

FORMULATION LAZONGE OF GUAVA LEAVES (*Psidium guava* L.) CONTAINING FLAVONOIDS WITH A COMBINATION OF EXCIPIENTS MANNITOL – SUCROSE

FORMULASI TABLET HISAP EKSTRAK DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* L.) YANG MENGANDUNG FLAVONOID DENGAN KOMBINASI BAHAN PENGISI MANITOL- SUKROSA

Yohanes Juliantoni¹, Mufrod^{2*}

¹Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Flavonoid compounds found on the leaves of the guava are known to have an antibacterial activity. The aim of this study is to formulate an acceptable guava leaf extract preparations. Extract of guava leaves was formulated into several dosages of lozenges in combination with fillers manitol-sucrose. A Simple method of Lattice Design was used to know the influence of the combination physical properties of granule and lozenges and also predicting which formula is optimal. The extract was made by maceration of simplisia using ethanol 70%, thickened and then dried using the tool freeze dryer. The lozenges was created in 5 formula based on a combination of sucrose: manitol, F1 (0%: 100%); F2 (25% 75%); F3 (50%: 50%); F4 (75%: 25%); F5: 25% (75%) using a 5% aqueous gelatin as a binder. The dried granule then mixed with a lubricant and tested for the properties such as free flowing. The resulting lozenges were tested of its uniformity of weight, hardness tested tablets, fragility and responses to the taste. Simple lattice equation design and optimum formula predicted using Design software Expert version 8.0.5.2. Changes in the proportion of sucrose-manitol combinations affect the physical properties of granule and lozenges. Based on an analysis using the Design software Expert version 8.0.5.2, the optimal formula is given by a combination of manitol-sucrose 82,28%: 17.72%.

Key words: Lozenges, guava leaf, manitol, sucrose.

ABSTRAK

Senyawa flafonoid yang terdapat pada daun jambu biji diketahui memiliki aktivitas sebagai antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan ekstrak daun jambu biji menjadi sediaan yang acceptable. Eksrak daun jambu buji diformulasikan menjadi sediaan tablet hisap dengan kombinasi bahan pengisi manitol-sukrosa. Metode Simple Lattice Desaign digunakan untuk mengetahui pengaruh kombinasi bahan terhadap sifat fisik granul dan tablet dan prediksi formula optimal. Ekstrak dibuat dengan cara maserasi simplisia menggunakan etanol 70%, dikentalkan dan di keringkan menggunakan alat freeze dryer. Tablet hisap dibuat dalam 5 formula berdasarkan kombinasi monitol-sukrosa yaitu: F1(0%:100%) ; F2(25%:75%); F3(50%:50%); F4(75%:25%); F5(25%:75%) menggunakan bahan pengikat larutan gelatin 5%. Granul kering yang dihasilkan diuji sifat alirnya, dicampur homogenya dengan lubrikan dan dikempa. Tablet yang dihasilkan diuji keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan dan tanggapan rasa. Persamaan Simple lattice desaign dan formula optimum diprediksi menggunakan software Desaign Expert versi 8.0.5.2. Tablet hisap masing-masing formula yang dihasilkan telah memenuhi syarat beberapa sifat fisik tablet hisap. Perubahan proporsi kombinasi manitol-sukrosa mempengaruhi sifat fisik granul maupun tablet. Berdasarkan analisis menggunakan software Desaign Expert versi 8.0.5.2, formula optimal diberikan oleh kombinasi manitol-sukrosa 82,28%:17.72%.

Kata kunci: Tablet hisap, daun jambu biji, manitol, sukrosa.

PENDAHULUAN

Psidium guajava L. atau yang lebih dikenal jambu biji telah lama digunakan sebagai tumbuhan obat oleh masyarakat. Beberapa khasiat dari jambu biji ini antara lain sebagai antiadiare,

antibakteri, antioksidan dan analgesic antiinflamasi. Bagian tanaman yang digunakan agar diperoleh masing-masing aktivitas biologi dan farmakologi tersebut tidak selalu sama, misalnya agar diperoleh aktivitas sebagai

alternatif pada terapi supportif demam berdarah dan antibakteri digunakan bagian daun, sedangkan jika diinginkan kandungan vitamin C digunakan buahnya. Pengolahan untuk mendapatkan efek-efek tersebut juga berbeda, untuk buah biasanya bisa dimakan langsung, sedangkan daun direbus terlebih dahulu.

