

Optimasi Sediaan *Floating Tablet* Kaptopril Sistem *Effervescent* dengan Metode *D-Optimal Design*

Optimization of Captopril Floating Tablet with Effervescent System and D-Optimal Design

Nur Aini Dewi Purnamasari dan Meta Kartika Untari

Laboratorium Teknologi Formulasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta.

Email : dp.nuraini@gmail.com, meta.kartika@yahoo.com

ABSTRAK

Captopril merupakan obat antihipertensi dan efektif pada penanganan gagal jantung, memiliki waktu paruh yang pendek dan indeks terapi yang sempit. Formulasi tablet floating kaptopril diharapkan mengurangi frekuensi pemberian obat dan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam darah. Formulasi tablet floating kaptopril dibuat menggunakan matriks hidroksipropil metilselulosa K15M dan komponen effervescent. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh matriks hidroksipropil metilselulosa K15M dan komponen effervescent terhadap sifat fisik tablet serta mengetahui proporsi formula optimum tablet floating kaptopril.

Penelitian ini dilakukan dengan metode *d-optimal design* dengan lima formula. Respon yang diukur dari formula-formula tersebut meliputi waktu alir, sudut diam, keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, floating time tablet dan disolusi tablet yang digunakan sebagai parameter untuk menentukan formula optimum.

Penggunaan hidroksipropil metilselulosa K15M sebagai matriks dan komponen effervescent pada berbagai konsentrasi berpengaruh terhadap sifat fisik granul dan sifat fisik tablet dan profil disolusinya. Kombinasi hidroksipropil metilselulosa K15M sebagai matriks dan komponen effervescent dengan perbandingan 105 mg : 110 mg dapat membentuk tablet floating kaptopril dengan sifat fisik tablet yang optimum sesuai dengan metode *d-optimal design*.

Kata kunci: kaptopril, floating, hydroxypropyl methylcellulose K15M, *d-optimal design*

ABSTRACT

Captopril is an antihypertensive drug and effective in the treatment of heart failure. Has a short half-life, narrow therapeutic index. *Captopril* floating tablet formulation is expected to reduce the frequency of drug administration and reduce fluctuations of drug concentration in blood. *Captopril* floating tablets formulations were prepared using hydroxypropyl methylcellulose K15M as matrix and effervescent componen. This study was aimed to find out the effect of hydroxypropyl methylcellulose K15M matrix and effervescent componen on the physical properties of tablets and find out the proportion optimum formulation of captopril floating tablets.

This study used *d-optimal design* method with five formula. The measured response of these formulas included flow time, the angle of repose, uniformity of weight, hardness, friability, floating time and dissolution of the tablet which was used as a parameter to determine the optimum formula.

The use of hydroxypropyl methylcellulose K15M as matrix and effervescent component in various concentrations affected the physical properties of granules and tablet physical properties and dissolution profiles. Combination of hydroxypropyl methylcellulose K15M as matrix and effervescent componen in the ratio 105 mg : 110 mg could form a captopril floating tablets with optimum physical properties of tablets according to *d-optimal design* method

Key words: captopril, floating, hydroxypropyl methylcellulose K15M, *d-optimal design*

PENDAHULUAN

Kaptopril merupakan obat anti hipertensi dan efektif pada penanganan gagal jantung. mudah larut dalam air dan memiliki waktu paruh yang singkat (Anonim, 1995). Pengembangan tablet lepas lambat akan memberikan beberapa keuntungan antara lain pengurangan frekuensi pemberian dan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam darah sehingga mengurangi efek

sampling (Arora, 2005).

Floating system merupakan suatu sistem dengan densitas yang kecil, memiliki kemampuan mengambang kemudian mengapung dan tinggal di dalam lambung (Sulaiman, 2007). Sistem mengapung (*floating drug delivery system*) pada lambung berisi obat yang pelepasannya perlahan-lahan dari sediaan yang memiliki densitas yang rendah (Ansel, 2005).

