



Preparasi dan Karakterisasi Selulosa Mikrokrystalin dari Nata *De Tuberosum* Sebagai Eksipien Tablet

Ira Adiyati Rum¹, Nova Munikasari², Rahmat Santoso³

Universitas Bhakti Kencana

Alamat: Jalan Soekarno Hatta no 754 Bandung 40617, Jawa Barat

Korespondensi penulis: nmunika@gmail.com

Abstract: Potatoes are tubers that are rich in carbohydrates, can be used as materials for nata. The cellulose in nata produced by bacteria *Acetobacter xylinum* can be isolated into a microcrystalline cellulose. MCC is widely used in the pharmaceutical field as a tablet excipient. Isolation was conducted by the hydrolysis of a cellulose with HCl 2,5N. Microcrystalline cellulose were compared with Avicel PH 102. Tablet was made by direct compression method. The results of organoleptic test is white powder, slightly brown, odorless and tasteless. Test identification result is blue-violet, starch test result is negative, the value of shrink of drying is 4.80%, a pH 6.84, a flow rate is 11.81 g/sec, angle of repose: 39.19°, compressibility 14.95%, soluble 0,13% and a water content of 4,98%. FTIR test results of nata de tuberosum similar with Avicel PH 102. SEM test results on MCCNDT similar with Avicel PH 102. XRD test show peaks that similar with Avicel PH 102. The result of characteristic MCCNDT similar with Avicel PH 102. Tablet evaluation similar with tablet of Avicel PH 102.

Keywords : *Acetobacter xylinum*, Avicel PH 102, microcrystalline cellulose, nata de tuberosum (MCCNDT) , tablet excipients.

Abstrak. Kentang merupakan tanaman umbi yang kaya akan karbohidrat yang dapat dijadikan bahan pembuatan nata. Kandungan selulosa dalam nata yang diproduksi oleh bakteri *Acetobacter xylinum* dapat diisolasi menjadi selulosa mikrokrystalin. SM banyak digunakan dalam bidang farmasi sebagai eksipien tablet. Isolasi dilakukan dengan hidrolisis α selulosa dengan HCl 2,5N. Selulosa mikrokrystalin yang didapat dibandingkan dengan avicel PH 102. Tablet dibuat dengan metode kempa langsung. Hasil uji organoleptis serbuk berwarna putih kecoklatan, tidak berbau, tidak berasa. Uji identifikasi biru-violet, uji pati negatif, nilai susut pengeringan 4,80%, pH 6,84, laju alir 11,81 g/dtk, sudut diam : 39,19°, kompresibilitas 14,95%, kelarutan 0,13% dan kadar air 4,98%. Hasil uji FTIR dari nata de tuberosum mirip dengan Avicel PH 102. Hasil uji SEM pada SMNDT menyerupai Avicel PH 102 . Uji XRD menunjukkan puncak-puncak yang mirip dengan avicel PH 102. Hasil evaluasi tablet uji disolusi pada menit ke-45 82,15%, waktu hancur 1m 2s , keseragaman bobot 205 mg, keseragaman ukuran d=0,80 cm dan t=0,31 cm, kekerasan tablet 4,8 kg dan friabilitas 0,42%. Hasil evaluasi karakteristik SMNDT mirip dengan avicel PH 102. Evaluasi tablet memiliki kemiripan dengan tablet Avicel PH 102.

Kata Kunci : *Acetobacter xylinum*, avicel PH 102, eksipien tablet, nata de tuberosum, selulosa mikrokrystalin.

LATAR BELAKANG

Kentang (*Solanum tuberosum* L) merupakan tanaman umbi yang kaya akan karbohidrat dan dapat digunakan sebagai bahan makanan pengganti makanan pokok. Selain itu juga kentang dapat digunakan sebagai bahan dalam pembuatan nata dengan nama nata *de tuberousum*. Nata adalah bahan menyerupai gel (agar-agar) yang terapung pada medium mengandung gula dan asam hasil pembentukan bakteri *A. xylinum*, pada dasarnya nata merupakan selulosa (Sutarminingsih, 2004). Nata dapat dibuat dari berbagai macam substrat yang mengandung gula. Substrat yang biasa digunakan antara lain air kelapa, air sirup dari berbagai buah dan air gula jawa (Arifiani, dkk, 2015). Sebagian besar nata terdiri dari selulosa dengan bentuk menyerupai agar dan berwarna putih (Enie, A.B., 1998).

