

Pengaruh bahan pengisi pada tablet ibuprofen dengan metode cetak langsung

Influence of filler-binders on ibuprofen tablets with direct compression method

Lannie Hadisoewignyo*, Gracesya Florensya Teny, Elok Tri Handayani, Beby Yunita
Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

Abstrak

Ibuprofen merupakan bahan aktif yang memiliki titik leleh yang rendah, tetapi memiliki sifat alir dan kompaktilitas yang buruk, hal ini menyebabkan ibuprofen tidak sesuai untuk dibuat tablet dengan metode cetak langsung. Penggunaan bahan pengisi yang tepat dapat memperbaiki sifat alir dan kompaktilitas massa tablet sehingga dapat dibuat dengan metode cetak langsung. Bahan pengisi tablet yang umum digunakan untuk metode cetak langsung adalah Avicel PH 102, Emcompress, SDL, dan *Starch* 1500. Formula tablet ibuprofen dengan menggunakan Avicel PH 102 sebagai pengisi akan menghasilkan tablet dengan kekerasan yang tinggi, kerapuhan yang kecil, waktu hancur yang cepat, dan persen pelepasan obat yang besar. Hal ini disebabkan karena sifat hidrofilik dan deformasi plastik yang dimiliki oleh Avicel PH 102.

Kata kunci: Ibuprofen, Avicel PH 102, cetak langsung

Abstract

Ibuprofen is a active ingredient that have low melting point, but it has poor flowability, and poor compactibility, this causes ibuprofen tablets are not suitable to be made by direct compression method. The use of appropriate filler-binders can improved the flow properties and compactibility powder that can be made by direct compression. Filler binders commonly use are Avicel PH 102, Emcompress, SDI, and *Starch* 1500. Formula tablet ibuprofen using Avicel PH 102 as filler-binder will produce tablet with good hardness, low friability, fast disintegrating, and high dissolution. This is because the hydrophilic properties and plastic deformation which is owned by Avicel PH 102.

Key words: Ibuprofen, Avicel PH 102, direct compression

Pendahuluan

Ibuprofen merupakan bahan aktif yang memiliki titik leleh rendah yaitu 75-78°C (Lund, 1994), sehingga dipilih metode cetak langsung untuk metode pembuatan tabletnya karena dapat mengeliminir pengaruh panas yang berasal dari proses pengeringan dengan menggunakan oven pada metode granulasi basah, maupun panas yang berkaitan dengan penggunaan tekanan tinggi pada saat pengempaan tablet, pada granulasi kering. Selain mempunyai titik leleh yang rendah, ibuprofen juga mempunyai sifat alir yang buruk, *bulk density* rendah, dan mengalami deformasi

elastis pada saat pengempaan. Sifat-sifat ibuprofen ini sebenarnya tidak memenuhi syarat untuk dicetak langsung karena tidak memiliki sifat alir dan kompaktilitas yang baik, namun hal ini dapat diatasi dengan menambahkan bahan-bahan tambahan yang memiliki sifat alir dan kompaktilitas yang baik sehingga dapat dihasilkan tablet ibuprofen yang memenuhi syarat, dengan metode pembuatan cetak langsung.

Salah satu bahan tambahan yang telah dimodifikasi adalah bahan pengisi atau lebih dikenal dengan sebutan *filler-binder*. Bahan tersebut memiliki beberapa persyaratan yaitu

memiliki kompaktilitas dan sifat alir yang baik, dapat bercampur dengan bahan lainnya, dan stabilitas yang baik. *Filler-binders* yang umum digunakan dalam pembuatan tablet dengan metode cetak langsung antara lain: Avicel PH 102 atau *Microcrystalline Cellulose*, *Spray Dried Lactose* (SDL), *Starch* 1500, dikalsium fosfat, trikalsium fosfat, kalsium sulfat dihidrat (Bolhuis and Chowhan, 1996).

