

KECEPATAN PELARUTAN PIROKSIKAM HASIL PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT DENGAN PEG 4000 DAN PEG 6000

DISSOLUTION RATE PIROXICAM FORMATION OF THE SOLID DISPERSION PEG PEG 4000 AND 6000

Ajeng Padma Kumala

*Akademi Farmasi Indonesia Yogyakarta, Yayasan Indonesia Pusat
Jalan Kebrokan, Pandeyan, Umbulharjo, Yogyakarta, Telp. (0274) 7104104
email: ajengpadmakumala@gmail.com*

ABSTRAK

Latar belakang: Piroksikam merupakan obat analgetika – antipiretika dan antiinflamasi yang memiliki kelarutan dalam air sangat kecil. Mekanisme absorpsinya difusi pasif, maka kecepatan pelarutan bahan obat menjadi langkah penentu dalam proses absorpsinya. Untuk mengatasi permasalahan kelarutan tersebut dilakukan usaha dengan pembentukan dispersi padat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peningkatan kecepatan pelarutan tablet piroksikam hasil pembentukan dispersi padat dengan PEG 4000 dan PEG 6000.

Metode: Tablet piroksikam dibuat dengan variasi kadar PEG 4000 dan PEG 6000 yaitu FI (0% PEG), F II (2,5 % PEG 4000), F III (5,0 % PEG 4000), F IV (7,5 % PEG 4000), F V (2,5 % PEG 6000), F VI (5,0 % PEG 6000), dan F VII (7,5 % PEG 6000). Pembentukan dispersi padat piroksikam dengan PEG 4000 dan PEG 6000 dengan metode peleburan, hasil leburan didinginkan dan dipadatkan sambil diaduk kuat. Hasil dispersi padat dan bahan tambahan kecuali bahan pelicin digranulasi dengan bahan pengikat solutio gelatin 10%. Massa granul yang diperoleh diayak ukuran 12 mesh dan dikeringkan pada suhu 50°C. Granul kering yang diperoleh diayak ukuran 14 mesh dan dicampur homogen dengan talk dan magnesium stearat. Kemudian dilakukan uji sifat alir granul meliputi waktu alir, sudut diam dan indeks pengetapan. Selanjutnya campuran granul yang diperoleh ditablet dengan mesin tablet *single punch* pada tekanan tetap. Tablet yang diperoleh diuji sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan penetapan kandungan zat aktif.

Hasil: Diperoleh menunjukkan bahwa pembentukan dispersi padat piroksikam dengan PEG 4000 dan PEG 6000 dapat memperbaiki sifat alir granul dan sifat fisik tablet, kecuali waktu hancur tablet. Dispersi padat piroksikam dengan PEG 4000 dan PEG 6000 juga meningkatkan kecepatan pelarutan tablet piroksikam secara bermakna terhadap tablet piroksikam tanpa pembentukan dispersi padat ($p < 0,05$). Hasil yang memberikan kecepatan pelarutan yang tercepat adalah tablet hasil pembentukan dispersi padat piroksikam dengan PEG 4000 kadar 7,5%.

Kata kunci: Kelarutan, Piroksikam, Dispersi padat

ABSTRACT

Background: Piroxicam is an analgesic – antipyretic and antiinflammatory drug which has very small solubility in water. Its absorption mechanism is pasif diffusion, so the dissolution rate of this substance will be the rate limiting step on the absorption process. To solve the solubility problem by making the drug in the solid dispersion form. The aim of study was to increase the dissolution rate of Piroxicam by making the solid dispersion with PEG 4000 and PEG 6000 in tablet dosage form.

