

**PENGARUH PENAMBAHAN SODIUM LAURIL SULFAT (SLS) SEBAGAI SURFAKTAN  
TERHADAP SIFAT FISIK DAN UJI DISOLUSI TABLET KETOPROFEN**

Adithya Wahyu Pratama, Agus Siswanto, Suparman

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto  
Jl. Raya Dukuwaluh, Purwokerto 53182 PO. Box 202  
Email: [a\\_deet@yahoo.com](mailto:a_deet@yahoo.com)

**ABSTRAK**

Ketoprofen (asam 2-(3-benzoilfenil) propanoat) adalah turunan asam propionat dengan khasiat analgesic, antipiretik, dan antiinflamasi yang cukup baik namun mempunyai kelarutan yang praktis tidak larut dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kecepatan disolusi dan pengaruhnya terhadap sifat fisik tablet Ketoprofen menggunakan Sodium lauril sulfat sebagai surfaktan. Sodium lauril sulfat merupakan surfaktan yang dapat digunakan untuk meningkatkan pembasahan dan laju disolusi. Penelitian ini dilakukan dengan membuat empat formula tablet Ketoprofen dengan konsentrasi Sodium lauril sulfat yang berbeda (0%, 0,5%, 1%, dan 1,5%) sebagai bahan pembasah. Sebagai kontrol digunakan Ketoprofen tanpa penambahan Sodium lauril sulfat. Tablet dibuat dengan metode granulasi basah. Tablet yang dihasilkan diuji sifat fisik (keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet) dan uji disolusi. Uji disolusi dilakukan dengan metode dayung dengan medium disolusi dapar fosfat pH 7,2 dengan kecepatan putar 100 rpm pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  selama 60 menit dan parameter uji disolusi yang dipakai adalah Dissolution Efficiency atau DE30 (%). Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik menggunakan Analisa Varian (ANOVA) satu jalan dan uji BNT (Beda Nyata Terkecil) pada data yang memiliki perbedaan bermakna dengan tingkat kepercayaan 95%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan sodium lauril sulfat tidak berpengaruh terhadap uji kekerasan tablet, uji kerapuhan dan uji keseragaman bobot tablet tapi berpengaruh terhadap uji waktu hancur yaitu semakin banyak sodium lauril sulfat yang ditambahkan semakin cepat pula waktu hancurnya, dan laju disolusi tablet semakin besar pula. Persentase ketoprofen terlarut pada menit ke-30 formula I, II, III, dan IV berturut-turut adalah 14,64% ; 29,66% ; 32,06% ; 35,81%.

**Kata kunci:** sodium lauril sulfat, tablet, ketoprofen, disolusi.

**ABSTRACT**

*Ketoprofen (acid 2-(3-benzoilfenil) propanoat) was derivated of propionat acid which has analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory with poor solubillity in water. This research allowed to increase the dissolution rate of ketoprofen tablets and effect on the physical characteristic by adding sodium lauril sulfat as surfactant. Sodium lauryl sulfat is a surfactant that can be used to improve wetting and dissolution rate. This study was done with make four formula of ketoprofen tablets by different concentration of sodium lauryl sulfat (0%, 0,5%, 1%, and 1,5%) as a wetting agent. Ketoprofen without sodium lauryl sulfat was used as control. The tablets were made by wet granulation method.*

*Tablet produced were tested for the physical characterisation (uniformity of weight, and hardness, friability, and disintegration time tablet) and dissolution test. The dissolution test were done by using pedal method with dissolution buffer of phosphate buffer pH 7,2 with spinning rate of 100 rpm in the temperature  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  for 60 minutes. The parameter used in this research is Dissolution Efficiency or  $DE_{30}$  (%). Data gained then analyzed statistically by using one way Analysis of Variance (ANOVA) and LSD (Least Significant Difference). The result showed the data have significant differences at the confidence of 95% The result of this study indicate that the addition of sodium lauryl sulfate had not effects on hardness, fragility and weight uniformity of tablets, but it has effect on the disintegration time. By adding more sodium lauryl sulfat, the disintegration time and the dissolution rate were greater. The percentage of ketoprofen dissolved after 30th minute, for formula I, II, III and IV respectively were 14,64% ; 29,66% ; 32,06% ; 35,81%.*