Avicel PH 102 atau *microcrystalline cellulose* termasuk golongan selulosa. Avicel PH 102 banyak digunakan dalam metode cetak langsung karena berfungsi sangat baik sebagai pengikat kering (Medina and Kumar, 2006). Penggunaan Avicel PH 102 lebih baik dari Avicel PH 101 pada pembuatan dengan metode cetak langsung karena memiliki ukuran partikel yang lebih besar, sehingga sifat alir Avicel PH 102 lebih baik dibandingkan Avicel PH 101. Selain itu, Avicel PH 102 memiliki kompaktilitas yang sangat baik dan mengalami deformasi plastik saat dikompresi yang dapat menyebabkan terjadinya *interlocking*, yang merupakan kekuatan ikatan antar partikel (Banker and Anderson, 1994). *Spray Dried Lactose* (SDL) merupakan modifikasi dari golongan laktosa monohidrat. Partikel SDL tidak mudah rapuh, kompaktilitasnya tidak dipengaruhi kelembaban, dan memiliki sifat deformasi plastik (Bolhuis and Chowhan, 1996; Gohel, 2005). SDL memiliki sifat alir serbuk paling baik dibandingkan *filler-binder* lainnya, namun, aliran dan kompresibilitasnya dapat menurun jika dihaluskan. *Starch* 1500 sebagai pengisi memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik, mengalami deformasi plastik saat terkena tekanan kompresi; tetapi pada tekanan kompresi yang terlalu tinggi, sifat deformasi plastiknya akan berubah menjadi deformasi elastis sehingga menyebabkan *capping* (Bolhuis and Chowhan, 1996; Gohel, 2005). Emcompress (*dibasic calcium phosphate*) memiliki sifat alir dan kompaktilitas yang baik. Emcompress mempunyai sifat abrasif dan memerlukan pelicin untuk pentabletannya (Gohel, 2005; Rowe et al., 2006).

Metodologi

Bahan dan alat

Ibuprofen (Shasun Chemicals and Drugs Ltd., Pondicherry, India), Avicel PH 102 (Asahi

Kasei Chemicals Corporation, Tokyo, Japan), Emcompress (JRS Pharma, Chicago, USA), *Spray Dried Lactose* atau SDL (RMC Corporation), *Starch* 1500 (Colorcon), *Sodium Starch Glycolate* (Yung Zip Chemical Ind. Co., Ltd., Tachia, Taiwan), *crospovidone* (BASF South East Asia Pte Ltd. USA), dan magnesium stearat (Peter greven CV., Netherland), natrium hidroksida pa (Sigma Aldrich, Jerman), dan kalium dihidrogen fosfat pa (Sigma Aldrich, Jerman).

Mesin cetak tablet *single punch* (model TDT, Shanghai, China); alat uji kekerasan tablet (Erweka tipe TBH-220, Jerman); alat uji kerapuhan tablet (Erweka *Friability Tester* tipe TA-3, Jerman); alat uji waktu hancur tablet (Erweka *Disintegration Tester* tipe ZT3-1, Jerman); alat uji disolusi tablet (Erweka tipe DT-70, Jerman); spektrofotometer UV-VIS (Hitachi tipe U-1100, Jepang); *moisture analyzer* (Sartorius MA-30, Jerman); timbangan analitis (Sartorius Tipe AL-500, Jerman); *stopwatch* (Erwina Tipe NR 47727, Swiss); jangka sorong dan pengayak.

Jalan Penelitian Pembuatan Tablet Ibuprofen

Tablet ibuprofen dibuat dengan metode cetak langsung, dengan komposisi formula tercantum pada Tabel I. Ibuprofen dicampur dengan bahan pengisi (Avicel PH 102/Emcompress/SDL/*Starch* 1500) dan bahan pengikat (SSG/*crospovidone*/Ac-Di-Sol). Campuran dari masing-masing formula diayak dengan ayakan *mesh* no.16, kemudian ditambahkan magnesium stearat, dan dilakukan uji fisik serbuk. Campuran dari masing-masing formula dibuat menjadi tablet dengan bobot tiap tablet adalah 800 mg.

Karakterisasi granul

Sifat alir granul ditentukan dengan menentukan nilai sudut diam, *Carr's index*, dan *Hausner ratio*.

