

**PEMODELAN PELEPASAN *IN VITRO* TABLET *FLOATING* TEOFILIN
DENGAN PROGRAM *DDSOLVER***

IN VITRO RELEASE MODELING OF THEOPHYLLINE FLOATING TABLETS WITH *DDSOLVER*

Agus Siswanto, Indri Hapsari, Yusni Ulfiani Zulaikha, Eva Rosmawati

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto,
Jl. Raya Dukuh Waluh Purwokerto PO BOX 202 Indonesia
Email: gus_ump@yahoo.com (Agus Siswanto)

ABSTRAK

Disolusi merupakan elemen penting dalam pengembangan obat terutama terkait dengan absorpsi dan bioavailabilitas sediaan. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan kinetika pelepasan tablet *floating* teofilin secara *in vitro*. Tablet *floating* teofilin dibuat dengan metode granulasi basah menggunakan bahan tambahan HPMC K4M CR, NaHCO₃, laktosa, dan magnesium stearat. Hasil evaluasi sifat fisik menunjukkan bahwa tablet *floating* teofilin mempunyai bobot yang seragam (CV=1,93%), kekerasan yang baik (8,4 kg), dan kerapuhan yang rendah (0,05%). Evaluasi model pelepasan dengan program *DDSolver* menggunakan 2 kriteria: 1). Parameter statistik: $R^2_{adjusted}$, mean square error (MSE), weighted sum of squares (WSS), akaike information criterion (AIC), model selection criterion (MSC); 2). Visual goodness of fit (GOF). Hasil evaluasi data disolusi dengan program *DDSolver* menunjukkan bahwa pelepasan tablet *floating* teofilin mengikuti persamaan Weibull. Kurva disolusi berbentuk eksponensial dan pelepasan teofilin terjadi melalui mekanisme difusi.

Kata kunci: tablet *floating* teofilin, *DDSolver*, pemodelan pelepasan obat.

ABSTRACT

The dissolution is an important element in drug development is mainly related to the absorption and bioavailability. The aim of this study was to determine in vitro dissolution study of theophylline floating tablet release kinetics model. The floating tablets were prepared by a wet granulation method with HPMC K4M CR, NaHCO₃, lactose, and magnesium stearate as excipients. The result showed that the theophylline floating tablets had a weight uniformity (CV=1.93%), good hardness (8.4 kg), and low friability (0.05%). Dissolution data were evaluated using DDSolver conducted by 1). Statistical parameters: $R^2_{adjusted}$, mean square error (MSE), weighted sum of squares (WSS), akaike information criterion (AIC), model selection criterion (MSC); 2). Visual goodness of fit (GOF). The results showed that theophylline floating tablets release kinetics followed the

Weibull equation. The dissolution curve is exponential shape and theophylline release occurs through a diffusion mechanism.

Key words: *floating tablet of theophylline, DDSolver, modeling of drug release.*

Pendahuluan

Teofilin merupakan salah satu pilihan terapi untuk penyakit asma. Asma merupakan salah satu penyakit kronis yang memerlukan terapi dalam jangka panjang. Formulasi teofilin dalam bentuk tablet konvensional kurang menguntungkan karena memerlukan frekuensi penggunaan yang lebih sering. Teofilin diabsorpsi dengan cepat dari sediaan terutama di bagian saluran pencernaan bagian atas. Oleh karena itu, formulasi teofilin dalam tablet *floating* akan dapat meningkatkan ketersediaan hayati dan memperpanjang aksi obat. Sistem *floating* mampu mempertahankan sediaan untuk lebih lama tinggal di lambung sehingga tersedia waktu absorpsi yang cukup bagi teofilin di bagian lambung dan usus bagian atas.

Teofilin mempunyai kelarutan yang relatif rendah dalam air (1:120) (Moffat dkk., 2011; Parfitt, 1999) sehingga disolusi merupakan faktor yang menentukan (*rate limiting step*) absorpsi dan bioavailabilitasnya (Gordon dkk., 1994; Wells, 2002). Oleh karena itu, informasi tentang mekanisme dan kinetika disolusi teofilin dari sediaan tablet *floating* penting untuk

memperkirakan absorpsinya. Beberapa model matematis dikembangkan untuk menganalisis data disolusi antara lain kinetika orde 0, orde I, Higuchi, Weibull, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell, dan Hopfenberg. Pemodelan data disolusi dapat dilakukan dengan program statistik profesional seperti Micro-Math Scientist, GraphPad Prism, SigmaPlot, atau SYSTAT. Namun penggunaan program-program ini memerlukan pendefinisian persamaan secara manual dan nilai awal untuk tiap parameter. Program *DDSolver* lebih sederhana dan mudah dipakai untuk pemodelan data disolusi (Zhang dkk., 2010). *DDSolver* merupakan program yang dikembangkan untuk menganalisis kinetika data disolusi (Murtaza dkk., 2012) dengan pendekatan regresi non linear. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan model dan mekanisme disolusi tablet *floating* teofilin dengan bantuan program *DDSolver*.

Metode Penelitian

Alat

Mesin tablet *single punch* (Korsch, Jerman), *flowability tester* (Erweka), *hardness tester* (Stokes Monsanto), LID-6D *dissolution tester* (Vanguard

Pharmaceutical Machinery Inc., USA), *disintegration tester* (Erweka), *abrasive tester* (Erweka), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800), neraca analitik (Sartorius BP 221S), pH meter (Metrohm), dan alat-alat gelas.

