

Optimasi dan Formulasi Tablet Mengapung - Mucoadhesive Glimepirid dengan Kombinasi Polimer Karbopol dan HPMC K4M (*Optimization and Formulation Floating - Mucoadhesive Glimepiride Tablet with Combination Carbopol and HPMC K4M*)

Hery Diar Febryanto, Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, Eka Deddy Irawan
Fakultas Farmasi Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37 Jember 68121
e-mail korespondensi: h3ry_kun@yahoo.com

Abstract

Glimepiride is one of the preferred drug for the treatment of type II diabetes mellitus. Diabetes can affect gastric emptying time. Incomplete absorption of drugs often result in small bioavailability. Glimepiride was chosen as model drug because it has incomplete absorption due to less gastric residence time. Tablet made by direct compression using polymer carbopol, HPMC K4M and other additives. This study used factorial design. Factors that are optimized are carbopol and HPMC K4M and responses used are floating lag time, floating duration time, mucoadhesive, and DE 720. Tablet were evaluated for invitro release characteristic for 12 hours. Area optimum obtained on the composition of the combination of Carbopol 69.20 to 70.60 mg and HPMC K4M 10.66 to 24.67 mg.

Keywords: *glimepiride, floating mucoadhesive tablet, release kinetics, carbopol, HPMC K4M*

Abstrak

Glimepirid merupakan salah satu pilihan obat sebagai terapi diabetes melitus tipe II. Penyakit diabetes dapat mempengaruhi waktu pengosongan lambung. Absorpsi obat yang tidak sempurna sering kali mengakibatkan bioavailabilitas yang kecil. Glimepirid dipilih sebagai model obat lepas lambat karena mempunyai absorpsi yang tidak maksimal yang disebabkan oleh kurangnya waktu tinggal dalam lambung. Tablet dibuat dengan kompresi langsung menggunakan polimer karbopol, HPMC K4M dan bahan tambahan lainnya. Penelitian ini menggunakan desain faktorial. Faktor yang dioptimasi yaitu karbopol dan HPMC K4M dan respon yang digunakan adalah *floating lag time*, *floating duration time*, kekuatan *mucoadhesive*, dan DE 720. Pengujian pelepasan tablet secara invitro dilakukan selama 12 jam. Daerah optimum diperoleh pada kombinasi komposisi jumlah karbopol 69,20 – 70,60 mg dan jumlah HPMC K4M 10,66 – 24,67 mg.

Kata kunci: glimepirid, tablet mengapung *mucoadhesive*, kinetika pelepasan, karbopol, HPMC K4M

Pendahuluan

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit yang disebabkan oleh penurunan atau tidak berfungsinya kerja sel β -pankreas. Obat turunan sulfonilurea dapat secara langsung menstimulasi sekresi insulin. Salah satu generasi kedua sulfonilurea yang dapat menurunkan kadar gula darah pada manusia dengan menstimulasi pelepasan insulin dari pankreas dan secara khas diresepkan untuk mengobati diabetes mellitus tipe 2 adalah glimepirid [1].

Glimepirid dipilih sebagai model obat karena beberapa alasan yaitu: glimepirid telah diakui oleh FDA sebagai obat antidiabetes oral yang mempunyai absorpsi cepat dan sempurna. Penyakit diabetes dapat mempengaruhi waktu pengosongan lambung. Perubahan waktu pengosongan lambung akan berpengaruh pada absorpsi obat. Absorpsi obat yang tidak sempurna sering kali mengakibatkan bioavailabilitas yang kecil. Peningkatan waktu tinggal dalam lambung akan memperluas absorpsi obat. Pemakaian oral bentuk sediaan

lepas lambat glimepirid akan menahan tablet tetap di lambung dan melepaskan bahan aktif secara perlahan, sehingga obat dapat secara terus-menerus dilepaskan pada tempat absorpsinya yaitu di lambung bagian atas. Metode ini akan efektif dalam pencapaian efek hipoglikemi [2].

