

# PENGARUH PENGGUNAAN VARIASI KONSENTRASI LAKTOSA PADA FORMULA TABLET PREDNISOLONE

**Hilda Suherman**

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Harapan Bangsa Purwokerto

## **Abstrak**

Prednisolone merupakan obat golongan steroid yang digunakan untuk mengobati beberapa alergi jenis tertentu, kondisi peradangan, gangguan autoimun dan kanker. Kelarutan prednisolone sangat sukar larut dalam air menimbulkan masalah pada proses absorpsi sehingga diperlukan formula yang optimum untuk membentuk tablet Prednisolone yang memenuhi syarat sifat fisik tablet. Tujuan penelitian ini untuk membuat formula optimum dengan kombinasi eksipien laktosa, avicel pH-101, dan amprotab untuk memperoleh tablet prednisolone dengan sifat fisik dan disolusi yang baik.

Tablet prednisolone dibuat 7 formula dengan kombinasi laktosa (A) Avicel PH-101 (B), dan Amprotab (C), Formula I (100% A); Formula II (100% B); Formula III (100% C); Formula IV (50% A + 50% B); Formula V (50% A + 50% C); Formula VI (50% B + 50% C); Formula VII (33,33% A + 33,33% B + 33,33% C) sebanyak 2 batch. Metode pembuatan tablet prednisolone dengan cara cetak langsung. Pengujian tablet prednisolone meliputi sifat fisik tablet keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, serta uji disolusi, dan penetapan kadar.

**Kata kunci :** optimasi formula, tablet, Prednisolone, *Simplex Lattice Design*.

## **Abstract**

*Prednisolone is a steroid class drug that is used to treat certain types of allergies, inflammatory conditions, autoimmune disorders and cancer. Solubility of prednisolone is very difficult to dissolve in water causing problems in the absorption process so that the optimum formula is needed to form Prednisolone tablets that meet the requirements of the physical properties of tablets. The purpose of this study was to make the optimum formula with a combination of lactose excipients, avicel pH-101, and amprotab to obtain prednisolone tablets with good physical properties and dissolution. Prednisolone tablets made 7 formulas with a combination of lactose (A) Avicel PH-101 (B), and Amprotab (C), Formula I (100% A); Formula II (100% B); Formula III (100% C); Formula IV (50% A + 50% B); Formula V (50% A + 50% C); Formula VI (50% B + 50% C); Formula VII (33.33% A + 33.33% B + 33.33% C) in 2 batches. The method of making prednisolone tablets by direct printing. Testing of prednisolone tablets included the physical properties of tablets, weight uniformity, uniformity in size, hardness, friability, disintegration time, and dissolution test, and content determination.*

**Keywords:** optimization of formulas, tablets, Prednisolone, *Simplex Lattice Design*.

## PENDAHULUAN

Berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi mendorong farmasis membuat suatu formulasi yang tepat dengan membuat suatu strategi dan desain bentuk sediaan yang *acceptable* sesuai dengan efek yang diharapkan dan *reproducible* dari *batch* ke *batch* (Voight, 1994).

Teknologi farmasi mencakup semua aspek yang terkait dengan pabrikasi sediaan obat baik bahan aktif obat maupun *exipient* (bahan tambahan). Kualitas sediaan obat tidak hanya berfokus pada bahan aktif saja, tetapi berkaitan pula dengan pemilihan bahan tambahan yang tepat. Pengembangan *exipient* perlu dilakukan baik di tingkat penelitian maupun realisasi pabrikasi di industri yang bertujuan untuk memperbaiki sifat fisika kimia sediaan obat, sehingga diperoleh formula yang optimum dalam ketersediaan farmasetik, ketersediaan hayati dan efek yang dihasilkan (Kurniawan dan Sulaiman, 2009).

Suatu bahan aktif harus melalui tahapan preformulasi dan formulasi. Pada tahap formulasi diperlukan desain

dan strategi untuk menghasilkan produk yang berkualitas. Strategi dilakukan melalui optimasi yang terkonsep, baik menggunakan metode *factorial design* (FD), maupun *simplex lattice design* (SLD).

Tablet merupakan sediaan obat padat takaran tunggal yang dicetak dari sebuk kering, kristal atau granulat, umumnya dengan penambahan *exipient* pada mesin yang sesuai dengan menggunakan suatu tekanan tinggi. Banyak masalah yang muncul dalam formulasi dan pembuatannya, seperti kecepatan alir bahan, daya kompresibilitas, disolusi yang kurang baik, profil disolusi dan masalah inkompatibilitas antara komponen-komponen penyusun sediaan obat (Voight, 1994). Obat dalam bentuk sediaan padat berupa tablet salah satunya adalah Piroksikam.

Prednisolone adalah obat golongan kortikosteroid yang berfungsi untuk mengurangi peradangan dalam beberapa kondisi medis seperti artitis, asma, kelainan sistem kekebalan tubuh, kelainan darah, gangguan paru dan pernapasan, alergi parah, penyakit persendian dan otot serta penyakit kulit (Dipiro *et al.*, 2008). Prednisolone

mempunyai waktu paruh eliminasi yang panjang, sehingga diberikan dengan dosis sekali sehari untuk membantu kepatuhan penderita (Katzung, 1998). Prednisolone termasuk *Biopharmaceutic Classification System Class 2* yang memiliki karakteristik kelarutan dalam air rendah, permeabilitas dalam usus tinggi sehingga proses absorpsi cepat tetapi profil disolusinya buruk (Sari, 2004).

Prednisolone termasuk obat dosis rendah dengan dosis lazim 10-20 mg per hari sehingga pemilihan eksipien dan optimasi formula sangat mempengaruhi sifat fisik tablet. Eksipien yang dipilih meliputi laktosa, avicel PH-101, dan amprotab. Laktosa sebagai pengisi untuk memenuhi bobot tablet yang diinginkan, dimana laktosa ini mempunyai sifat alir dan kompaktibilitas yang baik sehingga dapat memperbaiki sifat alir massa serbuk yang dihasilkan. Avicel PH-101 (*microcrystalline cellulose*) berfungsi sebagai bahan pengikat dengan potensi daya ikat yang kuat, dan Amprotab (*Amilum manihot*) sebagai penghancur yang merupakan koloida hidrofilik yang mempunyai kapasitas absorpsi

yang besar sehingga dalam tablet bahan ini akan mengembang, menjadikan tablet pecah dan hancur.

