

## **Optimasi Formula Tablet Effervescent Ekstrak Kelopak Bunga Rosela Dengan Kombinasi Avicel PH 101 Dan Gelatin (Aplikasi Metode Simplex Lattice Design)**

### **Optimization of Tablet Effervescent Formula of Extract Rosella With Combination Avicel PH 101 And Gelatin (Application of Simplex Lattice Design Method)**

WIDODO PRIYANTO

*Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi  
Jln. Letjen Sutoyo-Mojosongo Surakarta-57127 Telp. 0271-852518  
\* Korespondensi: ops\_1909@yahoo.com*

(Diterima 2 Agustus 2011, disetujui 6 September 2011)

---

#### **Abstrak**

Avicel PH 101 merupakan eksipien tablet yang dapat digunakan sebagai pengisi, pengikat, pelicin dan disintegrator. Avicel tidak menguntungkan secara ekonomis sehingga perlu dikombinasi dengan bahan yang lebih murah. Kombinasi Avicel 101 dengan gelatin dapat mempercepat waktu disintegrasi pada efervesen. Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L) adalah obat tradisional yang digunakan sebagai antiinflamasi. Penelitian ini untuk mengetahui proporsi optimal campuran Avicel PH 101 dan gelatin dalam tablet effervescent pembuatan ekstrak kelopak bunga rosella dengan metode *simplex lattice design*. Ekstrak rosella diperoleh dengan maserasi dengan etanol 70%. Formulasi tablet effervescent didasarkan pada metode SLD dengan eksipien dari Avicel PH 101 (A) dan gelatin (B) yaitu F1 (100% A), F2 (50% A: B 50%), F3 (100% B). Tablet effervescent ekstrak mawar rosella dibuat secara kempa langsung. Uji sifat fisik tablet meliputi uji keseragaman bobot, uji kekerasan, uji kerapuhan, uji waktu disoluble dan uji persepsi rasa. Persamaan ini digunakan untuk membuat tablet effervescent dengan respon total sifat butiran yang paling optimal fisik. Data sifat fisik granul dari formula optimum sebagai hasil perhitungan berdasarkan persamaan SLD dengan hasil eksperimen dianalisis menggunakan T-test. Tablet effervescent dari formula optimum fisik diuji termasuk keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan uji rasa persepsi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa campuran 90% Avicel PH 101 - 10% gelatin diproduksi hasil yang optimal dalam butiran sifat fisik dan tablet effervescent yang diperoleh dari ekstrak kelopak rosella memenuhi persyaratan uji fisik.

**Kata kunci** : Tablet effervescent, avicel PH 101, Gelatin, Kelopak Bunga Rosela

---

## Abstract

Avicel PH 101 is an excipient in tablet making that can be used as diluent, binder, lubricant, and disintegrator. Avicel is not economically an advantage so that it needs to be combined with cheaper materials. Combination of Avicel PH 101 with gelatin starch is able to accelerate the disintegration time of the effervescent tablet. Rosela (*Hibiscus sabdariffa L*) rose is a traditional medicine that is used as anti-inflammation. The study was to find out the optimum proportion of Avicel PH 101 and gelatin mixture in effervescent tablet making of rosella rose extract by simplex lattice design method. The extract of rosella rose was obtained by maceration of rosella rose powder with ethanol 70%. The obtained extract was evaporated until a thick extract was obtained. Effervescent tablet formulation was based on SLD method with excipients of Avicel PH 101 (A) and gelatin (B) i.e. F1 (100% A), F2 ( 50% A : 50% B), F3 (100% B). The effervescent tablets of rosella rose extract were made by a direct compression methods. Physical characteristic test of the tablets included weight uniformity test, hardness test, friability test, disoluble time test and taste perception test. The equation was used to make effervescent tablets with total respond of the most optimum granules physical properties. The data of the physical properties of granules from optimum formula as calculation result based on SLD equation with the experiment result was analyzed using T-test. Effervescent tablets from optimum formula were physically tested including weight uniformity, hardness, friability and taste perception test. The result of the experiment indicated that the mixture of 90% Avicel PH 101 – 10% gelatin produced an optimum result in granules physical properties and the obtained effervescent tablets of rosella rose extract fulfilled tablet physical property test.