Methods: Piroxicam tablets were made with various concentration of PEG 4000 and PEG 6000 , i.e : FI (0% PEG), FII (2,5% PEG 4000), FIII (5,0% PEG 4000), FIV (7,5% PEG 4000), FV (2,5% PEG 6000), FVI (5,0% PEG 6000), and FVII (7,5% PEG 6000). The solid dispersions of piroxicam with PEG 4000 and PEG 6000 were made the melting method, the melted mixture were then cooled and solidified rapidly under rigorous stirring. The solid dispersion mass and the substances matter except lubricant were granulated with 10% gelatin solution. The granules mass obtained was sifted through

12 mesh and dried on 50° C. The dried granules were then sifted through 14 mesh and mix with talk and magnesium stearat. The flow properties of granules were tested including flow time, repose angle and tapping index. The granules were then compressed using single punch tablet machine by keeping force of compression constant. The tablets obtained were tested for physical characteristics including uniformity of weight, the hardness, friability, disintegration time and determined of the active substance.

Results: The result showed that solid dispersion system using PEG 4000 and PEG 6000 could improve flow properties of granules and physical characteristics of tablets except tablets disintegration time for all formulas. Piroxicam tablets using solid dispersion system with PEG 4000 and PEG 6000 also increased significantly ($p < 0,05$) on dissolution rate compare with the Piroxicam tablets without solid dispersion system. Tablet formulation using solid dispersion with 7,5% PEG 4000 produced tablet with fastes in dissolution rate.

Keywords: dissolution rate, piroxicam, solid dispersion

PENDAHULUAN

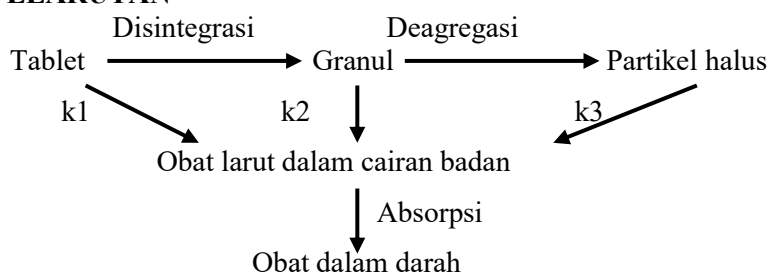
Piroksikam yang mempunyai efek analgetik, anti piretik dan anti radang dengan masa kerja yang cukup panjang. Piroksikam menimbulkan efek samping iritasi saluran cerna cukup besar (Siswandono dan Soekarjo, 2010). Piroksikam berupa serbuk, hampir putih atau coklat terang atau kuning terang, tidak berbau. Bentuk monohidrat berwarna kuning. Memiliki sifat kelarutan yang sangat sukar larut dalam air, dalam asam encer, dan sebagian besar pelarut organik; suka larut dalam etanol dan dalam larutan alkalis mengandung air (Anonim, 1995).

Dispersi padat dalam farmasi adalah merupakan suatu dispersi dari satu atau lebih bahan obat dalam suatu bahan pembawa yang inert atau matriks pada keadaan padat (Chiou and Riegelman, 1971). Pemilihan metode yang digunakan tergantung dari sifat bahan terhadap temperatur dan kelarutannya. Sebagai bahan pembawa digunakan bahan yang mudah larut dalam air, inert, serta stabil sampai titik leburnya. Bahan pembawa yang digunakan ialah PVP, PEG, gula, urea, gliserin, derivat xantin dan lain-lain.

Dispersi padat merupakan suatu campuran dari satu atau lebih bahan obat dalam suatu bahan pembawa yang inert atau matriks padat yang dilakukan dengan metode peleburan, metode pelarutan, metode pelarutan dan peleburan, serta metode campuran fisik (Chiou and Riegelman, 1971).

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatan, dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa (Anonim, 1995).

KECEPATAN PELARUTAN



Gambar 1. Skema disintegrasi dan disolusi (Wagner, 1971)

Berdasarkan Hukum Fick I tentang difusi, Bruner dan Nerst menyatakan hubungan antara kecepatan pelarutan dengan koefisien difusi suatu zat (Wagner, 1971).

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot A}{V \cdot h} (C_s - C_b) \dots \dots \dots (1)$$

dengan dc/dt : Kecepatan pelarutan obat, h : Tebal lapisan difusi, D : Koefisien difusi, V : Volume cairan medium, A : Luas permukaan efektif, C_s : Kelarutan pada larutan jenuh, C_b : Kelarutan pada waktu tertentu.