Carr's index dan *Hausner-ratio* ditentukan dengan cara mengisikan bahan yang akan diuji ke dalam gelas ukur volume 100 mL, setelah itu dengan menggunakan *motorized tapping device* dilakukan penghentakan sebanyak 500 kali, dan diamati volume akhir serbuk. *Carr's index* dan *Hausner ratio* ditentukan dengan persamaan (1) dan (2).

$$Carr's\ index = \frac{\rho_{tapped} - \rho_{bulk}}{\rho_{tapped}} \times 100\% \quad \dots\dots\dots(1)$$

$$Hausne\ ratio = \frac{\rho_{tapped}}{\rho_{bulk}} \quad \dots\dots\dots(2)$$

Serbuk yang ada di dalam gelas ukur ditimbang bobotnya, kemudian dihitung *bulk density* (ρ_{bulk}) dan *tapped density* (ρ_{tapped}), seperti pada persamaan (3) dan (4).

$$Bulk\ density = \frac{\text{berat serbuk (gram)}}{\text{volume awal serbuk (mL)}} \quad \dots\dots\dots(3)$$

$$Tapped\ density = \frac{\text{berat serbuk (gram)}}{\text{volume setelah pengetapan (mL)}} \quad \dots\dots\dots(4)$$

Tabel I. Formula Tablet Ibuprofen

Nama Bahan	F I (mg)	F II (mg)	F III (mg)	F IV (mg)	F V (mg)	F VI (mg)	F VII (mg)	F VIII (mg)
Ibuprofen	400	400	400	400	400	400	400	400
Avicel PH102	372	372	-	-	-	-	-	-
Emcompress	-	-	372	372	-	-	-	-
SDL	-	-	-	-	372	372	-	-
Starch 1500	-	-	-	-	-	-	372	372
SSG 3%	24	-	24	-	-	-	24	-
Crospovidone 3%	-	24	-	24	24	-	-	-
Ac-Di-Sol 3%	-	-	-	-	-	24	-	24
Mg Stearat 0,5%	4	4	4	4	4	4	4	4

Tabel II. Karakterisasi Massa Tablet Ibuprofen

Mutu fisik	FI	FII	FIII	FIV	F V	F VI	F VII	F VIII
Kelembaban (%)	3,23 ±0,99	3,44± 0,90	2,1± 0,31	2,18± 0,68	3,55± 0,48	3,57± 0,26	3,92 ± 0,64	3,83 ± 0,59
Sudut diam (derajat)	33,50 ±0,71	35,01± 0,88	29,46 ±0,81	29,76 ±0,66	30,98 ±0,85	30,16 ±0,72	28,40 ± 3,16	30,34 ±1,96
Indeks kompresibilitas (%)	19,67± 0,58	19,67 ± 0,58	12,00 ±0,00	11,3± 0,58	16,5± 0,73	15,7± 0,77	17,00± 0,02	19,00± 0,017
Hausner ratio	1,24± 0,01	1,24± 0,01	1,14± 0,00	1,13± 0,01	1,19± 0,03	1,16± 0,03	1,20± 0,02	1,24± 0,02

Karakterisasi tablet

Keseragaman bobot tablet ditentukan dengan cara menimbang 20 tablet, lalu dihitung bobot rata-rata tiap tablet, sesuai dengan ketentuan seperti pada persyaratan yang ada di Farmakope Indonesia edisi III (Anonim, 1979).

Kekerasan tablet ditentukan dengan cara tablet diletakkan pada alat *hardness tester* dengan skala awal 0, alat dijalankan sampai tablet pecah, skala pada alat dibaca pada saat tablet pecah dan nilai yang diperoleh menyatakan kekerasan tablet dalam Kp (Kilopound).

Kerapuhan tablet ditentukan dengan cara membebasdebuikan dua puluh tablet kemudian ditimbang (W_0), dimasukkan dalam *friabilation tester*, dan diputar selama empat menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet dibebaskan lagi dan ditimbang (W). Dihitung selisih beratnya dalam persen, seperti pada persamaan (5).

$$\text{Kerapuhan (\%)} = \frac{W_0 - W}{W_0} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (5)$$

Waktu hancur tablet ditentukan dengan cara memasukkan enam tablet ke dalam masing-masing tabung pada alat *disintegration tester*, selanjutnya alat dimasukkan ke dalam *beaker glass* berisi air; pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Tabung dinaikurungkan secara teratur, dan tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian yang tertinggal di atas kasa. Dicatat waktu hancurnya ketika tablet terakhir hancur (Anonim, 1979).

Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Tablet

Diambil 20 tablet ibuprofen secara acak kemudian dihitung rata-rata dari keseluruhan bobot tablet tersebut. Tablet digerus dan ditimbang seksama 800 mg yang setara dengan 400 mg ibuprofen, dilarutkan pada NaOH 0,1 N kemudian dimasukkan dalam labu takar 100,0 ml dan ditambah NaOH 0,1 N sampai garis tanda, dikocok homogen, kemudian disaring dengan kertas saring *whatman*. Filtrat hasil saringan pertama dibuang, selanjutnya, dari hasil saringan tersebut dipipet 1,25 ml dan ditambah dengan NaOH 0,1 N sampai 10,0 ml dalam labu takar. Diukur absorbansinya pada panjang gelombang serapan maksimum dan dihitung kadar ibuprofen dalam tablet.

Tabel III. Hasil Uji Keseragaman Bobot Tablet

Formula	Rata-Rata Bobot Tablet Ibuprofen (mg) \pm SD
I	801,31 \pm 2,81
II	781,04 \pm 8,32
III	803,57 \pm 5,58
IV	794,96 \pm 3,68
V	801,10 \pm 0,00
VI	803,80 \pm 0,01
VII	804,83 \pm 9,25
VIII	806,03 \pm 7,68

Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat disolusi model apparatus 2 USP yakni model "paddle". Tablet dimasukkan ke dalam labu yang berisi larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 sebagai medium. Jarak pengaduk dayung dari dasar labu adalah $2,5 \pm 0,2$ cm dan pengaduk dayung diputar dengan kecepatan 150 rpm. Suhu medium dijaga konstan $37 \pm 0,5$ °C dan volume medium disolusi adalah 900 mL. Sampel obat yang terlepas ke dalam medium diambil pada menit ke-30, sebanyak 5,0 ml dan lokasi pengambilan sampel pada media adalah daerah di tengah antara permukaan media dengan permukaan atas dayung dengan jarak tidak kurang dari 1 cm dari dinding samping labu. Sampel diperiksa serapannya dengan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang serapan maksimum. Dalam waktu 30 menit ibuprofen harus larut tidak kurang dari 70 % dari jumlah yang tertera dalam etiket (Anonim, 1995).

Hasil dan Pembahasan

Karakterisasi Massa Tablet

Hasil uji sudut diam, *Carr's index*, dan *Hausner ratio* (Tabel II) pada massa tablet, memenuhi persyaratan. Syarat granul dapat mengalir dengan baik jika *Carr's index* tidak lebih dari 20%, dan *Hausner-ratio* kurang dari 1,25 (Wells, 1988), sedangkan syarat sudut diam granul yang dikehendaki adalah 25-40° (Peck *et al.*, 1989). Hal ini menunjukkan bahwa massa tablet dari seluruh formula memiliki sifat alir yang baik, yang berarti massa tablet dapat mengalir dengan baik saat memasuki ruang cetak pada proses kompresi tablet sehingga akan diperoleh keseragaman dalam pengisian yang akan menjamin keseragaman sediaan.

Massa tablet dari semua formula memenuhi persyaratan kelembaban, yaitu

antara 3-5% (Voigt, 1995), jika kelembaban serbuk kurang dari 3% maka daya adhesi antar partikel akan berkurang dan menyebabkan tablet menjadi mudah rapuh. Apabila kelembaban serbuk lebih dari 5% maka akan mengalami kesulitan pada saat kompresi tablet, yaitu serbuk akan menempel pada *punch* dari mesin tablet sehingga tablet yang dihasilkan menjadi *capping/picking*. Formula yang menggunakan Avicel PH 102 dan *starch* 1500 sebagai pengisi cenderung menghasilkan massa tablet yang memiliki kelembaban yang relatif lebih besar, hal ini disebabkan karena kedua bahan tersebut memiliki sifat hidrofilik dibandingkan dengan SDL dan emcompress. Formula yang menggunakan emcompress sebagai pengisi memiliki sifat alir yang lebih baik, hal ini disebabkan karena emcompress memiliki densitas yang besar, dimana densitas yang besar menyebabkan partikel akan mudah mengalir karena adanya gaya gravitasi.

Uji mutu fisik serbuk dari seluruh formula memenuhi persyaratan mulai dari kelembaban, sudut diam, *Carr's index*, *Hausner Ratio* dan densitas yang berarti serbuk dari seluruh formula mempunyai sifat alir yang baik sehingga serbuk dapat mengalir dengan baik saat memasuki ruang cetak pada proses kompresi tablet.

