

**UJI KARAKTERISASI NANOPARTIKEL PADA EKSTRAK DAN
SEDIAAN TABLET DAUN AFRIKA (*Vernonia amygdalina* Del.)**

Siti Nur Agmarina¹, Wirasti², Nur Izzah³

Program Studi Sarjana Farmasi

Fakultas Ilmu Kesehatan

Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan

JL.Raya Ambokembang No. 8 Kedungwuni Pekalongan, Jawa Tengah

ABSTRAK

Salah satu nanoteknologi yang masih dikembangkan adalah nanopartikel terutama pada herbal. Semakin meningkatnya teknologi farmasi berupa nanopartikel, dari penelitian ini berinovasi untuk mengembangkan teknologi baru dengan mengkarakteristik zat aktif dari ekstrak dari daun afrika menjadi bentuk nanopartikel. Salah satu bentuk sediaan farmasi yang dibuat adalah sediaan tablet. Tujuan dari penelitian ini adalah membuat nanopartikel ekstrak etanol daun afrika dengan kitosan dan Na TPP, dan mengevaluasi sediaan tablet. Metode : Nanopartikel ekstrak dibuat dengan gelasi ionik kemudian dilakukan karakterisasi nanopartikel yang meliputi ukuran nanopartikel, distribusi ukuran partikel, dan zeta potensial. Tablet nanopartikel dibuat dengan menggunakan metode cetak langsung. Hasil nanopartikel memiliki ukuran 111,3 nm, distribusi ukuran partikel 0,241, dan zeta potensial -1,6 mV. Hasil evaluasi karakterisasi nanopartikel dalam sediaan tablet memenuhi persyaratan. Ekstrak daun afrika (dapat dibuat dalam bentuk nanopartikel dengan menggunakan metode gelasi ionik yang merupakan kitosan sebagai polimer dan Na TPP sebagai pengikat silang dengan ukuran partikel sebesar 111,3 nm, distribusi ukuran partikel 0,241 dan zeta potensial -1,6 mV. Evaluasi tablet dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan tablet dan hasilnya memenuhi persyaratan. Rekomendasi : Perlu dilakukan penelitian terkait pengujian *SEM* (*Scanning Electron Microscopy*) dan *TEM* (*Transmission Electron Microscopy*)

Kata Kunci: Daun afrika, ekstrak, nanopartikel, gelasi ionik, tablet.

PENDAHULUAN

Sejak dari zaman dahulu nenek moyang kita memanfaatkan tanaman sebagai pengobatan alternatif penyakit, sebelum meningkatnya obat-obatan yang modern sekarang ada. Seiring dengan tren pengobatan untuk kembali ke pengobatan *back to nature* atau kembali ke alam sehingga menambah tentang khasiat obat dari tanaman itu sendiri, salah satunya adalah Daun Afrika (*Vernonia amygdalina Del*). Penggunaan Daun Afrika secara tradisional dimanfaatkan masyarakat untuk penyembuhan penyakit antihipertensi dan antidiabetes. Salah satu nanoteknologi yang masih dikembangkan adalah nanopartikel terutama pada herbal. Semakin meningkatnya teknologi farmasi berupa nanopartikel, dari penelitian ini berinovasi untuk untuk mengembangkan teknologi baru dengan mengkarakteristik zat aktif dari ekstrak etanol daun afrika menjadi bentuk nanopartikel (Udochukwu, et al., 2015).

Nanopartikel adalah partikel berukuran 10-1000 nm, ukuran partikel merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi salah satu faktor yang mempengaruhi efektivitas obat (Dachi, 2015). Metode pembuatan nanopartikel yang digunakan adalah metode gelasi ionik, Metode gelasi ionik melibatkan proses sambung silang antara polielektrolit dengan adanya pasangan ion multivalennya. Pembentukan ikatan sambung silang ini akan memperkuat kekuatan mekanis dari partikel yang terbentuk. Kitosan ialah polimer kationik dapat bereaksi dengan anion multivalen seperti tripolifosfat. Untuk meningkatkan kepraktisan dalam

penggunannya perlu adanya perkembangan bentuk sediaan farmasi. Dari salah satu bentuk farmasi yang dibuat yakni dengan sediaan tablet.

Tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah atau zat lain yang cocok (Ditjen POM, 1979).

