

RESEARCH ARTICLE

FORMULASI TABLET KUNYAH EKSTRAK KELOPAK BUNGA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.) DENGAN VARIASI KONSENTRASI PVP SEBAGAI BAHAN PENGIKAT TERHADAP SIFAT FISIKNYA

Repining Tiyas Sawiji^{1,*}, Mimiek Murruckmihadi², Siti Aisyah³

¹Program Studi Diploma 3 Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha Denpasar, Bali,
²Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945, Jakarta, ³Prodi Farmasi Fakultas Farmasi USB
Surakarta, Jawa Tengah

ABSTRAK

Bahan pengikat dapat mempengaruhi sifat fisik tablet kunyah. PVP merupakan bahan pengikat sintetik yang berkemampuan sebagai pengikat kering. Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) merupakan salah satu tanaman obat herba yang berkhasiat sebagai antioksidan, antimual, dan antihipertensi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh PVP sebagai bahan pengikat dan mengetahui konsentrasi PVP yang dapat menghasilkan formula terbaik, sehingga menghasilkan tablet kunyah ekstrak kelopak bunga rosella yang berkualitas. Ekstrak kelopak bunga rosella diperoleh dengan metode maserasi menggunakan alkohol 70%. Dalam penelitian ini dibuat tiga formula menggunakan bahan pengikat PVP dengan variasi konsentrasi PVP 5,0%, 7,5%, dan 10,0% menggunakan metode granulasi basah. Granul yang dihasilkan diuji sifat fisiknya meliputi waktu alir, sudut diam, dan susut pengeringan. Granul kemudian dicetak menjadi tablet. Tablet kunyah yang dihasilkan diuji sifat fisiknya meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan tanggapan rasa. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan *Kolmogorov-Smirnov*, anava satu jalan, *Tukey test* menggunakan program SPSS 12.0 for windows dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa PVP dengan berbagai variasi konsentrasi tidak berpengaruh terhadap keseragaman bobot akan tetapi berpengaruh terhadap kekerasan dan kerapuhan tablet kunyah. Konsentrasi PVP 5,0% merupakan formula yang terbaik, karena dengan konsentrasi PVP yang kecil sudah dapat memenuhi syarat sifat fisik dan evaluasi terhadap tanggapan rasa.

Kata kunci: PVP, Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.), Tablet Kunyah

Detail riwayat artikel

Dikirimkan: 25 Januari 2019

Direvisi: 25 Maret 2019

Diterima: 27 Maret 2019

*Penulis korespondensi
Repining Tiyas Sawiji

Alamat/ kontak penulis:
Sekolah Tinggi Farmasi
Mahaganesha Denpasar
Jl. Tukad Barito Timur No. 57
Denpasar Bali

E-mail korespondensi:
repiningtiyas@gmail.com

Petunjuk penulisan sitasi/ pustaka:

Sawiji, RT, dkk. Formulasi tablet kunyah ekstrak kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dengan variasi konsentrasi PVP sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisiknya. *Acta Holis Pharm.* 2019. 1 (1): 1-8.

PENDAHULUAN

Tanaman rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) yang dulunya hanya ditanam sebagai penghias pagar rumah dan penghasil serat, kini kembali populer karena rosella merupakan tanaman yang memiliki banyak manfaat. Hampir seluruh bagian tanaman ini dapat dimanfaatkan mulai dari buah, kelopak bunga, dan daunnya. Kelopak bunga rosella

dapat diolah menjadi beberapa produk yang memiliki nilai ekonomis cukup tinggi diantaranya berupa manisan, teh herbal, sirup, bahan minuman, pudding, sari buah, selai, campuran salad dan merupakan produk alami tanpa penambahan zat warna. Secara empiris sebagai obat tradisional, rosella berkhasiat sebagai obat batuk, antioksidan, antihipertensi, antimikroba,

mengatasi mual, dan sebagai antiseptik (Maryani and Kristiana, 2008). Penelitian sebelumnya telah dibuktikan bahwa ekstrak daun rosella memiliki aktivitas antioksidan fraksi heksan, eter, dan air terhadap 1,1 difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2016) dan ekstrak bunga rosella terbukti mempunyai efek mukolitik pada mucus manusia (Iswari, 2007).