Optimasi formula tablet prednisolone dilakukan dengan metode optimasi *Simplex Lattice Design 3* faktorial, dengan tujuan menentukan proporsi 3 jenis eksipien yaitu laktosa, avicel PH-101, dan amprotab yang optimum (Bolton, 1997). Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan penelitian tentang optimasi formula tablet prednisolone dengan eksipien laktosa, avicel PH-101 dan amprotab dengan metode *Simplex Lattice Design 3* faktorial, sehingga diperoleh proporsi masing-masing eksipien yang diharapkan menghasilkan formula dengan profil disolusi dan sifat fisik yang optimum.

## **METODOLOGI**

### **1. Waktu dan Lokasi Penelitian**

Penelitian ini dilakukan selama 4 bulan di Laboratorium STIKes Harapan Bangsa Purwokerto..

### **2. Alat dan Bahan Penelitian**

#### **A. Alat Penelitian**

Alat-alat yang digunakan yaitu seperangkat alat gelas, timbangan digital, mesin cetak tablet *single punch, cube mixer,*

alat uji kekerasan atau *hardness tester*, alat uji kerapuhan (*friability tester*), jangka sorong, ayakan *mesh 40*, *stopwatch*, *dissolution tester*, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UVmini-1240), dan *glass ware*.

### **B. Bahan Penelitian**

Bahan-bahan yang digunakan yaitu prednisolone, Laktosa, Avicel PH-101, Amprotab, Magnesium stearate, Metanol, HCl, NaCl, dan aquadest.

### **3. Rancangan Penelitian**

Penelitian ini termasuk jenis penelitian eksperimental laboratorium meliputi penentuan rancangan formula dengan metode *Simplex Lattice Design*, pembuatan tablet, pengujian hasil formulasi meliputi uji sifat fisik tablet yaitu keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, serta uji disolusi, keseragaman kadar, dan pemilihan formula optimum berdasarkan diagram *Superimposed counter plot*.

Tahapan penelitian ini dirancang sebagai berikut :

1. Penentuan rancangan formula tablet prednisolone dengan eksipien laktosa, avicel, dan amprotab berdasarkan metode *Simplex Lattice Design*
2. Pembuatan Tablet
3. Uji sifat fisik, uji disolusi dan keseragaman kadar tablet
4. Penentuan formula optimum tablet prednisolone berdasar diagram *Superimposed counter plot*.

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu :

#### **a) Variabel Bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah perbandingan konsentrasi laktosa, avicel pH-101 dan amprotab dalam formulasi tablet prednisolone.

#### **b) Variabel Tergantung**

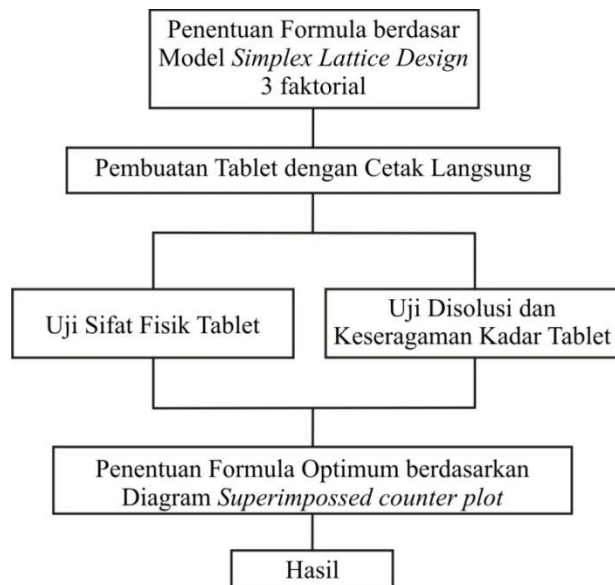
Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah sifat fisik tablet berupa keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, serta uji disolusi, dan keseragaman kadar.

c) **Variabel Terkendali**

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah metode pembuatan (cetak langsung),

ukuran partikel, tekanan kompresi, pencampuran serta bobot tablet.

Tahap penelitian yang dilakukan adalah sebagai berikut :



**Gambar 7. Skema Penelitian**

**4. Jalannya Penelitian**

**1. Penentuan Formula Tablet Prednisolone dengan Metode Simplex Lattice Design**

Penentuan formula dilakukan menggunakan variasi eksipien

yaitu Laktosa (komponen A), Avicel pH-101 (komponen B), dan Amprotab (komponen C) dalam proporsi tertentu.

Formula umum untuk tiap tablet (berat total = 150 mg) adalah sebagai berikut :

- F I = 100% Laktosa
- F II = 100% Avicel
- F III = 100% Amprotab
- F IV = campuran 50% Laktosa + 50% Avicel

- F V = campuran 50% Laktosa + 50% Amprotab  
 F VI = campuran 50% Avicel + 50% Amprotab  
 F VII = campuran 33,3% Laktosa + 33,3% Avicel + 33,3% Amprotab

**Tabel 2. Formula tablet Prednisolone secara *Simplex Lattice Design* dengan bobot tablet 150 mg.**

| Formula | Bahan (mg) |            |         |        |          | Bobot Tablet |
|---------|------------|------------|---------|--------|----------|--------------|
|         | Piroksikam | Mg Stearat | Laktosa | Avicel | Amprotab |              |
| F I     | 10         | 5          | 135     | 0      | 0        | 150 mg       |
| F II    | 10         | 5          | 0       | 135    | 0        | 150 mg       |
| F III   | 10         | 5          | 0       | 0      | 135      | 150 mg       |
| F IV    | 10         | 5          | 67,5    | 67,5   | 0        | 150 mg       |
| F V     | 10         | 5          | 67,5    | 0      | 67,5     | 150 mg       |
| F VI    | 10         | 5          | 0       | 67,5   | 67,5     | 150 mg       |
| F VII   | 10         | 5          | 45      | 45     | 45       | 150 mg       |

Keterangan : tiap formula dibuat tablet dalam 2 *batch* (1 *batch* = 200 tablet)

## 2. Pencampuran

Masing-masing komponen bahan diayak dengan ayakan *mesh 40*. Masing-masing bahan ditimbang sesuai dengan formula desain dan dicampur menggunakan *cube mixer*.