Carstensen (1974), mendefinisikan kecepatan pelarutan sebagai jumlah obat yang terlarut tiap satuan waktu setelah obat kontak dengan pelarut. Sedangkan menurut Wagner (1971) kecepatan pelarutan adalah proses melarut suatu zat padat kedalam medium persatuan waktu.

METODE PENELITIAN

Bahan: Kualitas farmasi terdiri dari piroksikam, amilum manihot, gelatin, laktosa, magnesium stearat, dan talkum, yang diperoleh dari PT. Brataco Chemica.).

Dalam penelitian ini dibuat tujuh formula (FI-FVII), yaitu sebagai berikut:

Tabel I. Formula tablet piroksikam

Zat	FORMULA						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Piroksikam	250	250	250	250	250	250	250
Laktosa	210	203,75	197,5	191,25	203,75	197,5	191,25
PEG 4000	-	6,25	12,5	18,75	-	-	-
PEG 6000	-	-	-	-	6,25	12,5	18,75
Amylum manihot	25	25	25	25	25	25	25
Gelatin	10	10	10	10	10	10	10
Talk: Mg stearat (9:1)	5	5	5	5	5	5	5

Keterangan:

- FI : Formula piroksikam tanpa PEG
- FII : Formula piroksikam - PEG 4000 2,5%
- FIII : Formula piroksikam - PEG 4000 5,0%
- FIV : Formula piroksikam - PEG 4000 7,5%
- FV : Formula piroksikam - PEG 6000 2,5%
- FVI : Formula piroksikam - PEG 6000 5,0%
- FVII : Formula piroksikam - PEG 6000 7,5%

Pembuatan Dispersi Padat

Piroksikam dicampur dengan bahan pembawa PEG 4000 dan PEG 6000 dalam berbagai konsentrasi, kemudian dipanaskan sambil diaduk kuat sampai melebur. Campuran yang sudah melebur segera didinginkan dengan cepat (dalam bak berisi es), sambil diaduk. Campuran tersebut dihaluskan dan diayak dan kemudian didiamkan pada suhu kamar.

Pembuatan Tablet

Tablet dibuat dengan metode granulasi basah. Serbuk hasil pembentukan dispersi padat dicampur dengan bahan tambahan yang lain (kecuali bahan pelicin) dan bahan pengikat solutio gelatin, hasil yang didapat diayak dengan ayakan no 12 mesh, dikeringkan dalam almari pengering, kemudian diayak kering dengan ayakan no. 14 mesh dan ditambahkan dengan bahan pelicin. Granul yang didapat siap dicetak tablet.

Pemeriksaan Sifat Alir Granul

a. Waktu Alir

Sejumlah granul (100 gram) dimasukkan dalam corong stainless steel. Disiapkan stopwatch dan ditekan pada posisi hidup bersamaan dengan dibukanya penutup corong. Stopwatch dimatikan begitu granul yang mengalir habis. Dicatat waktu yang dibutuhkan untuk mengalir.

b. Sudut diam

Sejumlah granul dimasukkan kedalam alat pengukur sudut diam, kemudian diratakan. Setelah serbuk dialirkan, diukur jari-jari kerucut dan tinggi puncak yang terbentuk, sudut diam dihitung dengan rumus :

$$\tan \frac{\varnothing}{2} = \frac{h}{r}$$

h = tinggi kerucut
 r = jari-jari kerucut
 \varnothing = sudut diam

c. Penetapan

Sejumlah granul dimasukkan ke dalam gelas ukur, dicatat volumenya (V_o), kemudian gelas ukur dipasang pada volumenometer dan dihentikan sampai volume konstan (V_t). Indeks penetapan dapat dihitung dengan rumus:

$$T \% = \frac{V_o - V_t}{V_o} \times 100 \%$$

Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

a. Keseragaman bobot

Ditimbang 20 tablet, dihitung bobot rata-ratanya, jika ditimbang satu persatu, tidak lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata sebesar 5% dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata sebesar 10%.