Sediaan tablet merupakan sediaan yang paling banyak digunakan sebagai pengobatan, salah satunya adalah tablet kunyah. Sediaan ini tidak mengandung bahan penghancur, lebih disukai oleh pasien yang kesulitan dalam menelan tablet, cenderung memiliki rasa yang enak sehingga tidak memerlukan air minum (Voigt, 1995). Tujuan pemberian sediaan tablet kunyah adalah memberikan bentuk pengobatan yang mudah digunakan bagi masyarakat yang kesulitan dalam menelan obat utuh dan juga anak-anak yang seringkali memberikan perlawanan dalam menelan tablet (Lachman, Lieberman and Kanig, 1994). Tablet kunyah dibuat dengan cara dikempa, manitol, sorbitol, atau sukrosa pada umumnya dapat digunakan sebagai bahan pengisi (Agoes, 2012).

Komponen formulasi tablet terdiri dari zat aktif dan zat tambahan, salah satunya adalah bahan pengikat (Agoes, 2012). Fungsi bahan pengikat dalam pembuatan tablet adalah untuk meningkatkan kekompakkan dan kekerasan tablet (Lachman, Lieberman and Kanig, 1994). Salah satu bahan pengikat yang umumnya banyak digunakan dalam pembuatan tablet adalah *Polivinil Piroolidon* atau PVP. PVP merupakan bahan pengikat yang berasal dari bahan sintetik dapat digunakan dalam bentuk larutan dalam air maupun alkohol, bahan ini juga dapat digunakan sebagai pengikat kering

(Lachman, Lieberman and Kanig, 1994). PVP banyak digunakan dalam formulasi diantaranya dalam penelitian tablet kunyah ekstrak daun mondokaki (*Tabernaemontana divaricata* R. Br) dengan bahan pengikat PVP dengan konsentrasi 5% lebih disukai konsumen (Tatoda, 2008).

Tablet kunyah dibuat dengan metode granulasi basah dengan berbagai variasi konsentrasi bahan pengikat PVP dan bahan pengisi menggunakan manitol. Tujuan dari penelitian ini untuk membuat formulasi tablet kunyah ekstrak kelopak bunga rosella dengan memfokuskan pada pengaruh variasi konsentrasi PVP (*Polivinil Piroolidon*) sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik dan respon rasa. Sehingga dapat ditentukan konsentrasi PVP yang tepat dalam menghasilkan formula yang terbaik.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah: timbangan listrik LS-GDT (*shimadzu*) tipe *mettle Toledo*, mesin tablet *single punch Rickerman Korsch Berlin hardness tester* model AE-20 Aikho *engineering* tipe Erweka, *friabilator tester*, *stop watch*, mortir, *stamper*, jangka sorong, dan alat penunjang lainnya.

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah : ekstrak kelopak bunga rosella yang diperoleh dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% (derajat farmasetis) yang dikeringkan dengan aerosol (derajat farmasetis) dan bahan tambahan yaitu PVP, manitol, laktosa, Mg stearate, talk, aspartam, dan akuades (derajat farmasetis).

Prosedur penelitian

1. Ekstraksi

Kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dicuci bersih dan dikeringkan di dalam

oven pada suhu 40-50°C. Simplisia yang telah kering diserbuk menggunakan penggiling atau blender, kemudian diayak dengan ayakan no. 100. Serbuk rosella kering ditimbang sebanyak 200 gram dimaserasi dengan 1500 ml etanol 70% dan digojok sekali-kali selama 5 hari. Ekstrak maserasi rosella disaring, kemudian maserat dipekatkan di dalam oven dengan suhu 45°C selama 2 hari hingga diperoleh ekstrak kental.