Prednisolone dicampur dengan eksipien Laktosa, Avicel pH-101 dan Amprotab sesuai dengan komposisi bahan pada formula desain hingga homogen dalam *cube mixer* selama 10 menit dengan kecepatan putar 30 rpm. Ditambahkan Mg Stearat dicampur selama 2 menit (30 rpm).

## 3. Pembuatan Tablet

Formula tablet prednisolone dimasukkan ke dalam ruang cetakan dan dikempa oleh kedua gerakan *punch* atas dan bawah. Massa tablet dicetak dengan kecepatan putaran mesin 20 rpm. Parameter yang dibuat konstan pada pencetakan tablet ini adalah berat total masing-masing tablet 150 mg dan kekerasan tablet dikendalikan berada pada kisaran 4-10 kg.

## 4. Uji Sifat Fisik Tablet Prednisolone

### a. Keseragaman Ukuran

Ambil 20 tablet dari masing-masing *batch*. Diameter tablet dan ketebalan tablet diukur dengan

menggunakan jangka sorong. Kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari  $1\frac{1}{3}$  (satu sepertiga) kali tebal tablet (Anonim, 1979).

b. Keseragaman Bobot

Sejumlah 20 tablet yang telah dibersihkan dari debu ditimbang satu per satu, dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika dihitung satu per satu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom A. Selain itu, tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B (Anief, 2007).

c. Kekerasan Tablet

Sebuah tablet diletakkan di tengah dan tegak lurus pada *hardness tester*, mula-mula pada posisi nol, kemudian dengan alat diputar pelan-pelan hingga tablet pecah. Dibaca skala yang dicapai pada tablet saat pecah atau hancur (Lachman *et al.*, 1994).

d. Kerapuhan Tablet

Sejumlah 20 tablet dibebaskan. Ditimbang dalam neraca analitik yang dinyatakan sebagai  $M_1$ . Kemudian dimasukkan ke dalam *friabilator*. Alat dijalankan selama 4 menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Setelah 4 menit atau 100 kali putaran, tablet dikeluarkan dari alat, dibebaskan lagi dan ditimbang yang kemudian dinyatakan sebagai  $M_2$ . Kerapuhan tablet merupakan selisih berat tablet sebelum yang diuji tidak boleh berkurang lebih 1% dari berat awal tablet awal uji.

$$\text{Kerapuhan tablet} = \frac{M_1 - M_2}{M_1} \times 100\%$$

Keterangan :

$M_1$  = berat tablet mula-mula

$M_2$  = berat tablet setelah

perlakuan

(Mohrle, 1989)

e. Waktu Hancur

Waktu hancur tablet adalah waktu yang diperlukan untuk hancurnya tablet dalam waktu yang sesuai, sehingga tidak ada bagian yang tertinggal diatas kasa (Banker and Anderson, 1986). Waktu hancur untuk tablet tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit. Peralatan uji waktu

hancur terdiri dari rak keranjang yang mempunyai enam lubang yang terletak vertikal diatas ayakan *mesh* nomor 10, selama percobaan tablet diletakkan pada tiap lubang keranjang. Kemudian keranjang tersebut bergerak naik turun pada larutan transparan dengan kecepatan 29-32 putaran permenit. Interval waktu hancur adalah 5-30 menit (Ansel, 1989). Disintegrasi terjadi sempurna jika sudah tidak ada partikel tablet (kecuali penyalut) yang masih tertinggal diatas ayakan (Agoes, 2008).

## 5. Uji Disolusi

### a. Pembuatan Medium Disolusi

Medium disolusi yang digunakan adalah 1,5% natrium lauril sulfat dalam cairan lambung tanpa pepsin sebanyak 900 ml yang dimasukkan ke dalam labu disolusi. Cara pembuatannya yaitu dengan menimbang 2,0 g NaCl, dilarutkan dalam 200 ml aquades, dan ditambahkan 7 ml HCl 37%. Larutan diencerkan dengan menambahkan aquades di dalam labu ukur hingga volume 1 liter. Larutan diatur pada pH  $1,2 \pm 0,05$  dan ditambahkan 5,0 g

natrium lauril sulfat dalam larutan tersebut (Anonim<sup>b</sup>, 1995).

### b. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan *dissolution tester* tipe basket. Kecepatan putar pengaduk basket diatur pada kecepatan 50 rpm dengan jarak pengaduk basket dari dasar adalah 2,5 cm. Suhu percobaan dipertahankan berada pada 37-38 °C (Anonim, 1994). Dilakukan 2 kali replikasi untuk uji disolusi tablet.

### c. Pengambilan Sampel

Sampel hasil disolusi tablet prednisolone diambil dari medium disolusi pada menit ke 5, 10, 20, 45, 60, dan 90, masing-masing sebanyak 5,0 mL. Sampel yang diambil kemudian diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama yaitu 5,0 ml sehingga volume medium disolusi tetap. Dilakukan 2 kali replikasi dalam uji ini (Kiran *et al.*, 2010).

Sampel yang telah diperoleh dari menit ke 5, 10, 20, 45, 60, dan 90 diukur absorbansinya pada spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum piroksikam dalam medium disolusi. Hasil absorbansi yang diperoleh dimasukkan



dalam persamaan regresi linier untuk memperoleh konsentrasinya.

d. Penentuan kadar Prednisolone dalam Medium Disolusi

1) Penetapan Panjang Gelombang Maksimum dalam Medium Disolusi

Ditimbang seksama

50 mg prednisolone dan dilarutkan dalam 100 ml medium disolusi.

Larutan tersebut kemudian diencerkan hingga diperoleh konsentrasi 10 µg/ml dengan cara 1 ml larutan diencerkan dalam 50 ml medium disolusi. Larutan dengan konsentrasi 10 µg/ml dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 180-380 nm.

2) Penentuan Kurva Baku Prednisolone dalam Medium Disolusi

Dibuat seri konsentrasi larutan baku dengan cara mengencerkan larutan baku piroksikam 50µg/100ml dalam medium disolusi. Sehingga diperoleh 6 konsentrasi larutan baku yaitu 4µg/ml, 5µg/ml, 6µg/ml, 7µg/ml, 8µg/ml, dan 10µg/ml yang dibuat dengan cara mengambil larutan dengan konsentrasi 10µg/ml sebanyak 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, dan 10 ml kemudian

diencerkan dalam 10 ml medium disolusi. Absorbansi larutan baku dibaca pada panjang gelombang maksimum. Dari hasil pembacaan panjang gelombang maksimum dibuat kurva hubungan absorbansi sebagai fungsi konsentrasi sehingga diperoleh persamaan regresi linier  $y=bx+a$ .

