

Formulasi Tablet Matriks Mukoadhesif Diltiazem Hidroklorida Menggunakan Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Carbopol 940

SITI SOFIAH, FAIZATUN*, YULIA RIYANA

Fakultas Farmasi Universitas Pancasila
Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta Selatan 12640

Diterima 8 Juli 2007, Disetujui 20 Agustus 2007

Abstract: Diltiazem hydrochloride has a half life of 3-4 hours and a bioavailability of 40%. The influence of a mixture of carbopol 940 and hydroxypropyl methyl cellulose as a mucoadhesive matrix on tablets made by the wet granulation method, had been determined by the dissolution and "wash off" method. The result showed that increasing the concentration of carbopol 940 decreased the dissolution rate. The concentration of carbopol 940 and hydroxypropyl methyl cellulose in formula I (0%; 40%), II (5%; 35%), III (10%; 30%), IV (15%; 25%), and V (20%; 20%) released respectively 75,99%; 74,08%; 73,07%; 72,04%; and 71,29% diltiazem hydrochloride. The higher the concentration of carbopol 940 in acid solution, the shorter is the mucoadhesive action: 2 hours in formula I and II, and 1 hour in formula III, IV, and V. All of the formulas (pH 7,2) did not show a difference in mucoadhesive duration; after 8 hours, still attached to the mucosa of the small intestines.

Key words: mucoadhesive, carbopol 940, hydroxypropyl methyl cellulose, diltiazem hydrochloride, matrix tablet.

PENDAHULUAN

Mukoadhesif adalah sistem penghantaran obat yang memanfaatkan sifat-sifat musin dalam mukosa saluran cerna. Sistem penghantaran ini digunakan untuk memformulasikan sediaan lepas terkendali dengan tujuan memperpanjang waktu tinggal obat tersebut di saluran cerna dan mengatur kecepatan serta jumlah obat yang dilepas^(1, 2).

Ada beberapa definisi mukoadhesif yaitu: (1) keadaan dimana dua material yang salah satunya bersifat biologi bersatu untuk periode waktu yang cukup lama karena adanya gaya antarmuka; (2) kemampuan suatu bahan baik sistemik maupun biologi untuk periode waktu yang lain; (3) terikatnya suatu sistem pembawa obat pada lokasi biologi spesifik; permukaan biologi dapat berupa jaringan epitel atau mukus yang melapisi permukaan jaringan; (4) antaraksi antara permukaan musin dengan polimer sintesis atau alami^(2, 6).

Secara umum mukoadhesif merupakan bentuk sediaan bioadhesif yang membentuk ikatan dengan membran mukosa sehingga bertahan pada

membran tersebut dalam satu periode waktu yang diperlama. Dalam formulasi digunakan satu atau lebih hidrokoloid pembentuk gel dalam kadar tinggi (20-75% b/b) seperti hidroksi propil metil selulosa yang mempunyai kekuatan mukoadhesif sebesar 125, dan carbopol sebesar 185. Kombinasi keduanya diharapkan akan memberikan kekuatan mukoadhesif sangat baik^(2, 6).

Diltiazem hidroklorida digunakan sebagai salah satu model untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan mukoadhesif karena mempunyai waktu paruh yang pendek yaitu 3-4 jam, sehingga diperlukan frekuensi pemberian cukup sering. Pemberian dalam bentuk mukoadhesif dapat mengurangi frekuensi pemberian karena zat aktif akan dilepaskan dari matriks hidrokoloid secara perlahan dalam jangka waktu yang lama. Sediaan mukoadhesif diformulasikan dalam bentuk tablet matriks dengan metode granulasi basah. Etil selulosa digunakan sebagai pengikat karena bersifat hidrofob yang dapat memperlama pelepasan obatnya^(2, 6).

