

Tablet likuisolid ibuprofen

Liquisolid ibuprofen tablets

Lannie Hadisoewignyo*), Evania Hadi dan Nehru Wibowo

Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya, Jl. Dinoyo No. 42-44, Surabaya 60265

Abstrak

Ibuprofen adalah obat antiinflamasi dengan kelarutan dalam air yang rendah tetapi memiliki permeabilitas yang baik di dalam saluran pencernaan. Tablet likuisolid merupakan salah satu metode untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ibuprofen. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek dari gliserin dan propilen glikol sebagai pelarut *non volatile*; serta PVP K-30 sebagai polimer hidrofilik terhadap laju disolusi tablet likuisolid ibuprofen. Pada penelitian ini, dibuat tujuh formula tablet likuisolid. Perbandingan antara ibuprofen dengan gliserin adalah 1 : 3, dan terhadap propilen glikol adalah 5:1 dengan penambahan PVP K-30 yang bervariasi (5, 10, dan 10%). Formula I dibuat sebagai kontrol, tidak ada menggunakan pelarut *non volatile* dan polimer hidrofilik. Berdasarkan hasil uji disolusi, tablet likuisolid ibuprofen yang menggunakan gliserin maupun propilenglikol sebagai pelarut *non volatile* dan PVP K-30 sebagai polimer hidrofilik dapat meningkatkan konstanta laju disolusi ibuprofen dibandingkan dengan tablet ibuprofen konvensional (*non* likuisolid). Penambahan PVP K-30 sebagai polimer hidrofilik dapat meningkatkan konstanta laju disolusi tablet likuisolid ibuprofen, sampai pada konsentrasi lebih dari 10% karena polimer akan mengembang dan membentuk lapisan kental yang menghambat disintegrasi sehingga persen pelepasannya menurun.

Kata kunci: Ibuprofen, likuisolid, pelarut *non volatile*, polimer hidrofilik.

Abstract

Ibuprofen is an antiinflammatory drugs with poor solubility in water but good permeability in the gastrointestinal tract. Liquisolid tablet is the one method of increasing solubility and dissolution rate of ibuprofen. The aims of this study was to determine the effect of glycerine and propylene glycol as non volatile solvent and PVP K-30 as hydrophilic polymer on the dissolution rate of liquisolid ibuprofen tablets. In this research, there are 7 formulas of liquisolid ibuprofen tablets were made. The ratio of ibuprofen in glycerine is 1 : 3 and of propylene glycol is 5:1 with various concentration of PVP K-30 (5, 10, and 15%). Formula I was made as a control so there was no addition of non volatile solvent and hydrophilic polymer. Based on the results, liquisolid ibuprofen tablets using glycerine or propylene glycol as a non volatile solvent and PVP K-30 as a hydrophilic polymer can increase the dissolution rate constant of liquisolid ibuprofen tablets compared that of ibuprofen conventional tablets (*non* liquisolid). The addition of PVP K-30 as a hydrophilic polymer can increase the dissolution rate constants liquisolid ibuprofen tablets until a concentration of more than 10% because the polymer will swell and form a viscous layer that inhibits the disintegration so that the percent release decrease.

Key words: Ibuprofen, liquisolid, non volatile solvent, hydrophilic polymer.

Pendahuluan

Ibuprofen merupakan suatu bahan obat yang memiliki kelarutan yang buruk dalam air atau praktis tidak larut dalam air (Sweetman,

2009). Banyak metode yang dapat dilakukan untuk membantu meningkatkan kelarutan obat, salah satunya adalah dengan cara meningkatkan luas permukaan obat dengan mikronisasi

(pegecilan ukuran partikel). Namun, metode ini seringkali memberikan hasil yang mengecewakan terutama pada saat serbuk akan dicetak menjadi tablet atau dienkapsulasi, karena akan terjadi kecenderungan untuk membentuk aglomerat karena sifat hidrofobiknya dan akan menurunkan luas permukaan, yang pada akhirnya akan menurunkan kelarutan obat (Javadzadeh, *et al.*, 2007^a).

Teknik likuisolid adalah salah satu metode untuk meningkatkan disolusi obat dengan kelarutan dalam air yang rendah. Hal ini disebabkan tekniknya mudah dengan biaya yang relatif murah dan dapat digunakan dalam skala industri (Yadav and Yadav, 2009). Teknik likuisolid dibuat dengan melarutkan bahan aktif yang lipofil atau sukar larut dalam air dalam pelarut *non volatile* seperti propilen glikol, polietilen glikol (PEG) 200 dan 400, gliserin, dan polisorbitat 80 menjadi suspensi atau bentuk cair yang kemudian diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, *non-adherent* dan siap dikompresi setelah penambahan bahan pembawa (*carrier*) dan bahan *coating* (Gubbi and Jarag, 2009).