Penambahan matriks hidroksipropil metilselulosa K15M diharapkan dapat membentuk suatu lapisan gel yang kental pada tablet yang dapat memperlambat penetrasi air dan bertindak sebagai penghalang untuk melepaskan obat. Lapisan hidrogel tersebut yang dapat merintanginya lepasnya obat dalam sediaan tablet *floating* kaptopril, yang akan mengakibatkan pelepasan zat aktif dalam sediaan dapat dikendalikan sesuai dengan yang dikehendaki. Peningkatan daya mengapung dapat dilakukan dengan penambahan komponen *effervescent* ke dalam sediaan. Adanya komponen *effervescent* seperti natrium bikarbonat dan asam sitrat bersifat melepaskan gas yang akan membuat tablet mengapung. Maka setelah tablet berinteraksi dengan cairan yang ada di dalam lambung, akan timbul gas CO₂. Gas tersebut terperangkap dalam struktur gel yang terbentuk oleh matrik hidroksipropil metilselulosa K15M, sehingga akan membantu tablet untuk lebih mudah dan cepat mengapung (Wikarsa, 2011).

Pada penelitian ini komponen yang akan dioptimasi adalah hidroksipropil metilselulosa K15M, natrium bikarbonat dan asam sitrat. Respon yang akan digunakan sebagai parameter untuk optimasi adalah waktu alir, sudut diam, keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, *floating time* tablet dan kecepatan disolusi tablet.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini

antara lain : Kaptopril (Zhejiang), hidroksipropil metilselulosa K15M (Colorcon), natrium bikarbonat, asam sitrat, magnesium stearat, polivinilpirolidon, talkum, larutan HCL 0,1 N, dan aquadest.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : Spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu), timbangan elektrik, waterbath (model ALB 1000ED), pH meter, labu disolusi (Electrolab model USP XIX), friabilator (Erweka), mesin tablet Single punch (kikusui No. 2A), hardness tester (stokes), mortir, oven, ayakan mesh no 16 dan 18, labu takar, pipet volume.

Pembuatan tablet *floating* kaptopril

Tablet *floating* kaptopril dibuat dengan metode granulasi basah yaitu bahan-bahan yang telah ditimbang dicampur dengan kaptopril dan hidroksipropil metilselulosa K15M dalam wadah, lalu ditambah dengan polivinilpirolidon sedikit demi sedikit sampai terbentuk massa yang dapat dikepal. Massa yang terbentuk digranulasi dengan pengayak nomer 16 dan granul basah yang diperoleh ditimbang. Granul dikeringkan dalam lemari pengering granul sampai diperoleh kandungan air yang sangat rendah. Granul kering yang diperoleh diayak dengan ayakan nomer 18, lalu dievaluasi sifat-sifat granulnya kemudian ditambah natrium bikarbonat, asam sitrat, magnesium stearat, dan talkum, diaduk hingga homogen.

Uji waktu alir granul

Uji waktu alir granul dilakukan dengan cara

Tabel 1. Formula Tablet *floating* kaptopril

Komposisi	F1	F2	F3	F4	F5
Kaptopril	50	50	50	50	50
HPMC K15M	160	146,25	132,5	118,75	105
Komponen <i>effervescent</i>	55	68,75	82,5	96,75	110
PVP	5	5	5	5	5
Mg stearat	3	3	3	3	3
Talk	27	27	27	27	27
Total (mg)	300	300	300	300	300

memasukkan 100 gram granul kepada corong pengukur lalu catat waktu yang dibutuhkan oleh granul tersebut untuk mengalir melewati corong pengukur tersebut (Voight, 1984).

Uji sudut diam granul

Uji sudut diam granul dilakukan dengan cara memasukkan 100 gram granul ke pada corong pengukur lalu catat diameter dan tinggi gunduk-an yang dihasilkan oleh granul tersebut setelah mengalir melewati corong pengukur tersebut.