**Keywords :** effervescent tablets, avicel PH 101, Gelatin, *Hibiscus sabdariffa L*

## Pendahuluan

Pemanfaatan rosela di Indonesia belum begitu banyak, sementara di negara lain, rosela sudah dimanfaatkan sejak lama. Seluruh bagian tanaman rosela, mulai buah, kelopak bunga, mahkota bunga, dan daunnya dapat dikonsumsi. Tanaman ini bermanfaat sebagai bahan salad, minuman, asinan dan selai (Maryani dan Kristiana 2005).

Penelitian tentang uji komponen zat gizi dan aktivitas antioksidan pada kelopak rosela pernah diteliti oleh Ir Didah Nurfaridah pada tahun 2005. Dalam penelitiannya tersebut ditemukan kadar antioksidan yang terkandung dalam kelopak kering Rosela jauh lebih tinggi dibandingkan dengan tanaman kumis kucing dan bunga knop. Dengan keberadaan antioksidan, sel-sel radikal bebas yang merusak inti sel dapat dihilangkan. Itu sebabnya rosela memiliki efek antikanker.

Di sisi lain, dengan berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi mendorong para farmasis untuk membuat suatu

formulasi yang tepat untuk mengolah bahan alam tadi menjadi suatu bentuk sediaan yang *acceptable* atau mudah diterima oleh masyarakat.

Pemikiran tersebut melatarbelakangi dilakukannya penelitian tentang pembuatan bentuk sediaan tertentu menggunakan ekstrak kelopak bunga rosela. Bentuk sediaan yang dipilih dalam penelitian ini adalah tablet *effervescent*, mengingat bentuk ini dalam hal tertentu relatif memiliki banyak keuntungan dibanding bentuk sediaan lain.

Tablet *effervescent* dimaksudkan untuk menghasilkan larutan secara cepat dengan menghasilkan CO<sub>2</sub> secara serentak. Tablet khususnya dibuat dengan cara mengempa bahan-bahan aktif dengan campuran asam-asam organik seperti asam tartrat dan natrium bikarbonat. Disamping menghasilkan larutan yang jernih, tablet juga menghasilkan rasa yang enak karena adanya karbonat yang membantu memperbaiki rasa beberapa obat tertentu (Lachman 1994).

Pemilihan metode pembuatan tablet sangat tergantung pada sifat fisik dan kimia dari zat berkhasiat. Ekstrak kelopak rosela mengandung *gossypetin*, *antosianin*, dan *glucoside hibiscin* yang tidak stabil terhadap adanya air / kelembaban dan pemanasan pada metode granulasi basah dan tekanan yang terlampau besar akibat pembentukan "slug" pada metode granulasi kering, oleh karena itu digunakan metode kempa langsung.

Formulasi tablet *effervescent* ekstrak rosela ini menggunakan kombinasi bahan pengikat CMC dan gelatin. Penambahan laktosa CMC dan gelatin diharapkan dapat menghasilkan tablet *effervescent* ekstrak kelopak rosela yang memenuhi persyaratan mutu fisik tablet dan uji tanggapan rasa.

Optimasi dapat dilakukan secara "trial and error", namun metode ini selain menghabiskan waktu dan tenaga yang tidak sedikit juga menghabiskan materi yang banyak. Salah satu metode yang digunakan adalah *simplex lattice design*, satu dari beberapa teknik yang digunakan dalam prosedur optimasi formulasi yang berguna dalam perencanaan sediaan obat. Prosedur ini dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan – bahan yang membuat suatu formulasi paling baik mengenai variabel atau hasil yang ditentukan (Lachman *et al.* 1986).

## Metode Penelitian

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) sebagai zat aktif yang diperoleh dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70 %, avicel PH 101, gelatin, asam sitrat, asam tartrat, natrium bikarbonat, laktosa, aspartam dan aquadest.

### Alat

Alat yang digunakan adalah blender, evaporator, moisture balance EB-340 MOC (Shimadzu), timbangan listrik tipe *mettler teledo*, mesin tablet *single punch* Rickerman Korsch Berlin, *hardness tester* model AE-20 Aikho engineering, *friabilator tester*, *stop watch*, mortir, stamper dan alat penunjang lainnya.

