

## STUDI PENGGUNAAN KAPPA KARAGENAN SEBAGAI PENGIKAT TABLET HISAP EKSTRAK KERING DAUN SIRIH HIJAU (*Piper betle* L.)

Patihul Husni<sup>1)</sup>, Tuti Sri Mulyani<sup>2)</sup>, Kusdi Hartono<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

<sup>2)</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Al-Ghifari, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

Corresponding author : Patihul Husni  
E-mail : patihul.husni@unpad.ac.id

### ABSTRAK

Daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan sifat antiseptiknya digunakan untuk menyembuhkan kaki yang luka, menyegarkan dan mengurangi bau mulut. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh konsentrasi kappa karagenan sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik granul dan tablet hisap ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) yang dihasilkan. Tablet hisap dibuat sebanyak tiga formula (F1, F2, F3) dengan variasi konsentrasi pengikat kappa karagenan dibuat menggunakan cara granulasi basah (*wet granulation*). Data hasil pengujian dianalisis dengan menggunakan analisis data *one-way anova* ( $p < 0,05$ ). Evaluasi sediaan tablet meliputi pemeriksaan sifat fisik granul dan uji stabilitas fisik tablet. Hasil penelitian pemeriksaan sifat fisik granul menunjukkan bahwa sediaan mempunyai sifat alir kurang dari 10 g/detik, sudut diam 26,56-34,99°, kompresibilitas 11,5-14% dan kandungan lembab 1%. Sementara itu, stabilitas fisik tablet menunjukkan bahwa tablet mempunyai keseragaman bobot yang baik (tidak ada tablet yang menyimpang dari 5%), keseragaman ukuran yang baik, kerapuhan kurang dari 1%, kekerasan 4-6,5 kp dan waktu larut 4-8 menit sehingga tablet memenuhi persyaratan tablet yang baik. Sebagai kesimpulan, F2 yang mengandung ekstrak daun sirih 100 mg, laktosa 77,5%, mucilago kappa karagenan 55 mg, asam sitrat 1,5%, manitol 1,3%, talk 2%, mg stearat 1%, dan aerosil 0,5% merupakan formula terbaik berdasarkan uji stabilitas fisik.

**Kata kunci:** daun sirih hijau (*Piper betle* L.), tablet hisap, kappa karagenan

### ABSTRACT

Piper betle leaves (*Piper betle* L.) with its antiseptic properties is used to heal the injured leg, refresh and reduce bad breath. The purpose of this study was to determine the effect of kappa carrageenan concentration as a binder on the physical properties of granules and tablets containing Piper betle leaves (*Piper betle* L.) extract resulted. The tablets were made in three formulas (F1, F2, F3) with variations of carrageenan kappa concentration as a binder using wet granulation. Test results data were analyzed using one-way anova data analysis ( $p < 0.05$ ). Evaluation of tablet preparations includes physical properties examination of granules and physical stability test of the tablet. The results of the physical properties examination of granules showed that the granules had flow properties of less than 10 g / sec, angle of repose of 26.56-34.99°, compressibility of 11.5-14% and moisture content of 1%. Meanwhile, physical stability of the tablet showed that the tablet had good weight uniformity (no tablets that deviate from 5%), good size uniformity, less than 1% of brittleness, 4-6.5 kp in hardness and 4-8 minutes in soluble time so the tablets met good tablet requirements. In conclusion, F2 containing Piper betle leaves extract 100 mg, lactose 77.5%, carrageenan kappa mucilage 55 mg, citric acid 1.5%, mannitol 1.3%, talk 2%, mg stearate 1%, aerosil 0.5% was the best formula based on physical stability test.