3) Kadar Prednisolone dalam Sampel Disolusi

Sampel uji disolusi dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum sehingga diperoleh absorbansi sampel. Setelah memperoleh nilai absorbansi dari masing-masing formula selanjutnya dihitung mengenai kadar prednisolone dari persamaan garis regresi linier hubungan antara absorbansi dengan kadar prednisolone dalam medium disolusi. Pengungkapan data disolusi pada penelitian ini dilihat melalui nilai konsentrasi pada  $t=45$  menit ( $C_{45}$ ) mengacu pada syarat yang ditetapkan dalam USP XXIII yang menyatakan bahwa kadar prednisolone pada tablet piroksikam pada  $t=45$  menit tidak kurang dari 75%..

## 6. Uji Keseragaman kadar Tablet Prednisolone

### a. Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Prednisolone

Prednisolone ditimbang seksama sebanyak 50 mg dan dilarutkan dalam 100 ml HCl-Metanol (1:1200). Larutan tersebut kemudian diencerkan hingga diperoleh konsentrasi 10 $\mu$ g/ml dengan cara 1 ml larutan diencerkan dalam 50 ml HCl-Metanol (1:1200). Larutan dengan konsentrasi 10 $\mu$ g/ml dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 180-380 nm. Secara teoritik prednisolone mempunyai panjang gelombang maksimum 333 nm (Anonim, 2007).

### b. Pembuatan Kurva Baku Prednisolone

Dibuat seri konsentrasi larutan baku dengan cara mengencerkan larutan baku prednisolone 50 $\mu$ g/100ml menggunakan HCl-Metanol (1:1200). Sehingga diperoleh 6 konsentrasi larutan baku yaitu 3 $\mu$ g/ml, 4 $\mu$ g/ml, 5 $\mu$ g/ml, 6 $\mu$ g/ml, 7 $\mu$ g/ml, dan 8 $\mu$ g/ yang dibuat dengan cara mengambil larutan dengan konsentrasi 10 $\mu$ g/ml sebanyak 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, dan 8 ml kemudian diencerkan dalam 10 ml HCl-Metanol (1:1200). Absorbansi

larutan baku dibaca pada panjang gelombang maksimum. Dari hasil pembacaan panjang gelombang maksimum dibuat kurva hubungan absorbansi sebagai fungsi konsentrasi sehingga diperoleh persamaan regresi linier  $y=bx+a$ .

### c. Keseragaman kadar dalam Tablet Prednisolone

Satu tablet piroksikam dilarutkan dalam 100 ml HCl-Metanol (1:1200) sehingga diperoleh konsentrasi teoritik 10 mg prednisolone /100 ml. Diambil 1 ml larutan prednisolone 10mg/100ml kemudian diencerkan menggunakan HCl-Metanol (1:1200) hingga 10 ml, sehingga diperoleh larutan prednisolone dengan konsentrasi teoritik 10 $\mu$ g/ml. Larutan tersebut dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum sehingga diperoleh absorbansi sampel. Kadar prednisolone dalam tablet dihitung dengan mengkonversi absorbansi sampel menggunakan persamaan regresi linier kurva baku  $y=bx+a$ , dengan memperhatikan faktor pengenceran. Rumus kadar prednisolone dalam tablet :

% kadar piroksikam =

$$\frac{(\text{Absorbansi}-a)}{b} \times \frac{fp}{10} \times 100\%$$

..... ( 6 )

Keterangan :

Absorbansi = nilai Y pada persamaan regresi linier

A = nilai a (intersep) pada persamaan regresi linier

B = nilai b (koefisien regresi/slop) pada persamaan regresi linier

fp = faktor pengenceran

Pengujian dilakukan terhadap 10 tablet dengan cara yang sama. Kemudian dihitung kadar rata-rata prednisolone tiap tablet. Menurut monografi kadar prednisolone tidak kurang dari 97% dan tidak lebih dari 103% (Anonim, 2007).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh dan proporsi penggunaan eksipien laktosa, avicel pH-101 dan amprotab untuk membuat suatu sediaan tablet Prednisolone yang optimum. Pada penelitian dilakukan pencampuran bahan-bahan yang akan dicetak menjadi tablet, kemudian dilakukan uji sifat fisik tablet berupa keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan,

kerapuhan, waktu hancur, serta uji disolusi, dan keseragaman kadar, kemudian dilakukan pemilihan formula optimum tablet prednisolone dengan eksipien laktosa, avicel pH-101 dan amprotab dengan metode *Simplex Lattice Design*.

### A. Pembuatan Tablet

#### Prednisolone

Pembuatan tablet prednisolone dilakukan dengan metode cetak langsung. Pembuatan tablet dimulai dengan penentuan formula dilakukan menggunakan variasi eksipien yaitu Laktosa (komponen A), Avicel pH-101 (komponen B), dan Amprotab (komponen C) dalam proporsi tertentu. Formula umum untuk tiap tablet (berat total = 150 mg) adalah seperti yang tercantum pada tabel 2.

| Formula | Bahan (mg)   |            |         |        |          | Bobot Tablet |
|---------|--------------|------------|---------|--------|----------|--------------|
|         | Prednisolone | Mg Stearat | Laktosa | Avicel | Amprotab |              |
| F I     | 10           | 5          | 135     | 0      | 0        | 150 mg       |
| F II    | 10           | 5          | 0       | 135    | 0        | 150 mg       |
| F III   | 10           | 5          | 0       | 0      | 135      | 150 mg       |
| F IV    | 10           | 5          | 67,5    | 67,5   | 0        | 150 mg       |
| F V     | 10           | 5          | 67,5    | 0      | 67,5     | 150 mg       |
| F VI    | 10           | 5          | 0       | 67,5   | 67,5     | 150 mg       |
| F VII   | 10           | 5          | 45      | 45     | 45       | 150 mg       |

Keterangan : tiap formula dibuat tablet dalam 2 *batch* (1 *batch* = 200 tablet)

Masing-masing komponen bahan diayak dengan ayakan *mesh* 40. Masing-masing bahan ditimbang sesuai dengan formula desain dan dicampur menggunakan *cube mixer* untuk memperoleh campuran yang homogen. Prednisolone selanjutnya dicampur dengan eksipien Laktosa, Avicel pH-101 dan Amprotab sesuai dengan komposisi bahan pada formula desain hingga homogen dalam *cube mixer* selama 10 menit dengan kecepatan putar 30 rpm, kemudian ditambahkan Mg Stearat dicampur selama 2 menit (30 rpm).