### Persiapan Bahan Tanaman

Determinasi tanaman rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dilakukan oleh Balai Penelitian Tanaman Obat ( BPTO ) Tawangmangu, Karanganyar, Jawa tengah. Pemeriksaan Organoleptis kelopak bunga rosela. : bentuk, warna, bau dan rasa.

### Pembuatan Ekstrak

Serbuk kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) ditimbang sebanyak 100 gram kemudian dimasukkan ke dalam botol coklat, ditambah etanol 70 % sebanyak 750 ml dan digojog-gojog, selanjutnya campuran tersebut didiamkan selama 5 hari dengan sesekali digojog, kemudian disaring dan dipekatkan dengan evaporator / tangas air sampai kental.

### Standarisasi Ekstrak

Standarisasi ekstrak dilakukan untuk mengetahui konsistensi ekstrak kental yang akan digunakan sebagai bahan aktif pada pembuatan tablet ekstrak kelopak bunga rosella. Standarisasi ekstrak kental meliputi pemeriksaan bebas alkohol, penetapan kadar air, kekentalan dan daya rekat ekstrak.

### Penetapan kadar air

Ekstrak kelopak bunga rosela ditimbang sebanyak 2 gram kemudian diukur kadar air dengan menggunakan alat *moisture balance* EB-340 MOC (Shimadzu), waktu yang diperlukan selama pengukuran 60 menit, kemudian ditunggu sampai bobot konstan dan dilihat hasil kadar air dalam satuan persen.

### Pengujian daya rekat ekstrak

Ditimbang 200 mg ekstrak diletakkan diatas kaca objek satu yang telah dijepit pada suatu alat kemudian ditutup dengan kaca objek dua, diatas kaca objek dua diberi beban 50 g selama 5 menit. Kaca objek dua dihubungkan dengan katrol yang memiliki beban 20 g dengan penyangga, nyalakan *stopwatch* berbarengan dilepasnya penyangga hingga kaca objek dua terlepas dari kaca objek satu. Waktu untuk lepasnya kedua *objek glass* tersebut menunjukkan daya lekatnya.

### Rancangan Formula Tablet Ekstrak Kelopak Bunga Rosela

Berdasarkan *simplex lattice design*, untuk mencari koefisien a, b, dan ab dalam persamaan  $Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B)$ , maka perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan 3 formula untuk 2 variabel.

Tabel 1. Rancangan formula berdasarkan *Simplex Lattice Design*

Formula	Bahan (mg)		
	I	II	III
Ekstrak kelopak bunga rosela	100	100	100
Natrium bikarbonat	1000	1000	1000
Asam sitrat	500	500	500
Asam tartrat	300	300	300
Aspartam	60	60	60
Laktosa monohidrat	1840	1840	1840
Avicel PH 101	200	100	-
Gelatin	-	100	200
Total Bahan	4000	4000	4000

### Pemeriksaan Kualitas Granul

#### Waktu alir

Uji waktu alir dilakukan dengan menimbang 100 gram granul dimasukkan kedalam alat penguji. Waktu yang diperlukan untuk keluarnya serbuk atau granul dicatat sebagai waktu alirnya.

### Kompaktibilitas

Uji kompaktibilitas dilakukan pada volume dan tekanan yang sama, yaitu berturut-turut posisi *punch* bawah pada kedalam 10 mm dan kedalam *punch* atas 8,5 mm. Bahan yang diuji dimasukkan kedalam ruang cetak dan diratakan, kemudian dikempa. Tablet yang dihasilkan diukur kekerasannya (kg).

### Tanggapan rasa

Uji dilakukan pada 50 orang responden dewasa yang dipilih secara acak. Tanggapan rasa meliputi rasa enak, biasa, dan tidak enak. Tablet hisap dinyatakan memenuhi persyaratan atau dapat diterima bila lebih dari 50 % responden menyatakan dapat menerima rasa tablet hisap tersebut (Kharis dkk 1996).

### Penentuan profil sifat - sifat fisik granul

Profil sifat – sifat campuran granul dapat ditentukan melalui pendekatan *Simplex lattice design* berdasarkan persamaan  $Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B)$ .