**Key words:** *sodium lauryl sulfate, tablet, ketoprofen, dissolution*

## Pendahuluan

Kelarutan ketoprofen yang kecil dalam air yaitu 1:100000 (USP, 2005), menyebabkan absorpsinya berlangsung lambat dan akibatnya efek yang ditimbulkan akan lambat. Bahan-bahan sukar larut air mengakibatkan pembasahan menjadi buruk oleh partikel-partikel karena adanya tegangan antar muka antar fase air, fase uap dan fase padat. Pembasahan menjadi buruk karena adanya kantung-kantung udara yang sangat kecil yang berada pada zat padat sehingga sulit terbasahi oleh media air, maka obat akan sulit terdisolusi (Lachman dkk., 1994).

Ada beberapa cara yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu bahan obat. Cara tersebut yaitu pembentukan kompleks, penambahan kosolven, penambahan surfaktan, manipulasi keadaan padat, dan pembentukan prodrug (Yalkowsky, 1981). Namun pada pembentukan kompleks juga memungkinkan untuk terjadinya penghambatan larutan (Voight, 1995).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Fikri (2006), kelarutan ketoprofen di perbaiki dengan metode dispersi padat dengan penambahan PEG 4000 dan dengan atau

tanpa penambahan surfaktan. Pada penelitian tersebut sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000-sodium lauril sulfat memiliki laju disolusi yang lebih baik daripada sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000.

Penambahan surfaktan pada formulasi tablet merupakan salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan zat aktif yang tidak larut dalam air. Penambahan surfaktan sangat berguna dalam mengurangi tegangan antar muka, menurunkan sudut kontak, dan membantu memindahkan fase udara pada permukaan dan menggantikannya dengan suatu fase cair dan akan terjadi pembasahan sehingga meningkatkan disolusi (Martin, 1993). Salah satu surfaktan yang dapat digunakan adalah sodium lauril sulfat.

## Metode Penelitian

### *Bahan*

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ketoprofen (Kalbe Farma), gelatin (Brataco chemical), laktosa (Brataco chemical), sodium lauril sulfat, mg stearate (kualitas farmasi), avicel pH 101, kalium dihidrogen phospat (Merck).

### *Alat*

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu, neraca analitik

(Shimadzu), spektrofotometer UV, alat uji disolusi tipe dayung (*LID-6D dissolution tester*), pengayak, mesin pencetak tablet, alat uji waktu hancur, alat uji kerapuhan (*Erweka Tipe TAR/TADR*), alat uji kekerasan dan alat-alat gelas.

*Cara Kerja*

**Tabel 1.** Rancangan formulasi tablet ketoprofen

Bahan	Formula			
	F1	F2	F3	F4
Ketoprofen	200	200	200	200
Avicel 15%	45	45	45	45
Gelatin	qs	qs	qs	Qs
Laktosa	52	50,5	49	47,5
Mg stearat	3	3	3	3
Sodium lauril sulfat	0	1,5	3	4,5

Catatan:

- a. Bobot setiap tablet 300 mg
- b. Konsentrasi SLS adalah 0%, 0,5%, 1%, 1,5%
- c. Gelatin yang ditambahkan tiap formula sebanyak 13 ml