Formula tablet Prednisolone dimasukkan ke dalam ruang cetakan dan dikempa oleh kedua gerakan *punch* atas dan bawah. Massa tablet dicetak dengan kecepatan putaran mesin 20 rpm.

Parameter yang dibuat konstan pada pencetakan tablet ini adalah berat total masing-masing tablet 150 mg dan kekerasan tablet dikendalikan berada pada kisaran 4-10 kg..

## B. Hasil Uji Sifat Fisik Tablet Prednisolone

Uji sifat fisik tablet berupa keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, serta uji disolusi, dan keseragaman kadar.

### 1. Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot ditunjukkan dengan bobot tablet yang seragam dan sesuai dengan bobot yang dikehendaki. Pengujian terhadap keseragaman bobot perlu dilakukan karena keseragaman bobot menjadi indikator keseragaman kadar/kandungan zat aktif, dengan

asumsi bahwa campuran massa yang akan dikempa tercampur secara homogen. Maka ketika telah dikempa menjadi tablet jika bobotnya seragam dapat diasumsikan memiliki kadar yang seragam pula (Sulaiman, 2007).

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang 20 tablet piroksikam satu per satu, kemudian dihitung bobot rata-rata tiap tablet lalu dianalisis dengan membandingkan syarat-syarat dalam Farmakope Indonesia yaitu untuk tablet tidak bersalut yang mempunyai bobot rata-

rata 150 mg, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 10% dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 20% (Anonim, 1979).

Hasil uji keseragaman bobot untuk 7 formula diperoleh hasil yaitu bobot tablet prednisolone mendekati nilai 150 mg dengan nilai CV<5% sesuai dengan persyaratan uji keseragaman bobot. Hasil uji keseragaman bobot tablet piroksikam dapat dilihat pada Tabel 3.

**Tabel 3. Hasil uji keseragaman bobot tablet prednisolone dengan kombinasi laktosa, avicel PH-101, dan amprotab**

| Formula | Kombinasi Laktosa, Avicel PH-101, dan Amprotab | Keseragaman Bobot (mg) | Coefisien Variation (%) |
|---------|--|------------------------|-------------------------|
| I       | 100% Laktosa                                   | 150,250 ± 0,729        | 0,485                   |
| IV      | 50% Laktosa + 50% Avicel                       | 149,960 ± 0,581        | 0,387                   |
| V       | 50% Laktosa + 50% Amprotab                     | 150,490 ± 0,976        | 0,648                   |
| VII     | 33,3% Laktosa + 33,3% Avicel + 33,3% Amprotab  | 149,860 ± 0,758        | 0,506                   |

Hasil uji keseragaman bobot menunjukkan tidak lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 10% (135,225-165,275 mg) dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 20% (120,2-180,3 mg),

artinya semua formula tablet memenuhi syarat uji keseragaman bobot berdasarkan Farmakope Indonesia.

Keseragaman bobot dikatakan baik apabila mempunyai *Coefisien Variation* (CV) kurang dari 5% (Lachman, *et al.*, 1989). Semakin kecil nilai CV, maka variasi bobot akan semakin kecil dan

dapat menghasilkan tablet yang seragam. Hasil perhitungan CV ketujuh formula menunjukkan besarnya kurang dari 5%, sehingga dapat dikatakan bahwa semua formula memenuhi persyaratan. Keseragaman bobot dipengaruhi oleh sifat alir campuran pada proses pengisian ruang kompresi. Formula yang mempunyai sifat alir yang baik akan mempunyai kemampuan yang seragam dalam mengisi ruang kompresi sehingga variasi bobot tablet kecil (Agoes, 2008).

## 2. Keseragaman Ukuran

Keseragaman ukuran dilakukan dengan mengukur diameter dan ketebalan tablet

sebanyak 20 tablet dari masing-masing *batch*. Diameter tablet dan ketebalan tablet diukur dengan menggunakan jangka sorong. Berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi III bahwa tablet memenuhi persyaratan keseragaman ukuran yaitu kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari satu sepertiga kali tebal tablet (Anonim, 1979). Hasil uji keseragaman ukuran untuk 7 formula tablet prednisolone dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 4. Hasil uji keseragaman ukuran tablet prednisolone dengan kombinasi laktosa, avicel PH-101, dan amprotab**

| Formula | Kombinasi Laktosa, Avicel PH-101, dan Amprotab | Ukuran Diameter Tablet (cm) | Ukuran Tebal Tablet (cm) |
|---------|--|-----------------------------|--------------------------|
| I       | 100% Laktosa                                   | 0,700 ± 0,000               | 0,235 ± 0,000            |
| IV      | 50% Laktosa + 50% Avicel                       | 0,700 ± 0,000               | 0,238 ± 0,004            |
| V       | 50% Laktosa + 50% Amprotab                     | 0,700 ± 0,000               | 0,273 ± 0,039            |
| VII     | 33,3% Laktosa + 33,3% Avicel + 33,3% Amprotab  | 0,700 ± 0,000               | 0,301 ± 0,001            |

Analisis dari data yang diperoleh menunjukkan bahwa ketujuh formula memenuhi persyaratan uji sifat fisik keseragaman ukuran tebal dan diameter tablet prednisolone karena masih dalam

rentang yang diijinkan yaitu diameter tidak boleh lebih dari tiga kali tebal tablet maka diameter tidak boleh lebih dari 0,798 cm dan tidak boleh kurang dari satu sepertiga tebal tablet maka

diameter tidak boleh kurang dari 0,355 cm. Hal tersebut dikarenakan pada pembuatan masing-masing formula tinggi rendahnya *punch* dan tekanan dari mesin yang konsisten. Selain itu, sifat alir dari formula juga mempengaruhi keseragaman pengisian ruang *die*. Formula yang memiliki sifat alir baik akan memiliki ukuran tablet yang lebih seragam (Banker dan Anderson, 1994).