Rebusan daun jambu biji dengan berbagai konsentrasi diketahui dapat menghambat pertumbuhan beberapa *strain* bakteri, termasuk bakteri mulut. Rebusan daun jambu biji ini biasanya digunakan sebagai obat kumur. Kandungan yang diketahui berperan sebagai senyawa antibakteri adalah flavonoid guaijaverin dan avikularin (Prabu dkk., 2006). pemakaian obat seperti ini dinilai kurang efektif dari segi stabilitas penyimpanan, kepraktisan penggunaan, kenyamanan penggunaan dan dosis terapi. Rebusan daun jambu biji tidak memungkinkan untuk disimpan dalam waktu lama sehingga harus dibuat baru saat ingin dikonsumsi. Selain itu, kuantitas air rebusan yang dikonsumsi cukup besar dan meninggalkan rasa yang kurang enak di mulut. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan alternatif bentuk sediaan untuk pengobatan menggunakan ekstrak daun jambu biji yaitu dengan melakukan formulasi tablet hisap dari ekstrak daun jambu biji dengan kombinasi pengisi manitol dengan sukrosa. Pemberian ekstrak daun jambu biji dalam bentuk tablet disini memiliki beberapa keuntungan dibanding rebusan, khususnya dari sisi kepraktisan penggunaan dan penyimpanan. Tablet hisap yang mengandung ekstrak daun jambu biji ini akan perlahan-lahan larut di mulut dan melepaskan ekstrak untuk memberikan aktivitas antibakteri di sekitar rongga mulut. Tahan pengisi yang digunakan (manitol dan sukrosa) akan memberikan rasa manis sehingga akan memberikan tablet hisap yang nyaman dikonsumsi. Metode *simplex lattice design* dapat digunakan untuk memprediksi formula optimal dengan bantuan *software Design Expert v.8.5.0.2* (Sari, 2011).

METODOLOGI

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam pembuatan tablet hisap ini yaitu: Daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) yang diambil dari daerah perbukitan Selarong, Yogyakarta, petroleum eter (teknis), etanol 70% (teknis), manitol (kualitas farmasi), sukrosa, Mg stearat (kualitas farmasi), gelatin (kualitas farmasi), air suling, metanol (p.a), plat

KLT silika gel 60 F254, plat selulosa, kertas Whatman No.1, fase gerak BAA (butanol-asam asetat glasial-air (4:1:5 v/v/v)), fase gerak forestal (asam asetat glasial-air-HCl (30:10:3 v/v/v)), pereaksi semprot sitroborat, AlCl₃, uap amoniak, FeCl₃.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu: Oven, blender, ayakan no. 14, 16 dan 30, dandang, kompor listrik, penangas air, kipas angin, seperangkat alat uji daya lekat, *freeze dryer*, neraca analitik, alat uji sifat alir, mesin tablet *single punch*, Stokes Monsanto *Hardness Tester*, *abration tester* (Erweka), *granulate tester* (Erweka), *tapped volumeter SVM-12/SVM-22* (Erweka), chamber elusi, lampu UV 254 nm dan 366 nm.

Determinasi tanaman

Determinasi tanaman ini bertujuan untuk memastikan bahwa sampel tanaman yang digunakan adalah benar daun dari *Psidium guajava* L. Determinasi dilakukan di Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Pembuatan serbuk (simplisia)

Simplisia dibuat dari daun jambu biji yang dikoleksi dari daerah perbukitan Selarong, Yogyakarta. Daun jambu biji yang diambil adalah daun yang tidak terlalu muda dan tidak terlalu tua. Daun jambu biji yang telah dikumpulkan dicuci pada air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang menempel pada permukaan daun, kemudian dikeringkan dengan cara dijemur pada sinar matahari langsung dengan bagian atas ditutupi kain hitam selama 4 hari dan dilanjutkan pengeringan menggunakan oven pada suhu 40-50°C hingga hari ke-5. Setelah kering, daun di-blender, lalu diayak dengan ayakan no. 30 sehingga diperoleh serbuk simplisia daun jambu biji dengan derajat kehalusan tertentu.