*Pembuatan Tablet*

Ketoprofen dicampur dengan sodium lauril sulfat yang sudah dilarutkan dalam alkohol 25% sebanyak 1 ml sampai zat aktif terbasahi. Kemudian tambahkan bahan pengisi (laktosa), dan avicel 6,75 gr sebagai bahan penghancur kemudian diaduk sampai homogen. Ditambahkan musilago gelatin sebanyak 13 ml selanjutnya pembuatan massa granul sampai diperoleh massa granul yang

baik. Selanjutnya diayak dengan no ayakan 12 mesh lalu dilanjutkan pengeringan selama 17 jam pada suhu 40°C (Voight, 1995). Granul yang telah kering kemudian ditimbang kembali lalu diayak lagi dengan ayakan no 14 mesh agar diperoleh massa granul kering, tambahkan avicel 2,55 gr sebagai penghancur ekstragranuler dan bahan pelicin (Mg stearat) kemudian aduk sampai homogen. Selanjutnya campuran granul ditablet dengan mesin tablet dengan ukuran punch no 8. Kemudian tablet yang diperoleh diuji sifat fisik dan diuji disolusinya.

**Hasil dan Pembahasan**

*Pembuatan Tablet*

Tablet ketoprofen dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah, hal tersebut disebabkan karena ketoprofen memiliki kemampuan mengalir yang rendah. Pada dasarnya tiap tablet yang dibuat harus memiliki dua karakteristik yaitu kemampuan untuk mengalir dan dapat dicetak, kedua sifat ini diperlukan bagi mesin cetak (Lachman, 1994). Inti dari metode granulasi basah adanya penambahan air atau cairan dalam proses granulasinya (Suliman, 2007). Keuntungan granulasi basah adalah pada homogenitas campuran, sehingga dapat juga

digunakan untuk obat dengan dosis yang rendah (Sulaiman, 2007).

Pada pembuatan tablet ketoprofen ini ditambahkan sodium lauril sulfat sebagai surfaktan untuk memperbaiki disolusi dari ketoprofen. Konsentrasi sodium lauril sulfat yang ditambahkan tiap formula berbeda, formula I 0% ; formula II 0,5% ; formula III 1% ; formula IV 1,5%.

#### *Hasil Uji Keseragaman Bobot*

Menurut Farmakope Indonesia jilid III untuk tablet yang bobotnya 151 mg sampai 300 mg penyimpangan bobot rata-ratanya tidak boleh ada satu tablet pun yang menyimpang lebih dari 7,5% (Depkes RI, 1979).

Dari hasil uji keseragaman bobot tablet ketoprofen, tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari 7,5%, ini menunjukkan tablet ketoprofen yang dibuat memenuhi persyaratan keseragaman bobot tablet yang tercantum pada Farmakope Indonesia jilid III.

Ini berarti tablet ketoprofen yang dibuat memiliki keseragaman kandungan obat dalam tablet tersebut, karena uji keseragaman bobot dapat menjadi metode yang memuaskan untuk menentukan keseragaman kandungan

obat dalam tablet bila tablet itu semuanya atau hampir semuanya hanya terdiri dari zat aktif (90 sampai 95%) atau apabila keseragaman distribusi obat atau zat aktif dalam granul benar-benar sempurna (Lachman dkk., 1994).

#### *Hasil Uji Kekerasan Tablet*

Tujuan dari uji kekerasan tablet adalah untuk mengetahui kekuatan tablet agar dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan dan pengapalan (Lachman dkk., 1994).

Berdasarkan data yang dihasilkan menunjukkan semua formula tablet ketoprofen memenuhi persyaratan kekerasan tablet yaitu 4-8 kg (Sulaiman, 2007), karena tidak ada satu formula pun yang melebihi atau kurang dari 4-8 kg.

#### *Hasil Uji Kerapuhan Tablet*

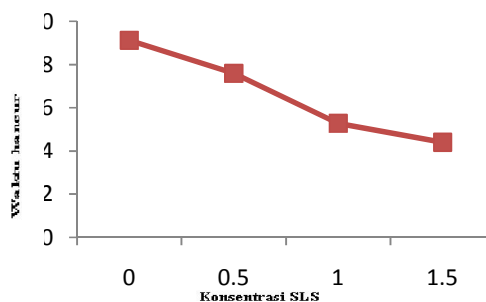
Uji kerapuhan merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan permukaan tablet dalam melawan berbagai perlakuan yang menyebabkan abrasi pada permukaan tablet. Kerapuhan yang tinggi akan menyebabkan sebagian massa tablet hilang dan mempengaruhi kadar zat aktif yang masih terdapat dalam tablet (Sulaiman, 2007).