Uji keseragaman bobot tablet

Uji keseragaman bobot tablet dilakukan dengan menimbang secara seksama 20 tablet, menghitung bobot rata-rata tiap tablet dan dibandingkan dengan persyaratan dalam farmakope.

Uji kekerasan tablet

Sebuah tablet diletakkan di antara dua landasan dengan posisi tegak lurus pada alat *hardness tester*, landasan kemudian ditekan dan kekuatan yang menghancurkan tablet dibaca pada skala (Parrot, 1971).

Uji kerapuhan tablet

20 tablet yang sudah dibersihkan dari debu ditimbang, kemudian dimasukkan dalam alat *friabitator tester* dan diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Tablet diambil, dibersihkan debunya kemudian ditimbang. Dihitung persen kerapuhan tablet dengan cara menghitung selisih bobot penimbangan antara sebelum dan setelah perlakuan dibagi dengan bobot tablet sebelum perlakuan (Sulaiman, 2007).

Uji *floating time* tablet

Uji sifat pengapungan dilakukan dengan memasukan tablet kedalam gelas piala 100 ml yang berisi medium cairan lambung buatan tanpa enzim. Waktu pengapungan diukur, yaitu waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk mengapung setelah dimasukkan kedalam wadah.

Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan terhadap tablet dengan

pengaduk keranjang. Media cairan lambung buatan tanpa enzim sebanyak 900 dengan suhu 37°C. Satu biji tablet dimasukan kedalam keranjang yang terdapat pada pengaduk, lalu pengaduk dijalankan dengan kecepatan 75 putaran per menit. Pada menit ke-5, ke-10, ke-15, ke-30, ke-45, ke-60, ke-90, ke-120, ke-180, ke-240, ke-270, ke-300, dan ke-360 cuplikan cairan diambil melalui *milipore* sebanyak 10 ml. Pada setiap pengambilan sampel, segera ditambahkan kembali medium yang baru dengan volume dan suhu yang sama ke dalam labu disolusi. Sampel dipipet lalu dimasukan kedalam labu ukur dan volumenya dicukupkan hingga tanda, lalu diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

Analisis Hasil

Formula optimum tablet *floating* kaptopril didapat berdasarkan dari sifat fisik granul dan sifat fisik tablet yang diperoleh berdasarkan *d-optimal design* dengan melihat parameter waktu alir, sudut diam, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, *floating time*, dan kecepatan disolusi. Penentuan titik optimum ini menggunakan program Design Expert 8,0,6. Sedangkan untuk pembobotannya sesuai dengan besarnya pengaruh masing-masing respon.

Counter plot dari parameter-parameter uji tersebut digabungkan sehingga diperoleh desirability yang menunjukkan titik (formula) optimum dengan sifat fisik granul, sifat fisik tablet, *floating time* dan disolusi yang baik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Waktu Alir Granul

Berdasarkan hasil pengujian waktu alir didapatkan persamaan $Y = 2,98 (A) + 3,43 (B) + 0,27 (A)(B) - 1,47 (A)(B)(A-B)$. Dari persamaan tersebut diatas, menunjukkan bahwa fraksi *effervescent* dan fraksi hidroksipropil metilselulosa K15M serta kombinasi keduanya mempunyai tanda positif yang berarti mempunyai efek meningkatkan waktu alir granul. Koefisien yang dihasilkan oleh fraksi *effervescent* memberikan efek yang lebih dominan dalam memperlambat

waktu alir granul dibanding koefisien fraksi hidroksipropil metilselulosa K15M. Semakin banyak fraksi *effervescent* yang ditambahkan akan memperlambat waktu alir granul. Hal ini disebabkan karena *effervescent* cenderung bersifat higroskopis, mudah mengikat uap air dari udara akan memperlambat aliran massa campuran granul yang kontak dengan corong sehingga waktu yang dibutuhkan massa untuk mengalir ke bawah akan semakin lama.