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Diltiazem hidroklorida (Syn-Tech Chem & Pharm. Co. Ltd.), diltiazem hidroklorida

* Penulis korespondensi, Hp. 081574294880,
e-mail : fazarum@yahoo.com

BPFI (Badan POM), etil selulosa N 100 (Hercules incorporated), hidroksipropil metil selulosa (Shin Etsu Chemical Co. Ltd), carbopol 940 (Noveon Asia Pasific Ltd.), etanol 95% (pro analisis), laktosa (kualitas farmasi), magnesium stearat (kualitas farmasi), talk (kualitas farmasi), asam klorida 0,1 N (pro analisis), natrium klorida (pro analisis), kalium hidrogen fosfat (pro analisis), natrium hidroksida (pro analisis), air suling, timbangan analitik (Sartorius), ayakan mesh 12, 16, dan 20, spektrofotometer FTIR (Shimadzu), titrator Karl Fisher (Mitsubishi CA-06), alat uji sifat alir (Pharmeq), alat uji kerapatan granul (*Bulk Density Tester* USP 315-2E), alat uji waktu hancur, spektrofotometer UV-vis (Shimadzu UV-160), media cetak tablet *rotary* (Rimek), alat uji kekerasan tablet, alat uji kerenyahan tablet (Omron H3BA), alat uji disolusi (Erweka DT-60), oven (Mmert), dan alat-alat gelas.

METODE. Penyediaan dan pemeriksaan bahan baku. (1) Pemeriksaan bahan baku. Pemeriksaan diltiazem hidroklorida dilakukan menurut FI IV; HPMC dan carbopol 940 menurut USP XXVI 2003. Pemeriksaan laktosa, talk, dan magnesium stearat dilakukan menurut FI IV, 1995.

(2) Penetapan panjang gelombang maksimum diltiazem hidroklorida^(3,4). Lebih kurang 30 mg diltiazem hidroklorida ditimbang saksama, dilarutkan di dalam 100,0 ml air suling. Sejumlah 2,0 ml larutan diencerkan sampai volume 50,0 ml dan ukur serapannya pada panjang gelombang 290-210 nm.

(3) Penetapan waktu stabil diltiazem hidroklorida^(3,4). Lebih kurang 30 mg diltiazem hidroklorida yang ditimbang saksama dilarutkan di dalam 100,0 ml air suling. Sejumlah 2,0 ml larutan diencerkan dalam air suling sampai volume 50,0 mL, lalu diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum selama 60 menit.

(4) Pembuatan kurva kalibrasi diltiazem hidroklorida^(3,4). Dibuat satu seri konsentrasi larutan diltiazem hidroklorida dengan cara: ditimbang saksama 25 mg bahan baku diltiazem hidroklorida, dilarutkan di dalam 250,0 ml air suling. Dipipet masing-masing 2, 3, 4, 5, dan 6,0 ml larutan,

dincerkan dengan air suling sampai 50,0 ml, maka akan diperoleh larutan dengan konsentrasi 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, dan 12 ppm. Serapan dari masing-masing larutan diukur pada panjang gelombang maksimum.

(5) Pengukuran serapan bahan tambahan^(3,4). Ditimbang semua bahan tambahan tablet setara dengan satu tablet, dilarutkan di dalam 100,0 ml air suling, kocok dan disaring. Sebanyak 2,0 ml larutan diencerkan dengan air suling sampai 50,0 ml dan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum.

(6) Pembuatan medium uji *wash off*⁽⁶⁾. Cairan lambung buatan tanpa enzim LP, dibuat dengan melarutkan 2,0 g natrium klorida P di dalam air suling, ditambahkan 7,0 ml asam klorida P, diencerkan dengan air suling hingga 1 liter. pH larutan diukur menggunakan pH meter dan harus berkisar $1,2 \pm 0,1$. Cairan usus buatan tanpa enzim LP, dibuat dengan melarutkan 6,8 g kalium dihidrogen fosfat di dalam air suling, ditambahkan 173,5 ml natrium hidroksida LP, diencerkan hingga 1 liter. pH larutan diukur menggunakan pH meter dan harus berkisar antara $7,2 \pm 0,1$.

Pembuatan matriks diltiazem hidroklorida dalam campuran HPMC dan carbopol 940. Matriks diltiazem hidroklorida dalam campuran HPMC dan carbopol 940 dibuat pada konsentrasi yang bervariasi yaitu: HPMC dengan konsentrasi 40%, 35%, 30%, 25%, dan 20%; carbopol 940 dengan konsentrasi 0%, 5%, 10%, 15%, dan 20%. Dosis diltiazem hidroklorida untuk tablet dengan pelepasan terkendali dihitung dengan persamaan berikut:

$$DS = DL \times k \times t$$

Keterangan:

DS: dosis zat aktif untuk tablet lepas terkendali

DL: dosis lazim

K: Tetapan laju eliminasi ($0,693/t_{1/2}$)

t: Waktu pelepasan yang diinginkan

DS = 60 mg x $0,693/4$ jam x 8 h

Tabel 1. Formula tablet matriks mukoadhesif diltiazem hidroklorida.