Tablet dianggap baik jika memiliki kerapuhan tidak lebih dari 1% (Sulaiman, 2007). Batas kerapuhan tablet yang masih diterima kurang dari 0,8%, kerapuhan di atas 0,8% menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang kuat (Voight, 1995).

Berdasarkan tabel 4, kerapuhan rata-rata dari formula I, II, III dan IV adalah 0,41 ; 0,48 ; 0,41 ; 0,36, hasil ini memenuhi persyaratan berdasarkan kedua pustaka tersebut.

#### *Hasil Uji Waktu Hancur Tablet*

Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet dalam media yang sesuai. Pada sediaan tablet agar dapat melepaskan zat aktif maka tablet harus mengalami degradasi terlebih dahulu. Uji waktu hancur hanya didasarkan pada kenyataan bahwa tablet itu pecah menjadi partikel-partikel kecil (granul) sehingga daerah permukaan pelarut menjadi lebih luas dalam cairan tubuh. Persyaratan waktu hancur untuk tablet yang tidak bersalut adalah tidak lebih dari 15 menit (Lachman dkk., 1994).



**Gambar 1.** Kurva hubungan waktu hancur tablet ketoprofen dengan konsentrasi sodium lauril sulfat.

Dari hasil yang didapat dilihat bahwa waktu hancur tablet ketoprofen dari formula I sampai IV mengalami penurunan, ini berarti penambahan sodium lauril sulfat pada formulasi tablet ketoprofen berpengaruh terhadap waktu hancur tablet karena semakin banyak sodium lauril sulfat yang digunakan semakin cepat waktu hancurnya.

Berdasarkan hasil tersebut perlu dilakukan uji statistika menggunakan metode anava satu jalan untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang signifikan dari setiap formula. Dari data lama waktu hancur dan konsentrasi sodium lauril sulfat didapatkan F hitung (643,861) > F tabel (4,07 ; 7,59). berdasarkan hasil tersebut yang dilanjutkan dengan pengujian Beda Nilai Terkecil (BNT), menunjukkan bahwa semua formula berbeda secara nyata dengan formula lainnya pada taraf

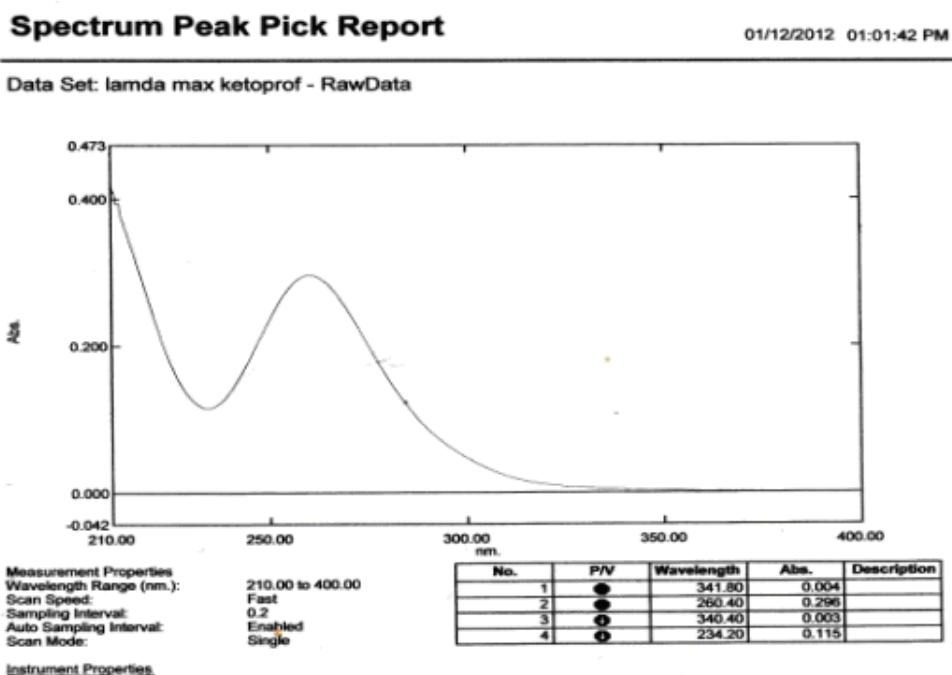
kepercayaan 95% dan 99%. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa penambahan sodium lauril sulfat sebagai surfaktan berpengaruh terhadap waktu hancur dari tablet ketoprofen, dimana semakin banyak sodium lauril sulfat yang ditambahkan maka semakin cepat waktu hancur tablet tersebut.