Bahan

Teofilin (derajat farmasetis, Shandong Xinhua Pharm China), HPMC K4M CR (derajat farmasetis, Colorcon), natrium bikarbonat (derajat farmasetis, Tosoh Corporation Japan), laktosa (derajat farmasetis), magnesium stearat (derajat farmasetis), NaCl (derajat analisa, Merck), HCl (derajat analisa, Merck), dan akuades (Brataco).

Jalannya Penelitian

1. Pembuatan tablet *floating* teofilin

Tablet dibuat dengan metode granulasi basah sebagaimana

formula pada Tabel 1. Teofilin, HPMC K4M CR dan laktosa dicampur hingga homogen. Larutan gelatin 5% ditambahkan secukupnya sebagai bahan pengikat. Massa diayak menggunakan ayakan no 16 *mesh*. Massa granul basah dikeringkan dalam oven pada suhu 60 °C selama 3 jam. Massa granul kering diayak dengan ayakan no 18 *mesh*. Natrium bikarbonat dan magnesium stearat ditambahkan ke dalam granul kering dan dicampur hingga homogen. Massa dicetak menggunakan mesin tablet *single punch* dengan bobot 200 mg menggunakan matris berdiameter 9 mm.

Tabel 1. Formula tablet *floating* teofilin

Bahan	Jumlah / Tablet	
	mg	%
Teofilin	100	50
HPMC K4M CR	40	20
Natrium bikarbonat	10	5
Laktosa	48	24
Magnesium stearat	2	1
Gelatin 5%	q.s.	q.s.

2. Uji sifat fisik tablet *floating* teofilin

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan penimbangan terhadap 20 tablet satu persatu dan dibandingkan dengan persyaratan Farmakope Indonesia. Uji kekerasan dilakukan dengan menggunakan *stokes monsanto hardness tester*. Uji kerapuhan dilakukan terhadap 20 tablet menggunakan *abrasive tester* dan ditentukan persentase kehilangan massa tablet. Uji waktu hancur menggunakan *disintegration tester*.

3. Uji karakter *floating*

Tablet dimasukkan dalam beker glass yang berisi 100 mL cairan lambung buatan (tanpa pepsin) pH 1,2. Waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk muncul ke permukaan medium disolusi dinyatakan sebagai *floating lag time*. Selain itu juga diamati lamanya sediaan mengapung (durasi *floating*) dan integritas sediaan selama 24 jam (Patel dkk., 2007).

4. Uji disolusi

Uji disolusi menggunakan alat disolusi model United Stated Pharmacopeia (USP) tipe 2 dengan pengaduk dayung (USP XXXII, 2008). Medium cairan lambung buatan

(tanpa pepsin) pH 1,2 sebanyak 900,0 ml dimasukkan ke dalam labu disolusi, pengaduk dayung diatur pada kecepatan 100 rpm dengan jarak pengaduk dayung dari dasar adalah 2,5 cm. Tablet ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu disolusi. Suhu percobaan dipertahankan berada dalam kisaran $37 \pm 0,2$ °C. Sampel 5,0 mL diambil pada menit ke-5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Sampel yang diambil diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama sehingga volume medium disolusi tetap. Serapan sampel diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 268 nm.

5. Analisa data

Data sifat fisik dan karakter *floating* tablet *floating* teofilin dievaluasi berdasarkan persyaratan yang berlaku. Untuk menentukan model pelepasan tablet *floating* teofilin maka data disolusi dianalisis menggunakan bantuan program *DDSolver*. Evaluasi model pelepasan dilakukan dengan 2 kriteria: 1). Parameter statistik: $R^2_{adjusted}$, AIC, MSE, WSS, dan MSC; 2). GOF.

Hasil dan Pembahasan

1. Sifat fisik tablet *floating* teofilin

Tablet *floating* teofilin mempunyai sifat fisik yang baik sebagaimana tersaji pada Tabel 2. Tablet mempunyai bobot yang seragam dengan CV<6% sehingga kandungan zat aktif seragam dalam tiap tabletnya (Depkes RI, 1995). Tablet mempunyai kekerasan yang cukup 8,4 kg (Gordon dkk., 1990) dan kerapuhan tablet rendah (<1%) sehingga tahan terhadap berbagai guncangan mekanik dan tidak mudah hancur.

Tablet *floating* teofilin didesain untuk tinggal lebih lama di dalam lambung melalui mekanisme mengapung. Oleh karena itu, karakteristik *floating* merupakan indikator penting. Selain tablet dapat mengapung dengan segera ke permukaan medium yang ditunjukkan oleh parameter *floating lag time* yang

pendek <180 detik (Patel dan Patel, 2007), tablet juga mampu mengapung dalam waktu yang diinginkan >6 jam serta menunjukkan integritas sediaan yang baik (tablet tidak hancur).