b. Kekerasan tablet

Satu tablet diletakkan di tengah dan tegak lurus pada hardness tester, mula-mula skala diletakkan pada posisi nol, kemudian dengan alat diputar pelan-pelan sampai tablet pecah. Dibaca skala yang dicapai pada saat tablet tepat pecah/hancur (Parrott, 1971).

c. Kerapuhan tablet

Dua puluh tablet dibebaskan dengan aspirator. Timbang seksama dengan neraca analitik (M_1). Kemudian masukkan dalam *friabilator*. Alat dijalankan selama 4 menit atau 100 x putaran, tablet diambil dan dibebaskan dari partikel dan ditimbang (M_2),

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

d. Waktu hancur tablet

Dimasukkan 5 tablet ke dalam tabung berbentuk keranjang, kemudian diturun-naikkan tabung secara teratur 30 kali setiap menit dalam medium air dengan suhu antara 36°-38°. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa. Dicatat lama waktu hancur tablet (Anonim, 1979).

e. Penetapan Kadar Zat Aktif

Sejumlah 5 tablet digerus dalam mortir sampai halus dan homogen, serbuk yang telah halus dan homogen ini ditimbang 150,00 mg, dilarutkan dalam 50 ml etanol 95% hangat yang sebelumnya dinetralkan dengan larutan Fenol merah kemudian dititrasi dengan NaOH 0,1N menggunakan indikator fenol merah (Anonim, 1973).

Uji Kecepatan Pelarutan

Dimasukkan sejumlah 900 ml dapar fosfat pH 7,5 kedalam alat uji disolusi tipe 2, temperatur media dibuat konstan $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$, satu tablet dimasukkan kedalam tabung disolusi, alat segera dijalankan pada laju kecepatan 100 rotasi permenit selama 60 menit. Sampling diambil pada menit 5 ; 10 ; 20 ; 30 ; 40 ; 50 ; 60, diambil masing-masing 5,0 ml pada daerah pertengahan medium disolusi dan pada bagian atas dari daun alt dayung, tidak kurang dari 1 cm dari dinding tabung disolusi. Dilakukan penetapan kadar secara spektrofotometer pada panjang gelombang maksimal. Setiap pengambilan sampel cairan medium diganti dengan medium baru dengan suhu dan volume sama.

HASIL DAN PEMBAHASAN**Hasil Uji Sifat Alir Granul****Tabel II. Hasil uji sifat alir granul piroksikam**

F	Uji Sifat Alir Granul		
	Waktu Alir (detik)	Sudut Diam (°)	Pengetapan (%)
I	9,16 ± 0,06	38,7 ± 1,23	16,50 ± 0,35
II	9,10 ± 0,10	39,1 ± 1,23	21,10 ± 0,42
III	8,90 ± 0,10	36,3 ± 1,31	17,70 ± 0,27
IV	8,12 ± 0,08	35,3 ± 1,74	12,20 ± 0,27
V	9,10 ± 0,10	34,3 ± 1,10	19,50 ± 0,50
VI	8,68 ± 0,11	33,9 ± 0,68	17,70 ± 0,27
VII	7,00 ± 0,07	31,1 ± 1,30	10,90 ± 0,82

Pada tabel II dapat dilihat bahwa dengan adanya pembentukan dispersi padat piroksikam dengan PEG 4000 dan PEG 6000 dapat memperbaiki sifat alir granul. PEG 4000 dan PEG 6000 dapat meningkatkan gaya berat granul, mengurangi friksi antar granul, dan dapat mengurangi jumlah *fines*, hal ini dikarenakan PEG dapat memperkuat daya ikat antar partikel. Semua formula memiliki waktu alir (<10 detik), sudut diam (antara 25-45°), dan indeks pengetapan (<25%) yang baik. Hasil uji anava menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$).