Komposisi	Formula				
	I	II	III	IV	V
Diltiazem hidroklorida (mg)	90	90	90	90	90
Etil selulosa N 100 (%)	2	2	2	2	2
Carbopol 940 (%)	-	5	10	15	20
HPMC (%)	40	35	30	25	20
Mg stearat (%)	1	1	1	1	1
Talk (%)	2	2	2	2	2
Laktosa monohidrat	qs	qs	qs	qs	qs
Bobot tablet (mg)	350	350	350	350	350

Formula tablet matriks mukoadhesif diltiazem hidroklorida yang akan dibuat disajikan pada Tabel 1. Tablet matriks diltiazem hidroklorida dibuat dengan metode granulasi basah, dengan langkah pengerjaan sebagai berikut: semua bahan yang diperlukan ditimbang. Etil selulosa dilarutkan dalam alkohol 95%, diltiazem hidroklorida, HPMC, carbopol 940, dan laktosa monohidrat dicampur homogen, lalu ditambahkan larutan etil selulosa sedikit-sedikit sampai terbentuk massa lembab dan kompak. Massa lembab diayak dengan pengayak mesh 12 dan dikeringkan di oven pada suhu 40°C sampai diperoleh kadar lembab tertentu. Massa kering diayak melalui pengayak mesh 20. Granul yang diperoleh dievaluasi meliputi kadar lembab, uji homogenitas, sifat alir dan kompresibilitas. Magnesium stearat dan talk ditimbang sesuai dengan bobot granul yang diperoleh, dicampur dan dicetak menjadi tablet menggunakan mesin tablet *rotary* dengan 8 lubang. Tablet yang dihasilkan dievaluasi meliputi: uji kekerasan, keseragaman ukuran, kerenyahan, penetapan kadar, keragaman bobot, disolusi, dan uji *wash off*.

Evaluasi granul matriks. (1) Penetapan kadar lembab⁽¹⁰⁾. Ditimbang saksama 5 g granul, dikeringkan di oven pada suhu 40°C sampai diperoleh bobot konstan. Hitung kadar lembab menggunakan persamaan :

$$\frac{(W_0 - W_1) \times 100\%}{W_0}$$

W₀ adalah bobot granul awal (g), W₁ adalah bobot granul setelah pemanasan (g). Syarat kadar lembab granul yang baik adalah antara 2-4%⁽¹⁰⁾.

(2) Uji homogenitas. Granul ditempatkan dalam cawan Petri, diratakan dan dibagi empat bagian yang sama. Dari masing-masing bagian ditimbang setara dengan 30 mg diltiazem hidroklorida, dimasukkan ke dalam labu tentukur ditambahkan air suling sampai 100 ml, kemudian disaring. Sebanyak 2,0 ml filtrat dimasukkan ke dalam labu tentukur dan diencerkan dengan air suling sampai 50 ml. Serapan larutan diukur pada panjang gelombang maksimum. Kadar diltiazem hidroklorida dihitung menggunakan persamaan:

$$\frac{A_s \times B_p \times B_r}{A_p \times B_s \times e} \times 100\%$$

Keterangan:

As: Serapan larutan uji

Ap: Serapan larutan baku

Bp: Bobot bahan baku yang ditimbang (mg)

Br: Bobot rata-rata tablet (mg)

Bs: Bobot serbuk tablet yang ditimbang (mg)

e: Jumlah diltiazem hidroklorida dalam tablet (mg)

(3) Uji sifat alir⁽¹⁰⁾. Sebanyak 25,0 g granul dimasukkan ke dalam corong uji sifat alir. Penutup corong dibuka sehingga granul mengalir keluar dan ditampung di atas bidang datar pada kertas grafik milimeter. Waktu alir dicatat dan sudut baring dihitung dengan mengukur tinggi dan diameter granul yang keluar dari corong. Sudut diam antara 20-40° dan waktu alir sebesar > 10 g /detik menunjukkan potensial aliran yang baik.