2. Pembuatan Granul dengan Metode Granulasi Basah

Penelitian dibuat dalam tiga formula dengan perbedaan konsentrasi bahan pengikat PVP yaitu 5,0%, 7,5%, dan 10,0% (b/v) dan konsentrasi ekstrak yang sama pada setiap komponennya (lihat tabel 1). Ekstrak kental yang diperoleh kemudian ditambahkan aerosil yang bersifat sebagai glidant. Zat aktif (ekstrak kelopak bunga rosella) dan bahan pengisi (Laktosa) diaduk hingga terbentuk serbuk kemudian

Tabel 1. Formulasi tablet kunyah ekstrak kelopak bunga rosella dengan berbagai konsentrasi PVP (untuk satu tablet dalam mg)

Bahan	FI	FII	FIII
Serbuk ekstrak kering	440	440	440
Laktosa	250	250	250
Manitol	762,5	757,5	752,5
PVP	5% (0,2 ml/tab)	7,5% (0,2 ml/tab)	10% (0,2 ml/tab)
Mg stearat	3	3	3
Talk	27	27	27
Aspartam	7,5	7,5	7,5
Berat total	1500	1500	1500

ditambahkan manitol dan aspartam aduk hingga homogen. PVP dikembangkan dengan aquades, lalu sedikit demi sedikit ditambahkan ke dalam campuran pertama hingga terbentuk massa yang siap digranulasi. Massa granul diayak dengan ayakan 16 hasilnya dikeringkan di dalam oven pada suhu 50°C sampai granul kering.

3. Pemeriksaan sifat fisik granul

3.1 Waktu alir granul

Sebanyak 100 gram granul ditimbang, masukkan ke dalam corong yang ujung tangkainya tertutup. Buka tutup corong bersamaan dengan menghidupkan stopwatch, biarkan granul mengalir semuanya kemudian catat waktu yang dibutuhkan granul mengalir sampai habis.

3.2 Sudut diam

Sebanyak 100 gram granul ditimbang, masukkan dalam corong yang ujung tangkainya tertutup. Buka tutup corong, biarkan granul mengalir sampai habis. Ukur tinggi dan diameter kerucut yang terbentuk. Hitung sudut diam nya.

3.3 Susut pengeringan granul

Sebanyak 2 gram granul ditimbang dalam botol timbang tertutup yang bobotnya telah ditetapkan, kemudian masukkan ke dalam almari pengering pada suhu 105°C selama 1 jam dinginkan dalam eksikator kemudian ditimbang hingga diperoleh bobot tetap. Selisih berat sebelum dan sesudah pengeringan adalah kandungan atau berat air yang menguap (Voigt, 1995).

4. Pembuatan Tablet Kunyah

Granul kering diayak kembali dengan ayakan 18 kemudian tambahkan bahan lain (talk dan Mg stearat) aduk sampai homogen. Kemudian campuran granul dicetak dengan mesin pencetak tablet *single punch*. Lalu tablet yang didapat diuji sifat fisiknya.

5. Pemeriksaan sifat fisik tablet

5.1 Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot ditetapkan dengan menimbang 20 tablet satu persatu dan dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Tidak boleh lebih dari dua tablet yang beratnya masing-masing menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A dan tidak boleh ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari harga yang ditetapkan pada kolom B.

Bobot rata - rata	Penyimpangan bobot rata - rata (%)	
	A	B
≤ 25 mg	15 %	30 %
26 - 150 mg	10 %	20 %
151 - 300 mg	7,5 %	15 %
≥ 300 mg	5%	10 %

5.2 Kekerasan tablet

Uji kekerasan tablet dapat ditetapkan dengan cara ambil 20 tablet ukur kekerasan menggunakan alat *hardness tester* satu persatu. Tablet diletakkan pada ujung alat dengan posisi vertikal kemudian atur skala kekerasan pada titik nol, putar alat sehingga mengakibatkan tablet hancur. Kekerasan tablet ditunjukkan pada skala alat disaat tablet tepat hancur dalam satuan kg. Kekerasan minimum yang sesuai untuk tablet adalah 4 kg (Ansel, 2008).

5.3 Kerapuhan

Timbang 20 tablet yang sudah dibersihkan dari partikel debu yang menempel pada neraca analitik, lalu masukkan ke dalam *friabilator tester* dengan kecepatan 25 rpm sebanyak 100 kali putaran selama 4 menit. Keluarkan tablet bersihkan dari debu yang terlepas, timbang kembali. Hitung persentase kehilangan bobot sebelum dan sesudah perlakuan.