2. Profil disolusi tablet *floating* teofilin

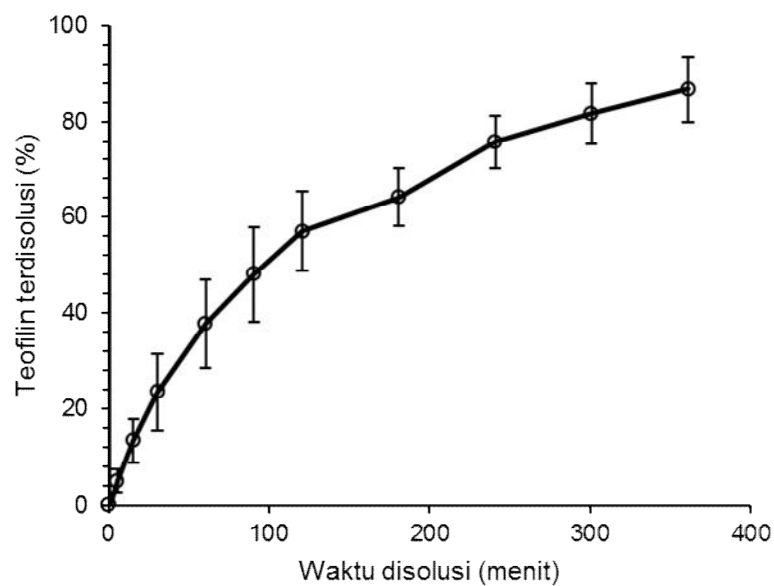
Uji disolusi tablet *floating* teofilin dilakukan sesuai metode uji yang ditetapkan USP XXXII (2008). Tablet *floating* teofilin dirancang untuk berada di lambung dalam waktu yang lama. Oleh karena itu, pelepasan obat akan terjadi di lambung sehingga digunakan medium cairan lambung buatan (tanpa pepsin) pH 1,2 dalam uji disolusi. Profil disolusi dibuat dengan memplotkan persen teofilin yang terdisolusi *versus* waktu (Gambar 1). Jumlah teofilin yang terdisolusi pada menit ke-360 sebesar 86,74% (Tabel 3) sesuai dengan yang dipersyaratkan oleh USP XXXII (2008) yaitu tidak kurang dari 70%.

Tabel 2. Sifat fisik tablet *floating* teofilin

Sifat Fisik Tablet	Nilai
Bobot	190 ± 3,7 mg
CV (bobot)	1,93%
Kerapuhan	0,050 ± 0,007%
Kekerasan	8,4 ± 1,1 kg
Waktu hancur	> 60 menit
<i>Floating lag time</i>	41,5 ± 9,8 detik
Durasi <i>floating</i>	21,4 ± 3 jam

Tabel 3. Jumlah teofilin terdisolusi dari tablet *floating* teofilin

Waktu (menit)	Jumlah Teofilin Terdisolusi (%)				
	1	2	3	4	Rata-rata ± SD
0	0	0	0	0	0 ± 0
5	5,73	8,04	4,02	2,30	5,02 ± 2,45
15	13,31	16,95	7,08	16,35	13,42 ± 4,52
30	23,20	31,06	12,45	27,23	23,48 ± 8,03
60	35,38	44,85	25,89	45,34	37,86 ± 9,21
90	48,77	55,02	34,05	54,78	48,15 ± 9,84
120	56,37	62,58	45,65	63,95	57,14 ± 8,34
180	59,77	69,02	58,48	69,61	64,22 ± 5,91
240	68,13	79,27	75,86	80,19	75,86 ± 5,48
300	73,31	85,31	80,47	87,67	81,69 ± 6,34
360	76,53	88,75	90,76	90,93	86,74 ± 6,88



Gambar 1. Profil disolusi tablet *floating* teofilin pada medium cairan lambung buatan (tanpa pepsin) pH 1,2 menggunakan alat uji disolusi USP tipe 2.

3. Model pelepasan tablet *floating* teofilin

Penentuan model pelepasan tablet *floating* teofilin dilakukan

berdasarkan *fitting* data disolusi ke dalam persamaan kinetika orde 0, orde I, Higuchi, Weibull, Korsmeyer-

Peppas, Hixson-Crowell, Baker-Lonsdale, dan Hopfenberg dengan bantuan program *DDSolver*. Input data disolusi ke dalam program *DDSolver* meliputi: 1). Teofilin terdisolusi dalam %, 2). Waktu disolusi dalam menit (Gambar 2). Pemodelan disolusi oleh program *DDSolver* dilakukan dengan pendekatan regresi nonlinear sesuai dengan persamaan pada Tabel 4. Penentuan model disolusi dilakukan dengan 2 kriteria: 1). GOF (Nugroho dkk., 2014); 2). Parameter statistik: $R^2_{adjusted}$, AIC, MSE, WSS, dan MSC (Zhang dkk., 2010).