Pembuatan ekstrak

Pembuatan ekstrak daun jambu biji yang mengandung quercetin ini didahului dengan maserasi simplisia dengan petroleum eter selama 5 hari, dilanjutkan maserasi dengan etanol 70% selama 7 hari. Ekstrak etanolik yang diperoleh dari proses maserasi ini kemudian dipekatkan dengan penguapan penyari menggunakan penangas air di atas kompor listrik dengan suhu sekitar 80-90°C selama ± 3 jam dan dibantu dengan kipas angin untuk mempercepat penguapan. Ekstrak kental yang diperoleh kemudian dikoleksi dan disisihkan sebagian untuk uji spesifikasi ekstrak dan analisis metabolit sekunder ekstrak.

Korespondensi : Puji Astuti
Department UGM
E-mail : p.astuti@gmail.com

Spesifikasi ekstrak kental

Pemeriksaan organoleptis Uji organoleptis ekstrak yang dilakukan meliputi: warna, bau dan rasa ekstrak.

Uji daya lekat

Kurang lebih 100 mg ekstrak diletakkan di titik tengah luasan object glass yang telah ditandai 2,5 x 2,5 cm, lalu ditutup dengan object glass yang lain, kemudian ditekan dengan beban 1 kg selama 10 menit. Kedua object glass yang sudah saling melekat ini kemudian dipasang pada alat uji daya lekat dan diberi beban seberat 80 gram. Waktu yang dibutuhkan sampai kedua object glass tersebut terpisah dicatat sebagai data.

Pengeringan ekstrak dengan metode freeze drying

Pengeringan ekstrak dengan freeze drying ini dilakukan untuk mengantisipasi kerusakan komponen ekstrak yang mungkin terjadi jika digunakan metode spray drying. Pengeringan ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada.

Analisis kualitatif senyawa metabolit sekunder dalam ekstrak secara

kromatografi lapis tipis
Identifikasi flavonoid (guaijaverin)
Fase diam : Silika gel F254
Fase gerak : Butanol:asam asetat glasial:air (4:1:5 v/v/v, fase atas)
Pembanding : Rutin 0,5% dalam metanol
Deteksi : AlCl₃, FeCl₃, amonia, sitroborat

Sampel yang dianalisis kandungan senyawa flavonoidnya secara kualitatif adalah ekstrak kental dan ekstrak kering. Sebanyak 1 gram ekstrak kental dan ekstrak kering ditimbang dan dilarutkan dengan 5 ml air panas sambil diadukaduk. Setelah dingin, larutan ekstrak di-sentrifuge selama 5 menit. Beningan hasil sentrifuge diambil hati-hati menggunakan pipet tetes, dipindahkan ke cawan porselen dan diuapkan di atas penangas air hingga kering. Ekstrak yang kering pada cawan dilarutkan kembali dengan 5 ml metanol. Sari metanol ini disaring dengan kertas saring dan ditotolkan pada plat KLT untuk dielusi. Setelah elusi selesai, plat KLT dikeringkan dari fase gerak, lalu disemprot dengan pereaksi semprot yang sesuai. Selain itu, dilakukan identifikasi senyawa menggunakan kromatografi kertas 2 dimensi. Pada sistem kromatografi ini digunakan fase diam kertas Whatman No.1 dan fase gerak I pada pengembangan pertama BAA (n-butanol-asam asetat glasial-air 4:1:5 v/v/v, fase atas) dan fase

gerak II pada pengembangan ke-2 menggunakan forestal (asam asetat glasial-air-HCl 30:10:3 v/v/v). Pada kromatografi 2 dimensi ini digunakan sampel dari ekstrak kering yang sama dengan identifikasi metabolit sebelumnya dan pembanding rutin 0,5% dalam metanol. Sepuluh µl sampel ditotolkan pada salah satu sudut kertas Whatman No.1 berukuran 12 cm x 12 cm lalu dielusi menggunakan fase gerak I. Setelah dielusi sejauh 8 cm, fase diam dibiarkan kering. Setelah kering, ditotolkan 10 µl pembanding rutin 0,5% dalam metanol sejauh 1,5 cm dari batas fase diam/batas elusi I. Kertas Whatman No.1 diputar 90° dan dilakukan elusi kedua menggunakan fase gerak 2 dilakukan pada chamber terpisah. Deteksi hasil elusi ini menggunakan lampu UV panjang gelombang 254 nm, 366 nm dan sinar tampak.