Selulosa merupakan salah satu polimer yang dapat diperbaharui. Selulosa telah digunakan dalam bentuk serat atau turunannya selama sekitar 150 tahun sebagai bahan baku kimia (Habibi, dkk., 2010).

Indonesia merupakan salah satu negara dengan keanekaragaman hayati yang tinggi. Namun, hingga saat ini 96% bahan baku obat diimpor dari negara lain (Permenkes, 2017). Bahan baku impor yang banyak digunakan sebagai eksipien (filler- binder) dalam pembuatan tablet salah satunya adalah selulosa mikrokrystalin (SM) (Yugatama, dkk, 2015). Mikrokrystalin yang beredar di pasar dan banyak digunakan terkenal dengan nama dagang Avicel.

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Indonesia nomor 87 tahun 2013 tentang peta jalan pengembangan bahan baku obat, karena tingginya biaya impor bahan baku obat maka dilakukan upaya kemandirian dengan menggunakan sumber daya hayati. Peluang yang paling besar untuk Indonesia adalah pengembangan industri berbasis bioteknologi, mengingat tipe industri ini tidak tergantung pada produk industri kimia hulu melainkan dapat diproduksi langsung dalam sebuah bioreaktor atau fermentator (Permenkes, 2013). Oleh karena itu, dilakukan pembuatan bahan eksipien obat dari nata *de tuberousum*.

KAJIAN TEORITIS

Nata termasuk produk fermentasi, seperti halnya yoghurt. Starter yang digunakan adalah bakteri *Acetobacter xylinum*, jika ditumbuhkan di media cair yang mengandung gula, bakteri ini akan menghasilkan asam asetat dan lapisan putih yang terapung-apung di permukaan media cair tersebut. Lapisan putih itulah yang dikenal sebagai nata (Sumiyati, 2009).

Mikroorganisme yang telah lama dikenal sebagai penghasil selulosa adalah dari golongan bakteri terutama *Acetobacter* (Iskandar, dkk, 2010). *Acetobacter xylinum* merupakan bakteri berbentuk batang pendek, yang mempunyai panjang 2 mikron dengan permukaan dinding yang berlendir. Bakteri ini biasanya membentuk rantai pendek dengan satuan 6-8 sel dan menunjukkan gram negatif. Sifat yang paling menonjol dari bakteri ini adalah memiliki kemampuan untuk mempolimerisasi glukosa sehingga menjadi selulosa. Selanjutnya selulosa tersebut membentuk matrik yang dikenal sebagai *nata* (Heryawan, 2004).

Selulosa mikrokristal adalah selulosa murni yang diisolasi dari alfa selulosa sebagai pulp dengan asam mineral yang berasal dari bahan tanaman berserat (Carlin, 2008). Selulosa mikrokristal merupakan serbuk yang terdiri dari partikel berpori. Zat ini bersifat higroskopis, tidak larut dalam air, namun mengembang ketika kontak dengan air (Widia dan Wathoni, 2017). Selulosa mikrokristal adalah selulosa murni yang diisolasi dari alfa selulosa sebagai pulp dengan asam mineral yang berasal dari bahan tanaman berserat (Carlin, 2008).

METODE PENELITIAN

Pengumpulan Bahan dan Determinasi Tanaman

Bahan yang digunakan adalah umbi kentang yang diambil dari perkebunan kentang di Pangalengan. Determinasi dilakukan terhadap umbi kentang (*Solanum tuberosum* L.) bertempat di Laboratorium Taksonomi, Jurusan Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Padjadjaran.

Pembuatan *Nata de tuberosum*

Sari kentang direbus hingga mendidih, lalu diangkat dan media ditambahkan gula pasir sebanyak 20g/L, Amonium sulfat 5g/L dan asam cuka 50ml/L (konsentrasi keasaman 25%) diaduk hingga homogen. Larutan dituang ke dalam wadah. Starter bakteri

dimasukkan ke dalam wadah setelah 24 jam pada suhu kamar (25-30°C). Medium cair fermentasi *nata de tuberosum* diinkubasi selama 8-14 hari pada suhu kamar (25-30°C).

Evaluasi Nata De Tuberosum

Uji organoleptis, uji ketebalan, berat nata, uji kadar air dan rendemen (SNI, 1996).