(4) Uji kompresibilitas⁽¹⁰⁾. Sebanyak 100 g granul ditimbang, dimasukkan ke dalam gelas ukur dari *joulting volumeter* dan dicatat volumenya (V₀). Alat dihidupkan dan granul dimampatkan sebanyak 500 ketukan dan dicatat volumenya (V₅₀₀). Kompresibilitas dihitung menggunakan persamaan:

$$I = [1 - (V_{500}/V_0)] \times 100\%$$

I adalah indeks kompresibilitas; V₀ adalah volume granul sebelum dimampatkan (ml); V₅₀₀ adalah volume granul setelah dimampatkan 500 ketukan (ml). Syarat indeks kompresibilitas tablet yang baik adalah tidak lebih dari 20%.

Evaluasi tablet. (1) Uji kekerasan⁽¹⁰⁾. Kekerasan tablet diuji dengan alat *hardness tester*. Tablet diletakkan di antara celah pada alat tersebut, lalu alat diputar sampai tablet pecah. Skala pada alat dibaca dan menunjukkan kekerasan tablet yang diuji. Persyaratan untuk tablet lepas terkendali adalah 10-20 kg/cm².

(2) Uji keseragaman ukuran⁽¹⁰⁾. Keseragaman ukuran tablet ditentukan dengan mengukur diameter dan tebal tablet menggunakan jangka sorong. Syarat tablet yang baik adalah yang memiliki diameter tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 4/3 kali tebal tablet.

(3) Uji kerenyahan⁽¹⁰⁾. Sebanyak 20 tablet yang sudah dibersihkan dari debu ditimbang seksama (W₀) dimasukkan ke dalam alat uji kerenyahan tablet. Alat diputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Tablet dikeluarkan dan dibersihkan dari debu lalu ditimbang (W₁). Kerenyahan tablet dihitung dengan rumus:

$$\%F = [1 - (W_0/W_1)] \times 100\%$$

Syarat kerenyahan tablet yang baik adalah harus lebih kecil dari 1%.

(4) Uji penetapan kadar⁽³⁾. Larutan uji: sejumlah 20 tablet diltiazem hidroklorida ditimbang dan digerus homogen. Ditimbang sejumlah serbuk yang setara dengan 30,0 mg diltiazem hidroklorida dilarutkan di dalam air suling sampai volume 100,0 ml. Larutan kemudian disaring, sebanyak 2,0 ml filtrat diencerkan dengan air suling sampai volume 50,0 ml. Larutan baku: sejumlah lebih kurang 30,0 mg baku pembanding diltiazem hidroklorida yang ditimbang saksama dilarutkan di dalam air suling sampai volume 100,0 ml. Sejumlah 2,0 ml larutan diencerkan dengan air suling hingga volume 50,0 ml. Larutan uji dan larutan baku diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dan air digunakan sebagai blangko. Kadar dihitung menggunakan persamaan:

$$\frac{As \times Bp \times Br}{Ap \times Bs} \times 100\%$$

Keterangan:

As: Serapan larutan uji

Ap: Serapan larutan baku

Bp: Bobot bahan baku yang ditimbang (mg)

Br: Bobot rata-rata tablet (mg)

Bs: Bobot serbuk tablet yang ditimbang (mg)

e: Jumlah diltiazem hidroklorida dalam tablet (mg)

(5) Uji keragaman bobot⁽³⁾. Pilih tidak kurang dari 30 satuan, timbang 10 tablet satu persatu dan hitung bobot rata-rata. Dari hasil penetapan kadar, hitung jumlah zat aktif dari masing-masing 10 tablet dengan anggapan zat aktif terdistribusi homogen. Persyaratan keseragaman sediaan dipenuhi jika jumlah zat aktif dalam masing-masing 10 tablet yang ditetapkan dengan cara keragaman bobot terletak antara 85% -115% dari yang tertera pada etiket, dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6%. Jika satu satuan terletak di luar rentang 85–115% yang tertera pada etiket dan tidak ada satupun yang terletak antara 75–125% dari yang tertera pada etiket atau simpangan baku lebih dari 6% atau jika kedua kondisi tidak dipenuhi lakukan uji 20 satuan tambahan.

(6) Uji disolusi⁽⁴⁾. Uji disolusi tablet diltiazem hidroklorida dilakukan berdasarkan USP XXVI untuk diltiazem hidroklorida *extended release capsule* menggunakan alat-alat dengan kecepatan 100 putaran per menit. Uji disolusi dilakukan menggunakan medium air sebanyak 900,0 ml selama 12 jam. Zat aktif yang terlepas tidak kurang dari 70%. Serapan diukur pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan dan jumlah yang lepas dihitung menggunakan persamaan regresi linier dari kurva kalibrasi.