Analisis model disolusi secara visual (GOF) dilakukan berdasarkan 2 cara yaitu: 1). *Curve fitting* data disolusi ke dalam persamaan disolusi (Gambar 3); 2). Korelasi residual *versus* waktu (Gambar 4) (Nugroho dkk., 2014); dan 3). Korelasi Q_0 (jumlah teofilin terdisolusi hasil percobaan) *versus* Q_c (jumlah teofilin terdisolusi prediksi) (Gambar 5) (Siswanto, 2015). Hasil analisis *curve fitting* menunjukkan bahwa model Weibull merupakan model yang paling tepat untuk menjelaskan fenomena disolusi tablet *floating* teofilin. Model Weibull memberikan

selisih antara Q_0 dan Q_c paling kecil sehingga tampak dalam Gambar 3 sebaran data disolusi hasil percobaan (Q_0) berada di sekitar garis kurva data disolusi prediksi (Q_c). Sementara itu, pemodelan disolusi dengan orde 0, orde I, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell, Baker-Lonsdale, dan Hopfenberg menghasilkan selisih Q_0 dan Q_c yang lebih besar. Hal ini diperkuat dengan hasil analisis korelasi residual (Q_0-Q_c) *versus* waktu yang menunjukkan bahwa kurva pada model Weibull tidak membentuk pola tertentu (Gambar 4). Demikian halnya analisis korelasi Q_0 vs Q_c pada Gambar 5 menunjukkan bahwa model Weibull mempunyai koefisien korelasi ($r^2 = 0,9981$) paling tinggi dibandingkan model disolusi yang lain. Hal ini menunjukkan bahwa kurva disolusi prediksi Weibull mempunyai korelasi yang tinggi dengan data disolusi hasil percobaan.

Selain melalui pendekatan GOF, *DDSolver* juga menyediakan sejumlah kriteria statistik untuk mengevaluasi model disolusi yang tepat yaitu koefisien korelasi ($R_{obs-pre}$), koefisien determinasi (R_{sq} , R^2 , atau *COD*), koefisien determinasi *adjusted*

(R_{sq_adj} atau $R^2_{adjusted}$), MSE, *standard deviation residuals* (MSE_root atau $Sy.x$), SS, WSS, AIC, dan model MSC (Zhang dkk., 2010). Berdasarkan parameter statistik pada Tabel 5 menunjukkan bahwa model disolusi dalam persamaan Weibull lebih tepat untuk menggambarkan fenomena disolusi tablet *floating* teofilin. Hal ini terlihat dari model Weibull yang mempunyai nilai

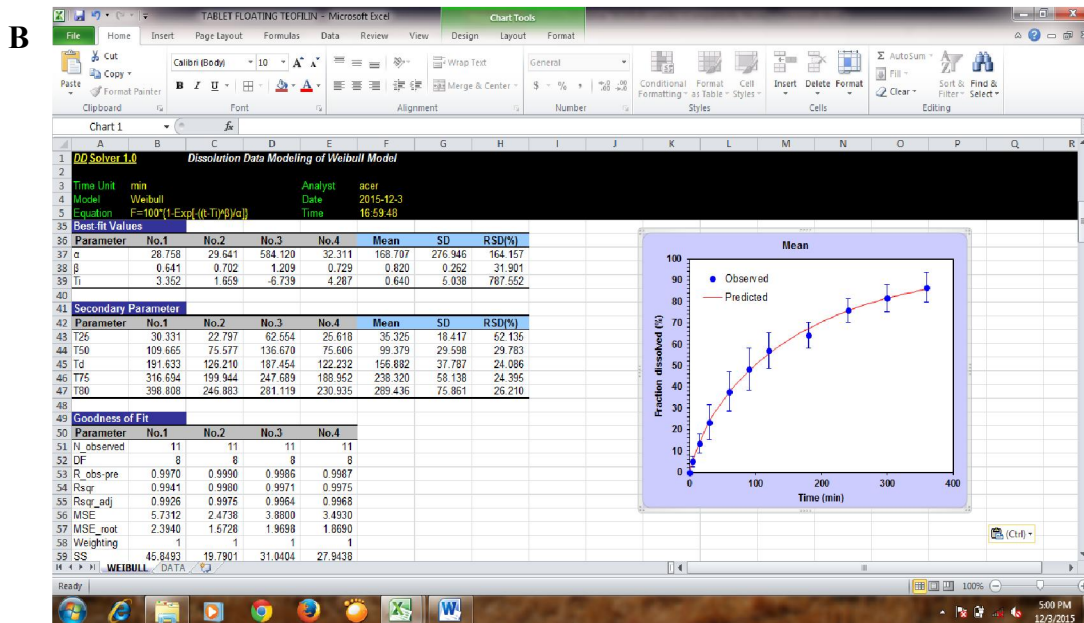
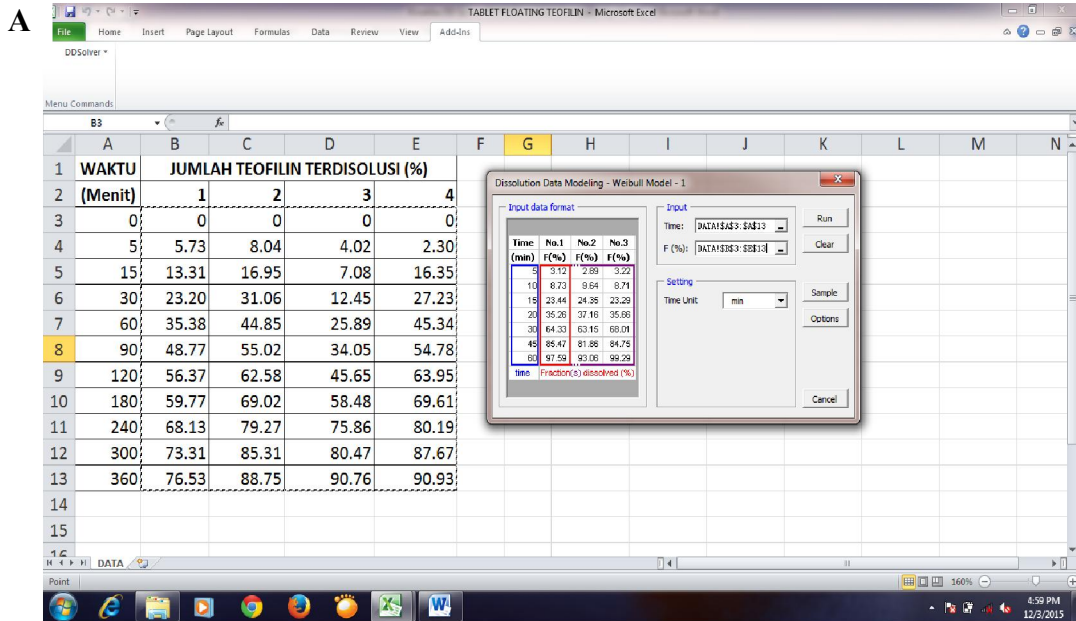
$R^2_{adjusted}$ dan MSC yang paling tinggi, serta MSE, WSS, AIC yang paling kecil dibandingkan model disolusi lainnya. Nilai $R^2_{adjusted}$ dan MSC yang paling tinggi menunjukkan kesesuaian model yang paling baik (Zhang dkk., 2010). Sementara itu, model dengan nilai MSE, WSS, dan AIC yang paling rendah menunjukkan model yang lebih tepat (Motulsky dan Christopoulos, 2003).