Formula optimum dipilih berdasarkan nilai total respon yang paling besar. Total respon ini dihitung dengan rumus :

$$R \text{ total} = R^1 + R^2 + R^3 + \dots + R^n \dots (1)$$

$R^{1,2,3,\dots,n}$  adalah respon dengan parameter yang kita tentukan sesuai dengan desain yang kita inginkan. Bobot  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  dan seterusnya ditentukan oleh peneliti dengan jumlah bobot total sama dengan 1. Mengingat adanya perbedaan besarnya hasil dan selalu angka besar identik dengan respon yang baik, serta adanya perbedaan satuan, maka perlu dinormalisasi penilaian respon tersebut dengan rumus berikut ini (Shek dkk 1980) :

$$N = \frac{X - X_{\min}}{X_{\max} - X_{\min}} \dots\dots\dots(2)$$

X = respon yang didapat dari percobaan

X<sub>min</sub> = respon minimal yang diinginkan

X<sub>max</sub> = respon maksimal yang diinginkan

Jadi R dapat dihitung dengan mengalikan nilai N dengan nilai parameter yang sudah ditentukan. Maka rumus perhitungan responnya menjadi :

$$R_{\text{total}} = (\text{bobot} \times N_{\text{sifat alir}}) + (\text{bobot} \times N_{\text{kompaktibilitas}}) + (\text{bobot} \times N_{\text{tanggapan rasa}}) \dots\dots\dots(3)$$

Formula dengan respon tertinggi dipilih sebagai formula optimum.

### Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

#### Keseragaman bobot

Sebanyak 20 tablet ditimbang satu persatu, dan dihitung bobot rata – rata tiap tablet. Kemudian dihitung CV bobot tablet (Anonim 1979).

#### Kekerasan tablet

Dilakukan uji kekerasan tablet satu per-satu sampai 20 tablet dengan alat *hardness tester*. Angka yang ditunjukkan pada skala ini menunjukkan kekerasan tablet yang diukur dengan satuan kg.

#### Kerapuhan tablet

Membersihkan 20 tablet dari debu yang melekat pada tablet, kemudian ditimbang (a gram), lalu dimasukkan ke dalam alat *friabilator*. Alat diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Setelah itu tablet dikeluarkan dari alat, dibersihkan dari debu, kemudian timbang (b gram).

#### Waktu larut tablet

Diambil 20 tablet kemudian diuji satu persatu dalam gelas, dituangkan *aquades* dengan volume tertentu, kemudian ditentukan waktunya mulai dari tablet dimasukkan dalam gelas hingga tablet habis larut (Gunawan dkk 2003).

### Tanggapan rasa

Tiga tablet effervescent diberikan kepada 10 responden, kemudian memberikan angket untuk menilai rasa dari tablet hisap yang dibuat serta menuliskan saran terhadap tablet tersebut. Satu responden dianggap mewakili dari 10 responden (Gunawan dkk, 2003).

### Metode Analisa

Granul formula terpilih diuji sifat fisiknya meliputi sifat alir, kompaktibilitas dan tanggapan rasa. Tablet ekstrak kelopak bung rosela formula terpilih diuji sifat fisiknya meliputi uji keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu larut dan tanggapan rasa.

Analisis hasil pengujian berbagai parameter tersebut dilakukan dengan 2 cara, yaitu pendekatan teoritis dengan membandingkan dengan persyaratan dalam kepustakaan dan secara statistic. Data yang didapat dianalisis secara statistik dengan Uji T (*T-test*) dengan program SPSS For Window versi 11,0.

## Hasil dan Pembahasan

### Hasil Pemeriksaan Ekstrak Kental

Hasil pemeriksaan organoleptis dari ekstrak kental daun dewa yaitu bentuk : kental, warna : hijau, bau : tidak berbau, rasa : sedikit manis.

Hasil pemeriksaan bebas alkohol. Pengujian bebas alkohol ekstrak kental daun dewa dengan cara esterifikasi hasil negatif, hal ini ekstrak bebas alkohol.

Hasil pemeriksaan uji kelekatan. Ekstrak kental daun dewa memiliki daya rekat rata – rata 141,33 detik dengan beban 20 g yang dihubungkan dengan katrol.