Isolasi Selulosa Mikrokrystalin dari *Nata de tuberosum*

Nata de tuberosum dikeringkan pada suhu 50-60°C selama 24 jam dan dihaluskan sehingga diperoleh serbuk selulosa. Serbuk selulosa dididihkan dalam air panas dan dipisahkan bagian residunya untuk dididihkan dengan NaOH 2% selama 10-15 menit. Residu yang diperoleh dicuci dengan aquadest sampai pH 6-7, residu yang didapat direndam kembali dengan NaOH 18% selama 10-15 menit kemudian disaring dan dicuci dengan aquadest hingga pH 6-7 dan dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C sehingga diperoleh α -selulosa (Yanuar dkk, 2003). Serbuk α -selulosa ini kemudian dihidrolisis dengan HCl 2,5 N dengan pendidihan selama 10-15 menit, lalu disaring dan residu dinetralkan dengan aquadest. Selanjutnya residu dikeringkan dan dihaluskan secara mekanik sehingga diperoleh mikrokrystalin selulosa.

Karakterisasi Selulosa Mikrokrystalin dari *Nata De Tuberosum*

a. Uji Organoleptik

Karakteristik bentuk yaitu sampel diletakkan diatas dasar yang berwarna putih, diamati bentuk atau rupa, warna, rasa, bau (Zulharmita dkk, 2012). Uji ini dilakukan dengan menggunakan indra manusia untuk menilai standar penerimaan suatu produk oleh masyarakat. Pengujian organoleptik dapat memberikan indikasi bahwa suatu produk mengalami kerusakan.

b. Uji Identifikasi

Sebanyak 10 mg sampel diletakkan pada kaca arloji dan dispersikan dalam 2 ml larutan seng klorida beriodium, senyawa akan menjadi warna biru violet (Zulharmita dkk, 2012). Reaksi yang terjadi dalam uji identifikasi adalah suatu reaksi kimia yang digunakan untuk mengetahui keberadaan suatu zat baik ion ataupun gugus dalam suatu sampel. Uji identifikasi dapat dijadikan ciri khas keberadaan suatu zat dalam suatu sampel dari sampel lainnya.

c. Susut pengeringan

Serbuk sebanyak 5 gram di dalam krus porselen dan selanjutnya di keringkan dalam oven pada suhu 100-105°C selama 3 jam atau hingga bobot konstan. Persentase susut

pengeringan ditentukan dengan perbandingan berat sampel dengan berat setelah dikeringkan (British Pharmacopeia, 2009; Ohwoavworhua, dkk., 2009, FI III, 1979).

Kemudian dihitung susut pengeringan dengan rumus :

$$X = \frac{(B - A) - (C - A)}{(B - A)} \times 100\%$$

A = Berat krus kosong (g)

B = Berat krus+sampel sebelum dikeringkan (g)

C = Berat krus +sampel setelah dikeringkan (g)

d. Uji pH

Sebanyak 2 gram serbuk diaduk dengan 100 ml air suling selama 5 menit dan diukur pHnya dengan pH meter (Ohwoavworhua, Okhamafe and Adedokun, 2009). Selulosa mikrokristalin yang baik memiliki rentang pH 5- 7,5 (Rowe dkk., 2009).

e. Uji Pati

Sebanyak 10 mg serbuk ditambahkan 90 ml aquades dan dipanaskan selama 5 menit kemudian disaring selagi panas. Dinginkan dan tambahkan pada filtrat 0,1 ml iodium 0,05 M, tidak terbentuk warna biru (British Pharmacopoeia, 2002 ; FI ed III, 1979).

f. Uji Daya Alir dan Sudut Diam

Serbuk dimasukkan ke dalam corong *powder flow tester* untuk uji daya alir. Serbuk kemudian dijatuhkan dari corong dengan dibuka katup bawah corong hingga membentuk gundukan serbuk yang diuji, jika tidak mengalir dapat diberikan getaran dengan keterangan pada hasil pengujian. Waktu seluruh serbuk jatuh mengalir dicatat, diukur tinggi dan jari-jari, dan dihitung sudut istirahatnya (Haque, 2010). Kecepatan alir serbuk yang baik adalah tidak kurang dari 10 gram per detik untuk 100 gram serbuk (Siregar dan Wikarsa, 2010). Selulosa mikrokristal yang baik memiliki sudut istirahat yang tergolong kedalam molekul yang sangat mudah mengalir.