Sudut Diam Granul

Berdasarkan hasil pengujian sudut diam didapatkan persamaan $Y = 32,37 (A) + 30,95 (B) - 3,62(A) (B)$. Dari persamaan tersebut, menunjukkan bahwa fraksi *effervescent* dan fraksi hidroksipropil metilselulosa K15M mempunyai tanda positif yang berarti mempunyai efek meningkatkan sudut diam granul. Koefisien yang dihasilkan oleh fraksi hidroksipropil metilselulosa K15M memberikan efek yang lebih dominan dalam meningkatkan sudut diam alir dibanding koefisien fraksi *effervescent*, semakin banyak hidroksipropil metilselulosa K15M yang ditambahkan akan meningkatkan sudut diam dari granul. Interaksi antara campuran hidroksipropil metilselulosa K15M dan fraksi *effervescent* memiliki tanda negatif yang berarti dapat bersifat memperkecil sudut diam granul yang akan menghasilkan granul dengan sudut diam yang lebih kecil.

Keseragaman Bobot

Keseragaman dipengaruhi oleh sifat alir serbuk atau bahan yang akan ditablet, semakin mudah mengalir suatu bahan akan semakin baik

keseragaman bobotnya. Hal ini disebabkan pada saat proses penabletan berlangsung, serbuk atau bahan akan mengalir dengan baik dan konstan keruang kompresi sehingga tablet yang dihasilkan akan memiliki bobot tablet yang seragam. Keseragaman bobot dikatakan baik apabila nilai CV (*Coeffisient of Variation*) kurang dari 5%. Berdasarkan data keseragaman bobot tablet semua formula memiliki keseragaman bobot yang baik karena nilai CV kurang dari 5%.

Kekerasan Tablet

Berdasarkan hasil pengujian kekerasan tablet didapatkan persamaan $Y = 6,68 (A) + 6,12 (B) - 3,39 (A) (B)$. Persamaan tersebut menunjukkan bahwa fraksi hidroksipropil metilselulosa K15M dan *effervescent* menunjukkan tanda positif yang berarti kedua fraksi tersebut mempunyai efek untuk meningkatkan kekerasan tablet. Koefisien hidroksipropil metilselulosa K15M lebih besar daripada koefisien dari *effervescent* dan campuran hidroksipropil metilselulosa K15M dan *effervescent*. Semakin banyak hidroksipropil metilselulosa K15M yang ditambahkan maka akan meningkatkan kekerasan tablet. Semakin banyak komposisi campuran hidroksipropil metilselulosa K15M dan *effervescent* yang ditambahkan maka akan menyebabkan menurunnya kekerasan tablet. Hal ini dikarenakan oleh sifat fraksi *effervescent* yang higroskopis, maka semakin banyak kandungan fraksi *effervescent* dalam suatu tablet maka tablet tersebut memiliki kecenderungan untuk mengikat uap air lebih banyak dari udara, sehingga semakin banyak air yang terikat oleh fraksi *effervescent* dalam suatu tablet maka

Tabel 2. Hasil pemeriksaan sifat fisik granul

Pengujian	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV	Formula V
Waktu Alir (detik)	2,97 ± 0,06	3,13 ± 0,15	3,27 ± 0,06	3,40 ± 0,10	3,43 ± 0,06
Sudut Diam (derajat)	32,28 ± 0,25	31,39 ± 0,66	30,67 ± 0,58	30,50 ± 1,32	30,76 ± 0,67
Pengujian	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV	Formula V
Bobot Tablet (mg)	300,75 ± 1,77	302,45 ± 3,97	302,75 ± 3,24	301,40 ± 2,89	297,50 ± 3,65
CV	0,59%	1,31%	1,07%	0,96%	1,23%
Kekerasan (Kg)	7,00 ± 0,43	5,80 ± 0,06	5,60 ± 0,35	6,00 ± 0,10	6,27 ± 0,46
Kerapuhan (%)	0,39	0,30	0,40	0,10	0,08
<i>Floating time</i> (detik)	1,16	1,80	1,90	2,40	2,03

semakin tidak keras pula tablet tersebut.