Salah satu pendekatan baru penghantaran obat secara oral dengan pelepasan terkontrol yaitu *Gastroretentive drug delivery sistem* (GRDDS). Salah satu sistem *gastroretentive* yaitu sistem mengapung. Sistem ini menggunakan beberapa jenis matrik polimer yang mengembang seperti *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC), polisakarida, karbopol dan *chitosan* serta berbagai jenis komponen *effervescent* seperti natrium bikarbonat, asam sitrat, atau asam tatarat. Apabila sediaan ini kontak dengan cairan lambung, karbon dioksida yang dilepaskan oleh tablet akan terperangkap dalam polimer yang telah mengembang. Hal itulah yang membuat tablet tersebut dapat mengapung [3].

Daya apung tablet akan terhambat apabila terjadi pengosongan lambung dan tablet berada di *pylorus*. Keterbatasan ini dapat diatasi dengan membuat sistem yang dapat menempel pada dinding lambung pada saat cairan lambung semakin sedikit [4]. Pada kombinasi sistem mengapung dan melekat, tablet dapat mengapung pada saat cairan lambung terpenuhi, dan apabila cairan lambung tidak mencukupi tablet akan melekat pada dinding lambung. Obat dengan sistem mengapung dan melekat dapat mengurangi kekurangan dari masing-masing sistem sehingga lebih meningkatkan bioavailabilitas obat [4].

Kemampuan mengapung dan melekat tersebut diperoleh karena adanya polimer. Syarat polimer yang dapat digunakan pada tablet mengapung yaitu memiliki bobot yang ringan, mudah mengembang dan dapat melepaskan bahan aktif secara bertahap. Matrik hidrofilik yang digunakan secara luas ialah *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC). HPMC K4M dipilih dalam penelitian karena dapat mengembang menyelimuti partikel obat. Polimer ini membuat densitas tablet lebih rendah dari pada cairan lambung yang membuat tablet tersebut mengapung [3]. Pengontrolan pelepasan obat oleh HPMC yaitu dengan membentuk lapisan gel yang mampu mengontrol pelepasan zat aktif melalui mekanisme difusi. HPMC juga memiliki ketahanan dalam penghambatan erosi berlebihan dari tablet [5].

Karbopol telah lama digunakan sebagai polimer dalam sediaan lepas lambat. karbopol dapat mengontrol pelepasan obat karena sifat ikatannya yang kuat. Syarat polimer yang cocok untuk *mucoadhesive* adalah polimer yang dapat melekat pada mukosa, serta dapat melepaskan bahan aktif secara bertahap. Karbopol dipilih karena sifat *mucoadhesive* yang dimilikinya. Kekuatan *mucoadhesive* dari karbopol dapat berperan sebagai agen mukosa yang dapat membantu tablet untuk melekat pada dinding lambung [6].

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari kombinasi polimer karbopol dan HPMC K4M terhadap respon *floating duration time*, *floating lag time*, *mucoadhesive* dan DE. Penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui formula optimum dari respon yang optimal.

Metode Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah glimepirid (PT. Dexa Medica dengan *Certificate of Analysis item number C-30223-00*), karbopol (Brataco Chemica), HPMC K4M (Brataco Chemica), natrium bikarbonat (Brataco Chemica), avicel (Brataco Chemica), magnesium stearat (Brataco Chemica), Asam klorida (Brataco Chemica), *Sodium Lauryl Sulfat* (SLS), Lambung kelinci jantan lokal (Lab. Fisiologi Manusia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember) dan Aqua destilata (Lab. Kimia Dasar Fakultas MIPA Universitas Jember).

Preparasi pembuatan tablet glimepirid

Proses pembuatan tablet glimepirid memakai desain faktorial dengan karbopol 15 mg aras rendah, 70 mg aras tinggi dan HPMC K4M 10 mg aras rendah, 50 mg aras tinggi. bahan glimepirid, karbopol, HPMC K4M, natrium bicarbonat, magnesium stearat, dan avicel seperti yang tertera pada Tabel 1.

Semua bahan dicampur menjadi serbuk homogen lalu dikompresi langsung dengan mesin pencetak tablet *single punch* (DTP) dengan berat dikontrol sebanyak 200 mg per tablet.

Karakteristik fisik serbuk

Campuran serbuk di uji sifat alir (n=5) dan homogenitas (n=5).