Ketebalan tablet dipengaruhi oleh jumlah bahan yang dapat diisikan ke dalam cetakan dan besarnya tekanan waktu dilakukan kompresi. Pada beban kempa yang konstan, ketebalan tablet bervariasi dengan berubahnya pengisian *die*, dengan distribusi ukuran partikel serta kepadatan campuran partikel yang dikempa, dan dengan berat tablet, sementara pada keadaan pengisian *die* yang konstan, ketebalan bervariasi dengan berubahnya beban kompresi (Banker dan Anderson, 1994).

### 3. Kekerasan

Uji kekerasan tablet didefinisikan sebagai uji kekuatan tablet

yang mencerminkan kekuatan tablet secara keseluruhan, yang diukur dengan memberikan tekanan terhadap diameter tablet dengan skala kekerasan dalam kilogram (kg) (Sulaiman, 2007). Umumnya semakin besar tekanan semakin keras tablet yang dihasilkan, walaupun sifat dari bahan dan campuran formula juga menentukan kekerasan tablet (Agoes, 2008).

Kekerasan tablet yang baik adalah 4 kg sampai 10 kg (Parrott, 1971). Kekerasan berbanding terbalik dengan kerapuhan tablet. Tablet yang memiliki kekerasan tinggi berarti ikatan antar partikel kuat, sehingga tidak mudah rusak oleh guncangan. Hal ini berarti bahwa tablet dengan kekerasan yang tinggi memiliki kerapuhan yang rendah (Voight, 1994). Kekerasan yang tinggi juga merupakan salah satu indikator waktu hancur yang lebih lama sehingga berhubungan pula dengan disolusi tablet yang lebih rendah (Agoes, 2008). Hasil uji kekerasan tablet piroksikam dapat dilihat pada Tabel 5.

**Tabel 5. Hasil uji kekerasan tablet prednisolone dengan kombinasi laktosa, avicel PH-101, dan amprotab**

| Formula | Kombinasi Laktosa, Avicel PH-101, dan Amprotab | Kekerasan (kg) |
|---------|--|----------------|
| I       | 100% Laktosa                                   | 4,670 ± 0,212  |
| IV      | 50% Laktosa + 50% Avicel                       | 9,045 ± 0,078  |
| V       | 50% Laktosa + 50% Amprotab                     | 7,490 ± 0,424  |
| VII     | 33,3% Laktosa + 33,3% Avicel + 33,3% Amprotab  | 9,415 ± 0,163  |

Analisis dari data yang diperoleh menunjukkan bahwa sebanyak 6 formula tablet (F I, F IV, F V, F VII) memenuhi persyaratan kekerasan tablet yaitu kekerasannya berada dalam rentang 4-10 kg.

#### 4. Kerapuhan

Kerapuhan tablet menunjukkan ketahanan tablet terhadap abrasi pada permukaan tablet. Batas kerapuhan tablet yang masih bisa diterima adalah kurang dari 1,0%. Kerapuhan diatas 1,0% menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (Banker dan Anderson, 1986).

Semakin keras tablet yang dibuat maka kerapuhan tablet juga

semakin rendah. Semakin besar harga persentase kerapuhan, maka semakin besar massa tablet yang hilang. Hal itu akan mempengaruhi kandungan zat aktif pada tiap tablet. Sifat kohesifitas eksipien yang kuat akan menghasilkan tablet yang keras, dengan kerapuhan yang kecil. Selain kohesifitas, pengisian ruang *die*, pada saat pengempaan berlangsung akan mempengaruhi kekompakan dan kekerasan tablet yang dihasilkan sehingga tablet yang dihasilkan lebih kompak dan akan mengurangi kerapuhannya (Agoes, 2008). Hasil uji kerapuhan tablet prednisolone dapat dilihat pada Tabel 6.



**Tabel 6. Hasil uji kerapuhan tablet prednisolone dengan kombinasi laktosa, avicel PH-101, dan amprotab**

| Formula | Kombinasi Laktosa, Avicel PH-101, dan Amprotab | Kerapuhan (%) |
|---------|--|---------------|
| I       | 100% Laktosa                                   | 0,110 ± 0,061 |
| IV      | 50% Laktosa + 50% Avicel                       | 0,076 ± 0,030 |
| V       | 50% Laktosa + 50% Amprotab                     | 0,231 ± 0,061 |
| VII     | 33,3% Laktosa + 33,3% Avicel + 33,3% Amprotab  | 0,059 ± 0,048 |

Analisis dari data yang diperoleh menunjukkan bahwa tablet pada ketujuh formula memenuhi persyaratan kerapuhan tablet yaitu kehilangan bobot tidak lebih dari 1%. Persamaan untuk kerapuhan dapat diperoleh menurut pendekatan *SLD* yaitu :

### 5. Waktu Hancur

Waktu hancur merupakan waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet menjadi partikel-partikel penyusunnya bila kontak dengan cairan. Waktu

hancur tablet akan mempengaruhi profil disolusi dan kadar obat yang diabsorpsi pada suatu tablet. Untuk siap diabsorpsi harus dalam keadaan terlarut, supaya obat mudah larut maka tablet harus berada dalam bentuk partikel atau granul. Waktu hancur untuk tablet tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit (Banker dan Anderson, 1994). Hasil uji waktu hancur tablet piroksikam dapat dilihat pada Tabel 7.

**Tabel 7. Hasil uji waktu hancur tablet prednisolone dengan kombinasi laktosa, avicel PH-101, dan amprotab**

| Formula | Kombinasi Laktosa, Avicel PH-101, dan Amprotab | Waktu Hancur (menit) |
|---------|--|----------------------|
| I       | 100% Laktosa                                   | 3,317 ± 0,065        |
| IV      | 50% Laktosa + 50% Avicel                       | 11,304 ± 0,252       |
| V       | 50% Laktosa + 50% Amprotab                     | 6,221 ± 0,199        |
| VII     | 33,3% Laktosa + 33,3% Avicel + 33,3% Amprotab  | 1,075 ± 0,083        |

Analisis dari data yang diperoleh menunjukkan bahwa sebanyak 6 formula tablet (F I, F IV, F V, F VII) memenuhi persyaratan waktu hancur tablet yaitu kurang dari 15 menit.