Berdasarkan penjelasan latar belakang diatas maka perlu dilakukan penelitian ini meliputi pengambilan tumbuhan, identifikasi tumbuhan, pembuatan nanopartikel daun afrika, pemeriksaan karakterisasi nanopartikel daun afrika, pembuatan tablet dan evaluasi tablet.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik, alat pencetak tablet, *friability tester*, *hardness tester*, alat pengetapan, uji waktu hancur tablet, stopwatch, jangka sorong, pengayak alat gelas, PSA (*Particle Size Analyzer*), *rotary evaporator*, magnetik stirer satu set alat sentrifuge, alat-alat gelas.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun afrika (*Vernonia amygdalina Del*) yang digunakan dalam penelitian ini

diperoleh diambil dari Kecamatan Kaje Kabupaten Pekalongan, serbuk kering nanopartikel ekstrak etanol daun afrika , avicel PH 102 ,talk, magnesium stearat, amylum, kitosan, Na TPP (Natrium Tripolifosfat), asam asetat glasial, etanol 96%.

Pembuatan Ekstrak

Sebanyak 500 gram serbuk simplisia Daun afrika (*Vernonia amygdalina Delile*) dimaserasi menggunakan etanol 96% sebanyak 3 liter, proses maserasi dilakukan selama tiga hari . Setelah itu disaring menggunakan kain flanel untuk memisahkan antara residu dengan filtratnya (filtrat 1), Residu dimaserasi kembali menggunakan pelarut etanol 96% selama 24 jam sebanyak 2 liter kemudian di saring dan diperoleh (filtrat 2), Filtrat 1 dan filtrat 2 dikumpulkan selanjutnya di uapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 60°C dan dilakukan pengeringan menggunakan oven pada suhu 60°C hingga diperoleh ekstrak kering. Ekstrak selanjutnya ditimbang dan di simpan pada wadah yang tertutup rapat (BPOM RI, 2013).

Pembuatan Nanopartikel

Sejumlah 1 gram ekstrak dilarutkan dalam 35 ml etanol pa di campurkan dengan 15 ml aquadest dalam beker glass 2000 ml, kemudian ditambahkan 100 ml larutan kitosan dalam larutan asam asetat glasial 1%. Kemudian tambahkan NaTPP 400 ml secara bertahap kedalam campuran tersebut, dilakukan sonifikasi selama 2 jam (Kurniasari,2017)

Setelah semua bahan tercampur koloid nanopartikel kitosan Na TPP ekstrak etanol daun afrika dipisahkan dengan cara sentrifugasi padatan yang diperoleh kemudian dimasukan dalam *freezer* pada suhu 4°C selama 2 hari. Penyimpanan dipindahkan dalam lemari es pada suhu 3°C sampai kering (Dessy kurniasari dan sri Atun, 2017). Selanjutnya digerus dengan mortir (Ayumi, 2018)

Karakterisasi Nanopartikel

Karakterisasi nanopartikel ekstrak etanol daun afrika dikarakterisasi menggunakan particle size analyzer (PSA) untuk mengetahui ukuran partikel, diatribusi ukuran partikel dan zeta potensial dari nanopartikel ekstrak etanol daun afrika (Ayumi, 2018)

Pembuatan Sediaan Tablet

Bahan ditimbang sesuai yang tertera tabel dibawah ini

Formula	F1%
Serbuk kering nanopartikel daun afrika	2
PVP	5
Amylum	10
Talk	3
Magnesium stearat	2
Avicel PH 102 ad	100

Pembuatan tablet nanopartikel ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina De*) di buat dengan metode cetak langsung karena memiliki keuntungan diantaranya pencetakan tablet lebih mudah ,cepat dan tidak melibatkan panas dan air sehingga tidak mempengaruhi dari stabilitas obat. Prinsip dari pembuatan

tablet dengan metode cetak langsung ialah menambah bahan zat aktif (ekstrak etanol daun afrika dalam bentuk nanopartikel) dengan penambahan bahan lain. Seperti pelicin, pengisi, pelicin, pengikat dan penghancur. Cara pembuatannya dengan menambahkan semua bahan yang akan di gunakan sampai tercampur merata, selanjutnya tablet yang telah meliputi evaluasi lalu alir, uji kompreabilitas dan sudut henti. Kemudian dilakukan pencetakan tablet dengan bobot tablet yang diinginkan.