Hasil Uji Sifat Fisik Tablet**Tabel III. Hasil uji sifat fisik tablet piroksikam**

F	Uji Sifat Fisik Tablet				
	A	B	C	D	E
I	504,15 ± 0,81	5,08 ± 0,11	0,36 ± 0,05	6,20 ± 0,24	104,44 ± 0,44
II	514,85 ± 1,43	5,45 ± 0,08	0,32 ± 0,08	6,23 ± 0,17	104,53 ± 1,03
III	507,10 ± 1,33	6,86 ± 0,09	0,19 ± 0,04	9,28 ± 0,28	99,65 ± 1,36
IV	505,90 ± 0,90	7,24 ± 0,09	0,12 ± 0,03	13,39 ± 0,39	100,02 ± 3,11
V	513,15 ± 0,66	6,38 ± 0,13	0,26 ± 0,06	7,50 ± 0,44	104,77 ± 1,55
VI	505,80 ± 1,50	7,50 ± 0,10	0,17 ± 0,02	11,65 ± 0,37	101,24 ± 2,88
VII	509,65 ± 0,96	7,64 ± 0,09	0,10 ± 0,02	15,95 ± 0,78	102,48 ± 2,94

Keterangan:

- A : Keseragaman Bobot (mg)
- B : Kekerasan Tablet (Kg)
- C : Kerapuhan Tablet (%)
- D : Waktu Hancur (menit)
- E : Kandungan Zat Aktif (%)

Untuk uji keseragaman bobot tablet semuanya memenuhi persyaratan dalam Farmakope Indonesia Edisi III (Tabel 6), yaitu untuk tablet dengan berat 300 mg atau lebih maka tidak boleh lebih dari 2 tablet menyimpang 5% dan tidak satu tablet pun yang lebih dari 10%.

Hasil uji kekerasan tablet, semua formula memenuhi syarat kekerasan tablet yaitu antara 4-8 kg. Adanya PEG 4000 dan PEG 6000 dapat meningkatkan interaksi antar partikel dengan mekanisme pembentukan jembatan cair. Dengan peningkatan jumlah PEG 4000 dan PEG 6000 akan meningkatkan kekerasan tablet piroksikam. Hasil uji anava menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$).

Untuk uji kerapuhan tablet dengan adanya peningkatan kadar PEG 4000 dan PEG 6000 memberikan kerapuhan yang makin rendah, berbanding terbalik dengan kekerasan. Hasil uji anava menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$).

Untuk waktu hancur tablet dengan adanya peningkatan kadar PEG 4000 dan PEG 6000 menyebabkan waktu hancur makin lama. Hal ini dikarenakan PEG lebih bersifat sebagai bahan pengikat yang akan memperkecil ruang antar partikel, sehingga menghambat penetrasi air kedalam ruang antar partikel. Hasil uji anava menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$).

Untuk kandungan zat aktif semua formula memenuhi syarat kandungan zat aktif yaitu berada diantara 92,5%- 107,5%. Hasil uji anava menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna.

