

**FORMULASI SEDIAAN TABLET LEPAS LAMBAT ASPIRIN DENGAN ETIL SELULOSA AQUALON T10 SEBAGAI MatriK**

Dodit Ari Wibowo, Agus Siswanto, Anjar Mahardian K.

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto  
Jl. Raya Dukuwaluh Purwokerto 53182 PO. Box 202

**ABSTRAK**

Aspirin berfungsi sebagai obat analgetik, dapat juga berfungsi sebagai obat antiplatelet. Aspirin sebagai antiplatelet digunakan pada dosis rendah 40 mg/hari. Obat ini memiliki waktu paro eliminasi yang pendek yaitu sekitar 2-3 jam sehingga harus sering diberikan untuk mempertahankan kadar terapi dalam plasma. Bentuk sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan suatu dosis tarapetik awal obat yang diikuti oleh suatu pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan. Dalam penelitian ini telah dilakukan untuk membuat tablet sediaan lepas lambat aspirin dengan etil selulosa sebagai matrik. Etil selulosa merupakan polimer tidak larut yang bersifat inert yang dapat digunakan sebagai matrik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan etil selulosa dapat digunakan sebagai matrik sediaan lepas lambat aspirin.

Sediaan lepas lambat aspirin dibuat dengan metode cetak langsung menggunakan tiga formula konsentrasi etil selulosa yang berbeda yaitu 10%, 15%, dan 20%. Pelepasan aspirin ditentukan melalui uji disolusi dalam medium akuades pada suhu 37° C, dengan kecepatan 30 rpm. Sampel diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 265nm.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi etil selulosa maka kekerasan tablet semakin meningkat, kerapuhan semakin menurun, dan waktu hancurnya semakin lama. Profil pelepasan aspirin dari matrik etil selulosa mengikuti kinetika orde nol, dengan mekanisme pelepasan difusi.

Kata Kunci : aspirin, etil selulosa Aqualon T10, matrik, tablet lepas lambat.

**ABSTRACT**

*Aspirin works as an analgesic drug, can also serve as an antiplatelet drug. Aspirin as an antiplatelet agent used in low doses 40 mg / day. This drug is a short elimination half memiliki waktu that is about 2-3 hours and should often be given to maintain therapeutic levels in plasma. Off slow dosage forms designed to release an initial dose of drug tarapetik followed by a slower drug release and constant. In this research has been done to make the tablet dosage form of aspirin with slow off the ethyl cellulose as the matrix. Ethyl cellulose is an insoluble polymer that is inert which can be used as the matrix. This study aims to determine the ability of ethyl cellulose can be used as the matrix off slow aspirin dosage.*

*Preparations made with aspirin sustained release off the direct compresion method using three formulas different concentrations of ethyl cellulose is 10%, 15%, and 20%. The release of aspirin was determined through the medium of dissolution test in distilled*

water at a temperature of 37 ° C, with 30rpm. Sampel velocity measured by UV absorbance at 265nm wavelength.

The results showed that the greater the concentration of ethyl cellulose increased the tablet hardness, friability progressively decreasing, and the destruction of the longer time. Release profile of aspirin from ethyl cellulose matrix followed zero order kinetics, with a diffusion release mechanism.

*Keywords: aspirin, ethyl cellulose Aqualon T10, matrix, the tablet off slow.*

## PENDAHULUAN

Sediaan lepas lambat akhir-akhir ini mendapat perhatian yang semakin banyak, ini disebabkan beberapa faktor antara lain penggunaan obat yang efisien. Pola kadar obat dalam darah yang relatif konstan dan frekuensi penggunaan obat yang relatif sedikit. Dalam sediaan lepas lambat obat akan dilepaskan dalam bentuk sediaananya dengan kecepatan yang relatif lambat dan terkontrol. Hal demikian itu tidak dijumpai pada sediaan konvensional seperti tablet yang hancur dengan cepat (Martodihardjo, 1996).