Evaluasi Massa Granul

a. Uji Kompreabilitas

Granul ditimbang 100 gr , dimasukan ke dalam gelas ukur dan dibaca volume yang terlihat (V_1), gelas ukur diketuk-ketukan sampai volumenya tetap (V_2) kemudian dimasukan nilainya kedalam rumus. Indeks kompresibilitas belum dimasukan (lachamn et.al, 1994).

b. Uji Laju Alir

Sejumlah granul seberat 100 gr dimasukan ke dalam alat flowmeter, kemudian granul akan keluar. Waktu yang diperlukan untuk mengalirnya semua granul dicatat sebagai waktu alir, tidak lebih dari 10 detik (Depkes RI⁽¹⁾, 1979). Dihitung kecepatan alirannya menggunakan rumus.

c. Uji Sudut Istirahat

Massa tablet dimasukan ke dalam cm alat flowmeter massa yang jatuh luas permukaanya diratakan. Sampel dibiarkan mengalir. Ukur tinggi (h), dan jari jari dari kerucut (r) (Voight R,1994).Sudut istirahat

$$= \frac{h}{r}$$

Evaluasi Sediaan Tablet

a. Uji Organoleptis

Uji organoleptis tablet nanopartikel ekstrak etanol daun afrika dilakukan dengan menilai adanya perubahan rasa, warna, dan bau

b. Uji Keseragaman Bobot Tablet

Dari 20 tablet, jika ditimbang satu per satu tidak boleh dari 2 tablet yang masing masing bobotnya menyimpang lebih besar dari 5% dan tidak boleh ada satu pun tablet yang bobotnya menyimpang lebih besar dari 10%

c. Uji Keseragaman Ukuran Tablet

Diambil dari 20 tablet selanjutnya diukur menggunakan jangka sorong, kemudian diukur rata-rata diameter dan tebal tabletnya. Diameter tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari $1^{1/3}$ kali tebal tablet

d. Uji Kekerasan Tablet

Sebanyak 5 tablet dimasukan ke dalam alat yang digunakan untuk mengukur kekerasan tablet adalah hardness tester, kemudian dihitung berapa rata-rata kekerasan tablet yang dihasilkan

e. Uji Kerapuhan Tablet

Alat penguji friabilitas atau uji kerapuhan tablet yang disebut friabilator yang memperlakukan 20 tablet terhadap pengaruh goresan dan guncangan dengan memakai jenis kotak plastik yang berputar pada kecepatan 25 rpm, menjatuhkan tablet sejauh enam inci pada setiap putaran. Tablet

yang telah ditimbang diletakan dalam alat tersebut, kemudian dijalankan sebanyak 100 kali putaran atau selama 4 menit.

f. Uji Waktu Hancur Tablet

Sejumlah enam tablet dimasukan ke dalam tiap tabung di isi oleh satu tablet, kemudian ditempatkan keranjang yang diletakan didalam beker gelas berisi satu liter air pada suhu 37°C. Tablet dinyatakan memenuhi persyaratan waktu hancur jika tidak ada bagian sisa tablet yang tertinggal. Kemudian catat waktu hancur tablet (lachman,1994)

g. Uji Karaktrisasi Nanopartikel Tablet

Sebanyak 1 tablet nanopartikel ekstrak etanol daun afrika disolusi dalam 900 ml larutan dapar fosfat pH 7,4 menggunakan alat disolusi pada suhu 37°C, dengan kecepatan putaran pengadukan adalah 100 rpm selama 8 jam. Pada menit ke 30 sekali pengambilan aliquot, volume medium yang terambil (dapar fosfat pH 7,4) digantikan dengan larutan medium yang baru dengan volume suhu yang sama. Pengambilan aliquot kemudian uji PSA (*Particle Size Analyzer*) untuk mengetahui ukuran partikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dari ekstrak yang diperoleh sebanyak 241,8 dan randemen ekstrak diperoleh sebanyak 12,09. Pada pembuatan nanopartikel ekstrak etanol daun afrika menggunakan metode gelasi ionik

dengan campuran antara kitosan dan Na TPP, kitosan sebagai polimer dan Na TPP sebagai pengikat silang. Karakterisasi nanopartikel ekstrak etanol daun afrika menggunakan *Particle Size Analyzer (PSA)* untuk mengetahui ukuran partikel, indeks polidispersitas (adanya distribusi ukuran partikel) dan zeta potensial .