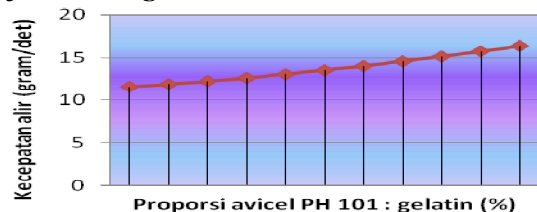
### Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

Data hasil uji sifat fisik granul ekstrak kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dari ketiga formula dapat dilihat pada tabel sebagai berikut:

**Tabel 2.** Sifat fisik granul ekstrak kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) berdasarkan simplex lattice design

Sifat fisik granul	Formula I	Formula II	Formula III
Kecepatan alir (g/dtk)	11,57	16,41	13,53
	$\pm 0,046$	$\pm 0,222$	$\pm 0,061$
Kompaktibilitas (Kg)	8,9	2,6	6,9
	$\pm 0,374$	$\pm 0,204$	$\pm 0,434$
Waktu larut (detik)	7,25	20,57	25,48
	$\pm 0,341$	$\pm 0,722$	$\pm 0,875$

#### Uji sifat alir granul



**Gambar 1.** Profil kecepatan alir granul ekstrak kelopak bunga rosella berdasarkan persamaan simplex lattice design

Dari hasil uji terhadap kecepatan alir granul berdasarkan pendekatan simplex lattice design didapatkan persamaan untuk sifat alir yaitu

$$Y = 11,57 (A) + 16,41 (B) - 1,88 (A)(B)$$

(A) = fraksi komponen avicel PH 101

(B) = fraksi komponen gelatin

Profil sifat alir granul (kecepatan alir) yang diperoleh dari penelitian dengan menggunakan persamaan simplex lattice design, digambarkan sebagai berikut :

#### Uji kompaktibilitas granul

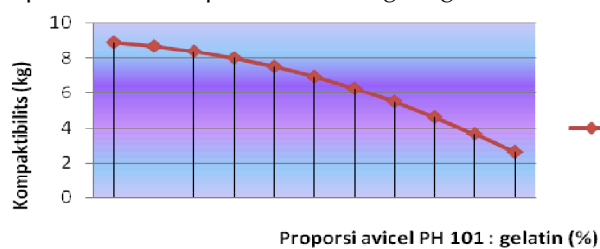
Dari perhitungan diperoleh persamaan profil untuk uji kompaktibilitas yaitu :

$$Y = 8,9(A) + 2,6(B) + 4,6(A)(B)$$

(A) = fraksi komponen avicel PH 101

(B) = fraksi komponen gelatin

Hasil uji kompaktibilitas granul ekstrak kelopak bunga rosella menggunakan pendekatan simplex lattice design digambarkan:



**Gambar 2.** Profil kompaktibilitas granul ekstrak kelopak bunga rosella berdasarkan simplex lattice design

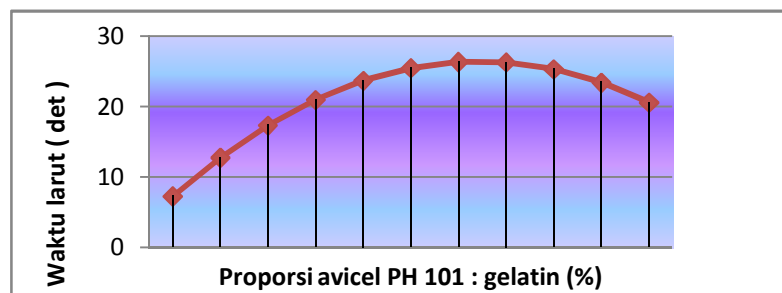
#### Uji waktu larut

Hasil uji waktu larut granul berdasarkan pendekatan simplex lattice design didapatkan persamaan yaitu  $Y = 7,25 (A) + 20,57 (B) + 46,24 (A)(B)$

(A) = fraksi komponen avicel PH 101

(B) = fraksi komponen gelatin

Hasil uji tanggapan rasa granul ekstrak kelopak bunga rosella menggunakan pendekatan simplex lattice design digambarkan :