Aspirin pada dosis rendah digunakan untuk pencegahan *infark* kedua setelah terjadi serangan, juga digunakan untuk profilaksis serangan *stroke* kedua setelah menderita TIA (*Transient Ischaemic Attack*) (Tjay & Rahardja, 2002). Penggunaan aspirin (asam asetil salisilat) sering menimbulkan efek samping gangguan pencernaan dan ulcer. Formulasi aspirin dalam tablet lepas lambat tidak hanya memberikan

konsentrasi dalam plasma yang konstan tetapi juga dapat menurunkan efek samping tersebut. Dengan demikian aman digunakan dan dapat meringankan keluhan pasien (Tabandeh *et al.*, 2003). Aspirin sebagai *platelet inhibitor* digunakan pada dosis rendah yaitu 40mg/hari. Obat ini memiliki waktu paro eliminasi yang pendek yaitu sekitar 2-3 jam sehingga harus sering diberikan untuk mempertahankan kadar terapi dalam plasma (Tjay & Rahardja, 2003). Bentuk sediaan tablet lepas lambat dirancang untuk melepaskan suatu dosis terapeutik awal obat yang diikuti oleh suatu pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan. Laju pelepasan dosis penjangaan dirancang sedemikian agar jumlah obat yang hilang dari tubuh melalui eliminasi diganti secara konstan. Dengan produk lepas lambat, konsentrasi obat dalam plasma yang konstan dapat dipertahankan dengan fluktuasi yang minimal (Shargel & Yu, 2005).

Salah satu formulasi tablet lepas lambat adalah dengan membentuk sistem matrik, yaitu obat berada didalamnya atau dicampur dengan bahan matrik, dimana matrik dapat berasal dari bahan yang bersifat hidrophil atau hidrofob, sehingga dapat menghalangi pelepasan obat secara cepat (Shargel & Yu, 2005). Sistem matrik merupakan teknik yang paling banyak digunakan karena sangat mudah penerapannya. Umumnya, obat berada dalam prosen yang lebih kecil agar matriks memberikan perlindungan yang lebih besar dan obat berdifusi keluar secara lambat (Sulaiman, 2007). Matrik etil selulosa adalah matrik yang tidak larut didalam air (hidrofob) dan memberi rintangan untuk penetrasi cairan ke dalam matrik, juga difusi obat akan menjadi lambat. Selain sebagai matrik, etil selulosa juga dapat berfungsi sebagai pengikat, sehingga dapat menghasilkan tablet keras dengan kerapuhan yang rendah, biasanya juga menunjukkan pelepasan obat yang kecil (Wade & Weller, 1994). Pada penelitian-penelitian sebelumnya penambahan matrik etil selulosa konsentrasi 5%, 10%, dan 20% sebagai matrik (Tabandeh, *et al*, 2003).

## METODE KERJA

### Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah mesin tablet (Shanghai Tian the Pharmaceutical machinery factory, people Republic of China TDP type), disolusi tester, spektrofotometer UV (Shimadzu UV-1601 series), timbangan analitik (Shimadzu), Stokes Monsanto Hardness Tester (Pusfit UAD), disintegration tester, friabilator (Erweka tipe TAR/TADR), pH meter, thermometer, alat-alat gelas.

Bahan-bahan yang digunakan adalah aspirin, etil selulosa, laktosa (kualitas farmasi), Mg stearat (kualitas farmasi).

### Cara Kerja

#### 1. Rancangan Formula

Berat tablet = 200 mg

Tabel 1. Formula tablet Aspirin dengan penambahan Etil Selulosa Aqualon T10 sebagai bahan matrik

For mula	Bahan (mg)			
	Aspirin	Etil Selulosa	Laktosa	Mg Stearat
F 1	100	20	78	2
F 2	100	30	68	2
F 3	100	40	58	2

Keterangan : Tiap formula dibuat 1 *batch* 200 tablet, konsentrasi Etil Selulosa formula I (10%), formula II ( 15%), formula III (20%).

#### 2. Pembuatan Tablet ( 1 *batch* = 200 tablet )

Aspirin, Etil selulosa, Mg stearat dan Laktosa dengan komposisi masing-masing formula dicampur sampai homogen. Kemudian campuran yang sudah homogen dicetak pada mesin tablet dengan ukuran punch atas no 7mm dan punch bawah no 7mm, dengan tekanan kompresi yang sama. Tablet yang telah dihasilkan dilakukan uji sifat fisik tablet dan uji disolusi.