Kerapuhan Tablet

Berdasarkan hasil pengujian kerapuhan tablet didapatkan persamaan $Y = 0,39 (A) + 0,075 (B) + 0,44 (A) (B)$. Dari persamaan tersebut, menunjukkan bahwa fraksi hidroksipropil metilselulosa K15M, *effervescent* dan interaksi antara kedua fraksi (hidroksipropil metilselulosa K15M dan *effervescent*) menunjukkan tanda positif yang berarti mempunyai efek meningkatkan kerapuhan tablet. Fraksi campuran hidroksipropil metilselulosa K15M dan *effervescent* memberikan pengaruh lebih dominan dalam meningkatkan kerapuhan tablet. Semakin banyak fraksi campuran hidroksipropil metilselulosa K15M dan *effervescent* ditambahkan akan meningkatkan kerapuhan. Fraksi *effervescent* memiliki pengaruh yang lebih dominan dalam menurunkan kerapuhan tablet hal ini dapat dilihat dari nilai persamaan yang didapat, terlihat bahwa fraksi *effervescent* memiliki nilai yang paling kecil. Hal ini disebabkan oleh sifat higroskopis yang dimiliki oleh fraksi *effervescent* sehingga akan mengakibatkan ikatan antara satu granula dengan granula lainnya dalam tablet *floating* kaptopril ini akan menjadi semakin kuat *Floating Time* Tablet. Berdasarkan hasil pengujian *floating time* tablet didapatkan persamaan $Y = 1,12 (A) + 2,02 (B) + 1,21 (A) (B)$. Dari persamaan tersebut menunjukkan bahwa fraksi *effervescent* dapat menyebabkan naiknya waktu pengapungan tablet yang akan mengakibatkan semakin lamanya waktu yang dibutuhkan oleh suatu tablet untuk mengapung. Hal ini dapat

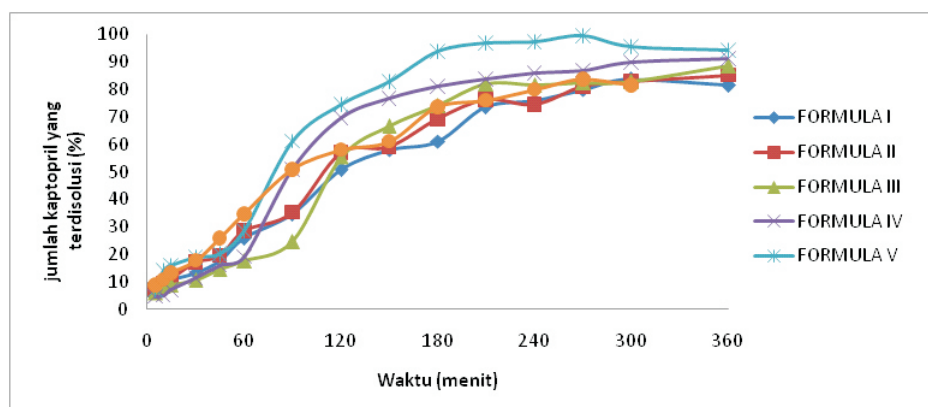
dikarenakan oleh berat molekul dari fraksi *effervescent* yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan berat molekul dari hidroksipropil metilselulosa K15M.

Dalam formulasi sediaan lepas lambat dengan menggunakan metode *floating*, dibutuhkan bahan dengan densitas kecil dan berat molekul yang rendah. Fraksi *effervescent* dalam variasi jumlah yang kecil dapat meningkatkan waktu pengapungan. Hal ini dikarenakan oleh fraksi *effervescent* yang mengandung natrium bikarbonat akan menghasilkan gas CO₂ jika kontak dengan medium cairan lambung buatan yang bersifat asam, gas tersebut akan terperangkap didalam matriks tablet sehingga memberikan sifat pengapungan terhadap tablet (Rahman, 2009). Semakin besar jumlah fraksi natrium bikarbonat yang terdapat dalam tablet akan mengakibatkan tablet tersebut menjadi lebih berat sehingga daya angkat tablet dalam medium disolusi akan menjadi lebih lama.