5.4 Tanggapan rasa

Uji ini dilakukan dengan cara memilih secara acak 20 responden berumur 18-25 tahun. Kemudian responden diminta ketersediaannya untuk mencoba tablet dengan cara dikunyah secara bergantian dan kemudian responden diminta untuk memberikan tanggapan penerimaan rasa dari tablet kunyah ekstrak kelopak bunga rosella. Tablet kunyah dinyatakan memenuhi persyaratan (dapat diterima responden) bila lebih dari 50% responden menyatakan dapat menerima rasa tablet kunyah tersebut. Respon rasa meliputi 3 kriteria yaitu tidak enak, biasa, dan enak.

6. Analisa Data

Data yang diperoleh dari uji sifat fisik tablet dianalisis menggunakan program SPSS 12.0 *for windows*. Dianalisis secara statistik menggunakan *Kolmogorov-Smirnov*, diteruskan dengan anava satu jalan, dilanjutkan uji *tukey test* dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Evaluasi Mutu Fisik Granul

Kualitas granul sangat berpengaruh terhadap kualitas tablet yang dihasilkan. Uji yang dilakukan pada granul adalah waktu alir, sudut diam, dan susut pengeringan. Hasil uji dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji mutu fisik granul

Uji Granul	F I (PVP 5%)	F II (PVP 7,5%)	F III (PVP 10%)
Waktu alir (detik/100gr) ± SD (n = 10)	7,88 ± 0,23	8,14 ± 0,68	10,50 ± 0,30
Sudut diam (°) ± SD (n = 10)	27,45 ± 0,73	27,59 ± 0,83	29,45 ± 0,88
Susut pengeringan (%) ± SD (n = 3)	2,37 ± 0,11	2,79 ± 0,08	2,62 ± 0,17

Tabel 3. Data hasil uji evaluasi mutu fisik tablet kunyah

Evaluasi Tablet	F I (PVP 5%)	F II (PVP 7,5%)	F III (PVP 10%)
Keseragaman bobot (mg) ± SD ; CV (%) (n = 20)	1491,90 ± 6,09 0,41	1488,50 ± 5,56 0,37	1492,55 ± 5,85 0,39
Kekerasan (Kg) ± SD (n = 20)	14,41 ± 0,87	15,04 ± 0,71	16,95 ± 0,60
Kerapuhan (%)± SD (n = 3)	0,198 ± 0,009	0,121 ± 0,005	0,096 ± 0,010

1.1 Uji Waktu Alir Granul

Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan sejumlah granul untuk mengalir dalam suatu alat. Uji ini dapat dipakai untuk menilai efektifitas bahan pelicin (Voigt, 1995). Granul dikatakan memiliki sifat alir yang baik jika untuk 100 gram granul yang diuji mempunyai waktu alir kurang dari 10 detik (Hadisoewignyo and Fudholi, 2013). Hasil uji dapat dilihat pada Tabel 2, formula III mempunyai waktu alir lebih dari 10 detik untuk 100 gram granul, sehingga granul yang dibuat belum memenuhi persyaratan waktu alir. Sifat alir ini dapat diperbaiki dengan penambahan bahan pelicin yang dapat menurunkan gesekan partikel (Voigt, 1995).

1.2 Uji Sudut Diam

Sudut diam adalah sudut yang dibentuk oleh tumpukan serbuk terhadap bidang datar setelah serbuk tersebut mengalir secara bebas melalui suatu celah sempit. Semakin kecil sudut diam maka semakin baik sifat alir granulnya. Umumnya granul dikatakan mengalir baik (free flowing) apabila sudut diamnya lebih kecil dari 40° (Lachman, Lieberman and Kanig, 1994).

Hasil uji dapat dilihat pada Tabel 2, formula II mempunyai sudut diam paling baik karena memiliki sudut diam paling terkecil.

1.3 Uji Susut Pengeringan

Susut pengeringan granul dilakukan pada granul yang telah dikeringkan dan siap dicetak menjadi tablet. Susut pengeringan granul yang baik tidak lebih dari 3-5% (Voigt, 1995). Dari hasil penelitian ketiga formula memiliki persyaratan sebagai granul yang baik dimana susut pengeringan nya sesuai dengan persyaratan yaitu antara 3-5%. Hasil susut pengeringan dapat dilihat pada Tabel 2.