**Gambar 3.** Profil waktu larut granul ekstrak kelopak bunga rosella berdasarkan simplex lattice design

#### Penentuan formula optimum

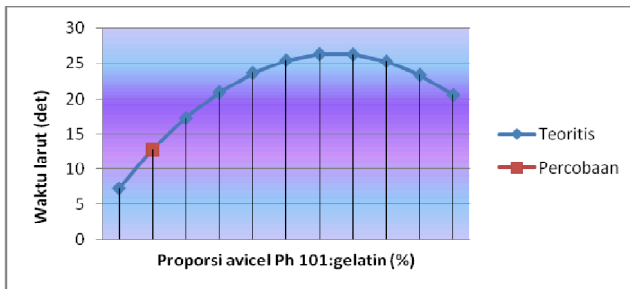
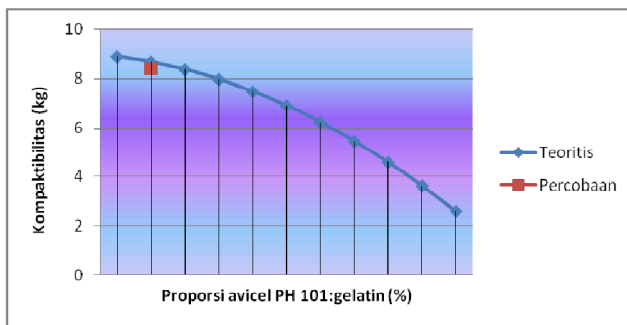
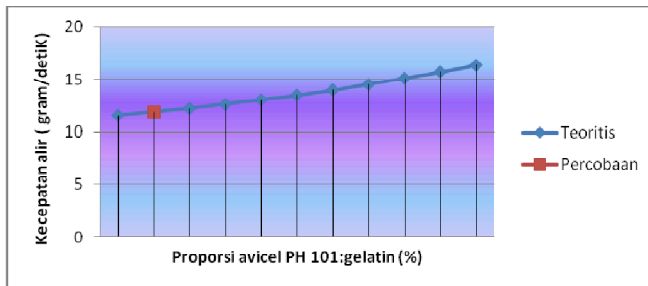
Hasil perhitungan didapat bahwa campuran avicel PH 101 dengan gelatin perbandingan 90% : 10% mempunyai nilai respon total yang paling besar.

Sifat fisik granul ekstrak kelopak bunga rosella yang paling optimum adalah sebagai berikut:

Tabel 3. Hasil uji sifat fisik granul ekstrak kelopak bunga rosella formula optimum

Sifat fisik granul	Nilai
Kecepatan alir (gram/detik)	11,90 ± 0,02
Kompaktibilitas ( Kg )	8,40 ± 0,39
Waktu Larut (detik)	12,75 ± 0,05

Gambar 4. Profil 1) kecepatan alir, 2)kompaktibilitas, dan 3) waktu larut granul formula prediksi berdasarkan persamaan simplex lattice design dan formula hasil percobaan



Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan antara hasil percobaan dengan prediksi maka dilakukan uji T.

Tabel 4. Hasil analisis uji T (T-test) uji sifat fisik granul formula optimum (Avicel PH 101 90%) teoritis vs percobaan

Sifat fisik granul	Signifi- kansi	Signifikansi terpilih	Kesimpulan
Kecepatan alir	0,065	0,05	Tidak berbeda signifikan
Kompaktibilitas	0,109	0,05	Tidak berbeda

		signifikan
Waktu larut	0,821	0,05
		Tidak berbeda signifikan

### Hasil Uji Sifat Fisik Tablet Ekstrak Kelopak Bunga Rosela

Tabel 5. Hasil pengujian sifat fisik tablet effervescent ekstrak kelopak bunga rosella dengan formula Avicel PH 101 90%:10% gelatin

Sifat fisik tablet	Nilai
Keseragaman bobot	
- Rata bobot tablet (mg) ± SD	4025,3 ± 4,53
- CV	1,53
Kekerasan tablet (Kg) ± SD	7,92 ± 0,117
Kerapuhan tablet (%)	0,07 ± 0,026
Waktu Larut (detik) ± SD	13,62 ± 0,18