Hasil Uji Kecepatan Pelarutan

Tabel IV. Jumlah piroksikam– PEG 4000

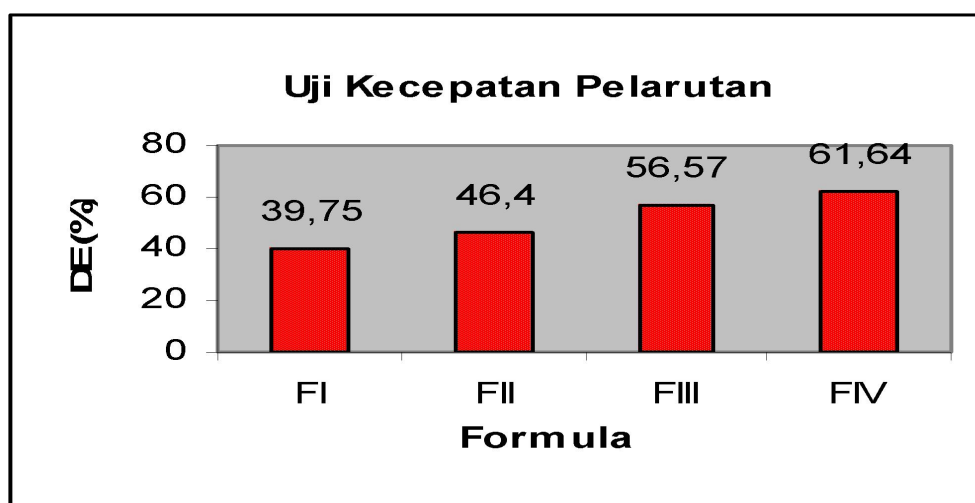
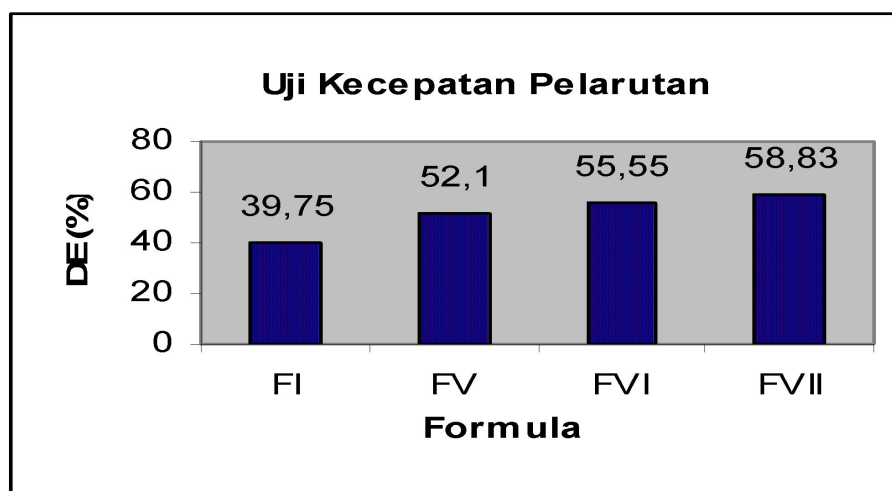
menit	Jumlah zat terlarut							
	FI		FII		FIII		FIV	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	5,43	2,04	12,72	4,90	33,09	13,36	49,53	19,53
10	26,29	9,88	49,35	19,02	64,45	26,03	97,53	38,45
20	63,81	23,98	91,05	35,09	97,81	39,50	129,77	51,16
30	123,54	46,42	139,56	53,79	163,90	66,19	178,59	70,41
40	150,55	56,57	154,61	59,59	190,92	77,11	195,30	76,99
50	176,19	66,20	183,89	70,87	210,39	84,97	220,35	86,87
60	196,26	73,74	211,86	81,65	225,20	90,95	232,20	91,58

Tabel V. Jumlah piroksikam – PEG 6000

menit	Jumlah zat terlarut							
	FI		FV		FVI		FVII	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	5,43	2,04	27,38	10,82	29,79	11,81	40,44	15,93
10	26,29	9,88	63,96	25,27	65,15	25,83	100,49	39,58
20	63,81	23,98	104,69	41,37	90,29	35,80	120,23	47,35
30	123,54	46,42	151,89	60,02	168,67	66,87	152,93	60,23
40	150,55	56,57	176,11	69,59	192,62	76,37	197,84	77,92
50	176,19	66,20	191,02	75,48	210,55	83,48	215,22	84,76
60	196,26	73,74	211,44	83,55	226,82	89,93	228,98	90,18

Tabel VI. Hasil uji kecepatan pelarutan

F	DE ₆₀ (%)
I	39,75 ± 0,91
II	46,40 ± 1,35
III	56,57 ± 1,19
IV	61,64 ± 0,45
V	52,10 ± 0,87
VI	55,55 ± 0,80
VII	58,83 ± 0,63