g. Uji Kompresibilitas

Kompresibilitas dilakukan untuk mengetahui sifat alir dari serbuk. Indeks kompresibilitas diukur dengan menggunakan alat *tapped density tester*. Campuran serbuk atau massa tablet ditimbang sebanyak 25 gram (m), kemudian dimasukkan kedalam gelas ukur lalu diukur volumenya (V1).

$$\text{Kerapatan curah} = \frac{m}{V_1}$$

Gelas ukur yang berisi serbuk kemudian diletakkan pada alat tapping, kemudian diketukkan sebanyak 400 kali sehingga terjadi penurunan volume (V_2), kemudian volume diukur.

$$\text{Kerapatan mampat} = \frac{m}{V_2}$$

Kemudian indeks kompresibilitasnya dihitung dengan menggunakan persamaan berikut

Indeks kompresibilitas =

$$\frac{(\text{kerapatan mampat} - \text{kerapatan curah})}{\text{kerapatan mampat}} \times 100$$

(Haque, 2010)

h. Uji kelarutan dalam air

Sebanyak 5 g sampel dikocok dengan 80 mL aquadest selama 10 menit. disaring, diuapkan diatas waterbath pada suhu 100-105 °C selama 1 jam. Berat sisa tidak boleh lebih dari 12,5 mg (0,25 %) (British Pharmacopoeia, 2002). Senyawa larut air dapat ditentukan dengan persamaan:

Senyawa yang larut air =

$$\frac{\text{berat serbuk sisa}}{\text{berat serbuk mula-mula}} \times 100\%$$

i. Uji kadar air

Serbuk ditimbang sebanyak 5 gram, diletakkan pada piring alumunium pada *moisture analyzer* dan ditutup, lalu dihitung kadar airnya.

Pemeriksaan sifat fisikokimia

- a) spektroskopi inframerah untuk mengidentifikasi puncak gugus-gugus fungsi
- b) *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk mengidentifikasi bentuk dan ukuran partikel
- c) difraktometer sinar-x untuk mengidentifikasi derajat kristalisasi dan struktur kristal dari selulosa mikrokrystalin.

Tabel 1. Optimasi Formula Tablet

Jumlah tiap tablet (mg)		
F1	F2	F3

Asam askorbat	50	50	50
Seluosa mikrokrystalin nata <i>de tuberosum</i>	-	97	-
Avicel® PH 102	97	-	-
DCP	-	-	85
Mg stearat	1	1	1
Talkum	2	2	2
PVP	-	-	12
Bobot tablet	200	20	200
		0	

Evaluasi Tablet

a) Uji disolusi

Media disolusi : 900 ml air.

Alat Tipe 2 (dayung) : 50 rpm.

Waktu : 45 menit.

Toleransi dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) asam askorbat dari jumlah yang tertera pada etiket.

b) Uji waktu hancur

Selama percobaan tablet diletakkan pada tiap lubang keranjang, dimasukkan satu cakram pada tiap tabung dan jalankan alat. Gunakan air bersuhu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ sebagai media (FI edisi IV, 1995).

c) Uji keseragaman bobot

Sejumlah 20 tablet yang telah dibersihkan dari debu ditimbang satu per satu dan dihitung bobot rata-ratanya (FI ed III, 1979).

d) Uji keseragaman ukuran

Uji keseragaman dilakukan dengan cara diukur tebal dan diameter dari 20 tablet menggunakan jangka sorong. Berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi IV (1995), syarat keseragaman ukuran kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ kali tebal tablet.

e) Uji kekerasan tablet

Uji ini dilakukan pada 10 tablet menggunakan alat *hardness tester*. Satu tablet diletakkan ditengah dan tegak lurus pada *hardness tester*, mula-mula pada posisi nol,

kemudian dengan alat diputar pelan-pelan hingga tablet pecah. Dibaca skala yang dicapai pada tablet saat pecah atau hancur (Agoes, 2006).

f) Friabilitas (Kerapuhan)

Dua puluh tablet yang telah dibebaskan ditimbang, kemudian dimasukkan dalam *friabilator tester*. Alat dijalankan 4 menit atau 100 kali putaran. Tablet diambil dan dibersihkan dari partikel yang menempel pada tablet, ditimbang kembali, dihitung % selisih atau susut bobotnya. Berat total tablet yang diuji tidak boleh berkurang lebih dari 1% dari berat awal uji (Agoes, 2006).