## 6. Disolusi

Disolusi adalah proses suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Laju disolusi adalah kecepatan perubahan bentuk padat menjadi bentuk terlarut dalam mediumnya setiap waktu tertentu yang dapat mempengaruhi kecepatan dan jumlah obat yang diabsorpsi (Martin *et al.*, 1993). Pada disolusi, kekerasan mempengaruhi pelepasan prednisolone dari tablet. Tablet yang semakin keras menyebabkan pori-pori tablet akan semakin kecil. Hal ini menyebabkan penetrasi pelarut akan lebih sulit untuk melakukan pembasahan sehingga proses pengembangan dan pelarutan

prednisolone dalam tablet akan lebih lambat (Banker dan Anderson, 1994).

Sampel disolusi yang telah diambil dalam waktu tertentu diukur absorbansinya pada panjang gelombang 334,5 nm. Kadar prednisolone dalam sampel disolusi dihitung dengan mengkonversi absorbansi sampel menggunakan persamaan regresi linier kurva baku  $y = 0,0859 x - 0,0934$ . Nilai  $x$  yang didapat adalah nilai kadar prednisolone yang terdapat dalam sampel disolusi. Kemudian dibuat dalam nilai persentase kadar piroksikam yang terdisolusi dengan rumus :

$$\% \text{ zat terdisolusi} = \frac{\text{nilai } X}{\text{kadar rata - rata}} \times 100\%$$

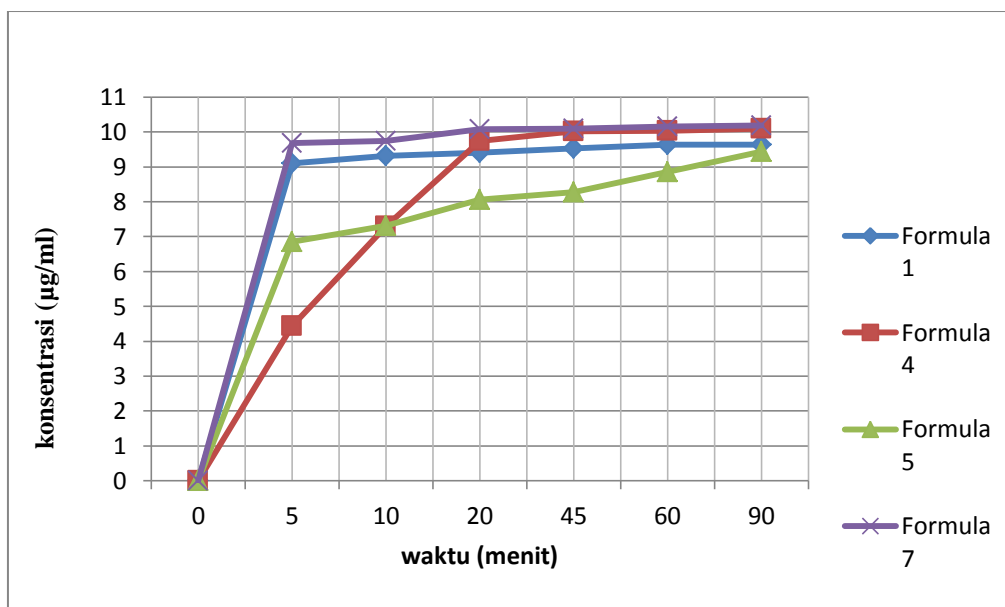
Berikut ini adalah persentase zat terlarut yang didapat dari hasil perhitungan:

**Tabel 8. Persentase Kadar Prednisolone terlarut/terdisolusi**

| Formula | Kadar Pada menit ke- (%) |       |        |        |        |        |
|---------|--------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|
|         | 5'                       | 10'   | 20'    | 45'    | 60'    | 90'    |
| I       | 91,08                    | 93,18 | 94,11  | 95,39  | 96,44  | 96,44  |
| IV      | 44,33                    | 72,97 | 97,42  | 100,21 | 100,44 | 100,91 |
| V       | 68,54                    | 73,20 | 80,65  | 82,75  | 88,57  | 94,39  |
| VII     | 96,90                    | 97,49 | 100,75 | 100,91 | 101,61 | 101,84 |

Tabel diatas menunjukkan Pada penelitian ini digunakan  $Ct_{45}$  kadar prednisolone dalam sampel artinya jumlah zat aktif telah larut pada menit ke-45 yang dinamakan dalam waktu 45 menit sebanyak 7,5 metode Wagner. Metode ini mg atau 75% mengacu pada syarat menunjukkan jumlah zat aktif yang yang ditetapkan dalam USP XXIII. terlarut pada waktu t (Siregar, 2008).

Grafik profil disolusi tablet prednisolone dapat dilihat pada gambar 14.



**Gambar 14. Grafik profil disolusi tablet prednisolone**

Nilai  $Ct_{45}$  hasil uji disolusi tablet piroksikam dapat dilihat pada Tabel 9.

**Tabel 9. Nilai  $Ct_{45}$  hasil uji disolusi tablet prednisolone dengan kombinasi laktosa, avicel PH-101, dan amprotab**

| Formula | Kombinasi Laktosa, Avicel PH-101, dan Amprotab | Kadar Prednisolone Terlarut (mg) | Persen kadar (%) |
|---------|--|----------------------------------|------------------|
| I       | 100% Laktosa                                   | $9,539 \pm 0,414$                | 95,39            |
| IV      | 50% Laktosa + 50% Avicel                       | $10,021 \pm 0,184$               | 100,21           |
| V       | 50% Laktosa + 50% Amprotab                     | $8,275 \pm 0,38$                 | 82,75            |
| VII     | 33,3% Laktosa + 33,3% Avicel + 33,3% Amprotab  | $10,091 \pm 0,024$               | 100,91           |

## 7. Keseragaman Kadar

Pengujian keseragaman kadar merupakan versi kuantitatif dari pengujian identifikasi tablet. Satu tablet dari masing-masing formula digerus, dan zat aktif dalam tablet dilarutkan menggunakan pelarut HCl-Metanol (1:1200). Meskipun spesifikasi untuk hasil penentuan berbeda dari satu produk terhadap produk lainnya, umumnya rentang kadar bahan aktif yang ditentukan berada diantara 97-103% (Anonim, 2007).