Kertas Whatman hasil elusi dipaparkan uap amoniak untuk meningkatkan intensitas warna bercak sehingga dapat terlihat lebih jelas. Kertas Whatman dipotong di sekitar bercak kuning tersebut, dan ditempatkan pada cawan porselen. Pada potongan kertas Whatman diteteskan sedikit demi sedikit metanol hingga 5 ml. Setelah agak pekat, larutan metanol yang mengandung senyawa diduga guaijaverin ini kemudian ditotolkan pada plat selulosa dan dipindai menggunakan TLC scanner untuk mengetahui λ_{max} dan λ_{min} dari senyawa tersebut. Nilai panjang gelombang maksimal dan panjang gelombang minimal yang diperoleh kemudian dibandingkan dengan teoritis.

Persiapan formula tablet hisap berdasarkan simplex lattice design Penentuan kombinasi formula dilakukan dengan bantuan software Design Expert 8.0.5.2 Bobot tablet yang akan dibuat adalah 1000 mg dengan bobot ekstrak pada masing-masing tablet 50 mg

Pembuatan granul

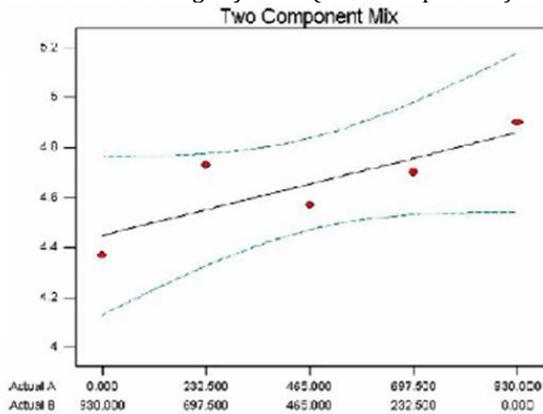
Granul ekstrak daun jambu biji dibuat dari ekstrak kering hasil pengeringan menggunakan freeze dryer, manitol dan sukrosa dengan bahan pengikat gelatin 5%. Penambahan bahan pengikat pada pembuatan granul ini sama pada setiap formula sebagai variabel terkendali. Setelah masa granul dihomogenkan, granul basah dilewatkan pada ayakan nomor 14. Granul basah ini kemudian dikeringkan di dalam oven dengan suhu 50° selama 1 jam, lalu diayak lagi menggunakan ayakan nomor 16.

HASIL DAN PEMBAHASAN

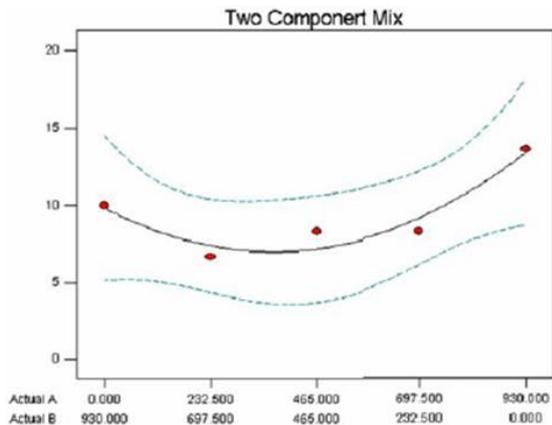
Determinasi Tanaman

Determinasi sampel tanaman jambu biji (*Psidium guajava* L) dilakukan di laboratorium Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Hal ini dilakukan untuk

memastikan bahwa sampel yang digunakan dalam penelitian ini benar-benar tumbuhan yang dimaksud, untuk menghindari kesalahan pengumpulan bahan yang akan berpengaruh pada hasil analisis dan mencegah tercampurnya bahan-bahan yang dikoleksi dengan tumbuhan lain. Berdasarkan hasil determinasi tersebut diperoleh bahwa tanaman yang dikoleksi untuk kemudian dijadikan bahan penelitian merupakan bagian dari tanaman *Psidium guajava* L (lihat lampiran 1).