Teknik Analisis Data

Dalam penelitian ini seluruh data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan metode *Analysis of Variance* (ANOVA) *one way* dan *independent t-test* dengan menggunakan *software* SPSS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

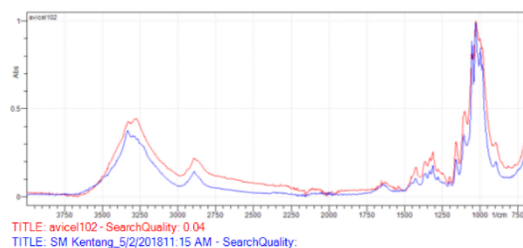
Sebanyak 22.440 g nata *de tuberosum* dievaluasi. Rata-rata tebal 0,8-1,5 cm. Rata-rata kadar air yaitu 96,53%. Hasil rata-rata dari rendemen yaitu 3,467%. Nata yang didapat dikeringkan dan dihidrolisis menggunakan asam mineral untuk mendapatkan selulosa mikrokrystalin dengan *multistage pulping*. Hidrolisis dilakukan dengan cara dipanaskan dalam HCl 2,5 N selama ±15 menit untuk memotong rantai panjang selulosa sehingga didapatkan selulosa mikrokrystalin. Setelah tahap hidrolisis α-selulosa yang sudah dipanaskan dan menjadi bubur ditambahkan air dingin dan diaduk kuat serta didiamkan selama semalaman untuk kemudian dikeringkan menggunakan oven selama ±1-2 jam pada suhu 95°C dan dihaluskan menjadi selulosa mikrokrystalin. Sebanyak 294 g serbuk selulosa diisolasi menjadi 218 g selulosa mikrokrystalin.

Tabel 2. Hasil Evaluasi selulosa mikrokrystal

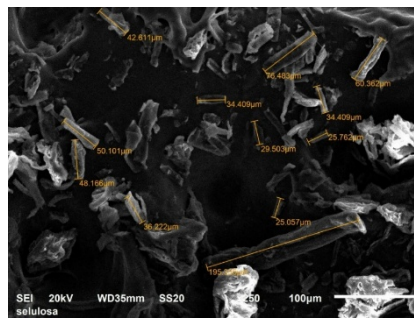
Uji	Persyaratan	Avicel® PH 102	SM nata de tuberosum
Identifikasi	Serbuk halus	Serbuk halus	Serbuk halus
• Bentuk	Putih	Putih	Putih kecoklatan
• Warna	Tidak berbau (Farmakope Indonesia Edisi III, 1979)	Tidak berbau	Tidak berbau
• Rasa			
• Bau			
Uji identifikasi	Warna yang diperoleh adalah biru-violet (USP 30, 2007)	Berwarna biru-violet	Berwarna biru-violet

Susut pengeringan	Kehilangan tidak boleh lebih dari 5 % (Farmakope Indonesia Edisi III, 1979)	2,78%	4,80%
Uji pH	rentang pH 5,0-7,0 (Farmakope Indonesia Edisi III, 1979)	6,59	6,84
Uji pati	tidak terbentuk warna keunguan-biru (FI ed III, 1979).	Tidak terbentuk warna biru	Tidak terbentuk warna biru
Daya alir dan sudut diam	Laju alir : ≥ 10 g/dtk Sudut diam : $<25^{\circ}$ - 40°	Laju alir : 11,36 g/dtk Sudut diam : $39,09^{\circ}$	Laju alir : 11,81 g/dtk Sudut diam : $39,19^{\circ}$
Kompresibilitas	$<10\%$ =istimewa $11-15\%$ =baik	6,65%	14,95%
Bj nyata dan bj mampat		Bj nyata : 0,28 g/ml Bj mampat : 0,30 g/ml	Bj nyata : 0,30 g/ml Bj mampat : 0,36 g/ml
Kelarutan dalam air	Kelarutan tidak boleh melebihi 0,25%	0,16%	0,13%
Kadar air	$\leq 5\%$	4,58%	4,98%

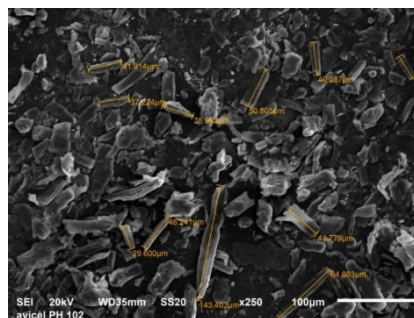
Data yang didapat dianalisis dengan ANOVA *Independent t test*. Hasil yang didapat $p > 0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan. Dari hasil uji menunjukkan SM yang didapat memenuhi syarat dari semua uji. Pada hasil FTIR



