *C-H bending*, *C-O-C stretching*, dan *C-O stretching*; persamaan bentuk dan ukuran partikel. Karakter *bulk density* dan daya serap air sampel memiliki persamaan dengan standar (P>0,05, CI 95%). Sifat alir mikrokristalin selulosa dari *nata de soya* tergolong baik (<40°) meskipun memiliki perbedaan bermakna dengan standar (P<0,05, CI 95%).

**Kata kunci :** tablet eksipien, mikrokristalin selulosa, avicel<sup>®</sup>, *nata de soya*

Alamat korespondensi :

Email : adiyugatama.apt@gmail.com

## PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara dengan keanekaragaman hayati yang tinggi. Namun, hingga saat ini 95% bahan baku obat diimpor dari negara lain (ITC, 2005 dan Sudharta dkk, 2010). Bahan baku impor yang banyak digunakan sebagai eksipien (*filler-binder*) dalam pembuatan tablet salah satunya adalah mikrokristalin selulosa (MS). MS mempunyai kemampuan pengikatan yang baik, sensitivitas yang baik sebagai pelicin, sensitif sebagai pengikat, dan daya kohesif kuat. MS yang digunakan industri farmasi saat ini yaitu Avicel® yang diperkenalkan FMC Corp. tahun 1964 (Thoorens dkk, 2014).

MS adalah hasil modifikasi dari selulosa alami yang dapat diperoleh dari berbagai sumber baik dari tumbuhan atau hasil fermentasi. Salah satu alternatifnya adalah dari *nata de soya* (Yanuar dkk, 2003). *Nata de soya* merupakan hasil limbah tahu yang berbahan baku kacang kedelai (*Glycine max*). Limbah tahu mengandung *whey protein* yang bisa digunakan sebagai media pertumbuhan bakteri pemroduksi selulosa (Sarwono dan Saragih, 2001). *Nata de soya* dihasilkan dari fermentasi limbah tahu menggunakan *Acetobacter xylinum* (Krystynowicz dan Bielecki, 2006). *A.xylinum* merupakan bakteri gram negatif yang mampu memproduksi selulosa nanofiber berukuran 40-50 nm dari cairan kultur. Selulosa yang dihasilkan terdiri dari ikatan rantai paralel unit-unit  $\beta$ -1,4- $\alpha$ -glucopyranose dengan ikatan hidrogen intramolekuler (Hesse dan Kondo, 2005).

MS bisa didapatkan dari *nata de soya*, namun perlu diuji karakteristiknya untuk menentukan kesamaan sifat dengan MS standar yang digunakan sebagai eksipien tablet. Uji karakteristik dasar meliputi sifat alir, daya serap air, kompaktilitas, kompresibilitas, susut pengeringan, indeks pengetapan, *bulk density*, pengetapan serta uji sifat fisikokimia. Hipotesis dalam penelitian ini adalah mikrokristalin selulosa yang dihasilkan dari *nata de soya* mempunyai karakter yang sepadan dengan Avicel® PH 101 dan Avicel® PH 102.

## METODOLOGI

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah mesin penggiling serbuk, perkolator, wajan *stainless steel*, penangas air, neraca elektrik, alat-alat gelas, kipas angin, seperangkat alat uji sudut diam (Erweka GT), *stopwach* digital, *stokes monsanto hardness tester*, pengukur sifat air (Erweka GT), *friabilator abbrasive tester* (Erweka TA-20), seperangkat alat uji

pengetapan (Erweka SVM 22), mesin penghisap debu, neraca timbang, lemari pengering, ayakan, mesin cetak tablet *single punch*, alat pengatur kelembapan ruang, spektrofotometer FTIR (ABB), dan *scanning electron microscope (SEM)* (JSM-6510LV). Bahan yang digunakan adalah *nata de soya* (BKM Maju Makmur, Pleret, Bantul, DIY), avicel® PH 101 dan avicel® PH 102 (PT Indofarma, Tbk, Pharmaceutical Grade), NaOH (PT Brataco, Grade Teknis), HCl (PT Brataco, Grade Teknis), dan *aquadest* (Fakultas Biologi UNSOED).