Tabel 2. Hasil uji karakteristik fisik tablet matriks mukoadhesif diltiazem hidroklorida.

Formula	Karakteristik fisik tablet			
	Kekerasan (kg/cm ²)	Friabilitas (%)	Kadar (%)	Keragaman bobot (%)
I	5 ± 0,56	0,21 ± 0,03	94,92 ± 1,259	94,91 ± 0,31
II	10,67 ± 0,59	0,17 ± 0,01	80,09 ± 0,482	80,09 ± 0,22
III	10,62 ± 0,51	0,19 ± 0,02	74,36 ± 0,885	74,36 ± 0,20
IV	11,95 ± 0,76	0,21 ± 0,01	70,38 ± 0,091	69,15 ± 0,22
V	13,47 ± 0,71	0,16 ± 0,01	67,59 ± 0,865	67,54 ± 0,36

Tabel 3. Hasil disolusi tablet lepas terkendali diltiazem hidroklorida.

Jam ke-	Formula (% jumlah zat aktif terlarut)				
	I	II	III	IV	V
1	24,59	22,26	20,85	20,53	19,81
3	44,45	39,74	38,23	34,73	33,56
5	56,23	52,03	49,60	47,85	47,59
7	66,09	62,67	60,99	58,24	56,98
9	75,11	69,77	68,38	65,51	60,14
11	77,69	73,54	69,93	69,28	68,92
12	75,99	74,08	73,07	72,03	71,29

(7) Uji *wash off*⁹⁾. Uji *wash off* terhadap tablet diltiazem hidroklorida dilakukan menggunakan alat uji waktu hancur. Potongan jaringan lambung dan usus kelinci segar yang berukuran 2 x 5 cm ditempelkan diatas objek berukuran 2 x 7 cm dengan bantuan lem siano akrilat (Loctile[®] 455). Sebuah tablet diltiazem hidroklorida dibasahi dengan cairan lambung dan cairan usus buatan kemudian ditempelkan pada jaringan, kemudian kaca objek dimasukkan ke dalam tabung kaca dan dimasukkan ke dalam alat uji waktu hancur. Alat digerakkan naik turun secara lambat dan teratur (30 kali/menit) dalam media cair lambung atau usus buatan, suhu diatur 37°C ± 2°C. Selang waktu 1 jam pada medium lambung dan 2 jam pada medium usus. Alat dihentikan dan tablet diamati apakah masih menempel atau tidak.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Metode granulasi basah merupakan metode paling sederhana untuk memformulasikan sediaan tablet matriks guna mengendalikan pelepasan zat aktif dalam sediaan. Carbopol 940 (viskositas dispersi 2% dalam air suling: 117,5 poise) dan HPMC (viskositas dispersi 2% dalam air: 1,95 poise) sebagai pembentuk matriks juga bersifat mukoadhesif⁹⁾. Kombinasi keduanya tidak saja mempengaruhi jumlah dan kecepatan pelepasan zat aktif dari sediaan serta kekuatan mukoadhesif, tetapi juga mempengaruhi karakteristik fisik tablet.

Hasil uji kekerasan menunjukkan tablet tanpa carbopol 940 (formula I) mempunyai kekerasan paling rendah (5 kg/cm²). Semakin tinggi konsentrasi carbopol 940 memberikan kekerasan tablet semakin tinggi dan kekerasan tablet tertinggi pada kombinasi carbopol 940 dan HPMC 20% : 20% (formula V= 13,47 kg/cm²). Hal ini disebabkan oleh viskositas carbopol 940 yang tinggi sehingga pada proses granulasi basah mampu menciptakan ikatan antar partikel yang kuat dan menghasilkan tablet yang sangat kompak pada saat dikompresi.

Kekerasan tablet yang tinggi mempengaruhi kerenyahan tablet, semakin tinggi kekerasan semakin kecil friabilitas tablet. Nilai friabilitas berkisar antara 0,16% - 0,21%. Dari segi karakteristik fisik tablet hal ini merupakan karakter yang baik, tetapi memberikan pengaruh kurang baik terhadap ikatan zat aktif dengan pembawa di dalam tablet matriks.