#### B. Uji Sifat Fisik Tablet

##### 1. Uji Kekerasan tablet

Sebuah tablet dimasukkan pada ujung alat uji kekerasan *Stokes-Monsanto Hardnes tester* dengan posisi vertikal, putar sekrup pada ujung yang lain, sehingga tablet pecah dan tekanan dibaca pada skala. Percobaan diulang sebanyak lima kali (Lachman *et al*, 1994).

##### 2. Uji Keseragaman Bobot Tablet

Dua puluh tablet yang diambil ditimbang satu per satu. Dihitung rata-ratanya. Kemudian dihitung persentase penyimpangan bobot tiap tablet untuk dibandingkan dengan persyaratan yang ada di Farmakope Indonesia edisi III (Depkes RI, 1979).

##### 3. Uji Kerapuhan Tablet

Dua puluh tablet dibebasdebukan dengan *aspirator*. Timbang seksama dalam neraca analitik, kemudian

dimasukkan kedalam alat *friabilator*. Pengujian dilakukan selama empat menit atau 100 putaran. Keluarkan tablet dari alat, bebasdebukan lagi dan ditimbang (Lachman *et al*, 1994).

#### 4. Uji Waktu Hancur Tablet

Lima buah tablet dimasukkan dalam alat uji waktu hancur (*disintegration tester*). Setiap tabung diisi satu tablet, kemudian dimasukkan kedalam penangas air berisi satu liter air dengan temperatur sebesar 37C. Permukaan air diatur 2,5cm dari ayakan, dengan frekuensi 28-32 kali per menit. Jalankan alat sampai semua fraksi pecahan tablet lewat ayakan yang terletak pada bagian bawah alat. Catat waktu yang diperlukan sebagai waktu hancur tablet (Lachman *et al*, 1994).

#### C. Uji Disolusi

##### 1. Pembuatan kurva baku

Larutan baku aspirin dibuat dengan cara 200 mg aspirin ditimbang seksama lalu dilarutkan dengan akuades hingga 100 ml. Dari larutan ini diambil 10 ml kemudian diencerkan dengan akuades hingga 100 ml, kemudian dari larutan tersebut diambil 0,25; 0,5 ; 1,0 ;1,5 ; 2,0 ; 2,5 ; 3,0 ; 3,5 ; 4,0 ml kemudian diencerkan dengan akuades hingga 10

ml. Seri larutan ini diukur absorbansinya dengan spektrofotometer pada  $\lambda$  265 nm yang merupakan titik isosbestik aspirin ( USP, 2005).

Persamaan regresi linear diperoleh dengan membuat plot antara kadar aspirin dengan serapan.

## 2. Uji disolusi

a. Medium akuades 1000 ml dimasukkan ke dalam labu disolusi, pengaduk dayung diatur pada kecepatan 30 rpm dengan jarak pengaduk dari dasar adalah 2,5 cm. Tablet ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu disolusi. Suhu percobaan dipertahankan berada dalam kisaran  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  ( USP, 2005).

b. Sampel diambil pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, dan 240 sebanyak 5,0 ml. Sampel yang diambil diganti dengan medium disolusi yang baru dalam jumlah yang sama sehingga volume medium disolusi tetap.

c. Sampel diukur serapannya dengan spektrofotometer pada  $\lambda$  265 nm yang merupakan titik isosbestik aspirin.

## Analisis Data

### 1. Sifat Fisik Tablet

Data hasil pengujian dibandingkan dengan persyaratan yang tertera pada Farmakope Indonesia atau pustaka lain. Kemudian diuji Anava untuk

menentukan apakah terdapat perbedaan yang bermakna sifat fisik tablet aspirin antar formula.