Teknik likuisolid telah dibuktikan mampu meningkatkan laju disolusi obat lipofil atau sukar larut air dalam dosis yang kecil. Namun, untuk digunakan pada bahan aktif dengan dosis yang besar, maka perlu ditambahkan suatu polimer hidrofilik selain pelarut non volatile. Javadzadeh, *et al.* (2007^b), menyatakan bahwa penambahan polimer seperti polivinil pirolidon (PVP K-30) dalam *liquid medication*, akan memungkinkan untuk memproduksi serbuk kering dengan kandungan bahan aktif yang besar (carbamazepin) dan adanya peningkatan laju disolusi.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil pelepasan secara *in vitro* sediaan tablet likuisolid ibuprofen dengan menggunakan dua macam pelarut *non volatile*, yaitu gliserin dan propilenglikol, dan PVP K-30 sebagai polimer hidrofilik dibandingkan dengan tablet ibuprofen konvensional, serta mengetahui pengaruh penambahan PVP K-30 sebagai polimer hidrofilik terhadap konstanta laju disolusi tablet likuisolid ibuprofen dengan gliserin/propilenglikol sebagai pelarut *non volatile*.

Metodologi

Alat

Mesin cetak tablet single punch (model TDT, Shanghai, China); alat uji kekerasan tablet (Schleuniger tipe 6D-30, Jerman); alat uji kerapuhan tablet (Erweka tipe TA-3, Jerman); alat uji waktu hancur tablet (Erweka tipe ZT3-1, Jerman); alat uji disolusi tablet (Erweka tipe DT-70, Jerman); spektrofotometer UV-VIS (Hitachi tipe U-1100, Jepang); stopwatch (Herwina tipe NR 47727, Swiss); jangka sorong, dan peralatan gelas.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yang memiliki spesifikasi *pharmaceutical grade* adalah Ibuprofen (Shasun Chemicals and Drugs, Ltd), gliserin, propilenglikol, PVP K-30, Avicel PH 102, aerosil, SSG, dan Mg stearat.

Jalan Penelitian

Pembuatan Tablet Likuisolid Ibuprofen

Disiapkan tujuh formula untuk dibuat tablet likuisolid ibuprofen. Tiap formula dilakukan replikasi sebanyak tiga kali dan setiap replikasi terdiri dari 200 tablet. Pada formula I tidak ditambahkan gliserin, propilenglikol, dan PVP K-30. Pada formula II, III, dan IV digunakan bahan obat : pelarut = 3 :1, sedangkan pada formula V, VI, dan VII digunakan bahan obat : pelarut = 5 : 1. Kemudian, pada formula II dan V, III dan VI, serta IV dan VII ditambahkan PVP K-30 berturut-turut sejumlah 5%, 10%, dan 15% dari *liquid medication* (campuran antara bahan aktif dan pelarut *non volatile*). Setelah itu ditambahkan aerosil sedikit demi sedikit sampai campuran menjadi massa serbuk kering, dan ditambahkan Avicel PH 102. Massa serbuk kering yang diperoleh diayak dengan pengayak *mesh 20*, dan ditambahkan SSG (5%) dan Mg stearat (1%). Setelah itu, dilakukan uji mutu serbuk likuisolid meliputi sudut diam, indeks kompresibilitas, dan *Hausner ratio*. Serbuk likuisolid yang memenuhi persyaratan dikempa menjadi tablet dengan kekerasan yang sama (12-15 Kp) dan bobot tiap tablet sebesar 800 mg, kemudian dilanjutkan uji mutu tablet. Formula tablet likuisolid ibuprofen, tercantum pada tabel I.

Pengamatan sifat fisik granul dan tablet

Uji sifat fisik granul yang dilakukan adalah pengukuran sudut diam, *Carr's index*, dan *Hausner ratio*. Uji sifat fisik tablet meliputi uji keragaman bobot, uji keseragaman kandungan, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan tablet, dan uji waktu hancur tablet.