Dapat disimpulkan dari ketiga formula yang memiliki nilai terbaik pada ketiga uji sifat fisik granul terdapat pada formula I dengan konsentrasi PVP 5,0 %. Hal ini dikarenakan pada formula I menggunakan konsentrasi PVP yang paling kecil.

2. Evaluasi Sifat Fisik Tablet

Tujuan dilakukannya evaluasi tablet adalah untuk mengetahui tablet kunyah yang dihasilkan dapat memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Faktor terpenting

dalam tablet kunyah adalah rasa. Karena proses penghancuran tablet kunyah terjadi dalam mulut dan proses pengunyahan dibantu oleh gigi. Sediaan harus dibuat dengan rasa nyaman dimulut sehingga kepatuhan pasien tidak menurun.

Uji keseragaman bobot bertujuan untuk mengetahui besarnya penyimpangan bobot per tablet. Keseragaman bobot tablet dikatakan baik jika nilai $CV \leq 5\%$. Berdasarkan hasil uji yang diperoleh pada tabel 4 dari formulasi I, II, dan III keseragaman bobot tablet kunyah ekstrak kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) memenuhi keseragaman bobot yang ada di Farmakope Indonesia Edisi V yaitu tidak ada satu tablet pun yang menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 5% dan 10%. Hasil analisis anova satu jalan keseragaman bobot tablet didapatkan nilai signifikansi sebesar $0,055 \geq 0,05$ sehingga H_0 diterima, artinya perbedaan konsentrasi PVP tidak mempengaruhi parameter keseragaman bobot tablet kunyah yang dihasilkan.

Tabel 4. Uji Anova nilai signifikan dari uji mutu fisik tablet kunyah

	Nilai F	Nilai Sig.
Uji Keseragaman Bobot	3,046	,055
Uji Kekerasan	65,247	,000 *
Uji Kerapuhan	130,418	,000 *

Uji kekerasan tablet digunakan untuk mengetahui kekuatan tablet secara keseluruhan, agar tablet tidak terlalu rapuh atau keras (Lachman, Lieberman and Kanig, 1994). Kekerasan tablet yang cukup serta tahan terhadap penyerbukan dan kerenyahan merupakan persyaratan penting bagi penerimaan konsumen. Tablet harus mempunyai kekerasan tertentu serta dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan,

dan distribusi (Lachman, Lieberman and Kanig, 1994). Dalam penggunaannya tablet kunyah tidak memperlumahkan tingginya kekerasan, karena tablet kunyah terlebih dahulu dihancurkan secara mekanis di dalam mulut dengan proses pengunyahan (Nugroho, 1995). Formula III memiliki kekerasan yang paling besar, hal ini disebabkan karena dengan adanya peningkatan konsentrasi PVP dalam tablet akan dapat meningkatkan kekerasan dan waktu hancur tablet serta memperlambat laju disolusi (Siregar, 2010). Uji *Post Hoc Test* didapatkan nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05 sehingga H_0 ditolak, artinya bahan pengikat PVP dengan konsentrasi 5%, 7,5%, dan 10% berbeda secara nyata dalam hal kekerasan tablet kunyah yang dihasilkan. Berdasarkan hasil yang diperoleh perbedaan konsentrasi bahan pengikat sangat berpengaruh terhadap kekerasan tablet.

Tabel 5. Hasil uji *Post hoc test* tablet kunyah

Uji Sifat Fisik Tablet Kunyah	F1 : F2	F1 : F3	F2:F3
Keseragaman bobot			
Kekerasan	0,025	0,000	0,000
Kerapuhan	0,000	0,000	0,019

Kerapuhan tablet merupakan ketahanan fisik permukaan tablet terhadap suatu guncangan selama proses pendistribusian dan penyimpanan. Kerapuhan tablet yang baik yaitu lebih kecil dari 0,8% (Hadisoewignyo and Fudholi, 2013). Hasil penelitian kerapuhan tablet formula I, II, dan III tablet kunyah memenuhi persyaratan karena memiliki angka kerapuhan kurang dari 0,8%. Tabel 2 menunjukkan nilai kerapuhan semakin menurun seiring meningkatnya konsentrasi PVP sehingga tablet tidak mudah rapuh meskipun dalam penyimpanan yang cukup lama. Uji *Post Hoc*