Uji Disolusi

Gambar 1 menunjukkan hubungan antara waktu (menit) dengan kadar terdisolusi (%) dari formula I sampai formula V. Formula I dapat melepaskan obatnya paling sedikit yaitu sebanyak 81,57% dalam waktu 360 menit. Sedangkan formula V melepaskan obatnya paling banyak yaitu sebanyak 94,24 % dalam waktu 360 menit.

Formula I melepaskan obatnya paling sedikit dikarenakan terdapat matriks dalam jumlah banyak yang menjadi penghalang lepasnya obat dari sediaan. Hal ini dapat terlihat dari grafik profil disolusi formula I pada 120 menit pertama



Gambar 1. Hubungan antara Waktu dengan Kadar Terdisolusi

formula I hanya dapat melepaskan kaptopril sebanyak 50,80% sedangkan pada menit 360 formula I melepaskan 81,57%. Tablet formula I pada saat disolusi hanya sebagian yang mengalami disintegrasi hingga menit ke 360, sehingga pelepasan obat dari sediaan masih dapat dikendalikan

Formula V terdapat jumlah komponen *effervescent* yang paling banyak dan jumlah matriks yang paling sedikit daripada formula-formula lainnya, sehingga pada grafik profil disolusi dapat terlihat bahwa pada 120 menit pertama formula V dapat melepaskan kaptopril sebanyak 74,46% sedangkan pada menit 360 kaptopril yang dapat dilepaskan adalah sebanyak 94,24%. Pada formula V, menit ke-180 tablet mengalami disintegrasi. Hal ini menyebabkan pelepasan obat dari sediaan tidak dapat dikendalikan. Pada grafik profil disolusi formula V dapat terlihat bahwa pada menit ke-180 telah melepaskan kaptopril sebanyak 93,71%. Ini menunjukkan bahwa pelepasan kaptopril pada formula V tidak dapat dikendalikan karena tablet pecah.

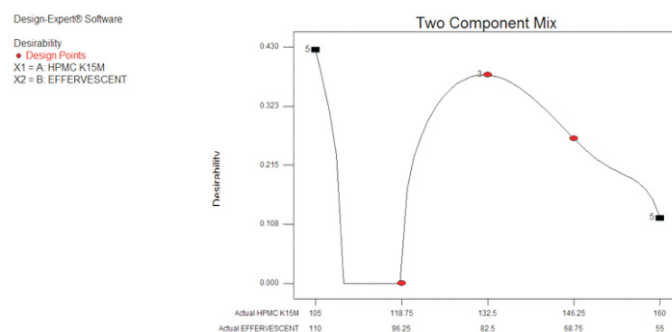
Formula V tidak terdapat matriks dalam jumlah banyak sehingga pelepasan obatnya menjadi lebih banyak yang terlepas. Selain itu keberadaan dari komponen *effervescent* yaitu natrium bikarbonat dan asam sitrat juga sangat mempengaruhi dalam pelepasan kaptopril dari tablet. Semakin banyak komponen *effervescent* yang terkandung dalam suatu formula maka formula tersebut akan semakin mudah terdisintegrasi sehingga pelepasan obatnya akan semakin cepat pula. Hal ini dikarenakan oleh komponen *effervescent* akan melepaskan gas CO₂ apabila kontak dengan cairan medium disolusi yang

bersifat asam. Gas CO₂ ini akan terperangkap di dalam matriks sehingga dapat menyebabkan disintegrasi dari tablet (Rahman, 2009). Maka dari itu penambahan komponen *effervescent* dalam jumlah banyak dapat menyebabkan tablet akan pecah sehingga pola pelepasan zat aktif kaptopril tidak dapat dikendalikan.