Penetapan kadar ibuprofen dalam tablet

Diambil 20 tablet secara acak, lalu digerus halus dan diaduk sampai homogen. Kemudian, ditimbang dengan seksama 800 mg sampel yang setara dengan 200 mg ibuprofen, dilarutkan dalam

Tabel I. Komposisi formula tablet likuisolid ibuprofen

Formula	F I (mg)	F II (mg)	F III (mg)	F IV (mg)	F V (mg)	F VI (mg)	F VII (mg)
Ibuprofen	200	200	200	200	200	200	200
Gliserin	-	66,67	66,67	66,67	-	-	-
Propilen Glikol	-	-	-	-	40	40	40
PVP K-30	-	13,33	26,67	40	12	24	36
Aerosil	21,23	18,15	17,64	17,13	19,23	18,77	18,31
Avicel PH 102	530,77	453,85	441,02	428,2	480,77	469,23	457,69
<i>Sodium starch glycolate</i> 5%	40	40	40	40	40	40	40
Mg stearat 1%	8	8	8	8	8	8	8

larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 dalam labu takar 100,0 mL dan dikocok hingga homogen, kemudian disaring dengan kertas saring Whatman. Filtrat hasil penyaringan pertama dibuang, kemudian dipipet sebanyak 1,5 mL, lalu ditambahkan larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 hingga volume tepat 10 mL. Absorbansinya diamati pada panjang gelombang serapan maksimum dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS, dengan panjang gelombang serapan maksimum 264 nm.

Uji pelepasan obat

Uji pelepasan obat dari matriks dilakukan dengan alat disolusi model apparatus II USP. Tablet dimasukkan ke dalam labu yang berisi larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 yang berfungsi sebagai medium. Jarak pengaduk dayung dari dasar labu adalah $2,5 \pm 0,2$ cm dan pengaduk dayung diputar pada kecepatan 50 rpm. Suhu medium dijaga konstan $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan volume medium disolusi yang digunakan adalah 900 mL. Sampel obat yang terlepas ke medium diambil pada menit ke 10, 20, 30, 45, dan 60, sebanyak 5 mL. Jumlah medium yang terambil digantikan dengan medium baru dengan jumlah yang sama sehingga volume medium selalu konstan. Lokasi pengambilan sampel pada medium adalah pada daerah di tengah antara permukaan medium dengan permukaan atas dayung dengan jarak tidak kurang 1 cm dari dinding samping labu. Tiap sampel yang diambil dari medium disolusi kemudian disaring dan diamati dengan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang serapan maksimum 264 nm.

Analisis data

Nilai konstanta laju disolusi diperoleh dari grafik hubungan antara persen obat sisa *versus* waktu; sedangkan nilai *dissolution efficiency* (DE) pada menit ke 60 masing-masing formula tablet diperoleh melalui persamaan menurut metode Khan (1975).

Nilai konstanta laju disolusi dan nilai *dissolution efficiency* (DE) pada menit ke 60 dianalisis secara statistik dengan menggunakan ANAVA satu jalan pada tingkat signifikansi $p < 0,05$.

Hasil dan Pembahasan

Karakterisasi serbuk likuisolid

Serbuk likuisolid, diuji mutu fisiknya meliputi sudut diam, *Carr's index*, dan *Hausner ratio*, untuk mengetahui sifat alirnya (Tabel II).

Hasil pengujian menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan. Hal ini menunjukkan bahwa serbuk likuisolid yang dihasilkan memiliki sifat alir yang baik, karena setiap formula menggunakan Avicel PH-102 yang dapat meningkatkan laju alir serta mengurangi variasi berat tablet (Ohwoavworhua *et al.*, 2009). Serbuk likuisolid yang dihasilkan dari sistem likuisolid (formula II - formula VII) mempunyai sifat alir yang lebih baik dibandingkan formula non likuisolid (formula I) meskipun keduanya mengandung Avicel PH 102, hal ini membuktikan bahwa sistem likuisolid dapat memperbaiki sifat alir serbuk likuisolid. Sifat alir serbuk likuisolid sangat berpengaruh terhadap keseragaman bobot, dimana serbuk likuisolid dengan sifat alir yang baik akan mengalir dengan baik ke dalam ruang cetak dan diperoleh keseragaman dalam pengisian sehingga menjamin keseragaman bobot dari tablet yang dihasilkan.

Karakterisasi mutu fisiktablet

Hasil uji kekerasan pada semua formula dapat dilihat pada tabel III, hasilnya sesuai dengan rancangan penelitian dimana kekerasan tablet dibuat sama yaitu 12-15 Kp.