*Uji Disolusi Tablet*

*Panjang Gelombang Maksimum*

Hasil pengukuran (*scanning*) panjang gelombang maksimum ( $\lambda$  maks)

tablet ketoprofen pada spektrofotometer ultraviolet dalam medium dapar fosfat pH 7,2 didapatkan hasil absorbansi maksimum sebesar 260,40 nm. Dalam suatu penetapan kadar atau pengujian mengenai panjang gelombang serapan maksimum mempunyai implikasi bahwa maksimum tersebut tepat atau dalam batas 2 nm dari panjang gelombang yang telah ditentukan (Depkes RI, 1995)



**Gambar 2.** Panjang gelombang maksimum tablet ketoprofen.

*Penetapan Kurva Baku*

Pada penelitian ini dilakukan penetapan kurva baku karena akan digunakan untuk menghitung kadar ketoprofen yang terlarut dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada uji disolusi. Penetapan kurva baku diperoleh dari pembuatan seri konsentrasi yang berbeda dari larutan standar ketoprofen dan pembacaan absorbansinya dilakukan pada panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh sebelumnya sehingga akan diperoleh persamaan kurva baku.

**Tabel. 2.** Kurva Baku Ketoprofen

No	Konsentrasi (mg%)	Absorbansi
1	0,4	0,227
2	0,6	0,314
3	0,8	0,482
4	1,0	0,556
5	1,2	0,601
6	1,4	0,712

Persamaan kurva baku:  
 $y = 0,48010 x + 0,04982$   
 $r = 0,97243$   
 Keterangan:  
 y = absorbansi  
 x = kadar ketoprofen  
 r = koefisien regresi

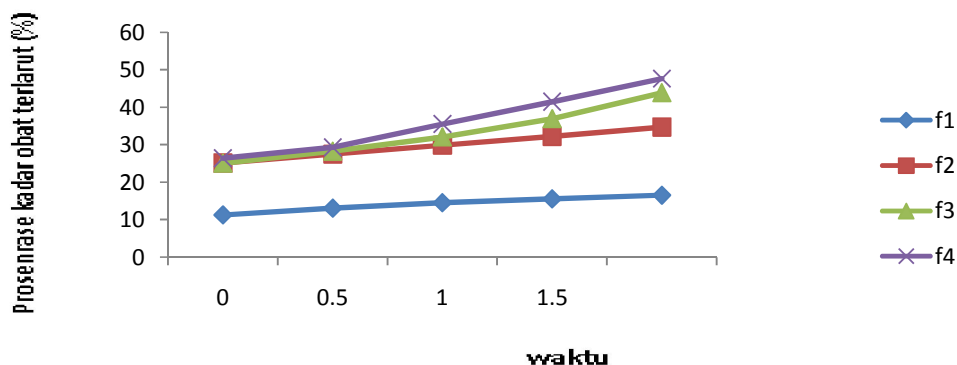
Dari penetapan kurva baku di peroleh nilai koefisien korelasi sebesar 0.97243 dengan nilai intersep (a) sebesar 0,04982 slope (b) sebesar 0,48010 sehingga diperoleh persamaan garis regresi linear  $Y = 0,48010 x + 0,04982$ .