Semakin besar konsentrasi matriks hidroksipropil metilselulosa K15M pada suatu formula maka semakin lambat pelepasan obat dari dalam tablet. Hal ini dapat terjadi karena matriks hidroksipropil metilselulosa K15M tidak larut dalam air dan memberi rintang untuk penetrasi cairan ke dalam matriks dan juga difusi obat menjadi lambat. Semakin besar konsentrasi hidroksipropil metilselulosa K15M semakin sulit penetrasi ke dalam tablet, dengan demikian jumlah obat yang berdifusi keluar melalui matriks semakin sedikit. Sebaliknya semakin sedikit konsentrasi hidroksipropil metilselulosa K15M maka semakin cepat kaptopril dilepaskan dari matriks.

Penentuan titik optimum berdasarkan pendekatan *d-optimal design*

Formula optimum diprediksi dari daerah optimum tersebut dengan komposisi hidroksipropil metilselulosa K15M 105 mg dan komponen *effervescent* 110 mg yang menunjukkan sifat fisik granul maupun tablet yang optimal yang akan menurunkan waktu alir granul, sudut diam granul, kerapuhan tablet, dan *floating time* tablet. Hal ini dapat dilihat dari hasil pemeriksaan sifat alir campuran granul, sifat fisik tablet, dan *floating time* yang memberikan respon optimum dari program *Design Expert* 8,0,6 yang mendekati daerah optimum dengan nilai prediksi 0,425.



Gambar 2 Sifat Alir Campuran Granul, Sifat Fisik Tablet, dan *Floating*

KESIMPULAN

Kombinasi hidroksipropil metilselulosa K15M sebagai matriks, komponen *effervescent* natrium bikarbonat dan asam sitrat pada tablet *floating* kaptopril dengan berbagai komposisi memberikan pengaruh baik terhadap sifat fisik granul, sifat fisik tablet, maupun pelepasan tablet. Semakin banyak hidroksipropil metilselulosa K15M yang ditambahkan akan meningkatkan kekerasan tablet, menurunkan waktu alir, kecepatan disolusi dan *floating time* tablet. Sedangkan semakin banyak komponen *effervescent* yang ditambahkan akan menurunkan kerapuhan tablet.

Kombinasi hidroksipropil metilselulosa K15M sebagai matriks dan komponen *effervescent* pada tablet *floating* kaptopril didapatkan formula dengan respon tertinggi sebagai formula optimum dengan perbandingan hidroksipropil metilselulosa K15M (105 mg) : komponen *effervescent* (110 mg).

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 1995. Farmakope Indonesia. Edisi ke-IV. Departemen kesehatan RI.
- Ansel HC, Allen LV, Popovich NG, 2005, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Ed ke-8. Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hongkong-Sydney Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins a wotters Kluwer Company. hlm 229-243.
- Arora S, Baboota S. 2005. *Floating Drug Delivery System: A Review*. PharmSciTech. 06:372-390.
- Parrott EL. 1971. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*. Ed ke-3. Minneapolis: Burgess Publishing Company. hlm 73-86.
- Rahman L, Aliyah, Lethe C, Lebang JS. 2009. Formulasi dan evaluasi tablet lepas lambat teofillin yang dibuat dengan sistem mengapung mengembang. *Majalah farmasi dan farmakologi* 13:61-70.
- Sulaiman TNS. 2007. *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta: Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Gadjah Mada. hlm 24-28.
- Voigt R. 1984. *Buku Ajar Teknologi Farmasi*, Edisi V, diterjemahkan oleh Soewandhi SN. Ed ke-5, Yogyakarta: UGM Press. hlm 202, 208-211, 559.
- Wikarsa S, Valentina LM. 2011. Formulasi tablet lepas lambat dipiridamol dengan sistem mengapung. *Makara kesehatan* 15:15-20.