**Gambar 1. Grafik DE₆₀ piroksikam - PEG 4000****Gambar 2. Grafik DE₆₀ piroksikam - PEG 6000**

Harga efisiensi pelarutan pada menit ke 60 digunakan untuk mengetahui kecepatan pelarutan pelepasan piroksikam. Semakin besar harga $DE_{60\%}$ menunjukkan kecepatan pelarutan yang lebih cepat. Dari tabel VI menunjukkan bahwa dengan pembentukan dispersi padat piroksikam dengan PEG 4000 dan PEG 6000 dapat meningkatkan kecepatan pelarutan tablet piroksikam. Proses peningkatan kecepatan pelarutan yang terjadi kemungkinan karena PEG 4000 dan PEG 6000 menghalangi terjadinya agregasi dan aglomerasi partikel-partikel piroksikam. Sifat dari PEG yang mudah larut dalam air menyebabkan terlepasnya piroksikam dalam partikel yang halus. Dengan kondisi partikel piroksikam tersebut, akibatnya luas permukaan efektif bertambah dan dapat meningkatkan kecepatan pelarutan piroksikam. Adanya pemanasan campuran piroksikam dengan PEG 4000 dan PEG 6000 sangat memungkinkan terbentuknya larutan padat serta terjadinya bentuk kristal meta stabil, yang juga dapat meningkatkan kecepatan pelarutan tablet piroksikam.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dan data yang diperoleh, dapat diambil kesimpulan:

1. Dengan adanya peningkatan konsentrasi PEG 4000 dan PEG 6000 dapat memperbaiki sifat fisik granul dan sifat fisik tablet piroksikam, kecuali waktu hancur tablet.
2. Pembentukan dispersi padat PEG 4000 dan PEG 6000 dengan piroksikam, dapat meningkatkan luas permukaan efektif, sehingga dapat meningkatkan kecepatan pelarutan tablet piroksikam. Hasil uji anava menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan adanya pembentukan dispersi padat.
3. Hasil kecepatan pelarutan yang memberikan DE_{60} yang tertinggi adalah formula IV yaitu hasil dispersi padat piroksikam – PEG 4000 7,5%.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1973, *British Pharmacopeia*, Her majesty's Stationery Office, London, p: 280- 281.
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, h: 6-7, 506.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, h: 43, 107, 488, 515, 771
- Carstensen, J.T., 1974, "Theories of Dissolution Single Particulate System", in Caestensen J. T.(Ed), *Dissolution Technology*, 1st Ed., The Industrial Pharmaceutical Technology Section of Pharmaceutical Sciences, Washington D.C, p: 1-28.
- Chiou, W.L., and Riegelman, S.,1971, Pharmaceutical Application of Solid Ed, Dispersion Systems, *J. Pharm. Sci.*, "60", p: 1281-1301.
- Flower, R.J., Moncada, S., and Vane, J.R., 1980, Analgesic antipyretic and Antiinflammatory Agents: Drug Employed in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Gout in: *Godman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutic*, 6th Ed., Mac Millan Publishig Co. Inc., New York, p: 682-728.
- Fonner, D. E., Anderson, N. R., Banker, G. S., 1981, Granulation Technology and Tablet Characteristic in Lieberman, H. A., Lachman, L., Kanig, J. L., (ed), *Pharmaceutical Dosage Form : Tablet*, vol. II, Marcell Dekker Inc, New York, p: 246-247,226-231
- Fudholi, A., 1983, Metodologi Formulasi Dalam Kompresi Direk, *Medika No. 7*, Tahun 9, h: 586-593.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig., 1986, *Teori Praktek Farmasi Industri*, alih bahasa oleh Siti Suyatmi, Edisi ketiga, Universitas Indonesia Press, Jakarta, h: 643-704.
- Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1983, *Farmasi Fisik*, alih bahasa oleh Yoshita, Edisi ketiga, Universitas Indonesia Press, Jakarta, h: 166; 845-849.
- Parrott, E.L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Burgess Publishing Company, Minneapolis, Minnesota, p: 73-86, 158-169

- Shargel, L., Yu, A.B.C., 1985, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, alih bahasa oleh Fasich, Siti Sjamsiah., Edisi kedua, airlangga University Press, Surabaya, h: 96-104.
- Wagner, J.G., 1971, *Biopharmaceuticals and Relevants Pharmacokinetics*, 1st Ed, Drug Intelegence Publication, Hamilton Illionis, p: 99; 110-115.