Ukuran Partikel	Indeks Polidispersitas	Zeta potensial
111,3 nm	0,241	-1,6 mV

Tabel 1. Hasil Pengukuran Partikel Size Analyzer

Dari hasil data uji pemeriksaan ukuran nanopartikel pada ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina Del*) menunjukan hasil ukuran partikel yang memenuhi syarat ukuran nanopartikel yaitu 111,3 nm sehingga nanopartikel ekstrak etanol daun afrika memenuhi persyaratan sebagai nanopartikel

Nilai indeks polidispersitas mendekati 0 menunjukan disperse yang homogeny sedangkan untuk polidispersitas dengan nilai melebihi 0,5 menunjukan heterogenitas yang tinggi. Semakin nilai mendekati 0 maka distribusi akan semakin baik. Partikel dengan memiliki ukuran di atas 500 nm dan memiliki nilai indeks polidispersitas diatas 0,5 dikatakan besar dan teraglomerasasi (Abdassah, 2012). Dari hasil nanopartikel ekstrak etanol daun afrika memiliki memiliki indeks polidispersitas skitar 0,241 sehingga nanopartikel ekstrak etanol daun afrika menunjukan dispersi yang relatif homogen.

Hasil data dari uji zeta potensial zeta nanopartikel ekstrak

etanol daun afrika menunjukkan zeta potensial zeta sebesar -1,6 mV. Sedangkan dalam persyaratan lebih dari ± 30 mV, yang artinya data hasil uji nanopartikel ekstrak etanol daun afrika memiliki stabilitas yang rendah dan mudah teraglomerasi dan kemungkinan partikel bergabung dan membentuk agregat.

Evaluasi Massa Granul

a. Uji kompreabilitas

Pengujian kompreabilitas tujuannya untuk memberi massa yang stabil jika diberi tekanan pada saat pencetakan tablet. Dari hasil pengujian evaluasi granul untuk uji kompreabilitas dengan metode cetak langsung yaitu 18,9 %. Adapun syarat dari pengujian kompreabilitas yang baik yaitu $\leq 20\%$. Dari hasil pengujian kompreabilitas tablet nanopartikel memenuhi syarat yakni $\leq 20\%$ (Putra, 2019).

b. Uji Laju Alir Dan Sudut Istirahat

Uji laju alir granul dan sudut henti sangat penting dilakukan karena pada sifat alir granul berpengaruh pada uji saat proses dilakukannya pengempaan atau pencetakan tablet. Uji waktu alir granul dan kecepatan alir granul untuk mengetahui waktu dan kecepatan alir granul yang baik maupun tidak. Aliran granul yang hasilnya kurang baik maka dapat menyebabkan alir granul dari hopper masuk kedalam die tidak sempurna, dan akibatnya bobot menunjukkan. Dari hasil uji waktu alir dan sudut henti memenuhi

persyaratan ≤ 10 detik dan ≤ 40 °C. (Putra, 2019)

Evaluasi Sediaan Tablet

a. Uji Organoleptis

Dari hasil tablet yang di bentuk langsung kemudian dilakukan evaluasi tablet secara organoleptis pada hasil pengamatan organoleptis ini tidak ada perbedaan yang mencolok, baik dari bentuk bulat pipih, warna putih berbintik hitam, dari aroma tidak berbau, dan memiliki rasa pahit.

b. Uji Keseragaman Bobot Tablet

Tabel 2. Hasil uji keseragaman bobot tablet

No	Bobot (mg)	Rata-rata	Persentase (%)
1	250	246	1,6
2	250	246	1,6
3	250	246	1,6
4	248	246	0,8
5	240	246	-2,5
6	240	246	-2,5
7	250	246	1,6
8	251	246	2,0
9	250	246	1,6
10	240	246	-2,5
11	240	246	-2,5
12	250	246	1,6
13	250	246	1,6
14	250	246	1,6
15	240	246	-2,5
16	250	246	1,6
17	240	246	-2,5
18	250	246	1,6%
19	250	246	1,6%
20	250	246	1,6%

Dari hasil uji keseragaman bobot tidak ada tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata – rata yang melebihi dari harga yang ditetapkan pada harga kolom A (7,5%) dan tidak ada satu pun tablet yang menyimpang dari bobot rata – rata yang melebihi dari harga kolom pada kolom B (15 %).