Keseragaman bobot merupakan parameter yang sangat penting bagi kualitas tablet, keseragaman bobot secara tidak langsung merupakan ukuran homogenitas baik kadar zat aktif maupun eksipien. Coeffisien Variation (CV) pada uji keseragaman bobot digunakan untuk menentukan apakah berat tablet tersebut konstan atau tidak. Tablet yang baik mempunyai harga CV < 5 %. Data keseragaman bobot tablet dapat dilihat bahwa formula optimum tablet effervescent memenuhi persyaratan uji keseragaman bobot tablet. Faktor yang dapat mempengaruhi keseragaman bobot tablet antara lain yaitu sifat alir. Sifat alir yang baik menyebabkan granul yang masuk ke ruang pencetakan relatif konstan, sehingga didapat bobot tablet yang relatif seragam dan variasi bobot yang kecil

Kekerasan tablet menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan yaitu 4-8 kg (Lachman1986).

Kerapuhan tablet merupakan salah satu hal yang harus dipertimbangkan dalam pembuatan tablet. Kehilangan berat atau kerapuhan kurang dari 0,5 % - 1 % masih dapat dibenarkan (Banker dan Anderson 1986). Dalam penelitian ini kerapuhan tablet effervescent ekstrak kelopak bunga rosella adalah 0,07%, dikatakan memenuhi syarat kerapuhan tablet.

Waktu larut tablet menggambarkan waktu yang diperlukan oleh tablet untuk larut dalam media air. Proses larutnya tablet didahului oleh adanya penyerapan air sehingga tablet dapat pecah dan larut menjadi bagian-bagiannya. Hasil pengujian waktu larut tablet effervescent ekstrak kelopak bunga rosella formula optimum didapatkan hasil yang memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 2 menit (Mohrle 1980).

### Kesimpulan

Hasil penelitian didapatkan bahwa campuran bahan dengan proporsi Avicel PH 101 90% dan gelatin memberikan hasil optimal pada sifat fisik granul dan menghasilkan tablet ekstrak kelopak bunga rosella yang memenuhi persyaratan uji sifat fisik tablet.

### Daftar Pustaka

- Alderborn G, Nystron C. 1996. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. 17-18. New York: Marcell Dekker Inc. hlm vii.
- Anonim, 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm XXXIII, 6,7,807.
- Anonim, 1989. *Materia Medika Indonesia*. jilid V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm. 67,70,118,549-553.
- Banker GS, Anderson NR. 1986. *Tablet in Lachman L. Lieberman HA., Kanig JL (Eds), The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3<sup>rd</sup>. Philadelphia: Lea and Fabinger. hlm. 293-345.
- Batjeran JS. 2007. Uji Aktifitas Anti Inflamasi Ekstrak Soxhletasi Daun Mimba (*Azadirachta folia*) Terhadap Tikus Jantan [Skripsi] Surakarta; Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi.
- Hariyanto. 2007. Pembuatan Tablet Ekstrak Etanolik 70% Daun Mimba Dengan Madu Sebagai Bahan Pengikat [Skripsi] Surakarta; Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi.
- Lachman L. Lieberman HA, Kanig JL. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi III, Suyatmi S, Penerjemah. Jakarta: UI Pr. Terjemahan dari : *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. hlm. 643-663,674-717,625,654,686,697,701,702,703.
- Peck RC, Sheskey PJ, Owen. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5<sup>th</sup>. Ed. London: The Pharmaceutical Press. hlm. 132.
- Rusita YD. 2008. Optimasi Campuran Manitol – Sukrosa Untuk Pembuatan Tablet Hisap Daun Dewa (*Gynura Procumbens* (Lour.) Merr. ) Secara Granulasi Basah Dengan Metode *Simplex Lattice Design* [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi.
- Shek EM, Jones R. 1980. *Simplex in Optimization of Capsul Formulation*. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 6910:1135.
- Sulaiman TNS. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta : Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Universitas Gadjah Mada. hlm. 150,155.
- Voigt R. 1994. *Buku Teknologi Farmasi*. Edisi ke-5. Soedani Noerono, penerjemah; Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Terjemahan dari : *Lehburch der Pharmazeutischen Technologi*. hlm. 159,165,201,202,577-578,580,965.
- Wijayakusuma H. 2003. *Penyembuhan Dengan Tanaman Obat*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo. hlm. ix.