Karakterisasi Tablet

Pada uji keseragaman bobot tablet, didapatkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan uji keseragaman bobot menurut Farmakope Indonesia edisi III (Anonim, 1979), hal ini dapat pula memberikan gambaran bahwa serbuk dapat mengalir dengan baik ke dalam

Tabel IV. Hasil Uji Mutu Fisik Tablet Ibuprofen

Formula	Rata-Rata Kekerasan Tablet Ibuprofen (Kgf) \pm SD	Rata-Rata Kerapuhan Tablet Ibuprofen (%) \pm SD	Rata-Rata Waktu Hancur Tablet Ibuprofen (detik) \pm SD
I	14,47 \pm 0,97	0,27 \pm 0,07	10,33 \pm 2,08
II	12,62 \pm 0,44	0,25 \pm 0,13	9,00 \pm 1,00
III	11,64 \pm 0,37	1,52 \pm 0,08	29,67 \pm 8,14
IV	10,32 \pm 1,07	0,86 \pm 0,13	25,00 \pm 3,61
V	9,98 \pm 1,02	1,56 \pm 0,32	19,67 \pm 1,53
VI	12,33 \pm 0,93	1,49 \pm 0,24	22,00 \pm 3,00
VII	5,45 \pm 0,41	2,51 \pm 1,04	300,00 \pm 60,00
VIII	5,81 \pm 0,34	3,09 \pm 1,33	280,00 \pm 34,64

Tabel V. Hasil Uji Penetapan Kadar Tablet Ibuprofen

Formula	Rata-Rata Penetapan Kadar (%) \pm SD
I	100,65 \pm 0,70
II	99,18 \pm 0,41
III	100,01 \pm 0,83
IV	100,62 \pm 0,45
V	98,45 \pm 0,34
VI	99,91 \pm 0,25
VII	94,58 \pm 4,29
VIII	95,83 \pm 3,32

Tabel VI. Hasil Uji Disolusi Tablet Ibuprofen pada t = 30 menit

Formula	Rata-Rata Persen obat terlarut pada t = 30 menit \pm SD
I	99,13 \pm 0,23
II	98,67 \pm 0,21
III	94,90 \pm 0,47
IV	93,76 \pm 0,13
V	93,08 \pm 0,57
VI	93,39 \pm 0,82
VII	96,53 \pm 5,10
VIII	91,70 \pm 0,85

ruang cetak sehingga dihasilkan tablet yang memiliki keseragaman bobot yang baik. Hasil uji keseragaman bobot tablet ibuprofen dapat dilihat pada tabel III.

Data kekerasan tablet pada tabel IV menunjukkan bahwa tablet yang menggunakan pengisi *starch* 1500 (formula VII dan VIII) cenderung memiliki kekerasan tablet yang kecil dibandingkan dengan pengisi yang lain, dengan

menggunakan macam penghancur yang sama. Tablet yang menggunakan Avicel PH 102 sebagai pengisi cenderung memiliki kekerasan yang tinggi karena pada saat terkena tekanan pada saat kompresi, massa tablet akan mengalami deformasi plastik yang menyebabkan terjadinya *interlocking* antar partikel sehingga tablet menjadi lebih kompak, dan kekerasannya meningkat.

Hasil uji kerapuhan untuk semua formula tercantum pada tabel IV. Persyaratan uji kerapuhan tablet yang baik adalah kurang dari 1% (Banker dan Anderson, 1986). Tablet yang menggunakan pengisi SDL, dan *starch* 1500, baik menggunakan penghancur *crospovidone*, SSG, maupun Ac-Di-Sol memiliki nilai kerapuhan lebih besar dari 1%. Sebagai pengisi, *Starch* 1500 mempunyai ikatan intrapartikular yang baik tetapi memerlukan tekanan kompresi yang tinggi untuk menghasilkan tablet yang keras.