Gambar 1. Grafik *simplex lattice design* waktu alir



Gambar 2. Grafik *simplex lattice design* index penetapan

Pembuatan Simplisia Daun Jambu Biji

Bahan-bahan yang diambil dari perbukitan Selarong, Bantul, Yogyakarta ini dicuci pada air mengalir dan dikeringkan terlebih dahulu di bawah sinar matahari dan dilanjutkan di dalam oven. Pencucian bahan bertujuan untuk mengurangi debu, tanah atau pengotor yang menempel pada permukaan bahan. Pengeringan daun jambu biji ini bertujuan untuk mengurangi kadar air pada bahan agar proses enzimatik dalam sampel dapat berhenti dan menghindari kemungkinan sampel menjadi media pertumbuhan mikroba. Dengan proses

pengeringan ini akan diperoleh simplisia yang stabil dan dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Selain itu, adanya air dalam sel yang akan disari akan mengganggu penetrasi pelarut. Setelah diperoleh bahan kering, dihaluskan menggunakan *blender* lalu diayak dengan ayakan nomor 30. Pengecilan ukuran bahan ini akan memperbesar luas permukaan yang akan berinteraksi dengan penyari. Semakin luas permukaan bahan yang berinteraksi dengan cairan penyari akan meningkatkan efektivitas penyarian, konstituen akan tersari lebih optimal dibandingkan simplisia yang tidak dihaluskan. Namun disini perlu diperhatikan agar ukuran bahan setelah dihaluskan tidak terlalu halus. Partikel yang terlalu halus akan menyebabkan beberapa permasalahan pada ekstraksinya. Partikel yang terlalu halus dapat mengapung jika ditambahkan cairan penyari, sehingga ekstraksi yang dilakukan kurang efektif, bahan-bahan tidak larut dan partikel yang terlalu halus tidak tersaring dan mengotori sari. Pada pembuatan simplisia ini digunakan 3 kg daun jambu biji, dan diperoleh 1,28 kg simplisia kering.

Pembuatan Ekstrak

Ekstrak dibuat dengan metode maserasi. Simplisia daun jambu biji yangtelah diperoleh dari tahapan sebelumnya dimaserasi terlebih dahulu dengan petroleum eter (teknis) untuk mengurangi kandungan senyawa-senyawa non polar seperti resin, lemak dan klorofil yang ada. Pada penelitian ini, 1 kg simplisia dimaserasi dengan 10 L petroteum eter (teknis). Langkah ini dikenal juga dengan istilah delipidasi. Pengurangan lemak dan klorofil ini dilakukan karena klorofil dan lemak kemungkinan besar ikut terlarut pada ekstraksi menggunakan etanol 70%. Delipidasi dengan petroleum eter ini dilakukan selama 5 hari di dalam dandang. Setelah 5 hari, petroleum eter yang digunakan disaring, dipisahkan dari simplisia. Simplisia yang telah tersaring dan dikeringkan dengan dianginanginkan untuk menghilangkan sisa petroleum eter yang mungkin masih tertinggal. Setelah kering, dilakukan maserasi simplisia dengan 8 L etanol teknis 70% selama 7 hari. Maserasi dengan etanol ini bertujuan untuk menyari kandungan kimia yang terdapat dalam simplisia selain yang telah tersari petroleum eter. Pada sari etanolik ini akan terdapat berbagai macam konstituen, karena etanol merupakan pelarut global yang dapat melarutkan berbagai senyawa. Setelah maserasi degan etanol 70% selama 7 hari, sari disaring dengan kain flanel dan dienapkan semalam, diperoleh sari sebanyak 5,7 L. Penyusutan volume penyari dibandingkan dengan volume awal

kemungkinan dikarenakan ada penguapan selama proses penyarian maupun penanganan setelah penyarian, mengingat sifat etanol yang mudah menguap. Pengeapan selama semalam bertujuan untuk mengendapkan partikel halus yang tidak tersaring serta bahan-bahan tak larut yang ikut terbawa penyari. Setelah diuapkan, sari diuapkan di atas penangas air hingga menjadi ekstrak kental. Disini dilakukan pemanasan dengan penangas air untuk menghindari ekstrak terpapar panas langsung yang memungkinkan rusaknya komponen dalam ekstrak. Penguapan pelarut dilakukan sambil ekstrak diaduk untuk menghindari pemanasan tidak merata pada ekstrak. Ekstrak kental yang diperoleh dari sari etanol ini adalah sebanyak 178,81 gram