Viskositas yang tinggi dari carbopol 940 menyebabkan diltiazem hidroklorida terikat kuat di dalam matriks tablet sehingga sukar untuk dilepaskan. Hal ini dapat terlihat pada hasil penetapan kadar, semakin tinggi konsentrasi carbopol 940 kadar

diltiazem hidroklorida dalam sediaan tablet semakin turun yaitu 94,92% pada formula I, dan 67,59% pada formula V. Hasil yang sama juga ditunjukkan pada uji keseragaman bobot yaitu 94,91% pada formula I, dan 67,54% pada formula V. Persyaratan kadar tablet diltiazem hidroklorida adalah 90,0% - 110% sedangkan persyaratan keseragaman bobot 85,0% - 115,0%.

Hasil uji disolusi tablet lepas terkendali diltiazem hidroklorida dalam medium air selama 12 jam menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi carbopol 940 jumlah diltiazem hidroklorida yang dilepas semakin kecil. Berturut-turut dari formula I - V adalah 75,99%; 74,08%; 73,07%; 72,03%; dan 71,29%. Kelima formula memenuhi persyaratan USP 26 untuk diltiazem hidroklorida *extended capsule* yaitu setelah 12 jam melepaskan tidak kurang dari 70%. Jumlah yang dilepas setelah 3 jam pada semua formula masih terlalu besar yaitu berturut-turut dari formula I - V sebesar 44,45%; 39,74%; 38,23%; 34,73%; dan 33,56%. Persyaratan yang diberikan antara 10 - 25%, hal ini kemungkinan disebabkan oleh jumlah laktosa yang berperan menciptakan pori pada matriks tablet masih cukup besar sehingga pada jam-jam pertama pelepasan diltiazem hidroklorida masih relatif cepat.

Hasil uji *wash off* tablet matriks dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim hanya formula I dan II yang bersifat adhesif terhadap mukosa lambung dan waktu mukoadhesifnya selama 2 jam. Di dalam medium cairan usus buatan tanpa enzim tidak ada perbedaan waktu mukoadhesif pada semua formula yaitu setelah 8 jam masih melekat pada mukosa usus. Hal ini menunjukkan bahwa carbopol 940 mempunyai kekuatan mukoadhesif yang besar terhadap mukosa usus, sedangkan HPMC lebih lemah. Waktu transit yang panjang di saluran cerna dapat digunakan untuk mengatur pelepasan obat lebih lama.

SIMPULAN

Kombinasi carbopol 940 dan HPMC dapat digunakan untuk memperpanjang waktu tinggal sediaan tablet di dalam saluran cerna sehingga pelepasan obat dapat dikendalikan. Semakin tinggi konsentrasi carbopol 940, jumlah diltiazem hidroklorida yang dilepas semakin rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chien YW. Novel drug delivery system. 2nd ed. New York: Marcell Dekker, Inc; 1992.p.162.

2. Gurny R, Jungiher HE, editor. Bioadhesion possibilities and future trends. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1990.p.13-4
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia edisi IV. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan; 1995. hal. 322-3, 488-9, 515-6, 771, 1026.
4. United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia. 26th edition. The National Formulary 21th edition. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc; 2003.p.626-7.
5. Mc Evoy GK, editor. Drug information. New York: American Society of Health- System Pharmacist; 2003.p.1800-8.
6. Mortazavi SA. Investigation of various parameters influencing the duration of some polymer containing disc. 2002.<http://www.tums.ac.ir/daru/DaruVolum10-No3-2002/polymer.htm>.
7. Shargel L, Andrew BC. Biofarmasetika dan farmakokinetika. Edisi kedua. Diterjemahkan oleh Sjamsiah S. Surabaya: Airlangga University Press; 1994. hal.54-93.
8. Hanson WA. Handbook on dissolution testing. Oregon: Pharmaceutical Publications; 1991.p.13
9. Kawun M. Pengembangan sediaan mukoadhesif menggunakan glibenklamida sebagai model zat aktif [skripsi]. Bandung: Jurusan Farmasi FMIPA ITB; 2000. hal.26.
10. Lieberman HA, Lachman L, Kanig JL. Teori dan praktek farmasi industri. Edisi III. Diterjemahkan oleh Suyatmi S. Jakarta: UI Press; 1994. hal.643-6, 680, 690, 707.