Hasil uji waktu hancur tablet (Tabel IV), menunjukkan bahwa tablet yang menggunakan pengisi Avicel PH 102, baik dengan penghancur SSG maupun *crospovidone* memiliki waktu hancur yang paling cepat, atau dengan kata lain, merupakan tablet yang lebih cepat hancur dibandingkan dengan formula lainnya. SSG memiliki mekanisme kerja sebagai penghancur dengan cara mengembang tetapi seminimal mungkin dalam pembentukan gel. Sedangkan *crospovidone* memiliki mekanisme kerja dengan cara menarik air, mengembang, dan ada kecenderungan terjadinya rekoveri dari deformasi yang terjadi pada saat kompresi tablet. Avicel PH 102 memiliki sifat hidrofilik, sehingga ketika kontak dengan air akan memfasilitasi masuknya air ke dalam tablet dan dengan adanya air yang masuk ke dalam tablet akan menyebabkan bahan penghancur mengembang dan segera menyebabkan hancurnya tablet. *Starch* 1500 dapat menyerap air, mengembang, dan membentuk gel. Pembentukan gel oleh *Starch* 1500 ini dapat menyebabkan waktu hancur tablet menjadi lebih lama.

Daftar Pustaka

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, ed. III, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, ed. IV, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Banker, G.S., and Anderson, N.R., 1986, Tablets, in: Lachman, L. Lieberman, H.A., and Kanig, J.L. (eds): *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, 3rdEd., Marcel Dekker Inc., New York.
- Bolhuis, G.K. and Z.T. Chowman, 1996, Materials Direct Compaction, in: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, G. Alderborn and C. Nyström (eds.), Marker Dekker, Inc., New York.
- Gohel, M.C., 2005, A Review of Co-Processed Directly Compressible Excipient, *J Pharm Pharmaceut Sci*, 8 (1), 76-93.

Pada uji penetapan kadar tablet ibuprofen didapatkan hasil seperti tercantum pada tabel V, semua formula memenuhi persyaratan, yaitu tablet ibuprofen mengandung tidak kurang dari 90 % dan tidak lebih dari 110 % dari yang tertera pada etiket (Anonim, 1995).

Pada uji disolusi tablet ibuprofen, persen obat terlarut pada waktu 30 menit, tertera pada tabel VI, menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan persen obat yang terlarut pada waktu 30 menit yaitu tidak kurang dari 70% dari yang tertera pada etiket (Anonim, 1995).

Pada formula I dan II, yang menggunakan Avicel PH 102 sebagai pengisi, cenderung memiliki persen pelepasan yang lebih tinggi, hal ini disebabkan karena sifat hidrofilik dari Avicel PH 102, yang dapat memfasilitasi masuknya air ke dalam tablet dan membantu larutnya obat.

Kesimpulan

Tablet ibuprofen dapat dibuat dengan metode cetak langsung dengan memperhatikan bahan-bahan tambahan yang digunakan, salah satunya adalah bahan pengisi (*filler-binder*). Perbedaan macam pengisi yang digunakan akan mempengaruhi mutu fisik tablet yang dihasilkan. Avicel PH 102 merupakan bahan pengisi yang sesuai untuk pembuatan tablet cetak langsung ibuprofen, karena akan menghasilkan tablet dengan kekerasan yang tinggi, kerapuhan yang kecil, waktu hancur yang cepat, dan persen pelepasan yang lebih besar, bila dibandingkan dengan pengisi lain, seperti Emcompress, SDL, dan Strach 1500.

- Lund, W. 1994, The Pharmaceutical Codex, 12th, Pharmaceutical Press, London.
- Medina, M.D.L.L.R and V. Kumar, 2006, Evaluation of cellulose II powders as a potential multifunctional excipient in tablet formulations, *Int. J.Pharm.* 322, 31-35.
- Peck, G.E., Bailey, G.J., McCurdy, V.E., and Banker, G.S., 1989, Tablet Formulation and Design, 2nd Edition, in:Lieberman, H.A., Lachman, L.,and Schwartz, J.B. (eds.): Pharmaceutical Dosage Form: Tablet, Vol. I, Marcel Dekker Inc., New York.
- Rowe, R.C., P.J. Sheskey, and S.C. Owen, 2006, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th ed., The Pharmaceutical Press, London.
- Voigt, R., 1995, Buku Pelajaran Teknologi Farmasi (Soewandhi, S.M., penerjemah), 5th ed., Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Wells, J.I., 1988, *Pharmaceutical Preformulation The Physicochemical Properties of Drug Substances*, Ellis Horwood Limited, Great Britain.

*Korespondensi: Lannie Hadisoewignyo

Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

Jl. Dinoyo 42-44 Surabaya-60265, Telp. 031-70007576 /087852942829

E-mail: lanhadi@yahoo.com