Tabel 4. Persamaan model disolusi dalam program *DDSolver*

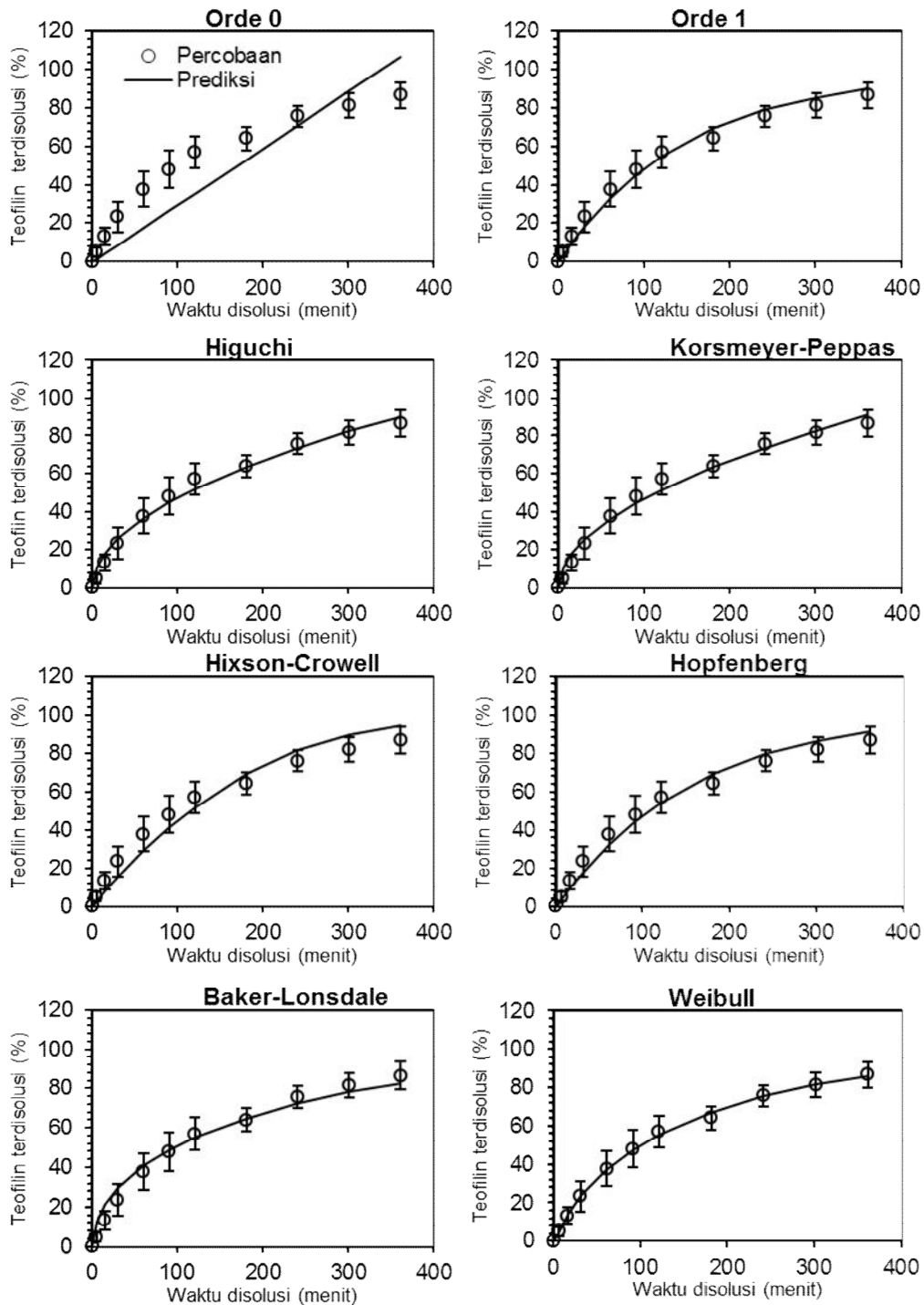
Model Disolusi	Persamaan
Orde 0	$F = k_0 t$
Orde I	$F = 100 [1 - \text{Exp}(-k_1 t)]$
Higuchi	$F = k_H t^{0.5}$
Hixson-Crowell	$F = 100 [1 - (1 - k_{HC} t)^3]$
Hopfenberg	$F = 100 [1 - (1 - k_{HB} t)^n]$
Weibull	$F = 100 \{1 - \text{Exp}[-(t^\beta)/\alpha]\}$
Korsmeyer-Peppas	$F = k_{KP} t^n$
Baker-Lonsdale	$3/2 [1 - (1 - F/100)^{2/3}] - F/100 = k_{BL} t$