Karakteristik fisik tablet

Tablet di uji fisik yang meliputi kekerasan (n=6) dan kerapuhan (n=3)

Tabel 1. Susunan formula

Bahan	Formula (mg)			
	I	II	III	IV
Glimepirid	1,5	1,5	1,5	1,5
Karbopol	15	70	15	70
HPMC K4M	10	10	50	50
Na bikarbonat	60	60	60	60
Mg Stearat	1	1	1	1
Avicel	112,5	57,5	72,5	17,5
Berat tablet	200	200	200	200

Pengujian keseragaman kandungan

Pengujian keseragaman kandungan (n=5) dilakukan dengan cara ditimbang berat 10 tablet satu per satu, tentukan bobot rata-ratanya. Digerus lalu sejumlah tertentu serbuk diambil dan ditimbang sehingga diperoleh 1.5 mg glimepirid, dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, ditambahkan metanol sampai tanda batas sehingga didapatkan 15 ppm larutan. dipipet sebanyak 1 ml dan masukkan ke dalam labu ukur 100 ml, ditambahkan dapar HCL dengan SLS 0,5% b/v pH 1,2 sampai tanda batas sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 0,15 µg/ml atau 0,15 ppm. Kemudian larutan diukur serapannya dengan panjang gelombang maksimum [7]. Kadar glimepirid diperoleh dengan memasukkan data serapan ke dalam kurva kalibrasi. Persyaratan keseragaman sediaan dipenuhi jika jumlah masing-masing zat aktif dalam 10 tablet memiliki rentang antara 98% - 102% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0%.

Pengujian daya mengapung tablet

Tablet diletakkan ke dalam beker gelas 100 ml yang berisi 100 ml HCl 0,1 N (pH 1,2 dan temperatur 37,5°C). Dilakukan replikasi sebanyak 5 tablet pada masing-masing formula. Waktu yang dibutuhkan tablet saat dicelupkan sampai tablet dapat mengambang dihitung sebagai *floating lag time*. Lalu diukur lama waktu tablet tersebut tetap mengapung yang dihitung sebagai *floating duration time*. Pengamatan tersebut dilakukan secara visual.

Pengujian daya mucoadhesive

Pengujian dilakukan dengan alat uji mucoadhesive (TAXT plus Stable Micro System, U.K.) (n=3) dengan cara sebagai berikut: lambung kelinci segar diletakkan dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2. Lambung dipotong menjadi ukuran 2x2 cm dan diletakkan pada penjepit

pada bagian *holder* lalu diberi dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dan suhu dijaga tetap 37°C. Tablet uji diletakkan pada bagian *probe* menggunakan perekat dua sisi. Mengatur kecepatan probe menjadi 0,5 mm/detik sampai tablet kontak dengan mukosa. Gaya konstan diatur sebesar 500 gram selama 10 detik lalu *probe* ditarik dengan kecepatan 10 mm/detik dengan jarak 10 mm. puncak yang terbentuk dari gaya pelepasan digunakan untuk menentukan kekuatan mucoadhesive menggunakan *texture exponent software*.

Pengujian pelepasan bahan aktif

Profil pelepasan glimepirid dari tablet (n=6) ditentukan dengan uji disolusi secara *in vitro* menggunakan peralatan tipe II (konstruksi dayung, 50 rpm). Medium disolusi sebanyak 900 ml yang digunakan yaitu dapar HCl dengan SLS 0,5% b/v (pH 1.2) selama 12 jam pada suhu 37°C ± 0.5°C. Pengambilan medium disolusi dilakukan pada menit ke-15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660 dan 720 dengan mempertahankan kondisi *sink* [2]. Larutan yang diambil kemudian disaring dengan membran 0,45 µm. Sampel kemudian diukur serapannya pada spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum 230 nm. Dibuat kurva jumlah obat yang terlepas dengan waktu, lalu dihitung efisiesi disolusi (DE) glimepirid pada menit ke 720 dengan terlebih dahulu menghitung AUC-nya.

Kinetika pelepasan obat

Hasil dari uji pelepasan kemudian dianalisis kinetika pelepasannya untuk masing-masing formula dengan menggunakan persamaan order nol, persamaan order satu dan persamaan Higuchi.