Parameter adanya hubungan linear digunakan koefisien korelasi r pada analisis regresi linear  $y = bx + a$ . Hubungan linear yang ideal dicapai jika  $r = +1$  atau  $-1$  bergantung pada arah garis. Nilai a menunjukkan kepekaan analisis terutama instrumen yang digunakan (Harmita, 2004).

Nilai  $r$   $0,90 < r < 0,95$  dinyatakan kurvanya tidak nyata, nilai  $r$   $0,95 < r < 0,99$  kurva dikatakan baik, dan untuk nilai  $r > 0,99$  dinyatakan sebagai kurva yang sempurna (Christian, 1994). Berdasarkan data yang diperoleh nilai koefisien korelasi hitung ( $r$  hitung) sebesar 0,97243, sehingga dapat dinyatakan kurva yang diperoleh dikatakan baik.

*Uji Disolusi*

*Profil Disolusi*



**Gambar 3.** Kurva hubungan antara waktu dengan prosentase kadar obat terlarut.

Berdasarkan Gambar 3, dapat dilihat bahwa penambahan sodium lauril sulfat meningkatkan disolusi tablet ketoprofen. Semakin tinggi konsentrasi sodium lauril sulfat yang ditambahkan, semakin tinggi pula prosentase ketoprofen terdisolusinya. Dengan konsentrasi sodium lauril sulfat pada

formula I 0%, formula II 0,5%, formula III 1%, dan formula IV 1,5%.

**C30**

Menurut US Pharmacopeia 32 (2009), jumlah ketoprofen yang dilepaskan dalam waktu 30 menit tidak kurang dari 80% (C30), C30 bertujuan untuk mengetahui presentase kadar obat terlarut pada menit ke-30.

**Tabel 3.** Presentase ketoprofen terlarut pada menit 30 (C30)

R	C 30 (%)			
	FI	FII	FIII	FIV
1	14,52	29,73	32,10	35,55
2	14,80	29,37	32,34	35,83
3	14,58	29,89	31,74	36,05
Rerata	14,64	29,66	32,06	35,81
SD	0,184	0,293	0,315	0,258

Berdasarkan Tabel 3, presentase kelarutan tablet ketoprofen pada menit ke-30 dari formula I sampai formula IV tidak ada yang memenuhi persyaratan yang tercantum pada USP 32, karena

presentase ketoprofen terlarut pada menit ke-30 dengan konsentrasi sodium lauril sulfat 1,5% adalah hanya 35,81%, ini berarti konsentrasi sodium lauril sulfat yang ditambahkan pada formulasi

tablet ketoprofen ini belum mampu meningkatkan disolusi tablet ketoprofen secara signifikan.

Selanjutnya dilakukan uji statistik terhadap data prosentase disolusi tablet menit ke 30 untuk tiap – tiap formula yang ditambahkan. Uji statistika ini perlu dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan signifikan dari tiap formula dengan penambahan sodium lauril sulfat yang berbeda tiap – tiap formula. Hasil uji statistik menunjukkan F hitung (4,181) > F tabel (4,07), artinya ada perbedaan yang signifikan dari tiap - tiap formula. Berdasarkan hasil tersebut kemudian dilanjutkan dengan pengujian *Least Significant Difference* (LSD) yang menunjukkan semua formula berbeda secara nyata pada taraf kepercayaan 95%. Hal ini menunjukkan bahwa penambahan sodium lauril sulfat sebagai surfaktan mempengaruhi disolusi tablet ketoprofen, yaitu semakin besar konsentrasi sodium lauril sulfat yang ditambahkan semakin besar pula prosentase kadar zat aktif yang terlarut.