Keterangan:

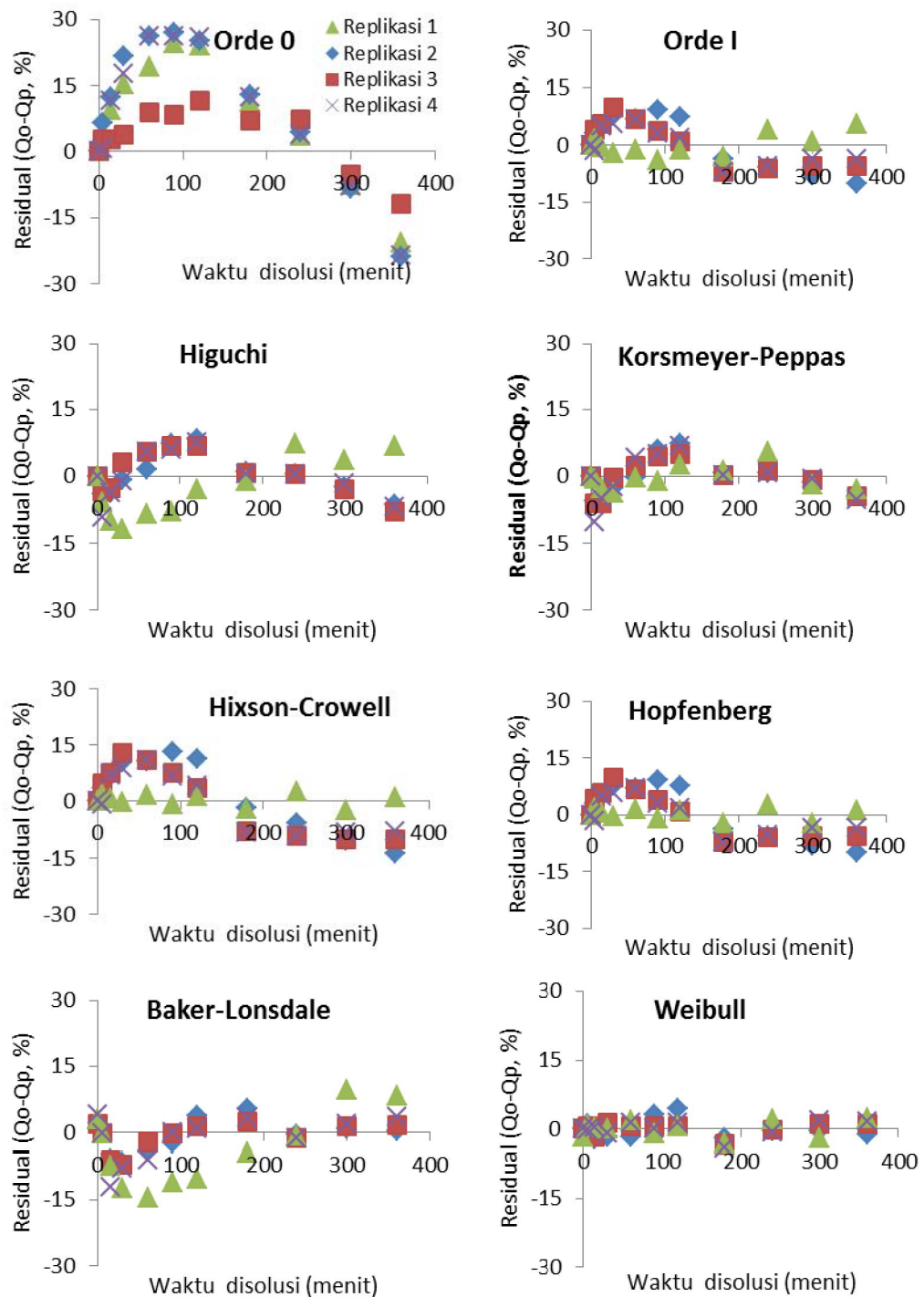
F = jumlah obat terdisolusi dalam %; t = waktu disolusi dalam menit