Tabel II. Karakterisasi serbuk likuisolid ibuprofen

Formula	Rata-rata Sudut Diam (derajat) \pm SD	Rata-rata Carr's Index (%) \pm SD	Rata-rata Hausner Ratio \pm SD
I	32,59 \pm 0,69	18,33 \pm 1,53	1,22 \pm 0,02
II	29,40 \pm 0,97	9,33 \pm 0,58	1,10 \pm 0,01
III	30,04 \pm 1,19	6,67 \pm 0,57	1,07 \pm 0,01
IV	27,82 \pm 1,13	10,33 \pm 0,57	1,11 \pm 0,01
V	28,69 \pm 2,88	14,33 \pm 3,51	1,17 \pm 0,05
VI	27,83 \pm 0,58	14,33 \pm 2,08	1,17 \pm 0,03
VII	28,37 \pm 1,00	11,00 \pm 1,00	1,11 \pm 0,02

Tabel III. Karakterisasi mutu fisik tablet

Formula	Rata-rata Kekerasan Tablet (Kp) \pm SD	Rata-rata Kerapuhan Tablet (%) \pm SD	Rata-rata Waktu Hancur Tablet (menit) \pm SD
I	13,25 \pm 0,44	0,1 \pm 0,04	0,23 \pm 0,08
II	13,47 \pm 0,2	0,14 \pm 0,07	2,05 \pm 0,29
III	13,16 \pm 0,61	0,17 \pm 0,03	4,47 \pm 1,01
IV	14,13 \pm 0,23	0,11 \pm 0,04	14,52 \pm 0,29
V	13,65 \pm 0,40	0,02 \pm 0,04	1,52 \pm 0,17
VI	13,23 \pm 0,55	0,00 \pm 0,00	2,79 \pm 0,55
VII	12,85 \pm 0,39	0,04 \pm 0,07	4,83 \pm 0,30

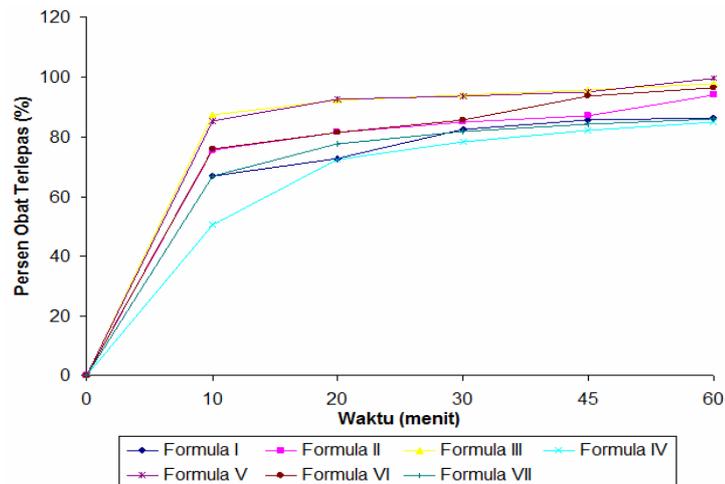
Tabel IV. Hasil uji keseragaman sediaan tablet likuisolid ibuprofen

Formula	Rata-rata Keragaman Bobot Tablet (%) \pm SD	Rata-rata Keseragaman Kandungan Tablet (%) \pm SD
I	100,71 \pm 0,80	99,91 \pm 1,12
II	101,86 \pm 0,76	100,98 \pm 0,98
III	100,71 \pm 0,46	99,29 \pm 0,89
IV	100,53 \pm 0,60	98,95 \pm 0,67
V	99,75 \pm 0,83	98,74 \pm 0,12
VI	99,10 \pm 0,28	99,60 \pm 0,30
VII	99,40 \pm 0,86	100,10 \pm 0,23

Hasil uji kerapuhan menunjukkan bahwa hasil semua formula memenuhi persyaratan kerapuhan tablet yaitu kurang dari 0,8% (Voigt, 1995). Hal ini menunjukkan bahwa tablet mampu mengatasi goncangan dan pengausan, tanpa menjadi hancur selama proses produksi, pengepakan, pengiriman hingga digunakan oleh konsumen.