*Konsentrasi Sodium Lauril Sulfat Agar c30 Mencapai 80%*

Dari kurva hubungan antara prosentase obat terlarut dengan konsentrasi sodium lauril sulfat dibuat

persamaan regresi linier antara konsentrasi sodium lauril sulfat (x) dengan prosentase ketoprofen terdisolusi (y)

**Tabel 4.** Regresi linier antara konsentrasi SLS dengan prosentase obat terlarut

Konsentrasi SLS (X)	Prosentase obat terlarut pada C30 (Y)
0%	14,641
0,5%	29,668
1%	32,063
1,5%	35,814

Dari Tabel 4, didapatkan persamaan regresi linier sebagai berikut:

$$Y = 13,1828x + 18,1599$$

$$r = 0,916$$

Dari persamaan tersebut dapat kita gunakan untuk mencari berapa konsentrasi sodium lauril sulfat yang digunakan agar memenuhi persyaratan yang tercantum pada USP 32 yaitu prosentase obat terlarut pada menit ke-30 tidak kurang dari 80%. Sehingga di dapatkan hasil konsentrasi sodium lauril sulfat yang dibutuhkan untuk melarutkan ketoprofen sebesar 80% adalah 4,69%.

**Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Penambahan sodium lauril sulfat (SLS) sebagai surfaktan dalam formulasi tablet ketoprofen dengan

variasi konsentrasi (SLS) 0%, 0.5%, 1%, 1.5% dapat meningkatkan kelarutan ketoprofen.

2. Dari penelitian ini tidak didapatkan konsentrasi SLS yang memenuhi persyaratan disolusi, karena konsentrasi SLS yang digunakan paling besar hanya 1,5%.

#### Daftar Pustaka

- Agoes, G. 2006. Pengembangan Sediaan Farmasi. ITB, Bandung.
- Ansel, H. 1989. *Pengantar bentuk Sediaan Farmasi*. Ed ke 4. Penerjemah: Farida. UI press, Jakarta.
- Christian, D.G. 1994. *Analytical Chemistry fifth edition*. John Willey and Sons, Inc., New York.
- Depkes RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Ed ke 3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Ed ke 4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Harmita. 2004. *Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya*. Departemen Farmasi FMIPA-UI, Jakarta.
- Hastari, N. 2008. *Pengaruh Penambahan Sodium Lauril Sulfat terhadap sifat fisik tablet dan disolusi tablet Nifedipin*, Skripsi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Jufri mahdi, dkk. 2006. *Studi Kemampuan Pati Biji Durian Sebagai Bahan Pengikat dalam Tablet Ketoprofen Secara Granulasi Basah*. Majalah Ilmu Kefarmasian, Jakarta.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. 1989. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Ed ke 3, jilid 1. Penerjemah: Siti Suyatmi. UI Press, Jakarta.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Ed ke 3, jilid 2. Penerjemah: Siti Suyatmi. UI Press, Jakarta.
- Lippincott Williams and Wilkins. 2000. *Remington, the science and practice of pharmacy* edisi 20. Philadelphia, pp.
- Martin A., Swarbick, J., Cammarata, A. 1993. *Farmasi Fisik Dasar-Dasar farmasi Fisik dalam ilmu farmasetik*. Ed ke 3 jilid 1 dan 2. Penerjemah: Yoshita. UI Press, Jakarta.
- Mulya dan Suherman. 1995. *Analisis Instrumental*. Airlangga University Press, Surabaya.
- Mutschler, Ernst. 1991. *Dinamika Obat*. Edisi ke-5. Diterjemahkan oleh Anna Setiadi Ranti dan Mathilda B. Widiyanto. ITB, Bandung.
- Reynolds, F. 1993. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*. Ed 30, buku 2. Royal pharmaceutical Society of Great Britain.
- Shargel L., Yu A.B.C. 1988. *Biofarmasetik dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi ke-2. Fasich, Syamsiah S,

penerjemah, Airlangga  
Universiyy Press., Surabaya.

Laboratorium Teknologi Farmasi  
UGM, Yogyakarta.

Sugiyono. 2006. *Statistika Untuk  
Penelitian*. Alfabeta, Bandung.

USP, 2005. *the united states  
pharmacopeia*. Ed ke-28.  
Rockville, US.

Sulaiman, T.N.S. 2007. *Teknologi  
Formulasi Sediaan Tablet*.