Terbentuk puncak-puncak yang mengindikasikan adanya C-O *stretching* pada 1070-1020 cm^{-1} , O-H *Def* pada 1400-1300 cm^{-1} , C-H *Bend*, CH₂/CH₃ 1475-1445 cm^{-1} , C-H *stretching*, CH₂ ada 2975-2840 cm^{-1} sama dengan Avicel PH 102.



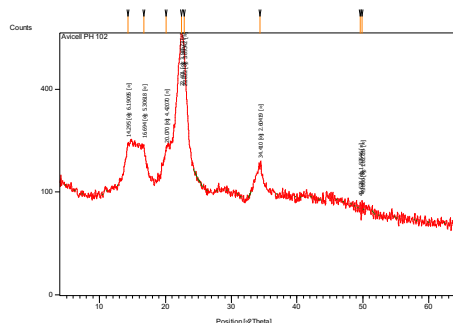
Gambar 1. Hasil SEM SMNDT



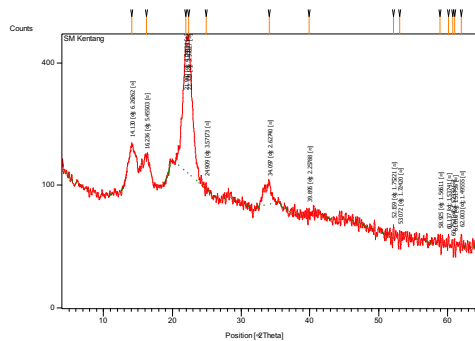
Gambar 2. Hasil SEM Avicel PH 102

SEM dengan pembesaran 250 kali dari ukuran sebenarnya dapat diperkirakan ukuran partikel pada Avicel® 102 berkisar antara 29,6 hingga 143,403 μm. Sedangkan dari hasil uji SEM pada SM kentang berkisar antara 25,057 hingga 195,39 μm. Dengan bentuk tak beraturan dan ujung yang runcing dan tumpul.

Hasil dari uji XRD dapat dilihat dari munculnya puncak-puncak spesifik pada 2θ sebesar $14,2949^\circ$, $16,6943^\circ$, $20,0698^\circ$ dan $22,4006^\circ$ pada Avicel® PH 102. Sedangkan pada SMNDT yaitu pada $14,1305^\circ$, $16,2356^\circ$, $21,9597^\circ$ dan $22,3290^\circ$. Hasil tersebut menunjukkan adanya kemiripan.



Gambar 3. Hasil XRD avicel PH 102



Gambar 4. Hasil XRD SMNDT

Tabel 3. Hasil Evaluasi tablet dengan SM dari Nata de Tuberousum

Evaluasi		F 1	F 2	F 3
Uji organoleptis	Bentuk	Pipih	Pipih	Pipih
	Warna	Putih	Putih	Putih
	Rasa	Pahit	Pahit	Pahit
Uji Disolusi (%)		83,06	82,15	84,95
Waktu hancur (menit)		2,14	1,26	0,46
Keseragaman bobot (mg)		208	205	206
Keseragaman ukuran (cm)	T	0,31	0,31	0,31
	D	0,80	0,80	0,84
Kekerasan tablet (kg)		4,7	4,8	4,5
Friability		0,24%	0,42%	0,99%

Selulosa mikrokristalin yang didapat digunakan sebagai bahan eksipien tablet yaitu sebagai *filler-binder*. *Filler-binder* dapat meningkatkan sifat alir dan kompresibilitas campuran serbuk. SM cocok digunakan sebagai *filler-binder* karena sifat alir dan kompresibilitasnya yang baik (Guy, 2009). *Filler-binder* akan mempengaruhi beberapa parameter evaluasi tablet. Pada penelitian ini digunakan dua *filler-binder* lain sebagai pembanding yaitu, Avicel® PH 102 dan *dibasic calcium phosphate*. Data dianalisis dengan ANOVA *oneway*. Hasil yang didapat $p > 0,05$ kecuali pada uji waktu hancur $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan dari ketiga formulasi tablet.