### 2. Profil Pelepasan Obat

a) Untuk menentukan kinetika dan mekanisme pelepasan obat maka dibuat kurva hubungan antara :

1) Waktu dengan prosentase obat yang terlarut (erosi, orde nol)

2) Akar waktu dengan presentase obat yang terlarut (difusi)

3) Waktu dengan  $\ln$  fraksi obat yang tidak larut (orde satuan)

Kemudian nilai koefisien korelasi (  $r$  ) yang diperoleh dari tiap-tiap hubungan tersebut dibandingkan untuk mengetahui kinetika dan mekanisme pelepasan yang dominan (Talukdar & Vercammen, 1993).

b) Untuk menentukan kecepatan pelepasan aspirin sediaan lepas lambat maka dibuat kurva hubungan antara waktu (menit) dengan jumlah obat yang terdisolusi (mg). *Slope* yang diperoleh dari hubungan ini merupakan nilai  $k$  (mg/menit) (Talukdar & Vercammen, 1993).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Formulasi Tablet

Berdasarkan penelitian ini sediaan lepas lambat aspirin dibuat sebanyak tiga

formula dengan konsentrasi etil selulosa yang berbeda-beda. Menurut Tabandeh *et al* (2003) etil selulosa yang digunakan pada tablet lepas lambat berkisar antara 5% - 20%. Dalam penelitian ini etil selulosa yang digunakan sebagai matrik pada konsentrasi 10%, 15%, dan 20%.

Etil selulosa merupakan salah satu bahan polimer turunan selulosa yang digunakan sebagai bahan matrik karena bersifat hidrofob dan *inert*. Matrik hidrofob tidak larut dalam cairan gastrointestinal. Obat dilepaskan ketika pelarut masuk ke dalam matrik. Kecepatan pelepasan tergantung pada kemampuan medium air untuk melarutkan molekul obat, didifusikan keluar dari tablet melalui saluran-saluran yang dibentuk dalam matrik tersebut, sehingga diharapkan dapat memperlambat pelepasan obat aspirin.

Bahan pengisi yang dipakai adalah karena laktosa bersifat *inert*, harganya murah, dan sedikit manis sehingga diharapkan dapat sedikit menutupi rasa aspirin yang tidak enak. Penambahan magnesium stearat berfungsi sebagai *lubricant* yang diharapkan dapat mengurangi gesekan antara dinding tablet dengan *die*, pada saat tablet dicetak keluar (Lachman

dkk,1994), dalam formula ini magnesium stearat digunakan konsentrasinya 1%.

Formulasi tablet aspirin dibuat dengan menggunakan metode cetak langsung karena aspirin memiliki fluiditas yang baik, tidak tahan terhadap pemanasan, serta cetak langsung termasuk metode yang mudah dan sederhana.

## B. Hasil Uji Sifat Fisik Tablet

### 1. Uji Keseragaman Bobot

Tujuan dilakukan pengujian keseragaman bobot tablet adalah untuk mengontrol mutu tablet yang memiliki bobot yang seragam dapat diharapkan memiliki kadar zat aktif yang seragam pula (Sulaiman, 2007). Hasil uji keseragaman bobot pada Formula I, Formula II, dan Formula III semuanya telah memenuhi syarat keseragaman bobot sesuai yang tertera pada persyaratan Farmakope Indonesia edisi III, yaitu tidak ada dua tabletpun yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata sebesar 7,5%, dan tidak ada satu tabletpun yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata sebesar 15%.

### 2. Uji Kekerasan Tablet

Hasil uji kekerasan tablet, disimpulkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan sifat kekerasan tablet

konvensional yaitu 4-8 kg (Sulaiman, 2007).

Berdasarkan hasil uji LSD terlihat bahwa terdapat perbedaan yang signifikan artinya perbedaan terhadap kekerasan tablet antara FI, FII, dan FIII.

### 3. Uji Kerapuhan Tablet

Dari hasil data penelitian diperoleh bahwa nilai kerapuhan untuk semua formula tidak ada yang melebihi 1% sehingga hasil uji kerapuhan tersebut memenuhi syarat kerapuhan yang baik (Sulaiman, 2007).

### 4. Uji Waktu Hancur

Etil selulosa bersifat hidrofob maka semakin besar konsentrasi etil selulosa dalam formula akan menghasilkan tablet dengan waktu hancur yang semakin lama pula. Karena untuk hancur, tablet harus dapat kontak dengan air terlebih dahulu, kemudian air menembus masuk kedalam tablet, tablet pecah menjadi partikel-partikel kecil (disintegrasi) dan melarut. Adanya etil selulosa yang semakin banyak akan semakin menghalangi pembasahan tablet, sehingga tablet semakin lama hancurnya.