### Prosedur Penelitian

#### 1. Pembuatan MS dari *Nata de Soya*

Bahan uji dari *nata de soya* dikeringkan kemudian dihaluskan sehingga menghasilkan serbuk selulosa. Serbuk selulosa dididihkan dalam air panas, lalu dipisahkan residunya untuk dididihkan dengan NaOH 2%. Residu yang didapatkan dicuci dengan *aquadest* hingga pH 6-7 sebelum direndam dalam NaOH 18%. Residu yang didapatkan dicuci dengan *aquadest* hingga pH 6-7 dan dioven sehingga didapatkan  $\alpha$ -selulosa. Serbuk  $\alpha$ -selulosa dihidrolisis menggunakan asam klorida 2,5 N dengan pendidihan selama 10-15 menit kemudian residu dinetralkan dengan *aquadest*. Residu selanjutnya dikeringkan dan dihaluskan secara mekanik sehingga didapatkan MS (Yanuar dkk, 2003).

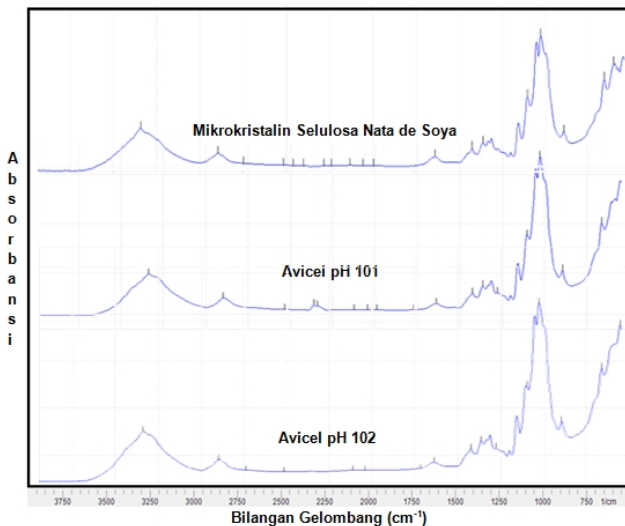
#### 2. Pemeriksaan Sifat Fisikokimia MS dari *Nata de Soya*

Serbuk MS diperiksa sifat fisikokimianya dengan spektrofotometer FTIR dan ditentukan puncak dan korelasinya dengan gugus-gugus standar. MS selanjutnya diuji SEM untuk mengetahui bentuk dan ukuran partikelnya.

#### 3. Uji Karakteristik MS dari *Nata de Soya*

Serbuk MS yang didapatkan dari *nata de soya* diuji karakteristiknya dibandingkan dengan avicel® PH 101 dan avicel® PH 102. Jenis dan prosedur pengujian karakteristik yang dilaksanakan meliputi:

- Pengujian sifat alir dilakukan dengan metode corong melalui pengukuran sudut diam (Banker dan Anderson, 1994).
- Uji kompaktilitas dilakukan dengan mencetak serbuk menjadi tablet lalu diuji kekerasannya (Soebagyo dan Mulyadi, 2001). Serbuk dicetak menjadi tablet dengan ukuran *punch* skala 6 (atas) dan 10 (bawah) lalu diuji kekerasan menggunakan *hardness tester*. Kompresibilitas digambarkan oleh



**Gambar 1. Spektrum FTIR MS sampel dan standar**

ketebalan tablet (Aldeborn dan Nyström, 1996).

- c. Daya serap air diuji menggunakan alat uji daya serap yang dihubungkan dengan timbangan elektrik, dimana bagian atasnya diberi ampul. Posisi ampul diatur agar tidak bersentuhan dengan kapiler yang disambung pada tempat serbuk. Ampul diisi air dan tabung serbuk diberikan kertas saring, lalu dihitung kecepatan pengurangan air per menit selama 20 menit (Sa'adah dan Fudholi, 2011).
- d. Serbuk diuji indeks pengetapannya menggunakan alat uji pengetapan dan dihitung persen *tap density* dari selisih volume dibagi volume awal. Sedangkan *bulk density* diuji menggunakan gelas ukur volume 100 ml untuk mendapatkan nilai pembagian berat campuran dalam gram dengan volume campuran dalam milliliter (Soebagyo dan Mulyadi, 2001).
- e. Susut pengeringan bahan diuji dengan melakukan pengeringan bahan dalam oven suhu 105°C selama 5 jam. Semua uji karakteristik pada serbuk MS dari *nata de soya* dilakukan dalam 3 kali pengulangan.