1. Analisis pelepasan order nol

Analisa kinetika pelepasan order nol dilakukan dengan menggunakan persamaan :

$$M = K.t$$

M adalah jumlah obat yang dilepaskan, K adalah konstanta pelepasan dan t adalah waktu. Persamaan garis linear dapat dibentuk untuk pelepasan order nol dengan cara memplotkan jumlah pelepasan terhadap waktu.

2. Analisis kinetika pelepasan order satu

Analisis kinetika pelepasan order satu dilakukan dengan menggunakan persamaan:

$$\ln(100-M) = \ln 100 - K.t$$

M adalah jumlah obat yang dilepaskan, K adalah konstanta dan t adalah waktu. Persamaan garis linear dapat dibentuk untuk pelepasan order satu dengan menggunakan persamaan diatas, yaitu dengan cara memplotkan log sisa obat dalam matrik terhadap waktu.

3. Analisis kinetika pelepasan model Higuchi

Analisa kinetika pelepasan model Higuchi dilakukan dengan menggunakan persamaan :

$$M = K.t^{1/2}$$

M adalah jumlah obat yang dilepaskan, K adalah konstanta dan t adalah waktu. Untuk mendapatkan persamaan pelepasan dari pelepasan model Higuchi dilakukan dengan cara memplotkan jumlah pelepasan vs akar dari waktu.

Kinetika pelepasan yang paling sesuai untuk masing-masing formula ditunjukkan dari nilai r yang paling besar.

Analisis desain faktorial

Berdasarkan data hasil pengujian, didapatkan harga untuk masing-masing respon sehingga dapat dilengkapi persamaan umum $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2$ sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor (*level*) dan respon (*mucoadhesive*, mengapung dan DE_{720}).

Berdasarkan rumus $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2$ dapat dihitung harga koefisien b_0, b_1, b_2, b_{12} . Dari hasil perhitungan menggunakan rumus ini dapat dibuat *contour plot* dengan menggunakan program *Design Expert 7.1.6*.

Hasil Penelitian

Hasil penelitian didapat tablet bundar berwarna putih dan tidak ada keretakan. Tablet diuji sehingga didapatkan hasil seperti yang tercantum pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil evaluasi tablet

Parameter	F1	F2	F3	F4
Sifat Alir (g/dt)	0,2121	0,1946	0,1981	0,1881
Homogenitas (%)	99,63	101,64	98,96	101,42
Kekerasan (Kg)	14,40	14,95	15,00	15,05
Kerapuhan (%)	0,030	0,078	0,054	0,058
Keseragaman Kandungan (%)	105,22	105,55	104,55	106,67
Floating Lag Time (dt)	18160	203,8	44,2	15,6
Floating Duration Time (jam)	12	12	12	12
Mucoadhesive (Kg)	22,93	47,46	220,68	321,95
DE_{720} (%)	89,97	81,88	84,06	69,38

Pembahasan

Sifat alir pada campuran serbuk berperan pada proses kompresi bahan menjadi tablet. Pengujian sifat alir yang baik adalah lebih dari 10 gram/detik [9]. Berdasarkan data yang dapat dilihat pada Tabel 2, seluruh formula memiliki sifat alir yang jelek yaitu kurang dari 10g/detik. Sifat alir yang jelek disebabkan karena peningkatan sifat adhesi dan kohesi serbuk dan gaya elektrostatik partikel kecil.

Pengujian homogenitas bertujuan untuk mengetahui apakah semua bahan sudah dicampur dengan benar. Proses ini berpengaruh terhadap kandungan bahan aktif tiap tablet dan berpengaruh terhadap pelepasan bahan aktif. Homogenitas serbuk glimepirid dapat ditentukan dengan melihat nilai CV yang diperoleh dari hasil replikasi sampel. Homogenitas dinyatakan dengan nilai $CV < 5\%$ [9]. Campuran serbuk semua formula mempunyai nilai $CV < 5\%$ sehingga semua formula dapat dikatakan homogen.