Keseragaman kadar dalam tablet dilakukan untuk memastikan keseragaman potensi dari tablet berdosis rendah seperti piroksikam dengan dosis 10 mg. sejumlah sepuluh tablet di uji satu persatu kadarnya dengan melarutkannya pada metanol-HCL dalam 100 ml. kemudian diencerkan 20 kali hingga mendapat konsentrasi 5 µg/ml, lalu dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimal yaitu 332,0 nm. Kemudian dihitung persentasi kadar piroksikam dalam tablet dengan rumus :

$$\% \text{ kadar prednisolone} = \frac{(\text{Absorbansi} - a)}{b} \times \frac{fp}{10} \times 100\%$$

Keterangan :

absorbansi = nilai Y pada persamaan regresi linier

a = nilai a (intersep) pada persamaan regresi linier

b = nilai b (koefisien regresi/slop) pada persamaan regresi linier

fp = faktor pengenceran (20x)

10 = kadar teoritik prednisolone (10 mg)

**Tabel 10. Hasil uji keseragaman kadar tablet prednisolone dengan kombinasi laktosa, avicel PH-101, dan amprotab**

| Formula | Kombinasi Laktosa, Avicel PH-101, dan Amprotab | Kadar Prednisolone (mg) | Persen kadar (%) |
|---------|--|-------------------------|------------------|
| I       | 100% Laktosa                                   | 9,963 ± 0,072           | 99,63            |
| IV      | 50% Laktosa + 50% Avicel                       | 9,917 ± 0,122           | 99,17            |
| V       | 50% Laktosa + 50% Amprotab                     | 10,050 ± 0,020          | 100,50           |
| VII     | 33,3% Laktosa + 33,3% Avicel + 33,3% Amprotab  | 10,079 ± 0,030          | 100,79           |

## KESIMPULAN

Laktosa merupakan faktor yang paling dominan dalam meningkatkan keseragaman kadar tablet. Interaksi kedua komponen avicel PH-101 dan amprotab merupakan faktor yang paling dominan dalam menurunkan kerapuhan tablet. Interaksi ketiga komponen laktosa, avicel PH-101, dan amprotab merupakan faktor yang paling dominan dalam menurunkan CV keseragaman bobot, meningkatkan keseragaman bobot, meningkatkan kekerasan, menurunkan waktu hancur, dan meningkatkan disolusi tablet.

## SARAN

Perlu dilakukan uji validasi dari area optimum dengan menggunakan satu titik pada area optimum formula tablet prednisolone dengan kombinasi eksipien Laktosa, Avicel PH-101, dan Amprotab.

## DAFTAR PUSTAKA

Agoes, G, 2008, *Pengembangan Sediaan Farmasi*, Penerbit ITB, Bandung, hal: 287-299.

Anief, M., 2007, *Farmasetika*, 94-96, Universitas Gadjah Mada Press, Yogyakarta.

Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, 7-8, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

Anonim<sup>a</sup>, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta hal: 108, 488, 683.

Anonim<sup>b</sup>, 1995, *The United States Pharmacopeia*, 23 rd Ed, 1375, The US Pharmacopeial Convention Inc, Twinbook Parkway, Rockville.

Ansel, H. C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi IV, 154, 257-259, 261-263, 271-273, 399-405, Universitas Indonesia Press, Jakarta.

Ansel, H.C., Allen, L.V., dan Popovich, N.G., 1999, *Capsul and Tablets dalam Pharmaceutical Dosage and Drug Delivery System*, Lippincott Williams and Wilkin, New York, pp: 208-218, 229-235.

Banker, G.S., dan Anderson, N.R., 1986, *Tablet*, in Lachman L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. (eds), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 643-705, terjemahan Siti Suyatmi, Edisi ke-3, Julid II, Universitas Indonesia Press, Jakarta.

Bolton, S., 1997, *Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Application*, Edisi III, Marcell Dekker Inc., New York, pp : 591-610, 1025-1038.

Carter, J.C., 2006, *The Role of Lubricants in Solid Oral Dosage Manufacturing*, *Pharm. Article*, Carter Pharmaceutical Inc., <http://www.carterpharmaceuticalconsulti>

[ng.com/articles/The-role-of-disintergrants.html](http://ng.com/articles/The-role-of-disintergrants.html)., Diakses tanggal 24 November 2017.

Gunsel, W.C., dan 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, Leaand Febiger, Philadelphia.

Harjunen, P., Lehto, V., Martimo, K., Suihko, E., Lankinen, T., Paronen, P., Jarvinen, K., 2002, Lactose Modification Enhance its Drug Performance in The Novel Multiple Dose Taifun® DPI, *Eur.J.Pharm.Sci.*, 16 (4-5), 313.

Helene, R. 2003, *Uniformity of Multi Unit Tablets Under Pilot Plant Conditions as a Function of Unit Size and Filler Composition*, Umi Tubugen, Eberharld Korls, 48-49.

Ikawati, Zullies. 2015. *Farmakologi Molekuler*.Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.

Jones, D., 2008, *Pharmaceutics– Dosage Form and Design*, 210, 212, 214-216, 218, Pharmaceutical Press, London.

Katzung, B.G., *Farmakologi Dasar dan Klinik* ed.VI, UI Press, Jakarta, hal : 567.

Kurniawan, D.W., dan Sulaiman, T.N.S., 2009, *Teknologi Sediaan Farmasi*, 92-97, Graha Ilmu, Yogyakarta.

Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi,

Iis Arsyah, Edisi III, 686, 699-700-701, 705, UI Press, Jakarta.

Parrott, E.L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3rd Ed, 73-82 Burgers Publishing Company, Minneapols.

Rowe, R. C, Sheskey, P., Owen, S., 2006, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 4<sup>th</sup> Ed., 430, 611-612, 767, Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association, America.

Sheth, B.B., Bandelin, F.J., and Shangraw , R.F., 1980, Compressed table, in *Pharmaceutical Dosage Form : Tablets*, Vol.I, by Lachman and Lieberman, 109-184, Marcell Dekker Inc., New York.

Siregar, Charles J.P., 2008, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet : Dasar– Dasar Praktis*, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran, EGC, Hal. 90, 98-110

Voight, R., 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Diterjemahkan oleh Soendani Noerono Soewandhi, Edisi ke-5, Cetakan kedua, 163-224, Universitas Gadjah Mada Press, Yogyakarta.