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Karakterisasi selulosa mikrokristalin nata *de tuberosum* mirip dengan Avicel® PH 102.
2. Karakteristik tablet dengan eksipien selulosa mikrokristalin nata *de tuberosum* mirip dengan tablet dengan eksipien Avicel® PH 102

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada LPPM (Lembaga Penelitian an Pengabdian Masyarakat) Universitas Bhakti Kencana Bandung yang telah membiayai penelitian ini melalui Program Riset Internal UBK

DAFTAR PUSTAKA

- Arifiani, N., Sani, T, A., Utami, A,S. (2015) : Peningkatan kualitas *nata de cane* dari limbah nira tebu metode *Budchips* dengan penambahan ekstrak tauge sebagai sumber nitrogen, *Jurnal Bioteknologi* 12, **2**, 29-33.
- Badan Litbang Pertanian (2011). *Produksi Nata De Cassava dengan Substrat Limbah Cair Tapioka*, Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian, Jakarta Selatan.
- BKPP DIY.,(2014), *Data Kandungan Gizi Bahan Pangan dan Hasil Oloahannya*, Laporan Badan Ketahanan Pangan dan Penyuluhan Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta.
- British Pharmacopoeia Commision, (2009), *British Pharmacopoeia 2009*, Stationery Office, London, p.1.
- Carlin, B. (2008) ‘Direct Compression and The Role of Filler-Binders. Dalam : Augsburger, L.L., Hoag, S.W. (Eds.). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*’, *Informa*, pp. 173–216.
- Ditjen POM. (1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi keempat. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Ditjen POM. (2014). *Farmakope Indonesia*. Edisi kelima. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Enie, A.B. (1998). *Kajian pengembangan industri nata de soya dari air tahu*. Seminar Pengembangan Pengolahan dan Penggunaan Kedelai selain Tempe, Jakarta.
- Gusrianto, P., Zulharmita dan Rivai, H. (2011). *Preparasi dan Karakterisasi Mikrokrystalin Selulosa dari Limbah Serbuk Kayu Penggergajian*. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, **16**, 2.
- Habibi, Y., Lucia, L.A., dan Rojas, O.J. (2010). *Cellulose Nanocrystals : Chemistry, Self-Assembly, and Applications*. *Chemical Reviews*. **110**: 3479– 3500.
- Kementerian Kesehatan, R. I. (2013). *Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 71 Tahun 2013 Tentang Pelayanan Kesehatan Pada Jaminan Kesehatan Nasional*.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, (2013), *Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 87 Tahun 2013 tentang Peta Jalan Pengembangan Bahan Baku Obat*, Jakarta : Departemen Kesehatan.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, (2017), *Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 17 Tahun 2017 tentang Rencana Aksi Pengembangan Industri Farmasi Dan Alat Kesehatan*, Jakarta : Departemen Kesehatan
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Quinn, M.E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi keenam. London: Pharmaceutical Press.
- SNI 01- 4317- 1996. *Nata dalam Kemasan*. Jakarta : Departemen Perindustrian.
- Sumiyati. (2009). *Kualitas Nata De Cassava Limbah Cair Tapioka Dengan Penambahan Gula Pasir dan Lama Fermentasi yang Berbeda*. (Skripsi). Surakarta. Universitas Muhammadiyah Surakarta.

- Sutarminingsih, I (2004). *Peluang Usaha Nata de Coco*. Kanisius, Yogyakarta.
- Widia, I., dan Wathoni, N. (2017) : *Riview Artikel Selulosa Mikrokrystal : Isolasi, Karakterisasi, dan Aplikasi dalam Bidang Farmasetik*, *Jurnal Farmaka*, **15**, 2.
- Yanuar, A., Rosmalasari, E., Anwar, E. (2003). *Preparasi dan Karakterisasi Selulosa Mikrokrystal dari nata de coco untuk Bahan Pembantu Pembuatan Tablet*. *Istecs Journal* 4, 71-78.
- Yugatama, A., Maharani, L., Pratiwi, H., Ikaditya, L. (2015) : *Uji Karakteristik Mikrokrystalin Selulosa dari Nata De Soya Sebagai Eksipien Tablet*, *Jurnal Farmasains*, **2**, 6.
- Zulharmita et al (2012) ‘*Pembuatan Mikrokrystalin Selulosa dari Ampas Tebu (Saccharum officinarum L.)* Zulharmita, Siska Nola Dewi, Mahyuddin Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang’, **17(2)**.