Tabel 6. Hasil evaluasi tanggapan rasa dan penerimaan tablet kunyah

Formula	Tanggapan responden terhadap rasa tablet kunyah			Prosentase diterima (%)	Kesimpulan
	Enak	Biasa	Tidak Enak		
F I	20	-	-	100	Diterima
F II	18	2	-	95	Diterima
F III	12	3	5	60	Diterima

Test dilihat dari ketiga formula tablet kunyah, harga signifikansi lebih kecil dari 0,05 sehingga H_0 ditolak, artinya bahan pengikat mempengaruhi kerapuhan suatu tablet.

Uji tanggapan rasa merupakan hal yang sangat penting dalam menentukan keberhasilan suatu formula, karena dapat digunakan sebagai parameter penerimaan tablet kunyah oleh konsumen. Evaluasi tanggapan rasa dikatakan memenuhi persyaratan apabila 50% responden menyatakan dapat menerima rasa tablet kunyah tersebut. Data tanggapan rasa pada tabel 6, memperlihatkan adanya perbedaan responden tentang rasa tablet kunyah yang diuji. Sebagian besar konsumen dapat menerima rasa dari ketiga formula. Formula I dengan konsentrasi 5% merupakan formula terbaik yang dipilih oleh responden. Hal ini disebabkan pada Formula I jumlah bahan pengisi manitol yang digunakan lebih banyak sehingga memberikan rasa yang lebih enak pada tablet kunyah yang dihasilkan. Karena manitol memiliki rasa yang khas (manis) dan dingin.

Hasil penelitian ini sebanding dengan penelitian yang dilakukan oleh (Riawati, 2013), dimana variasi konsentrasi bahan pengikat PVP pada pembuatan tablet kunyah attapulgit berpengaruh terhadap kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan rasa tablet kunyah tetapi tidak berpengaruh terhadap

keseragaman bobot attapulgit dengan metode granulasi basah.

KESIMPULAN

Hasil penelitian dari ketiga formula diatas, menunjukkan bahwa Formula I dengan konsentrasi PVP 5,0 % merupakan formula yang terbaik, karena dengan konsentrasi PVP yang paling kecil sudah dapat memenuhi persyaratan sifat fisik tablet kunyah dan evaluasi terhadap tanggapan rasa.

REFERENSI

- Agoes, G. (2012) *Sediaan Farmasi Padat*. pertama. Bandung: ITB.
- Ansel, H. C. (2008) *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. ed 4. Jakarta: UI Press.
- Hadisoewignyo, L. and Fudholi, A. (2013) *Sediaan Solida*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Iswari, A. (2007) *Formulasi tablet hisap ekstrak bunga rosela (Hibiscus sabdariffa L.) dengan kombinasi manitol - laktosa*. Universitas Gadjah Mada.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (2016) 'Infodatin Malaria', in. Jakarta.
- Lachman, L., Lieberman, H. A. and Kanig, J. L. (1994) *Teori dan praktek farmasi industri*. 3rd edn. UI Press.
- Maryani, H. and Kristiana, L. (2008) *Khasiat dan Manfaat Rosela*. revisi. Agromedia Pustaka.
- Nugroho, A. (1995) *Sifat fisik tablet kunyah*

- acetosal dengan bahan pengisi kombinasi manitol - laktosa.*
Universitas Gadjah Mada.
- Riawati (2013) *Formulasi tablet kunyah attapulgit dengan variasi konsentrasi bahan pengikat polivinil pirolidon menggunakan metode granulasi basah.*
Universitas Tanjungpura Pontianak.
- Siregar, C. J. P. (2010) *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: dasar-dasar praktis.*
Jakarta: EGC.
- Tatoda, M. (2008) *Perbandingan mutu fisik tablet kunyah ekstrak daun mondokaki (Tabernaemontana divaricata R. Br.) dengan bahan pengikat PVP dan gom arab menggunakan metode granulasi basah.* Universitas Seti Budi.
- Voigt, R. (1995) *Buku Ajar Teknologi Farmasi Edisi V.* Edisi V. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.