Hasil uji waktu hancur tablet untuk semua formula memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 15 menit (Anonim, 1979). Adanya perbedaan waktu hancur pada tiap

formula dapat disebabkan karena adanya perbedaan komposisi tablet. Meskipun semua formula mengandung Avicel PH 102 yang bersifat hidrofilik tetapi pada formula I tidak mengandung polimer PVP K-30 sehingga waktu hancurnya lebih cepat, sedangkan formula II, III, IV, V, VI, dan VII mengandung polimer PVP K-30 dengan jumlah yang meningkat. Peningkatan jumlah polimer pada formula sangat berpengaruh terhadap waktu hancur, dimana pada formula IV dengan jumlah PVP



Gambar 1. Profil pelepasan tablet likuisolid ibuprofen dalam larutan dapar fosfat 0,2M pH 7,2.

Tabel V. Rata-rata Persen Obat Terlepas

Waktu (menit)	Rata-rata Persen Obat Terlepas (%) \pm SD						
	F I	F II	F III	F IV	F V	F VI	F VII
10	65,86 \pm 0,28	75,57 \pm 1,44	87,28 \pm 1,74	50,38 \pm 1,49	85,38 \pm 1,13	75,70 \pm 2,91	66,72 \pm 1,12
20	72,82 \pm 0,38	81,54 \pm 0,62	92,25 \pm 1,74	72,52 \pm 0,5	92,38 \pm 2,81	81,43 \pm 2,37	77,57 \pm 0,62
30	82,49 \pm 0,35	84,73 \pm 0,37	93,90 \pm 1,00	78,15 \pm 0,38	93,68 \pm 3,46	85,69 \pm 1,16	81,65 \pm 0,65
45	85,52 \pm 0,93	86,94 \pm 0,14	95,80 \pm 0,38	82,13 \pm 0,38	95,06 \pm 2,72	93,63 \pm 0,14	84,18 \pm 0,14
60	86,42 \pm 0,25	93,89 \pm 0,49	97,79 \pm 0,29	84,78 \pm 0,38	99,46 \pm 0,49	96,49 \pm 0,75	85,81 \pm 0,65

K-30 paling banyak dibanding formula yang lain mempunyai waktu hancur yang paling lama, hal ini dikarenakan penambahan PVP K-30 dalam jumlah yang cukup banyak dapat membentuk lapisan kental di sekeliling tablet pada saat tablet kontak dengan air, sehingga membuat proses hancur tablet menjadi lebih lambat.

Hasil uji keragaman bobot dan keseragaman kandungan (Tabel IV), menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan, yaitu jumlah zat aktif dari masing-masing 10 satuan sediaan terletak antara 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dengan koefisien variasi kurang dari 6,0%

(Anonim, 1995). Hal ini membuktikan bahwa serbuk likuisolid dapat mengalir dengan baik mengisi ruang cetak tablet sehingga menghasilkan tablet yang mempunyai keragaman bobot dan keseragaman kandungan yang baik.

Data percobaan disolusi

Dari data dan grafik profil pelepasan ibuprofen (Tabel V dan Gambar 1) serta nilai %ED₆₀ (Tabel VI), jika dibandingkan dengan formula I, maka formula II dan III yang menggunakan gliserin sebagai pelarut dan formula V, VI yang menggunakan propilen glikol sebagai pelarut mengalami peningkatan

Tabel VI. Hasil uji disolusi tablet likuisolid ibuprofen

Formula	Rata-rata% ED \pm SD	Rata-rata konstanta laju disolusi (menit ⁻¹) \pm SD
I	73,20 \pm 0,24	0,0192 \pm 0,00
II	77,31 \pm 0,50	0,0253 \pm 0,00
III	85,66 \pm 0,27	0,0327 \pm 0,00
IV	67,90 \pm 0,55	0,0215 \pm 0,00
V	85,34 \pm 2,08	0,0671 \pm 0,03
VI	79,51 \pm 0,40	0,0401 \pm 0,00
VII	72,82 \pm 0,19	0,0158 \pm 0,00

persen obat terlepas, kecuali pada formula IV dan VII terjadi penurunan persen obat terlepas.

Formula II dan III memiliki persen pelepasan yang lebih tinggi dibanding dengan formula I, sedangkan formula IV memiliki persen pelepasan yang paling rendah. Hal ini disebabkan formula I tidak mengandung pelarut dan polimer yang dapat membantu meningkatkan kelarutan, sedangkan formula II dan III mengandung pelarut gliserin dan polimer PVP K-30 dalam konsentrasi yang semakin meningkat. Namun, formula IV yang mengandung jumlah PVP K-30 paling banyak (15% dari *liquid medication*), persen pelepasannya paling rendah, hal ini dikarenakan waktu hancur formula IV yang lebih lama dibandingkan ketiga formula yang lain, hal ini dipengaruhi oleh penambahan PVP K-30 yang cukup banyak pada formula sehingga pada saat kontak dengan air, polimer akan mengembang dan membentuk lapisan kental yang menghambat disintegrasi sehingga persen pelepasannya rendah.