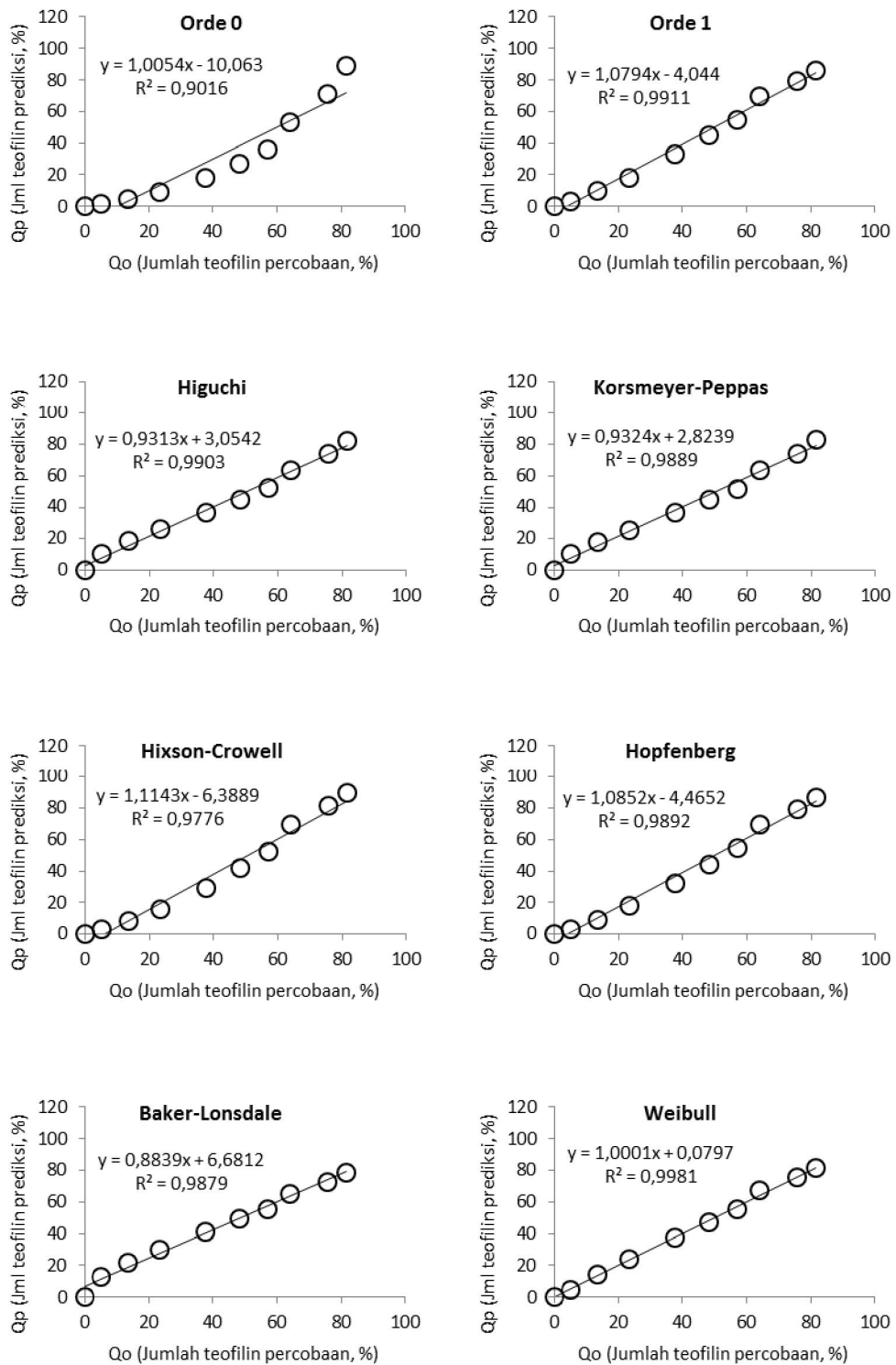
Gambar 2. Contoh pemodelan data disolusi menggunakan program *DDSolver* berdasarkan persamaan Weibull (A = *input* data dalam %, B = *output* parameter model disolusi).



Gambar 3. Profil jumlah teofilin terdissolusi prediksi (Q_p) dan jumlah teofilin terdissolusi hasil percobaan (Q_o) versus waktu disolusi ($n=4$).



Gambar 4. Analisis korelasi residual (Qo-Qp) versus waktu disolusi menunjukkan bahwa persamaan Weibull mempunyai nilai residual yang paling kecil, data residual berada di sepanjang sumbu x dan tidak membentuk pola tertentu (n=4).



Gambar 5. Analisis korelasi Qo versus Qp model-model disolusi tablet *floating* teofilin (n=4).

Tabel 5. Parameter model pelepasan tablet *floating* teofilin

Model Disolusi	Parameter Model Disolusi (n = 4)				
	$R^2_{adjusted}$	MSE	WSS	AIC	MSC
Orde 0	0,743	246,48	2464,80	85,72	1,16
Orde I	0,968	29,04	290,39	62,26	3,29
Higuchi	0,969	30,65	306,53	64,13	3,12
Korsmeyer-Peppas	0,981	18,33	164,99	59,14	3,58
Hixson-Crowell	0,936	58,04	580,40	65,60	2,99
Hopfenberg	0,966	30,72	276,46	61,07	3,40
Baker-Lonsdale	0,963	38,79	387,93	63,07	3,22
Weibull	0,996	3,89	31,16	43,33	5,01

Kurva disolusi tablet *floating* teofilin berbentuk eksponensial ($b \leq 1$), artinya pelepasan teofilin ke dalam medium terjadi melalui mekanisme difusi (Fudholi, 2013). Proses disolusi teofilin dipengaruhi oleh komposisi excipien dalam tablet. HPMC K4M CR merupakan polimer hidrofil. Pada saat kontak dengan cairan maka HPMC K4M CR akan mengembang membentuk gel yang kental. Sementara itu, natrium bikarbonat bereaksi dengan medium disolusi (bersifat asam) menghasilkan gas CO_2 yang akan mendorong tablet lebih mudah hancur. Meskipun kandungan natrium bikarbonat relatif tinggi yaitu 10%, namun tidak mengakibatkan tablet hancur secara

masif karena gel hidrofil HPMC K4M CR mampu mempertahankan integritas sediaan. Disolusi teofilin ditentukan oleh faktor difusi melewati gel hidrofil HPMC.