Pengujian kekerasan tablet dilakukan untuk melihat ketahanan tablet secara keseluruhan. Kekerasan dapat dipengaruhi oleh sifat bahan-bahan dan tekanan pengempaan. Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan bahwa semua formula berada dalam rentang kekerasan tablet lepas lambat yaitu 10 – 20 kg [10].

Pengujian kerapuhan bertujuan untuk mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan. Persyaratan kehilangan bobot yang diperbolehkan adalah $< 1\%$ [11]. Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan kerapuhan yaitu di bawah 1%.

Setiap tablet glimepirid harus mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 102% glimepirid dari jumlah yang tertera pada etiket [8]. Berdasarkan Tabel 2 semua formula tidak memenuhi syarat kadar yang telah ditetapkan USP30. Kadar yang tidak memenuhi syarat ini disebabkan karena sifat alir yang buruk. Sifat alir campuran serbuk berpengaruh pada peningkatan reproduibilitas pengisian ruang kompresi pada pembuatan tablet sehingga berpengaruh pada keseragaman bobot sediaan.

Berdasarkan Tabel 2 dapat dilihat bahwa urutan waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung adalah formula 1 > formula 2 > formula 3 > formula 4. Semua formula dapat mengapung sampai jam ke 12. Formula 1 merupakan formula yang membutuhkan waktu untuk mengapung paling lama. Hal disebabkan oleh jumlah kedua polimer tidak mencukupi

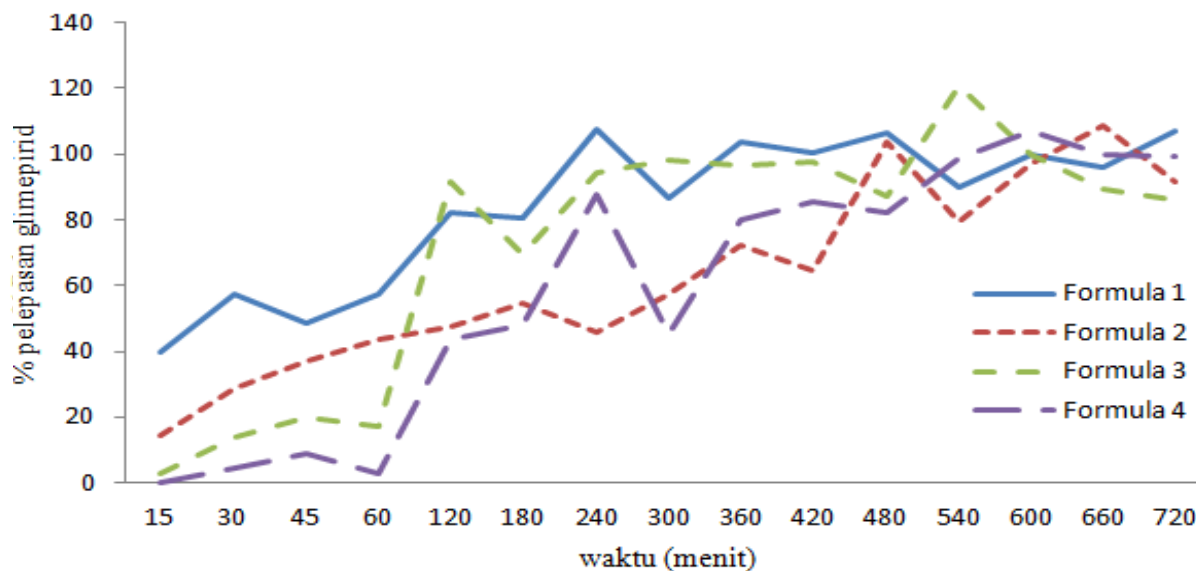
untuk membentuk densitas yang rendah. Berat tablet yang kecil dengan jumlah polimer yang sedikit, membuat formula ini membutuhkan bahan pengisi avicel lebih banyak. Tablet dapat mengapung karena kedua polimer yaitu HPMC K4M dan karbopol mengembang. Formula 4 merupakan interaksi dari HPMC K4M aras tinggi dan karbopol aras tinggi. Kombinasi ini membuat kemampuan mengembang kedua polimer meningkat sehingga mempercepat *floating lag time*.