Kemudian dilanjutkan dengan uji LSD. Berdasarkan uji LSD terdapat perbedaan

yang signifikan dari waktu hancur tablet aspirin antara F I, F II dan F III.

### C. Kurva Baku Aspirin

Aspirin dibaca serapannya dengan spektrofotometer karena memiliki gugus kromofor yang terdapat pada cincin benzen. Berdasarkan USP XXVIII didapat hasil bahwa aspirin dalam medium akuades mempunyai serapan maksimum dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 265nm yang merupakan titik isosbestik aspirin. Karena aspirin jika kontak dengan air akan terhidrolisis menjadi asam salisilat dan asam asetat sehingga digunakan titik isobestik. Titik isobestik yaitu titik potong antara dua campuran zat.

Tabel 6. Hasil absorbansi kurva baku aspirin yang dengan medium akuades

Konsentrasi aspirin(mg%)	Absorbansi
0,5	0,0144
1,0	0,0366
2,0	0,0686
3,0	0,1274
4,0	0,2075
5,0	0,2810
6,0	0,3538
7,0	0,4247
8,0	0,4988

Persamaan kurva baku yang diperoleh dari beberapa seri konsentrasi larutan aspirin yaitu :

$$Y = b X + a$$

$$= 0,0662 X - 0,0448$$

$$r = 0,9952$$

### D. Profil Pelepasan Aspirin

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan aspirin dari matrik etil

selulosa dengan konsentrasi yang Kinetika pelepasan Aspirin bervariasi.

Tabel 7. Kinetika pelepasan aspirin dari matrik etil selulosa pada masing-masing formula

Formula	r hitung orde 0	orde 1	r tabel (0,05)	t hitung	t tabel (0,05)	Keterangan
I	0,9316	0,9682	0,707	1,878	2,306	Orde 1
II	0,9419	0,9622	0,707	1,603	2,306	Orde 1
III	0,9830	0,9792	0,707	3,937	2,306	Orde 0

Dilihat dari analisis menggunakan SPSS bahwa pelepasan kinetika aspirin mengikuti orde satu, dilihat dari r hitung > r tabel menunjukkan kinetika pelepasan orde satu. Dari hasil analisis statistik menggunakan uji T, menunjukkan bahwa t hitung < t tabel untuk taraf kepercayaan 95% berarti FI, FII, dan FIII tidak ada perbedaan antara orde 0 dan orde 1. Berdasarkan harga r kinetika pelepasan aspirin lebih dominan mengikuti orde 1 karena adanya factor disolusi pada saat pengambilan sampel.

1. Kecepatan pelepasan obat

Kecepatan pelepasan aspirin dari matrik etil selulosa dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kecepatan pelepasan aspirin dari matrik etil selulosa.

Tabel 9. Data harga kecepatan pelepasan aspirin

Replikasi	Kecepatan Pelepasan aspirin (mg/menit)		
	Formula I	Formula II	Formula III
	1	0,2101	0,1993
2	0,2031	0,2167	0,2081
3	0,2186	0,2133	0,2093
Rata-rata	0,2106	0,2097	0,2088

Dari tabel 9 dan gambar 5 terlihat bahwa slope FI > FII > FIII semakin kecil konsentrasi dari etil selulosa maka kecepatan pelepasannya makin cepat. Berdasarkan hasil uji kecepatan pelepasan aspirin kemudian dilakukan analisis secara anova satu arah untuk melihat perbedaan kecepatan tiap formula. Dari hasil uji anova didapat F hitung 0,05 > F tabel 3,88 berarti tidak ada perbedaan yang signifikan nilai kecepatan pelepasan aspirin antar formula. Sehingga tidak dilanjutkan dengan uji LSD.

2. Mekanisme pelepasan Aspirin

Penentuan mekanisme pelepasan aspirin bertujuan untuk mengetahui mekanisme pelepasan dari aspirin, apakah mengalami difusi atau erosi.