**Keywords:** Piper betle leaves (*Piper betle* L.), lozenges, kappa carrageenan

### PENDAHULUAN

Daun sirih hijau (*Piper betle* L.) merupakan tanaman yang berasal dari India, Sri Lanka, dan Malaysia, tanaman ini sudah dikenal sejak tahun 600 SM. Daun sirih dikenal sebagai zat aromatik yang menghangatkan. Dengan sifat antiseptiknya, sirih sering

digunakan untuk menyembuhkan kaki yang luka serta juga biasa direbus diambil sarinya untuk kemudian kumur-kumur untuk menyegarkan mulut dan mengurangi bau mulut (Moeljanto dan Mulyono, 2003). Namun cara ini kurang praktis, untuk mempraktikkan penggunaan daun sirih ini perlu dilakukan inovasi bentuk sediaan dari daun sirih hijau,

salah satu diantaranya adalah dengan cara mengolah ekstrak daun sirih hijau dalam bentuk sediaan tablet. Tablet merupakan bentuk sediaan yang mudah dibawa, memiliki durasi kerja obat yang dapat dikontrol dan dengan daya teknik tertentu dapat diatur rasa dan aromanya, namun pada pediatri dan geriatri seringkali mengalami kesulitan menelan tablet secara utuh, oleh sebab itu untuk ekstrak daun sirih ini lebih tepat jika dibuat dalam bentuk tablet hisap (Koensoemardiyah, 2010).

Tablet hisap merupakan sediaan padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat, umumnya dengan bahan dasar beraroma dan manis, yang dapat membuat tablet melarut atau hancur perlahan dalam mulut (Mandes and Bhargava, 2007). Tablet ini digunakan dengan tujuan memberi efek lokal pada mulut atau kerongkongan yang umumnya diberikan sebagai pengobatan sakit tenggorokan atau untuk mengurangi batuk pada influenza, atau dapat pula mengandung anestetika lokal, berbagai antiseptik dan antibakteri, demulsen, astringen dan antitusif. Jenis tablet ini dirancang agar tidak hancur di dalam rongga mulut tetapi melarut atau terkikis secara perlahan-lahan dalam waktu 30 menit atau kurang (Lachman, 1994).

Keuntungan tablet hisap antara lain tablet hisap memiliki rasa manis, mudah dalam penggunaan, ketepatan dosis, memberikan efek lokal, dan tidak diperlukan air minum untuk menggunakannya. Tablet hisap lebih disukai pemakai yang mempunyai kesulitan dalam menelan, karena cukup dengan mengulum dan mengisapnya pelan-pelan, tidak diperlukan air minum. Sifat ini sangat sesuai dengan tujuan pembuatan tablet hisap ekstrak daun sirih hijau.

Didalam pembuatan tablet hisap ekstrak daun sirih diperlukan bahan tambahan yang berfungsi sebagai bahan pengisi, bahan pengikat dan bahan pelincir. Pada penelitian sebelumnya telah digunakan gelatin sebagai pengikat maka dari itu peneliti tertarik untuk

mereformulasi dengan membuat tablet hisap mengandung ekstrak daun sirih hijau dengan menggunakan kappa karagenan sebagai pengikat. Tujuannya karena kappa karagenan adalah pembentuk gel yang kuat. Optimasi formula dan evaluasi stabilitas fisik tablet dilakukan untuk menentukan formula terbaik tablet hisap.

## METODOLOGI

### Alat

Alat yang akan digunakan yaitu timbangan analitik elektronik (Sartorius), ayakan mesh 12 dan mesh 16, sarung tangan, penggaris, stopwatch, lemari pengering (oven), alat uji sudut istirahat (corong dan silinder penyangga), alat uji daya alir, alat uji kerapatan mampat (Erweka), alat uji kadar air (Halogen), alat uji kekerasan (Erweka), alat uji kerapuhan (Erweka), mesin cetak tablet single punch (Korsch tipe EK 0) dan alat-alat uji lainnya yang biasa digunakan pada pembuatan dan pengujian tablet.

### Bahan

Bahan yang digunakan adalah ekstrak kering daun sirih hijau (PT Borobudur Herbal), kappa karagenan (PT Lansida), laktosa (PT Brataco), talkum (PT Brataco), asam sitrat (PT Brataco), manitol (PT Gracia Pharmindo), mg stearat (PT Versajaya), aerosil (PT Versajaya).

### Formulasi Tablet

Tablet dibuat dengan metode granulasi basah (*Wet granulation*) dan dibuat tiga formula yang memiliki bobot tablet 1000 mg dengan variasi konsentrasi jumlah pengikat. Untuk formula 1 (F1) menggunakan konsentrasi Kappa Karagenan 0,5%, formula 2 (F2) konsentrasi kappa karagenan 0,75%, dan formula 3 (F3) konsentrasi kappa karagenan 1%. Formula tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1. Formula Tablet Hisap Ekstrak Kering Daun Sirih Hijau**

Bahan	F1	F2	F3
Ekstrak Daun Sirih Hijau (mg)	100	100	100
Laktosa (%)	77,5	78,2	78,9
Mucilago Kappa Karagenan (mg)	62	55	48
Asam Sitrat (%)	1,5	1,5	1,5
Manitol (%)	1,3	1,3	1,3
Talk (%)	2	2	2
Mg Stearat (%)	1	1	1
Aerosil (%)	0,5	0,5	0,5

## Pembuatan Larutan Kappa Karagenan

Kappa Karagenan dilarutkan dalam aquadest. Gerus kappa karagenan dengan 100 ml air panas bersuhu 60-70 °C hingga homogen dan terbentuk menjadi mucilago kappa karagenan yang homogen.

### Pembuatan Granul

Ekstrak kering daun sirih, manitol, laktosa dan asam sitrat dicampur sampai homogen (massa 1), tambahkan mucilago kappa karagenan ke dalam (massa 1) hingga terbentuk massa granul basah kemudian diayak dengan ayakan mesh 12, keringkan dalam oven pada suhu 40 °C selama 12 jam. Granul yang telah kering diayak dengan ayakan mesh 14. Sebelum dibuat tablet dilakukan uji sifat fisik granul antara lain: uji waktu alir, pemeriksaan sudut diam, uji kompresibilitas dan uji kandungan lembab. Granul kering dicampur dengan fase eksternal berupa talk, Mg stearat, dan aerosil untuk selanjutnya dicetak menjadi tablet.

### Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

#### Uji Laju Alir

Pengukuran laju alir dan sudut istirahat dilakukan dengan alat *flow tester*. Untuk pengukuran laju alir, sejumlah sampel (100 gram) dimasukkan ke dalam corong *flow tester* dan diratakan. Alat dijalankan dan waktu yang diperlukan oleh seluruh sampel untuk mengalir melalui corong dicatat. Laju alir dinyatakan dalam gram/detik (Lachman, 1994).

#### Sudut Diam

Untuk pengukuran sudut diam, sejumlah sampel ditimbang (+ 25 gram), dimasukkan ke dalam corong alir, lalu permukaannya diratakan. Sampel dibiarkan mengalir dan sudut diam ditentukan dengan mengukur sudut kecuraman bukit. Sudut diam yang baik berkisar antara 200-400 (Voigt, 1995). yang dihitung sebagai berikut:

$$\tan a = \frac{H}{R}$$

#### Kompresibilitas

Sejumlah 100 gram sampel dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 ml, lalu diukur volumenya (V1). Berat jenis bulk = m/V. Gelas ukur yang berisi sampel diketuk-ketukkan sebanyak 300 kali kemudian diukur kembali volumenya.

$$\text{indeks kompresibilitas} = \frac{(BJ \text{ mampat} - BJ \text{ bulk})}{BJ \text{ mampat}} \times 100 \%$$

#### Kandungan Lembab

Pada uji ini digunakan alat *moisture balance*. Pada alat tersebut dimasukkan 1 gram

granul dalam aluminium foil lalu ditara dan diukur kadar airnya dengan menekan tombol start maka akan didapat persen kadar air, kandungan lembab yang baik adalah 1-5% (Voigt, 1995).

### Pembuatan Tablet Uji Stabilitas Fisik Tablet

Granul siap cetak dicetak dengan mesin pencetak tablet (*Single punch tablet press* seri TDP 1) dengan bobot tablet 1000 mg. Lakukan uji stabilitas fisik tablet meliputi uji keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan, keseragaman ukuran, dan waktu hancur.

#### Uji Stabilitas Fisik Tablet

Uji Stabilitas Fisik dilakukan selama satu bulan dengan menyimpan sediaan pada suhu kamar. Pada hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28 dilakukan evaluasi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, keseragaman ukuran dan waktu larut. Adapun prosedur evaluasi seperti tertera berikut ini.

#### Keseragaman Bobot

Sebanyak 20 tablet dari masing-masing formula ditimbang dan dihitung bobot rata-ratanya. Kemudian ditimbang satu per satu. Persyaratan keseragaman bobot adalah tidak lebih dari 2 tablet menyimpang lebih besar dari kolom A dan tidak satu pun yang menyimpang lebih besar dari kolom B (Departemen Kesehatan RI, 1979).

#### Kekerasan Tablet

Alat uji kekerasan tablet yang digunakan adalah *Hardness tester*. Umumnya kekerasan tablet berkisar antara 4 – 10 Kp (tergantung pada diameter dan besar tablet yang dibuat). Caranya adalah satu buah tablet diletakkan tegak lurus pada alat lalu diberi tekanan, kemudian dilihat pada tekanan berapa tablet tersebut pecah (Lachman, 1994).

#### Kerapuhan

Tablet dibersihkan terlebih dahulu lalu ditimbang. Dilakukan penimbangan tablet sampai bobotnya mendekati 6,5 g. Seluruh tablet dimasukkan ke dalam *friability tester* dijalankan selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Setelah selesai, tablet lalu dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali dengan seksama. Dihitung % bobot tablet yang hilang. Bobot tablet yang hilang tidak boleh lebih dari 1% (Ansel, 2005).

#### Keseragaman Ukuran

Keseragaman ukuran tablet dilakukan dengan mengukur diameter masing-masing tablet menggunakan jangka sorong. Keseragaman ukuran tablet dipengaruhi sifat

alir, keseragaman densitas dan stabilitas punch pada alat cetak tablet. Menurut Farmakope Indonesia, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet.

#### Waktu Larut

Waktu larut tablet hisap menggambarkan cepat atau lambatnya tablet larut dalam mulut. Tablet hisap larut 5-10 menit atau kurang (Banker, 1994). Alat uji waktu larut dengan waktu hancur sama yaitu *disintegration tester* yaitu terdiri dari keranjang yang berisi 6 silinder plastik yang terbuka bagian atasnya dan dasarnya tertutup dengan pengayak 10 mesh. Keranjang diisi dengan air suling bersuhu 37 °C dan volumenya diatur sedemikian rupa, sehingga pada titik tertinggi gerakan ke atas kawat kasa berada paling sedikit 2,5 cm di bawah permukaan cairan dan pada gerakan ke bawah berjarak tidak kurang dari 2,5 cm dari dasar wadah. Enam buah tablet hisap masing-masing dimasukkan kedalam keranjang, kemudian keranjang dinaikurungkan secara teratur 29-32 kali per menit (Lachman, 1994).

#### Analisis Data

Untuk mengetahui perbedaan yang bermakna dari keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu larut antara F1, F2, dan F3 digunakan *one-way Anova* pada  $\alpha = 0,05$ .

**Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Laju Alir, Sudut Diam, Kompresibilitas, dan Kandungan Lembab Granul (n = 3)**

Pemeriksaan	Syarat	F1	F2	F3
Laju Alir (g/detik)	Maksimal 10 g/detik	9,25 ± 0,01	8,51 ± 0,37	8,12 ± 0,32
Sudut Diam (°)	20 – 40°	34,99 ± 1,05	30,96 ± 1,28	26,56 ± 1,31
Kompresibilitas (%)	< 20%	14 ± 2,00	12,5 ± 0,50	11,5 ± 1,74
Kandungan Lembab (%)	1-5%	1 ± 0,00	1 ± 0,00	1 ± 0,00

#### Uji Stabilitas Fisik Tablet

Pengujian stabilitas fisik dilakukan selama satu bulan dengan menyimpan sediaan pada suhu kamar. Pada hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28 dilakukan evaluasi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, keseragaman ukuran dan waktu larut. Pengujian tersebut dilakukan

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

#### Laju Alir, Sudut Diam, Kompresibilitas, dan Kandungan Lembab

Berdasarkan hasil pada Tabel 2, diketahui bahwa ketiga formula memiliki sifat alir yang baik. Sehingga kecil kemungkinan aliran granul dari hopper kedalam *die* tidak mengalir dan mengakibatkan bobot tablet yang dihasilkan tidak konstan. Selanjutnya, sudut diam granul pada tabel 2 menunjukkan bahwa ketiga formula memiliki sudut diam yang baik dimana syarat untuk sudut diam 20-40° (Voight 1995). F3 memiliki sudut diam yang kecil dibandingkan F1 dan F2. Dimana dalam hal ini semakin kecil sudut diam maka sifat aliran granul akan semakin baik dan granul akan semakin mudah untuk dikempa dalam pembuatan tablet. Data kompresibilitas menunjukkan bahwa ketiga formula memiliki laju alir yang baik sehingga massa tablet yang didapat memiliki sifat untuk membentuk massa tablet yang stabil dan kompak bila diberi tekanan. Selain itu, ketiga formula memenuhi syarat uji kelembaban (1-5%) sehingga mengurangi resiko tablet lengket pada *punch* dan *die* saat dicetak.

dengan secara triplo yaitu dengan cara 3 kali pengujian pada setiap formula tablet. Penyimpanan tablet selama pengujian didalam wadah berisi silica gel di simpan pada suhu kamar dan terhindar dari sinar matahari. Gambar 1 menunjukkan sediaan tablet hisap ekstrik daun sirih hijau untuk F1, F2, dan F3.

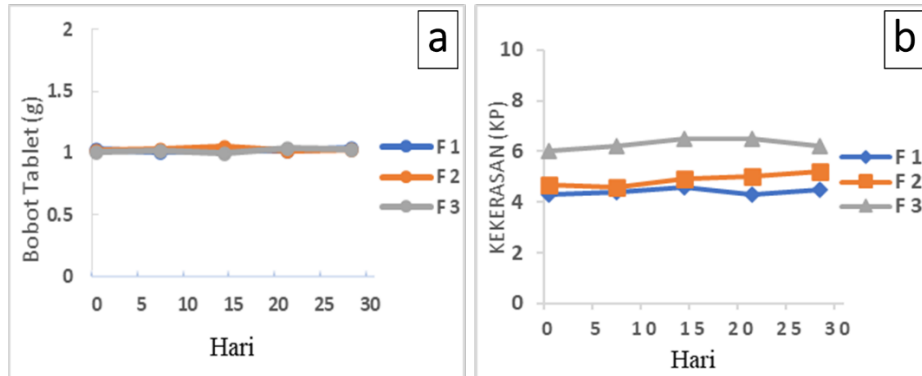


**Gambar 1.** Tablet hisap ekstrak kering daun sirih hijau

**Uji Keseragaman Bobot dan Kekerasan Tablet**

Gambar 2 (a) menunjukkan bahwa hasil pengujian keseragaman bobot tidak lebih dari 2 tablet menyimpang lebih besar 5% dan tidak satu pun yang menyimpang lebih besar dari 10%, sehingga dapat disimpulkan bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan keseragaman bobot yang ditetapkan oleh

Farmakope Indonesia. Keseragaman bobot merupakan parameter penting untuk mengontrol kualitas dari tablet. Selanjutnya, berdasarkan pengujian kekerasan tablet, dilihat pada Gambar 2 (b) semua formula memiliki kekerasan pada rentan 4-7 kp, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan.

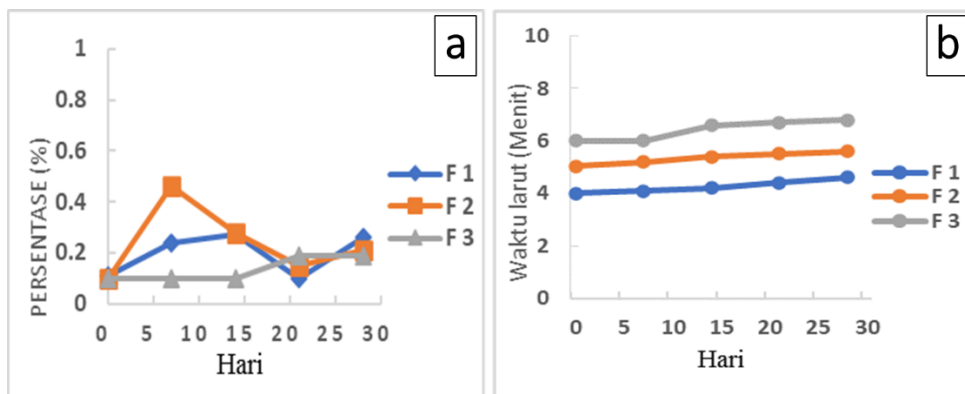


**Gambar 2.** Hasil uji keseragaman bobot (a) dan kekerasan tablet hisap ekstrak kering daun sirih hijau (n = 3)

**Uji Kerapuhan dan Waktu Larut Tablet**

Pengujian kerapuhan dilakukan untuk melihat seberapa besar gesekan antar tablet dan jatuhnya tablet terhadap pengurangan bobot tablet sebelum dan setelah diuji serta untuk mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan pada waktu pengemasan dan pengiriman. Berdasarkan pengujian tersebut (Gambar 3 (a)) dapat disimpulkan bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan yaitu kurang dari 1%. Pada uji waktu larut (Gambar 3 (b)), F3 memiliki waktu

larut yang lama dibandingkan F1 dan F2 karena konsentrasi kappa karagenan pada F3 lebih tinggi. Itu menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi kappa karagenan, semakin lambat pula waktu larutnya. Waktu larut akan menurun seiring dengan meningkatnya konsentrasi kappa karagenan. Hal ini dikarenakan semakin tinggi konsentrasi kappa karagenan sebagai pengikat maka akan meningkatkan kekompakan masa tablet hingga akan lebih lama terlarut.



**Gambar 3.** Hasil uji kerapuhan (a) dan waktu larut tablet hisap ekstrak kering daun sirih hijau (n = 3)

### Uji Keseragaman Ukuran Tablet

Berdasarkan pengujian keseragaman ukuran dapat disimpulkan ketiga formula

memenuhi persyaratan yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia III yaitu diameter (D) tablet tidak kurang dari 1/3 tebal (T) tablet.

**Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Ukuran Tablet (n = 3)**

Hari	F1		F2		F3	
	D (cm)	T (cm)	D (cm)	T (cm)	D (cm)	T (cm)
0	2 ± 0,00	0,26 ± 0,04	2 ± 0,00	0,26 ± 0,04	2 ± 0,00	0,27 ± 0,04
7	2 ± 0,00	0,27 ± 0,04	2 ± 0,00	0,28 ± 0,03	2 ± 0,00	0,28 ± 0,03
14	2 ± 0,00	0,26 ± 0,04	2 ± 0,00	0,27 ± 0,04	2 ± 0,00	0,29 ± 0,03
21	2 ± 0,00	0,26 ± 0,04	2 ± 0,00	0,26 ± 0,04	2 ± 0,00	0,27 ± 0,04
28	2 ± 0,00	0,26 ± 0,04	2 ± 0,00	0,27 ± 0,04	2 ± 0,00	0,26 ± 0,04

### Analisis Data

Berdasarkan pengujian *one-way anova*, terdapat perbedaan keseragaman bobot pada ketiga formula. Sementara untuk pengujian kekerasan tablet, hasil menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kekerasan pada ketiga formula. Untuk pengujian kerapuhan tablet, tidak terdapat perbedaan kerapuhan pada ketiga formula dan untuk pengujian waktu larut tablet terdapat perbedaan waktu larut pada ketiga formula.

### SIMPULAN DAN SARAN

Kappa karagenan yang digunakan sebagai bahan pengikat sangat berpengaruh terhadap hasil pengujian sifat fisik granul, sifat fisik tablet diantaranya dapat meningkatkan waktu larut, kekerasan dan memperkecil kerapuhan. Formula terbaik berdasarkan uji stabilitas fisik adalah F2 yang mengandung ekstrak daun sirih 100 mg, laktosa 77,5%, mucilago kappa karagenan 55 mg, asam sitrat 1,5%, manitol 1,3%, talk 2%, mg stearat 1%, dan aerosil 0,5%. Saran dari studi ini adalah perlu dilakukan studi lanjutan dengan menambahkan pewarna atau memberikan penyalutan agar tablet daun sirih lebih menarik.

### DAFTAR RUJUKAN

- Agustin, D., 2005., *Majalah Kedokteran Gigi (dental Journal)*, Perbedaan Antibakteri Bahan Irigasi antara Hidroen Peroksida 3% dan Infusum daun sirih 20% terhadap bakteri mix ., Hal 45-47.
- Ansel, Howard C., 1989., *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi.*, Edisi Keempat., Jakarta: UI. Press. Hal: 251-300.
- Ansel, Howard C., 1989., *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi.*, Edisi Keempat diterjemahkan oleh Farida Ibrahim., Penerbit UI Press., Jakarta., hal 605-606
- Ansel, H. C., 2005., *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi.*, Edisi Keempat., UI Press., Jakarta., Hal 203-216.

Departemen kesehatan Republik Indonesia., 2014., *Farmakope Indonesia.*, Edisi V., Departemen Kesehatan Republik Indonesia., Jakarta.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia., 1980., *Materia Medika Indonesia.* jilid IV., Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Hal 92-98.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia., 2000., *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat.*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan., Jakarta. Hal: 1-17.

Johnson, R. dan Steer, R., 2006., *Methyl Paraben*, In: Rowe, R. C., Shesky, P. J., dan Owen, S. C. (eds), *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, Fifth Edition, 466, Pharmaceutical Press, UK.

Lachman, L., Lieberman H. A. & Kanig J.L., 1994., *Teori dan Praktek Farmasi Industri.*, Jilid I, Edisi II, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi., Penerbit Universitas Indonesia., Jakarta

Lachman, L., Lieberman, H.A., Kaning J.L., 1994., *Teori dan Praktek Farmasi Farmasi Industri.* Jilid I. Edisi III., Diterjemahkan oleh Suyatmi S, Jakarta: Universitas Indonesia Press., Hal: 43-57, 110-113.

Lachman, L., Lieberman, H.A., Kaning J.L., 1994., *Teori dan Praktek Farmasi Farmasi Industri.* Jilid II, Edisi III., Diterjemahkan oleh Suyatmi S, Jakarta: Universitas Indonesia Press. Hal: 647-661, 680-705.

Lachman, L., Lieberman, H.A., Schwart, J.B., 1989., *Pharmaceutical Dossage Form: Tablets.*, vol, 1, 2nd ed. Marcel Dekker, New York, Page: 512-518

Moeljanto, R.D. dan Mulyono, 2003. *Khasiat & Manfaat Daun Sirih: Obat Mujarab Dari Masa ke Masa*, PT. Agromedia Pustaka, Jakarta.

Koensoemardiyah. 2010. *A to Z Minyak Atsiri: untuk Industri Makanan, Kosmetik dan Aromaterapi.* Yogyakarta

- Rabbani F., Patihul, H & Kusdi, H., 2017., Formulasi Tablet Hisap Ekstrak Kering Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.), *Farmaka Suplemen* vol 15 No 1, Hal 185-199, [jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/download/13283/pdf](http://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/download/13283/pdf). Diakses tanggal 1 Februari 2018
- Pelczar., Chan, 1981., *Element Of Microbiology.*, Diterjemahkan oleh Ratna Siri Hadioetomo, Jakarta : Universitas Indonesia Press.
- Rizky F., Joko S., Uju, 2016., Karakteristik Fisiko Kimia Kappa Karaginan Hasil Degradasi Menggunakan Hidrogenperoksida., *JPHPI* 2016, Volume 19 Nomor 3, [journal.ipb.ac.id/index.php/jphpi](http://journal.ipb.ac.id/index.php/jphpi). Diakses tanggal 1 Februari 2018
- Sastroamidjojo, S., 1997. *Obat Asli Indonesia.* Jakarta : Penerbit Dian Rakyat.
- Syamsuhidayat, S.S dan Hutapea, J.R., 1991., *Inventaris Tanaman Obat Indonesia., Edisi Kedua.,* Departemen Kesehatan RI., Jakarta.
- Seila Inayatulloh., 2012., Efek Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus.*, [repository.uinjkt.ac.id/dspace/bitstream/123456789/25657/1/Seila%20Inayatulloh%20-%20fkik.pdf](http://repository.uinjkt.ac.id/dspace/bitstream/123456789/25657/1/Seila%20Inayatulloh%20-%20fkik.pdf). diakses tanggal 20 Februari 2018
- Voigt, R., 1995., *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi.,* Gajah Mada University Press., Yogyakarta., Hal 116-189