Disolusi tablet *floating* teofilin menunjukkan profil pelepasan yang lambat. Hal ini terlihat dari parameter T_d yang cukup tinggi. Untuk melepaskan sebanyak 63,2% teofilin dibutuhkan waktu 156,88 menit (Kalam dkk., 2007). Diduga gel hidrofil HPMC K4M CR menjadi faktor yang mampu mengendalikan pelepasan teofilin. Kadar HPMC K4M CR yang tinggi dalam tablet (40%) mampu menghasilkan gel hidrofil yang cukup tebal sehingga menghalangi pelepasan teofilin dari sediaan.

Tabel 6. Parameter disolusi tablet *floating* teofilin menurut Weibull

Parameter Disolusi	Replikasi				Rata-rata ± SD
	1	2	3	4	
a	28,76	29,64	584,12	32,31	168,71 ± 276,95
b	0,64	0,70	1,21	0,73	0,82 ± 0,26
T_d	191,63	126,21	187,45	122,23	156,88 ± 37,79

Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa berdasarkan parameter statistik dan analisis model disolusi secara visual (GOF) maka disolusi tablet *floating* teofilin mengikuti model persamaan Weibull. Kurva disolusi berbentuk eksponensial dan disolusi terjadi melalui mekanisme difusi.

Daftar Pustaka

- Costa, P., Lobo, J.M.S. 2001. Review modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13:123–133.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Ed. IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fudholi, A. 2013. *Disolusi dan pelepasan obat in vitro*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Gordon, R.E., Rosanke, T.W., Fonner, D.E., Anderson, N.R., Banker, G.S. 1990. Granulation technology and tablet characterization, in Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B. *Pharmaceutical dosage form: tablet*. 2nd Ed. Vol 2. New York: Marcel Dekker Inc. Hal. 327-332.
- Gordon, M.S., Ellis, D.J., Molony, B. 1994. In vitro dissolution versus in vivo evaluation of four different teofilin products. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20(10):1711-1723.
- Kalam, M.A., Humayun, M., Parvez, N., Yadaz, S., Garg, A., Amin, S., Sultana, Y., Ali, A. 2007. Release kinetics of modified pharmaceutical dosage forms: a review. *J. Pharmaceutical Sciences*, 1:30-35.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D., Widdop, B., dan Watts, J. 2011. *Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. 4th ed. London-Chicago: Pharmaceutical Press. Hal. 924-926.
- Motulsky, H.J., Christopoulos, A. 2003. *Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression: a practical guide to curve fitting*. San Diego CA: GraphPad Software, Inc.
- Murtaza, G., Ahmad, M., Khan, S.A., Hussain, I. 2012. Evaluation of cefixime-loaded chitosan microspheres: analysis of

- dissolution data using ddsolver. *Dissolution Technologies*, 13–19.
- Nugroho, A.K., Binnarjo, A., Hakim, A.R., Ermawati, Y. 2014. Compartmental modeling approach of losartan transdermal transport in vitro. *Indonesian J. Pharm.*, 25(1):31–38.
- Parfitt, K. 1999. *Martindale the complete drug reference*. 32nd Ed. London: Pharmaceutical Press.
- Patel D.M., Patel N.M., Pandya N.N., Jogani, P.D. 2007. Gastroretentive drug delivery system of carbamazepine: formulation optimization using simplex lattice design: a technical note. *AAPS PharmSciTech*, 8(1):E1-E5. <http://www.aapspharmstech.org>. Data diakses pada 24 Oktober 2011.
- Patel, V.F., Patel, N.M. 2007. Statistical evaluation of influence of viscosity and content of polymer on dipyridamole release from floating matrix tablets: a technical Note. *AAPS PharmSciTech*, 8(3): E2-E5. <http://www.aapspharmstech.org>. Data diakses pada 24 Oktober 2011.
- Siswanto, A. 2015. Formulasi dan uji bioavailabilitas tablet floating aspirin menggunakan methocel k4m cr, natrium bikarbonat, dan ethocel. *Disertasi*. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- USP. 2008. *United States Pharmacopeial XXXII*. <http://www.pharmacopeia.cn> Data diakses pada 17 Februari 2012.
- Wells, J. 2002. Pharmaceutical preformulation: the physicochemical properties of drug substances, in Aulton, M.E., *Pharmaceutics: the science of dosage form desing*. Ed. II. Edinburg: Churcillah Livingstone. Hal. 113-138.
- Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Zou, A., Li, W., Yao, C., Xie, S. 2010. DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. *The AAPS Journal*, 12(3):263–271.