Nilai rendemen yang diberikan ekstrak lebih kecil dibandingkan nilai rendemen pada percobaan orientasi yaitu $25,7 \pm 0,53$ %, hal ini kemungkinan disebabkan banyaknya ekstrak yang tertinggal pada wadah yang digunakan untuk mengentalkan. Ekstrak kental yang diperoleh di atas kemudian dikeringkan dengan metode freeze drying. Prinsip dari metode ini adalah membekukan sisa pelarut yang masih terdapat pada ekstrak, lalu divakum pada tekanan rendah. Ekstrak kering yang dihasilkan dari metode freeze drying ini adalah seberat 80,77 gram

Identifikasi Metabolit Sekunder

Identifikasi metabolit sekunder yang dilakukan adalah identifikasi keberadaan guaijaverin yang termasuk golongan senyawa flavonoid pada ekstrak. Guaijaverin merupakan senyawa yang memegang peranan dalam aktivitas antibakteri antiplak pada gigi dan antiinflamasi-analgesik pada penderita sakit gigi (Prabu dkk., 2006).

Kandungan senyawa yang akan dipisahkan dengan kromatografi lapis tipis disini adalah senyawa flavonoid yang merupakan senyawa fenolik. Identifikasi flavonoid dilakukan dengan karakterisasi visual bercak menggunakan beberapa pereaksi semprot. Selain itu dilakukan pemisahan menggunakan kromatografi kertas 2 dimensional dan dilanjutkan dengan scanning λ_{max} dan λ_{min} dari bercak yang diduga guaijaverin.

Fase gerak yang digunakan adalah BAA (butanol - asam asetat glasial -air = 4:1:5) dan fase diam plat silika gel 60 F 254. Fase gerak BAA dapat digunakan untuk mengelusi semua senyawa fenolik termasuk kuersetin (Heftmann, 1983). Senyawa flavonoid pembanding yang digunakan adalah rutin 0,5% dalam metanol. Pemilihan rutin sebagai pembanding disebabkan karena

guaijaverin dan rutin memiliki struktur kerangka dasar flavonoid yang sama, yaitu kuersetin

Pembuatan Granul Ekstrak Daun Jambu Biji

Granul ekstrak daun jambu biji ini dibuat dengan metode granulasi basah, dimana bahan pengikat ditambahkan dalam bentuk larutan. Pada penelitian kali ini digunakan larutan gelatin 5% sebagai pengikat. Larutan pengikat ditambahkan pada campuran bahan pengisi dan ekstrak yang telah homogen sebanyak 10 ml pada setiap 150 tablet. Penambahan bahan pengikat disini perlu diperhatikan, jika bahan pengikat yang ditambahkan terlalu sedikit, maka terbentuk granul yang kurang baik, sedangkan jika terlalu banyak akan menjadi massa yang lembek dan menyulitkan pengayakan. Namun pada penelitian ini, jumlah pengikat yang digunakan untuk masing-masing formula sama banyak untuk meminimalisasi pengaruh jumlah pengikat pada sifat fisik granul dan tablet. Bahan pengikat dihomogenkan hingga terbentuk granul yang baik lalu diayak dengan ayakan nomor 14 mesh. Pengayakan ini bertujuan untuk mengurangi kemungkinan variasi besar granul yang terbentuk. Setelah diayak, granul basah dikeringkan, sehingga diperoleh granul kering. Pengeringan dilakukan selama 1 jam berdasarkan percobaan orientasi. Pengeringan dilakukan di dalam oven dengan suhu 50°C. Pada pengeringan ini, bahan pengikat yang tadi dalam bentuk larutan akan memadat karena pelarutnya menguap dan menggumpalkan serbuk-serbuk bahan pengisi dan ekstrak menjadi granul kering. Granul kering ini kemudian dilewatkan pada ayakan no 16 mesh