Pengujian daya *mucoadhesive* bertujuan untuk mengetahui apakah tablet dapat melekat dengan baik pada dinding lambung. Mekanisme ikatan *mucoadhesive* dipengaruhi oleh air. Air menyebabkan ionisasi pada gugus fungsi hidrofilik polimer. Ikatan polimer yang terionisasi akan merenggang sehingga air akan mudah masuk. Proses ini dapat meningkatkan kemampuan mengembang polimer serta memudahkan polimer untuk berpenetrasi kedalam celah jaringan [14]. Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan kekuatan *mucoadhesive* formula 4 > formula 3 > formula 2 > formula 1. HPMC K4M dan karbopol maksimum pada Formula 4 menghasilkan daya *mucoadhesive* yang terbesar. HPMC K4M dan karbopol minimum pada formula 1 menghasilkan daya *mucoadhesive* yang terkecil. Berdasarkan Tabel dapat disimpulkan bahwa HPMC K4M lebih berperan dalam meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* daripada karbopol.

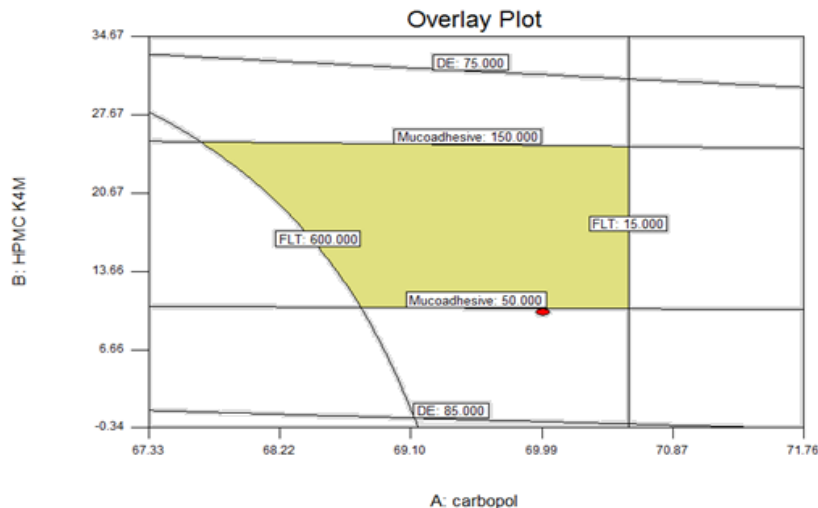
Pelepasan glimepirid ditunjukkan oleh Gambar 1. Gambar menunjukkan grafik yang naik turun. Hal ini dapat terjadi karena proses pencampuran bahan dan sifat alir yang buruk. Berdasarkan Tabel 2, DE_{720} formula 3 dengan HPMC K4M pada aras tinggi lebih tinggi jika dibandingkan dengan formula 2 dengan karbopol pada aras tinggi. Jumlah karbopol dengan aras tinggi mampu menahan bahan aktif lebih lama untuk melarut dalam media.

Dapat dilihat dari Tabel 3 bahwa, pada semua formula nilai r kinetika higuchi lebih besar daripada kinetika orde nol dan satu. Sehingga pelepasan formula 1, 2, 3 dan 4 dikontrol oleh mekanisme kinetika higuchi. Kinetika higuchi menjelaskan bahwa pelepasan obat dari matrik yang tidak larut berbanding langsung dengan akar waktu pada difusi fickian. Menurut fickian, laju disolusi senyawa padat ditentukan oleh disolusi suatu lapisan tipis dari larutan yang terbentuk disekeliling zat padat. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh berdifusi kedalam pelarut dari daerah konsentrasi tinggi ke daerah dengan konsentrasi rendah [15].

Overlay plot dapat menampilkan formula optimum. Berdasarkan Gambar 2 dapat dilihat bahwa area berwarna kuning adalah daerah optimum. Daerah optimum adalah suatu range dari empat respon yang diinginkan sehingga dapat diketahui jumlah kedua polimer yang dibutuhkan. Sesuai dengan warna kuning pada Gambar 2.



Gambar 1. Pelepasan gimepirid



Gambar 2. Overlay plot formula optimum

Daerah optimum diperoleh pada kombinasi komposisi jumlah karbopol 69,20 – 70,60 mg dan jumlah HPMC K4M 10,66 – 24,67 mg.