Mekanisme pelepasan difusi adalah suatu proses dimana matrik yang dilindungi oleh suatu membran yang tidak larut, sehingga laju pelepasan obat diatur oleh permeabilitas membran atau

matrik dan matrik sulit terkikis oleh medium (Shargel dkk, 2005). Sedangkan mekanisme pelepasan erosi adalah suatu matrik akan mengalami pengikisan

karena adanya komponen penyusun tablet yang terlarut sehingga tablet hancur dan zat aktif dilepaskan.

Tabel 10. Mekanisme pelepasan aspirin dari matrik etil selulosa pada masing-masing formula

Formula	R hitung		r tabel (0,05)	t hitung	t tabel (0,05)	Keterangan
	Erosi	Difusi				
F I	0,9316	0,9773	0,707	2,738	2,306	Difusi
F II	0,9419	0,9754	0,707	3,253	2,306	Difusi
F III	0,9830	0,9548	0,707	17,200	2,306	Difusi

Dari tabel diatas hasil analisis statistik menggunakan uji T, bahwa t hitung > t tabel untuk taraf kepercayaan 95% berarti pada formula I, formula II, dan formula III mengalami difusi pada tiap formula.

Hasil percobaan hubungan antara persentase jumlah obat yang terlarut dengan akar waktu, harga r hitungnya relatif lebih besar dari pada hubungan antara presentase jumlah obat yang terlarut dengan waktu, sehingga mekanisme pelepasan obat mengikuti mekanisme secara difusi. Hal ini dikarenakan pada etil selulosa memiliki sifat hidrofob, selain itu juga mempunyai viskositas yang tinggi sehingga tablet menjadi sulit terhidrasi dan lapisan yang terbentuk akan sulit terkikis oleh medium. Ketika tablet kontak dengan medium tablet akan mengembang, karena ada perbedaan konsentrasi

antara donor (tablet) dengan reseptor (medium), maka zat aktif akan keluar secara berlahan-lahan.

#### KESIMPULAN

Hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Penggunaan etil selulosa sebagai matrik tablet aspirin dapat memberikan sifat fisik tablet yang memenuhi persyaratan sifat fisik tablet, semakin besar konsentrasi etil selulosa maka kekerasan semakin besar, kerapuhan semakin kecil, dan waktu hancur semakin lama.
2. Profil pelepasan aspirin dari matrik etil selulosa mengikuti kinetika pelepasan lebih dominan orde 1 dengan mekanisme pelepasan secara difusi, dan kenaikan konsentrasi etil selulosa dapat memperlambat pelepasan aspirin dari tablet.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H. C. 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Terjemahan), Ibrahim, F., Ed.IV, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri* (Terjemahan), Suyatmi, S., Ed. III, Jilid 2, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta
- Martodihardjo, S., 1995, Pelepasan Parasetamol dari Matriks Etilselulosa, dalam *Majalah farmasi Indonesia*, Vol. 6, No.3, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta
- Shargel, L., and Yu, A.B.C., 2005, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan* (Terjemahan), Sjamsiah, S., Ed. II, Airlangga University Press, Surabaya
- Sugiyono, 2006, *Statistik Untuk Penelitian*, Alfabeta, Bandung
- Sulaiman, T.N.S. 2007. *Teknologi Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta: Laboratorium Teknologi Farmasi UGM
- Tabandeh, H., Mortazavi, S.A., Guilani, T.B., 2003, Preparation of Sustained-Release Matrix Tablet of Aspirin with Ethylcellulose, Eudragit RS100 and Eudragit S100 and Studying the Release Profiles and their Sensitivity to Tablet Hardness, *Iranian journal of pharmaceutical research*, hal. 387
- Tan, H.T, Rahardja, K., 2002, *Obat-obat Penting Khasiat, Pnggunaan, dan Efek-efek Samping*, Edisi V, PT Elex Media Komputindo, Jakarta
- Wade A, Weller J. 1994. *Hand Book Of Pharmazeutical Eksiipients*. Second Edition. London: American Pharmaceutical Association Society of Breat Writain.