## Analisis Data

Data yang didapatkan dianalisis menggunakan metode statistik analisis variasi satu jalan (*One Way ANOVA*) dengan tingkat kepercayaan 95% menggunakan *software SPSS for windows*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

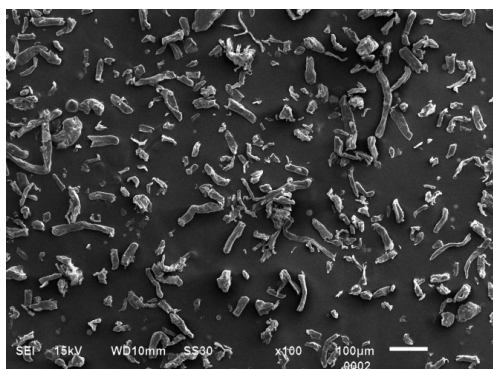
### Sifat Fisikokimia MS dari Nata de Soya

Hasil pemrosesan *nata de soya* menghasilkan serbuk kering berwarna putih kecoklatan. Serbuk kemudian diperiksa sifat fisikokimianya untuk mengetahui bahwa serbuk tersebut merupakan MS. Pemeriksaan sifat fisikokimia menggunakan Spektrofotometer FTIR dan SEM. Spektrum inframerah dari avicel® PH 101, avicel® PH 102, dan MS *nata de soya* menghasilkan kemiripan puncak gugus-gugus fungsi yang terdapat di dalamnya.

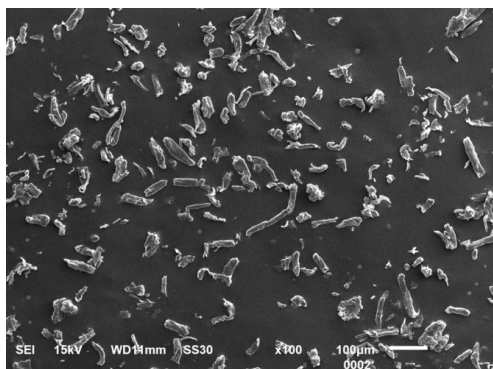
Spektrum IR selulosa murni memberikan puncak pada 3350 cm<sup>-1</sup> dimana puncak antara 3400 cm<sup>-1</sup> – 3500 cm<sup>-1</sup> mengindikasikan adanya O-H *stretch*, 2800 cm<sup>-1</sup> – 2900 cm<sup>-1</sup> menunjukkan adanya C-H *stretching*, 1160 cm<sup>-1</sup> mengindikasikan adanya C-O-C *stretching*, dan 1035 cm<sup>-1</sup> – 1060 cm<sup>-1</sup> mengindikasikan adanya C-O *stretching*. Pada daerah *fingerprint* selulosa memberikan puncak di sekitar 1300 cm<sup>-1</sup> mengindikasikan adanya C-H *bending* dan sekitar 1400 cm<sup>-1</sup> mengindikasikan adanya CH<sub>2</sub> *bending* (Marchessault dan Sundararajan, 1983). Hasil penelitian lain menyebutkan bahwa selulosa dari *nata de coco* memberikan puncak pada 3440 cm<sup>-1</sup>, 2926 cm<sup>-1</sup>, 1440 cm<sup>-1</sup>, 1300 cm<sup>-1</sup>, 1163 cm<sup>-1</sup>, dan 1040 cm<sup>-1</sup> (Halib dkk, 2012). Hasil spektrum FTIR MS *nata de soya* menunjukkan adanya puncak pada 3340 cm<sup>-1</sup>, 2893 cm<sup>-1</sup>, 1427 cm<sup>-1</sup>, 1362 cm<sup>-1</sup>, 1107 cm<sup>-1</sup>, dan 1030 cm<sup>-1</sup> sehingga dapat disimpulkan bahwa MS *nata de soya* menghasilkan selulosa yang murni (Gambar 1). Selain itu, hasil spektrum FTIR MS *nata de soya* yang diperoleh memiliki kesamaan dengan hasil spektrum FTIR dari avicel® PH 101 dan avicel® PH 102 (Tabel 1).

**Tabel 1. Hasil Spektrum FTIR MS *nata de soya*, Avicel® PH 101, dan Avicel® PH 102**

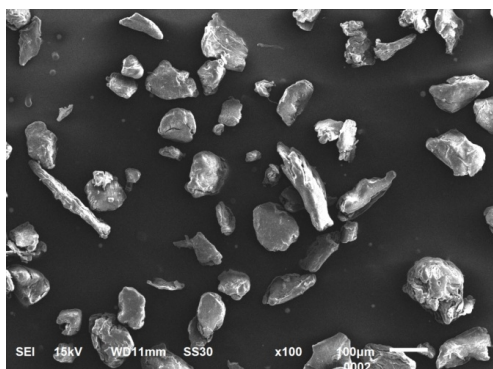
No	Tipe Vibrasi	Bilangan Gelombang (cm <sup>-1</sup> )		
		<i>Nata de Soya</i>	Avicel® PH 101	Avicel® PH 102
1	O-H <i>stretching</i>	3340	3337	3337
2	C-H <i>stretching</i>	2893	2897	2897
3	C-H <sub>2</sub> <i>bending</i>	1427	1427	1427
4	C-H <i>bending</i>	1362	1366	1366
5	C-O-C <i>stretching</i>	1107	1103	1103
6	C-O <i>stretching</i>	1030	1030	1030



Gambar 2. Hasil SEM Avicel® PH 101



Gambar 3. Hasil SEM Avicel® PH 102



Gambar 4. Hasil SEM MS dari *Nata de Soya*

Hasil pengamatan SEM MS dari avicel® PH 101 dengan perbesaran 100 kali dari ukuran sebenarnya dapat diperkirakan ukuran partikelnya berkisar antara 13,33 hingga 166,67

µm dengan bentuk tak beraturan serta tekstur permukaan yang tidak rata dan membentuk sudut-sudut runcing dan tumpul (Gambar 2). Sedangkan avicel® PH 102 ukuran partikelnya berkisar antara 13,33 hingga 200 µm dengan bentuk tak beraturan serta tekstur permukaan yang tidak rata dan membentuk sudut-sudut runcing dan tumpul (Gambar 3). Sedangkan hasil SEM MS dari *nata de soya* menunjukkan ukuran partikelnya berkisar antara 26,67 hingga 253,33 µm dengan bentuk tak beraturan serta tekstur permukaan yang tidak rata dan membentuk sudut-sudut runcing dan tumpul (Gambar 4). Hal ini menunjukkan MS dari *nata de soya* memiliki bentuk yang sama dengan standar, dan memiliki kisaran ukuran partikel yang sama dengan standar yaitu antara puluhan hingga sekitar dua ratus mikrometer.

### Karakteristik MS dari Nata de Soya

Karakteristik MS dari *nata de soya* dibandingkan dengan standar yaitu avicel® PH 101 dan avicel® PH 102. Hasil uji menunjukkan kemiripan *bulk density* dan daya serap air yang serupa dengan seluruh standar ( $P > 0,05$ , CI 95%). Sifat alir mikrokristalin selulosa dari *nata de soya* tergolong baik ( $< 40^\circ$ ) meskipun memiliki perbedaan bermakna dengan standar ( $P < 0,05$ , CI 95%) (Tabel 2).

Sudut diam merupakan karakteristik fluiditas yang berhubungan erat dengan kohesifitas antarpartikel penyusun granul. Sudut diam sebak yang digunakan sebagai eksipien tablet harus bersifat mudah mengalir (*free flowing*), dilihat dari besar sudut diam yang dibentuk saat uji sifat alir serbuk. Hasil uji sifat alir serbuk MS didapatkan bahwa sudut diam ketiga sampel uji tidak lebih dari  $40^\circ$ . Namun terdapat perbedaan bermakna dari 3 sampel uji ( $P < 0,05$ , CI 95%).

Analisis statistik terhadap data kompaktibilitas serbuk menunjukkan perbedaan yang bermakna pada ketiga sampel uji ( $P < 0,05$ , CI 95%). Avicel® PH 102 memiliki

Tabel 2. Hasil Uji Karakteristik MS dari *Nata de Soya* Dibandingkan Standar

Sampel Uji	Sifat Alir /sudut diam ( $^\circ$ )	Kompak-tibilitas /kekerasan (kg)	Kompre-sibilitas ketebalan (mm)	Daya Serap Air (gram/menit)	Indeks Penge-tapan (%)	<i>Bulk density</i> (gram/mL)	Susut pengeringan (%)
<i>Nata de Soya</i>	$34,67^\circ \pm 1,53$	$3,28 \pm 0,08$	$3,42 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$16 \pm 3,61$	$0,35 \pm 0,01$	$5,28 \pm 0,20$
Avicel® PH 101	$40^\circ \pm 0$	$2,57 \pm 0,12$	$3,37 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	$25,67 \pm 1,53$	$0,33 \pm 0,01$	$4,26 \pm 0,19$
Avicel® PH 102	$35^\circ \pm 1$	$5,15 \pm 0,09$	$3,38 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01$	$25,67 \pm 1,15$	$0,35 \pm 0,00$	$4,78 \pm 0,12$



kompaktibilitas yang paling baik ( $5,15 \text{ kg} \pm 0,09$ ) dan avicel® PH 101 memiliki kompaktibilitas yang paling rendah ( $2,57 \text{ kg} \pm 0,12$ ). Kompaktibilitas merupakan parameter untuk mengetahui kekerasan dan kerapuhan suatu tablet. Suatu tablet dikehendaki memiliki kekuatan yang cukup keras sehingga dapat tahan terhadap guncangan selama proses pengangkutan dan penyimpanan hingga saat digunakan pasien. Semakin besar tekanan yang diberikan semakin keras suatu tablet.

Berdasarkan hasil uji kompresibilitas yang dilakukan, avicel® PH 101 memiliki kompresibilitas yang paling baik diantara serbuk yang diuji ( $3,37 \text{ mm} \pm 0,01$ ) dan MS *nata de soya* memiliki kompresibilitas yang paling rendah diantara ketiganya ( $3,42 \text{ mm} \pm 0,01$ ). Uji *One-way ANOVA* menunjukkan perbedaan bermakna antara ketiga sampel uji ( $P < 0,05$ , CI 95%). Menurut Lieberman (1990), salah satu faktor yang mempengaruhi kompresibilitas tablet adalah densitas bahan. Densitas bahan berbanding lurus dengan tekanan *punch* yang diberikan, semakin tinggi densitas bahan maka tekanan *punch* juga semakin besar.

Hasil uji daya serap air menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara ketiga serbuk ( $P > 0,05$ , CI 95%). Avicel® PH 101 memiliki daya serap air yang paling baik ( $0,08 \text{ gram/menit} \pm 0,01$ ) dan avicel® PH 102 memiliki daya serap air yang paling rendah ( $0,07 \text{ gram/menit} \pm 0,01$ ). Daya serap air berkaitan dengan disintegrasi tablet, disintegrasi tablet tidak dapat terjadi jika air tidak masuk ke dalam tablet, tergantung pada kompresi dan kemampuan penyerapan air dari material yang dipakai. Air dapat berpenetrasi ke dalam pori-pori tablet karena adanya aksi kapiler. Bahan penghancur tablet mulai berfungsi diantaranya melalui proses pengembangan, reaksi kimia maupun secara enzimatik setelah air masuk ke dalam tablet. Dari sini dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi daya serap air, semakin cepat tablet tersebut hancur di dalam cairan lambung, sehingga obat lebih mudah dan lebih cepat untuk diabsorpsi.

Analisis statistik terhadap *tap density* sampel menunjukkan perbedaan bermakna ketiga bahan uji ( $P < 0,05$ , CI 95%). Avicel® PH 101 dan avicel® PH 102 memiliki *tap density* yang paling besar (25,67%) dan MS *nata de soya* memiliki *tap density* yang paling rendah (16%).

Berdasarkan hasil uji *bulk density* yang dilakukan, MS dari avicel® PH 102 dan MS *nata de soya* memiliki *bulk density* yang paling besar ( $0,35 \text{ gram/mL} \pm 0,00$  dan  $0,35 \text{ gram/mL} \pm 0,01$ ) dan avicel® PH 101 memiliki *bulk density* yang

paling rendah ( $0,33 \text{ gram/mL} \pm 0,01$ ). Ketiga sampel menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik ( $P > 0,05$ , CI 95%). Densitas massa akan mempengaruhi rasio kompresi (perbandingan antara volume serbuk dengan volume tablet) antar formula yang akan berpengaruh pada ketebalan tablet dan juga berpengaruh pada sifat alir. Partikel bentuk bulat (sferis), mempunyai kerapatan bulk yang lebih tinggi dari pada bentuk non sferis. Granul lebih kecil dapat membentuk massa yang lebih kompak daripada granul berukuran besar (Banker dan Anderson, 1986).

Hasil uji susut pengeringan serbuk didapatkan bahwa ketiga serbuk menunjukkan perbedaan bermakna ( $P < 0,05$ , CI 95%). MS dari *nata de soya* memiliki susut pengeringan yang paling besar ( $5,28 \text{ gram/mL} \pm 0,20$ ) dan avicel® PH 101 memiliki susut pengeringan yang paling rendah ( $4,26 \text{ gram/mL} \pm 0,19$ ).

## KESIMPULAN

MS yang dihasilkan dari *nata de soya* memiliki kemiripan sifat fisikokimia dengan standar, yaitu adanya puncak pada  $3340 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2893 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1427 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1362 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1107 \text{ cm}^{-1}$ , dan  $1030 \text{ cm}^{-1}$  yang berkorelasi dengan *O-H stretching*, *C-H stretching*, *CH<sub>2</sub> bending*, *C-H bending*, *C-O-C stretching*, dan *C-O stretching*; serta kemiripan bentuk dan ukuran partikel. Karakteristik MS dari *nata de soya* menunjukkan kemiripan *bulk density* dan daya serap air yang serupa dengan seluruh standar ( $P > 0,05$ , CI 95%). Sifat alir MS dari *nata de soya* tergolong baik ( $< 40^\circ$ ) meskipun memiliki perbedaan bermakna dengan standar ( $P < 0,05$ , CI 95%).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini terlaksana atas dana DIPA UNSOED 2012.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aldeborn, G., Nyström, C. 1996. *Pharmaceutical powder compaction technology*. Marcel Dekker. New York. Halm.302
- Banker, G.S. dan Anderson, N.R. 1986. *Tablet In The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Ed. III. Diterjemahkan oleh Suyatmi, S. UI Press. Jakarta.
- Banker, G.S. dan Anderson, N.R. 1994. *Tablet*, dalam Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J. L., *Teori dan Praktik Farmasi Industri*. Universitas Indonesia Press. Jakarta. Halm. 648, 690-707, 715-716.
- Halib, N., Amin, M.C.I.M., Ahmad, I. 2012. *Physicochemical Properties and Characterization of Nata de Coco from Local Food Industries as a Source of*

- Cellulose. *Sains Malaysian*, 41 (2), 205-211.
- Hesse, S., Kondo, T. 2005. Behavior of Cellulose Production of *Acetobacter xylinum* in <sup>13</sup>C-enriched Cultivation Media Including Movements on Nematic Ordered Cellulose Templates. *Carb Pol* 60 (4), 457-465.
- International Trade Centre (ITC) UNCTAD/WTO South-South Trade Promotion Programme. 2005. Indonesia Supply and Demand Survey on Pharmaceuticals and Natural Products. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18012en/s18012en.pdf>. Diakses 19 Maret 2016.
- Krystynowicz A., Bielecki S. 2006. Microbial Cellulose the Natural Power to Heal Wounds. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol* 29. 189-195.
- Lieberman, H.A. 1990. *Pharmaceutical Dosage Forms Tablets*. 2<sup>nd</sup> Edition volume 2. Philadelphia College of Pharmacy and Science. Pennsylvania.
- Marchessault, R.H., Sundararajan, P.R. 1983. dalam Halib, N., Amin, M.C.I.M., Ahmad, I. 2012. Physicochemical Properties and Characterization of *Nata de Coco* from Local Food Industries as a Source of Cellulose. *Sains Malaysiana* 41 (2). 205-211.
- Sa'adah, H., Fudholi, A. 2011. Optimasi Formula Tablet Teofilin Menggunakan *Co-Processed excipients* Campuran Laktosa dan Avicel. *Majalah Farmasi Indonesia* 22 (4). 306-314.
- Sarwono, Saragih. 2001. dalam Budiarti, R.S. 2008. Pengaruh Konsentrasi Starter *Acetobacter xylinum* Terhadap Ketebalan dan Rendemen Selulosa *Nata de Soya*. *J Online Univeritas Jambi* 1 (1). 19-24.
- Soebagyo, S.S., Mulyadi. 2001. Pengaruh Pengempaan Ulang pada Starch 1500 sebagai Bahan Pengisi-Pengikat Tablet Kempa Langsung. *Majalah Farmasi Indonesia* 12 (4).166-171.
- Sudharta, J., Timboel, S., Jonasson, P., 2010. Position Paper Sector Working Group on Medical & Pharmaceutical. *Paper*. Disampaikan pada EU-Indonesia Business Dialogue 2010. Halm.3.
- Thoorens, G., Krier, F., Leclercq, B., Carlin, B., Evrard, B. 2014. Microcrystalline Cellulose, a Direct Compression Binder in a Quality by Design Environment – A Review. *Int J of Pharmaceutics* 473. 64 – 72.
- Yanuar, A., Rosmalasari, E., Anwar, E. 2003. Preparasi dan Karakterisasi Selulosa Mikrokristal dari nata de coco untuk Bahan Pembantu Pembuatan Tablet. *Istecs Journal* 4, 71-78.