Tabel 3. Kinetika pelepasan tablet

Formula	Harga r^2			
	R tabel (n=13)	Kinetika orde nol	Kinetika orde satu	Kinetika orde dua
F1	$r = 0,533$	$R^2 = 0,587$	$R^2 = 0,258$	$R^2 = 0,785$
F2	$r = 0,533$	$R^2 = 0,856$	$R^2 = 0,429$	$R^2 = 0,918$
F3	$r = 0,533$	$R^2 = 0,595$	$R^2 = 0,465$	$R^2 = 0,761$
F4	$r = 0,533$	$R^2 = 0,844$	$R^2 = 0,597$	$R^2 = 0,902$

Simpulan dan Saran

Berdasarkan penelitian dapat disimpulkan bahwa polimer yang berpengaruh terhadap *floating lag time* dan *mucoadhesive* adalah HPMC K4M. Semua formula memberikan respon mengapung selama 12 jam dan DE negatif yang berarti bahwa kombinasi keduanya dapat menurunkan DE tablet. Daerah optimum diperoleh yaitu jumlah karbopol 69,20 – 70,60 mg dan jumlah HPMC K4M 10,66 – 24,67 mg.

Berdasar hasil pengamatan maka penulis menyarankan untuk menutupi sifat alir yang buruk, diharapkan pada penelitian selanjutnya digunakan proses granulasi. Penelitian dapat dikembangkan ke arah *in vivo* dari formula optimum yang telah diperoleh untuk mengetahui bioavailabilitas dan farmakokinetiknya.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan berupa bahan aktif glimepirid.

Daftar Pustaka

- [1] Reddy ND, Srinath MS, Hindustan AA, Kishore KRB, Vamsi KRP, Krishna MCh, Kranthi G, Raghavendra P. Formulation and in-vitro evaluation of glimepiride and parecoxib combination mucoadhesive tablets. 2011; 3(1): 185-192.
- [2] Reichal CR, J Bhagya L, TK Ravi. Studies on formulation and in vitro evaluation of gimepiride floating tablets. 2011; 3(3): 159-164.
- [3] Goyal M, Rajesh P, Kapil KP, SC Metha. Floating drug delivery system. 2011; 5(1) : 7-18.
- [4] Afsar CS, Asir Q, Sayyed N, Quazimajaz, Shaikh S, Tarique K, Amol C, Shoeb Q. Formulation optimization of hydrodynamically balanced oral controlled release bioadhesive tablets of tramadol hydrochloride. 2011; 4(3): 61-70
- [5] Rowe RC, Paul JS, Paul JW. Hand book of pharmaceutical excipients. 4th edition. Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association. 2003.
- [6] Ganga S. Mucosal drug delivery – a review. Pharma info [internet]. 2007 [cited 2014 jan 11]. Available from: <http://www.pharmainfo.net/reviews/mucosal-drug-delivery-review.html>
- [7] Anonim. Farmakope Indonesia. Edisi Keempat. Jakarta: Direktorat Jendral

- Pengawasan Obat dan Makanan
Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
1995.
- [8] United State Pharmacopeial Convention.
The United States pharmacopeia 24 & the
national formulary 19. United States
Pharmacopeial Convention. 2000.
- [9] Sulaiman TNS. Teknologi dan formulasi
sediaan tablet. Yogyakarta: Pustaka
Laboratorium Teknologi Farmasetika
Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada.
2007.
- [10] Parrott EL. Pharmaceutical technology:
fundamental pharmaceuticals. Minneapolis:
Burgess Publishing Company. 1971.
- [11] Rudnic EM dan Kottke MK. Modern
pharmaceuticals : tablet dosage forms. New
York : Marcel Dekker Inc. 1996.
- [12] Mortazavi SA dan Moghimi HR. The effect
of hydroxyl containing tablet excipients on
the adhesive duration of some
mucoadhesive polymers. 2004; 12(1).
- [13] Abdou HMJ. Dissolution bioavailability and
bioequivalence. Pennsylvania :Mach
Publishing Company. 1989.