c. Uji Keseragaman Ukuran Tablet

Tabel 3. Hasil uji keseragaman ukuran tablet

No	Tablet	Diameter tablet (mm)	Tebal tablet (mm)
1	Tablet 1	8,02	5
2	Tablet 2	8,02	5
3	Tablet 3	8,026	5
4	Tablet 4	8,028	5
5	Tablet 5	8,04	5
6	Tablet 6	8,024	5
7	Tablet 7	8,022	5
8	Tablet 8	8,024	5
9	Tablet 9	8,02	5
10	Tablet 10	8,024	5

Hasil evaluasi tablet pada keseragaman ukuran menunjukkan hasil rata – rata pada diameter tablet sebesar 8.024 dan tebal tablet 5mm .keseragaman ukuran dapat ditunjukkan dngan adanya perbandingan diameter tablet dan tebal tablet . pengamatan evaluasi keseragaman ukuran dilakukan dengan tujuan agar pada pengemasan primer ukurannya seragam sehingga dapat mempermudah pengemasan. Tablet dikatakan memiliki

keseragaman ukuran apabila diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet (Putra. 2019)

d. Uji Kekerasan Tablet

Tabel 4. Hasil uji kekerasan tablet

NO	Tablet	Hasil Uji Kekerasan (Kp)
1	Tablet 1	3,9
2	Tablet 2	3,8
3	Tablet 2	3,7
4	Tablet 2	4,2
5	Tablet 2	4,5
X		4,02

Dilakukan evaluasi kekerasan pada tablet tujuannya untuk menilai ketahanan tablet dalam melawan kekuatan mekanik seperti goncangan atau benturan dengan benda lain pada saat proses pencetakan tablet, baik pada proses pengemasan maupun pada saat distribusi hingga obat sampai ke tangan konsumen. Evaluasi kekerasan pada tablet dilakukan menggunakan alat Disintegration tester (Dianita dan Kusuma 2016). Kekersan pada tablet selain ditentukan oleh bahan pengikat juga bisa ditentukan besarnya beban tekanan yang diberikan pada proses pencetakan tablet. Tablet yang baik harus memiliki rentang nilai kekerasan tablet sebesar 4-7 Kp. Uji kekerasan tablet dilakukan dengan cara pengambilan 5 tablet secara acak. Dari hasil uji kekerasan pada tablet diperoleh rata-rata sebesar 4,02 hal ini masih memenuhi persyaratan uji kekerasan pada

tablet. Kekerasan tablet yang dihasilkan akan berpengaruh pada kerapuhan tablet semakin tinggi kekerasan tablet maka ikatan antar partikel penyusunnya semakin kuat sehingga kerapuhannya semakin kecil. Hal tersebut dapat menghambat laju penetrasi air dalam tablet sehingga waktu larutnya akan menjadi lebih lama (Dianita dan Kusuma 2016).

e. Uji Kerapuhan Tablet

Tabel 5. Hasil uji kekerasan tablet

NO	Bobot tablet awal (g)	Bobot tablet setelah perlakuan (g)	Kerapuhan (%)
1	4,93	4,9	0,6%
2	4,83	4,8	0,6%
3	4,95	4,93	0,4%

Kerapuhan ialah gambaran dari kekuatan tablet dalam mempertahankan bentuknya dimana yang berperan dalam pengujian ini adalah bagian luar permukaan tablet. Kerapuhan dinyatakan sebagai massa seluruh partikel yang dilepaskan dari tablet akibat adanya beban pengujian mekanis (Dianita dan Kusuma 2016). Syarat dari uji kerapuhan tablet yang baik adalah kurang dari 1%. Dari hasil uji evaluasi kerapuhan pada tablet menunjukkan hasil yang baik hal ini dikarenakan persen kerapuhannya kurang dari 1 % dan memenuhi persyaratan.

f. Uji Waktu Hancur Tablet

Tabel 6. Hasil uji waktu hancur

tablet		
No	Waktu (menit)	Syarat ≤ 15 menit
1	5,05	Memenuhi
2	5,36	Memenuhi
3	5,56	Memenuhi