KESIMPULAN

Ekstrak daun jambu biji dapat diformulasikan menjadi sediaan tablet hisap. Kombinasi bahan pengisi manitol-sukrosa mempengaruhi sifat fisik granul dan tablet hisap ekstrak daun jambu biji, dimana berdasarkan hasil analisis menggunakan software Design Expert v.8.5.0.2 tablet yang memberikan respon total optimal diberikan oleh formula dengan perbandingan pengisi manitol:sukrosa 765,204:164,796 mg. Penyimpanan tablet selama 10 hari mempengaruhi kekerasan dan kerapuhan tablet hisap.

DAFTAR PUSTAKA

Allen, LV., and Luner, PE., 2005, Magnesium Stearate, dalam Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Weller, P.J. (Eds.), *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Ed., 430-433, The Pharmaceutical Press, London.

- Anonim, 1979, Farmakope Indonesia, Edisi III, 7, 654, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim, 1986, Sediaan Galenik, 1-28, 71, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim, 1995, Farmakope Indonesia, Edisi IV, 7, 12, 48-49, 300, 404-405, 488-489, 515-516, 519, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim, 2000, Parameter Standard Umum Ekstrak Tumbuhan Obat, Cetakan I, 4-6, 10-12, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Armstrong, NA., 2005a, Mannitol, dalam Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Weller, P.J. (Eds.), The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Ed., 449-453, American Pharmaceutical Association, Washington and The Pharmaceutical Press, London.
- Armstrong, NA., 2005b, Sucrose, dalam Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Weller, P.J. (Eds.), The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Ed., 744- 747, American Pharmaceutical Association, Washington and The Pharmaceutical Press, London.
- Banker, G.S., dan Anderson, N.R., 1986, Tablet, dalam Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., (Eds.), The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed., 293-342, Lea & Febiger, Philadelphia.
- Bolton, S., Bon, C., 2004, Pharmaceutical Statistics, Practical and Clinical Applications, 4th Ed., 506-541, Marcell Dekker, Inc., New York.
- Davies, P., 2000, Oral Solid Dosage Form, dalam Mark Gibson, (Ed.), Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form, 379-458, CRC Press, Florida.
- Dweck, A.C., 2011, A Review of Guava (*Psidium guajava*), <http://www.dweckdata.com>, 23 Mei 2011
- Evans, W.C., 2002, Trease and Evans Pharmacognosy, 15th Ed., 138, W.B Saunders & Co., London.
- Fassihi, A.R., and Kanfer, I., 1986, Effect of Compressability and Powder Flow Properties on Tablet Weight Variation dalam Drug Development and Industrial Pharmacy, 22; 1974-1968, Marcell Dekker Inc., New York.
- Fudholi, A., 1983, Metodologi Formulasi dalam Kompresi Direct, Majalah Medika, No.7, Tahun 9, 586-593.
- Gandjar, I.G., 1991, Kimia Analisis Instrumental, 18-19, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Gibbons, S., 2006, An Introduction to Planar Chromatography, dalam Sarker, S.D., Latif, Z., Gray, A.I., Natural Products Isolation, 2nd Ed., 77-116, Humana Press, New Jersey.
- Gritter, R.J., Bobbit, J.M., dan Schwarting, A.E., 1991, Pengantar Kromatografi, Edisi II, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, 111, Penerbit ITB, Bandung.
- Gunawan, H., Setianto, A.B., dan Fudholi, A., 2003, Formulasi Tablet Effervescent Sari Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn.), Pharmacon, 4, (1), 40-47, Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Gunsel, W.C. & Kanig, J.L., 1976, Tablet in Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., (Eds.), The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2nd Ed., 321-358, Lea & Febiger, Philadelphia.
- Hattori, S., 1962, Glycosides of Flavones and Flavonols, dalam T.A. Gesissman, (Ed.), The Chemistry of Flavonoid Compounds, 317-352, The MacMillan Co., New York.