Persen pelepasan obat formula II dan III lebih tinggi dari formula I, ini menunjukkan bahwa sistem likuisolid mampu meningkatkan disolusi obat, dan jika dibandingkan persen pelepasan obat menit ke-10, formula II dan III mempunyai persen pelepasan obat yang lebih tinggi dibandingkan dengan formula I, ini menunjukkan bahwa sistem likuisolid yang digunakan memungkinkan terjadinya *onset of action* obat yang lebih cepat, sehingga akan lebih cepat memberikan efek kepada pasien.

Selain itu, dari profil tersebut dapat terlihat adanya peningkatan jumlah obat terlepas obat pada formula V dan VI yang diformulasikan menggunakan teknik likuisolid

apabila dibandingkan dengan formula I. Sedangkan pada formula VII terjadi penurunan jumlah obat terlepas dibandingkan dengan formula I.

Hasil perhitungan konstanta laju disolusi menunjukkan bahwa semua formula dengan sistem likuisolid mempunyai nilai konstanta laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan formula I, kecuali formula VII. Hal ini membuktikan bahwa sistem likuisolid mampu meningkatkan konstanta laju disolusi obat. Laju disolusi merupakan tahap penentu terjadinya absorpsi. Dengan mengetahui laju disolusi, dapat diperkirakan kecepatan absorpsi yang mempengaruhi mula kerja, intensitas, dan lama kerja obat di dalam tubuh.

Pada formula yang menggunakan PVP K-30 dengan konsentrasi 15% (formula IV dan VII), tampak terjadi penurunan nilai konstanta laju disolusi, hal ini disebabkan terjadinya lapisan dengan viskositas yang lebih tinggi pada saat obat kontak dengan air, yang akan menjadi penghalang pelepasan obat.

Kesimpulan

Tablet likuisolid ibuprofen yang menggunakan gliserin maupun propilenglikol sebagai pelarut *non volatile* dan PVP K-30 sebagai polimer dapat meningkatkan disolusi ibuprofen dibandingkan dengan tablet ibuprofen konvensional (non likuisolid). Penambahan PVP K-30 sebagai polimer hidrofilik dapat meningkatkan konstanta laju disolusi tablet likuisolid ibuprofen; pada konsentrasi lebih dari 10% polimer akan mengembang dan membentuk lapisan kental yang menghambat disintegrasi sehingga persen pelepasannya menurun.

Daftar Pustaka

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, ed. III, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, ed. IV, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Gubbi S. and R. Jarag, 2009, Liquisolid Technique for Enhancement of Dissolution Properties of Bromhexine Hydrochloride, *Res. J. Pharm and Tech.*, 2(2), 382 – 386.
- Javadzadeh, Y., M.R. Siahi-Shadbad, S. Asnaashari, and A. Nokhodchi, 2007^a, Liquisolid Technique as a Tool for Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs and Evaluation of Their Physicochemical Properties, *Acta Pharm*, 57, 99 – 109.
- Javadzadeh, Y., B. J. Navimipour, and A. Nokhodchi, 2007^b, Liquisolid Technique for Dissolution Rate Enhancement of a High Dose Water Insoluble Drug (Carbamazepine), *Int. J. of Pharmaceutics*, 341, 26 – 34.
- Khan, K.A., 1975, The Concept of Dissolution Efficiency. *J. of Pharm. and Pharmacology.*, 27(1), 48-49.
- Ohwoavworhwa, F.O., T.A. Adedokun, and A.O. Okhamafe, 2009, Processing Pharmaceutical Grade Microcrystalline Cellulose from Groundnut Husk: Extraction Methods and Characterization, *Int. J. of Green Pharmacy*, 3(2), 97-104.
- Sweetman, S. C., 2009, *Martindale The Complete Drug Reference*, 36th ed., The Pharmaceutical Press, London.
- Voigt, R., 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Terjemahan S. Noerono dan M. S. Reksohardipuro, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Yadav, V.B. and Yadav, A.V. 2009, Liquisolid granulation technique for tablet manufacturing: an overview. *J. of Pharmacy Research* 2009, 2(4), 670-674.

*Korespondensi: Lannie Hadisoewignyo
Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya
Jl. Dinoyo 42-44 Surabaya-60265
E-mail: lanhadi@yahoo.com