Pada proses hancurnya suatu tablet dapat dipengaruhi oleh adanya bahan penghancur yang digunakan dalam suatu formulasi pembuatan tablet. Bahan penghancur bekerja dengan cara menarik air ke dalam tablet, kemudian tablet akan mengembang, dan menjadi partikel-partikel kecil. Pengujian evaluasi waktu hancur pada tablet dilakukan terhadap 6 tablet selanjutnya dimasukan ke dalam ring yang terdapat pada alat disintegration tester, dengan medium aquades yang bersuhu 37°C sesuai suhu tubuh manusia. Dari hasil pengujian waktu hancur tablet menunjukkan hasil yang baik hal ini dikarenakan waktu hancur tablet kurang dari 15 menit.

g. Karakterisasi Bentuk Nanopartikel Tablet

Sejumlah satu tablet nanopartikel ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del)di disolusi dalam 900 ml larutan dapar fosfat pH 7,4 menggunakan alat disolusi dengan suhu 37°C tujuannya adalah untuk menyesuaikan suhu tubuh pada manusia dengan kecepatan pengadukan adalah 100 rpm

selama 1 jam sebanyak 10 ml cuplikan diambil pada waktu 30 menit, setiap kali pengambilan aliquot, volume medium yang terambilkan diganti dengan larutan medium yang baru dengan volume dan suhu yang sama. Dari hasil pengambilan cuplikan 30 menit dilakukan pengujian (PSA) Partikel Size Analyzer untuk mengetahui apakah ukuran partikel setelah di disolusi bertambah besar atau tidak dan memenuhi persyaratan nanopartikel sebesar 10-1000 nm. Hasil dari pengujian (PSA) Partikel Size Analyzer diperoleh sebesar 245.3 nm hal ini masih memenuhi persyaratan dari nanopartikel.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa Ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina Del*) dapat dibuat dalam bentuk nanopartikel dengan menggunakan.

SARAN

1. Untuk menguji khasiat antidiabetes dan antihipertensi dari tablet nanopartikel daun afrika yang dapat digunakan sebagai obat
2. Perlu dilakukan uji nanopartikel dengan metode lain
3. Perlu adanya dilakukan penelitian lebih lanjut terkait pengujian SEM (Scanning Electron Microscopy) dan TEM (Transmission Electron Microscopy).

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah Marline. 2012. *Nanopartikel Dengan Gelasi Ionik*. Farmaka. **Vol. 15 No. 1.** 45-50. Fakultas Farmasi universitas Padjadjaran.
- Kurniasari, D., dan atun, 2017, *Pembuatan Dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Temu Kunci (Bosenbergiae pandurata) Pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan*, *Jurnal Pendidikan Kimia* .vol 31-35. Departemen Farmasi FMIPA Universitas Yogyakarta
- Udochukwu, U., Omeje, F. I., Uloma, I. S., Oseiwe, F. D. (2015). *Phytochemical Analysis of Vernonia amygdalina and Ocimum gratissimum Extracts and Their Antibacterial Activity on Some Drug Resistant Bacteria. American Journal of Research Communication*. **3(5)**: 225-226
- Dachi Veronika., (2015). *Formulasi Tablet Hisap Nanopartikel Daun Sirih Merah (Piper crocatum Ruiz dan Pav). Secara Granulasi Basah*. Skripsi. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Ayumi Dian., (2018). *Pembuatan dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Bangu-Bangun (Plectranthus amboinicus (Lour.) Spreng)*. Fakultas Farmasi Universitas Sumatra Utara. Medan

- Udochukwu, U., Omeje, F. I., Uloma, I. S., Oseiwe, F. D. (2015). Phytochemical Analysis of *Vernonia amygdalina* and *Ocimum gratissimum* Extracts and Their Antibacterial Activity on Some Drug Resistant Bacteria. *American Journal of Research Communication*. **3**(5): 225-226.
- Ditjen POM. (1979). *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Hal. 33.
- Puspita, S., dan Tiara M., 2016., *Formulasi Tablet Ekstrak Buah Pare Dengan Konsentrasi Avicel Sebagai Bahan Pengikat.*, *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*. **Vol II** Universitas Muhammadiyah Magelang
- Putra, D.J.S., et al 2019, *Penggunaan Polivinil Pirolidon (PVP) Sebagai Bahan Pengikat Pada Formulasi Tablet Ekstrak Daun Sirih (Piper betle L)*.
- BPOM RI., 2013. *Pedoman teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak*. Volume 2. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta.