

Naskah Asli

Optimasi Formula Tablet Salut Enterik Natrium Diklofenak dengan Bahan Penyalut Kollicoat 30 D

Nanang Yunarto

Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Litbangkes, Kemenkes RI

email: nayunandesba@yahoo.com

Diterima : 21 Januari 2014

Direvisi : 7 Maret 2014

Disetujui : 2 Juni 2014

Abstract

Diclofenac sodium is an analgetic and antiinflammation drug and commonly used by oral administration. Because of it's side effects that can cause stomach irritation, nausea and vomiting, it's made in the form of enteric-coated. Enteric-coated formulations developed used organic solvent having toxicity and flammability risks. The aim of this study is to develop diclofenac sodium enteric-coated tablets with a water-based coating material. Coating material used is Kollicoat 30 D which is a derivative of acrylic polymer that can dispersed in water. Optimalization of the formula is done by the weight gain 4%, 6% and 8%. The result showed that enteric coated tablets used coating material with weight gain 8% gave the best result with all parameters meet the requirements of the test, there was no change in acid medium for 2 hours and stable released active ingredient in alkaline medium.

Keywords : *Diclofenac sodium, Enteric coated, Kollicoat 30 D*

Abstrak

Natrium diklofenak merupakan obat analgesik dan antiinflamasi yang banyak digunakan secara oral oleh masyarakat. Namun efek sampingnya dapat menyebabkan iritasi lambung, mual, muntah sehingga sediaan yang beredar dibuat dalam bentuk salut enterik. Formulasi salut enterik yang selama ini menggunakan basis pelarut organik yang beresiko terhadap toksisitas dan mudah terbakar. Penelitian ini bertujuan untuk membuat tablet salut enterik natrium diklofenak dengan bahan penyalut berbasis air. Bahan penyalut yang digunakan adalah Kollicoat 30 D yaitu suatu polimer turunan akrilat yang mampu terdispersi dalam air. Optimasi formula penyalut dilakukan pada kenaikan bobot 4%, 6% dan 8%. Tablet salut enterik yang dihasilkan menunjukkan bahwa formula bahan penyalut dengan kenaikan bobot 8% memberikan hasil terbaik dengan memenuhi persyaratan seluruh parameter uji, tidak ada perubahan dalam medium asam selama 2 jam dan melepaskan zat aktif yang stabil dalam medium basa.

Kata kunci : *Natrium diklofenak, Salut enterik, Kollicoat 30 D*

Pendahuluan

Tablet merupakan cara yang paling terkenal dalam pemberian suatu obat untuk penggunaan secara oral, yang lebih nyaman bagi pasien, mudah ditangani dan diidentifikasi. Pada saat tablet ditelan dan masuk ke dalam saluran pencernaan, tablet mengalami disintegrasi dalam cairan lam -

bung, namun ada beberapa zat aktif farmasi yang tidak cocok untuk pelepasan di lambung misalnya obat-obatan yang dapat mengiritasi mukosa lambung, tidak stabil atau reaktif pada pH asam lambung, dapat mempengaruhi metabolisme di lambung, atau target obat dapat berlanjut sepanjang saluran pencernaan.¹

Teknologi tablet salut saat ini menjadi umum digunakan dalam sistem penghantaran obat. Jenis tablet salut yang berkembang yaitu tablet salut gula, lapis tipis dan salut enterik. Tablet salut enterik merupakan salah satu sediaan yang digunakan untuk sediaan obat dengan sistem pelepasan tertunda yaitu menahan pelepasan obat di lambung dan lepas dengan cepat ketika memasuki usus. Obat-obat ini perlu dilapisi dengan salut enterik dengan tujuan untuk melindungi inti tablet sehingga tidak hancur pada lingkungan asam lambung, mencegah kerusakan bahan aktif yang tidak stabil pada pH rendah, melindungi lambung dari efek iritasi dari obat tertentu dan untuk memfasilitasi penghantaran obat yang diabsorpsi di usus.²

Natrium diklofenak merupakan obat antiinflamasi non-steroid (OAINS) yang banyak digunakan sebagai obat analgesik dan antiradang. Senyawa ini diabsorpsi melalui saluran cerna dengan cepat. Obat tersebut terikat 99% pada protein plasma dan mengalami efek metabolisme lintas pertama sebesar 40-50% dengan waktu paruh sekitar 1-3 jam. Pada kondisi tersebut obat dapat menyebabkan masalah gastrointestinal sekitar 20% pada pasien yang berupa nyeri epigastrik, mual, muntah dan diare. Pada beberapa orang juga terjadi pengiritasian dinding lambung yang menyebabkan ulser pepti dan perdarahan pada saluran cerna.³

Beberapa formulasi telah dikembangkan untuk membuat sediaan tablet natrium diklofenak salut enterik dengan polimer-polimer penyalut yang memiliki kemampuan khusus dalam menahan pelepasan obat dilambung, yaitu polimer yang tidak larut dalam suasana lambung. Penyalutan tablet dengan bahan penyalut enterik yang cocok dibutuhkan untuk menghancurkan dan melepaskan obat pada usus halus tergantung pada karakteristik dan jumlah

dari polimer penyalut. Polimer yang banyak digunakan dengan tujuan salut enterik adalah derivat selulosa seperti hidroksipropilmetilselulosa, selulosa asetat, dan hidroksipropil etil selulosa yang pada umumnya menggunakan pelarut organik, padahal memiliki resiko mudah terbakar, toksik, kurang ramah lingkungan dan kurang ekonomis. Sehingga diperlukan terobosan pembuatan tablet salut enterik dengan bahan penyalut berbasis air. Polimer turunan akrilat, beberapa diantaranya dapat menggunakan air sebagai pelarut dan pembawa. Kollicoat 30 D merupakan polimer dari asam metakrilat dan mempunyai kemampuan dan kestabilan tinggi dalam menahan masuknya cairan lambung, mulai larut pada pH 5.5 sampai dengan pH 7. Bentuknya berupa serbuk dengan ukuran partikel rata-rata 120 nm. Polimer ini dapat terdispersi dalam air dengan jumlah padatan 30% dari total cairan penyalutan serta tidak lengket pada mesin penyalut.⁴ Berdasarkan sifat dari natrium diklofenak yang dapat menimbulkan efek samping terhadap saluran pencernaan, maka akan dilakukan penelitian optimasi formula tablet salut enterik menggunakan pelarut air dengan Kollicoat 30 D sebagai bahan penyalut.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium. Alat yang digunakan adalah timbangan elektronik (AND), spatel, beaker glass, wadah *stainless steel*, *cone mixer*, alat *homogenizer*, wadah plastik, mesin cetak tablet (Rimek), alat uji kekerasan/*hardness tester* (Erweka), mikrometer (Mitutoyo), alat uji waktu hancur tablet/*disintegration tester* (Erweka), alat uji kerapuhan/*friability tester* (Shimadzu), mesin penyalut/*coating machine* (DH-102), alat uji disolusi (Erweka), alat spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu) serta

alat gelas lainnya Bahan yang digunakan adalah natrium diklofenak (Wenzhou Pharmaceutical), laktosa (DMW), mikrokristalin selulosa PH102 (Mingtai), natrium starch glycolate, magnesium stearat (FACI), kollicoat 30 D (BASF), trietil sitrat, polietilen glikol (PEG) 6000 (Brataco), titanium dioksida (Brataco), natrium hidroksida (Merck), FD & C Yellow No.6, FD & C Blue No.1, FD & C

Red No.3 (Medisca), natrium dihidrogen fosfat (Merck), dinatrium hidrogen fosfat (Merck), asam klorida (Merck), dan Akuades.

Pembuatan Tablet Inti

Tablet inti dibuat sebanyak 3000 tablet dengan metode kempa langsung, dengan formula sebagai berikut:

Tabel 1. Formula tablet inti natrium diklofenak

Bahan	Jumlah (mg)
Natrium diklofenak	50
Mikrokristalin selulosa PH102	94
Laktosa 200	45
Natrium starch glycolate	8
Magnesium stearat	2
Aerosil 200	1
Bobot Tablet	200

Tabel 2. Formula suspensi penyalut

Bahan	Jumlah (gram)		
	F1	F2	F3
Kollicoat 30 D	28	42	56
Talk	8	12	16
Titan dioksida	2,2	3,3	4,4
Polietilen glikon 6000	1,1	1,65	2,2
FD & C Yellow No.6	0,4	0,6	0,8
FD & C Blue No.1	0,15	0,225	0,3
FD & C Red No.3	0,15	0,225	0,3
Air	160	240	320

Keterangan

F1 : Formula penyalut dengan kenaikan bobot 4 %

F2 : Formula penyalut dengan kenaikan bobot 6 %

F3 : Formula penyalut dengan kenaikan bobot 8 %

Bahan-bahan ditimbang sesuai dengan beratnya masing masing. Natrium diklofenak, mikrokrystalin selulosa 102, lakotsa 200, dan aerosil 200 dimasukkan dalam *cone mixer*. Bahan-bahan tersebut dicampur selama 15 menit hingga homogen. Selanjutnya ditambahkan magnesium stearat, campur dalam *cone mixer* selama 5 menit. Massa kemudian dicetak menjadi tablet, diusahakan agar didapat tablet dengan kekerasan lebih besar dari 70 N atau 8 Kp, friabilitas kecil dan waktu hancur kurang dari 15 menit.

Pembuatan Suspensi Penyalut dan Proses Penyalutan.

Suspensi penyalut enterik terdiri dari polimer salut enterik yaitu Kollicoat 30 D dan zat tambahan lainnya yang digunakan untuk menyalut tablet sebanyak 1 kg dengan formula sebagai berikut:

Sejumlah Kollicoat 30 D dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam beaker glass berisi sebagian air sambil diaduk menggunakan *homogenizer* pada kecepatan rendah selama 10 menit. Di tempat terpisah, dibuat suspensi dari zat tambahan lainnya yaitu talk, titan dioksida, polietilen glikol 6000, pewarna, dan air dengan menggunakan alat *homogenizer* selama 20 menit. Ditambahkan suspensi (2) ke dalam campuran (1) dan di aduk kembali selama 5 menit dengan kecepatan rendah. Suspensi penyalut enterik dari polimer Kollicoat 30 D siap digunakan. Pada penelitian ini dibuat tiga variasi kenaikan bobot penyalut yaitu 4%, 6% dan 8%. Proses penyalutan dilakukan pada mesin penyalut dengan kecepatan penyemprotan 15-20 ml/menit dan suhu pengeringan 60-70°C.

Uji kualitas tablet inti

Uji kualitas tablet inti meliputi uji keseragaman bobot, keseragaman ukuran

(diameter dan tebal), kekerasan, kerapuhan (*friability*), waktu hancur dan keseragaman kandungan zat aktif.

Uji kualitas tablet salut enterik

Uji kualitas tablet salut enterik meliputi penampilan fisik tablet, uji keseragaman bobot, keseragaman ukuran (diameter dan tebal), kekerasan, waktu hancur dan kadar disolusi.

Hasil dan Pembahasan

Tablet inti dibuat dengan menggunakan metode kempa langsung dengan bobot tablet 200 mg. Metode ini dipilih karena lebih praktis, sederhana dan murah. Pemilihan kempa langsung juga didasarkan pada penggunaan zat aktif yang sangat kecil serta sifat higroskopis dari zat aktif natrium diklofenak. Laktosa berguna sebagai bahan pengisi yang memiliki sifat kompresibilitas baik, Mikrokrystalin selulosa PH 102 digunakan sebagai bahan pengisi dan pengikat dengan jumlah relatif besar. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan kekompakan tablet sehingga menghasilkan nilai friabilitas yang kecil. Natrium starch glycolate berfungsi sebagai disintegran agar tablet dapat hancur ketika kontak dengan cairan tubuh. Magnesium stearat digunakan sebagai pelincir dan aerosil sebagai anti higroskopis dan *anti adherent*.^{5,6,7}

Uji kualitas tablet inti

Pemeriksaan kualitas tablet inti bertujuan untuk menguji jika tablet yang dihasilkan memenuhi parameter yang dipersyaratkan meliputi penampilan fisik, bobot, diameter, tebal, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan keseragaman zat aktif tablet inti. Adapun hasil pemeriksaan dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji kontrol kualitas tablet inti

Parameter Tablet Inti	Hasil
Penampilan	Bulat bikonveks, putih, mengkilap
Bobot Tablet	201,60 ± 0,86 mg
Diameter	8,0 ± 0 mm
Tebal Tablet	7,25 ± 0,11 mm
Kekerasan	14,36 ± 1,67 Kp
Kerapuhan	0,09%
Waktu Hancur	3,55 ± 0,22 menit
Kadar Zat Aktif	102,18 ± 1,82 %

Keseragaman bobot merupakan parameter yang sangat penting dalam kualitas tablet, karena mempengaruhi keseragaman kadar zat aktif. Tablet dengan rata-rata berat lebih dari 200 mg, tidak boleh ada 2 tablet yang menyimpang 5% dari bobot rata-rata. Hasil yang diperoleh pada penelitian menunjukkan bahwa tablet memenuhi persyaratan. Hal ini membuktikan bahwa formula terpilih di atas memiliki sifat alir yang baik. Diameter tablet yang dihasilkan seragam sebesar 8,0 mm dan tebal tablet 7,25 ± 0,11 mm. Kerapuhan yang diperoleh sebesar 0,09% merupakan hasil yang sangat baik karena dalam proses penyalutan dibutuhkan tablet yang kuat. Hasil uji kerapuhan ini dapat meminimalisasi terjadinya kerusakan tablet selama proses penyalutan karena tablet harus tahan terhadap gesekan dan guncangan baik antara tablet dengan panci penyalut maupun antar tablet inti yang bergulir. Rendahnya nilai kerapuhan disebabkan oleh penggunaan mikrokristalin selulosa PH 102 sebagai pengikat dengan jumlah yang relatif besar dalam formulasi sehingga massa tablet menjadi lebih kompak dan kuat. Uji kekerasan tablet dilakukan untuk menggambarkan ketahanan tablet terhadap tekanan, guncangan, maupun pengikisan selama proses produksi, pengemasan, transportasi ataupun distribusi Nilai

kekerasan tablet diperoleh sebesar 14,36 ± 1,67 Kp sehingga tablet yang dihasilkan memenuhi persyaratan sebagai tablet yang baik. Bastos melakukan penelitian jika dalam formula, komposisi mikrokristalin selulosa PH 102 yang lebih besar dari laktosa menunjukkan sifat kempa yang baik.^{8,9,10}

Waktu hancur tablet menggambarkan waktu yang diperlukan oleh tablet untuk hancur di dalam cairan tubuh. Proses hancurnya tablet didahului oleh adanya penyerapan air sehingga tablet dapat pecah menjadi bagian-bagiannya. Hasil pengujian waktu hancur tablet inti didapatkan waktu 3,55 menit dan memenuhi persyaratan kurang dari 15 menit untuk tablet yang belum disalut. Waktu hancur tablet yang baik ini disebabkan kemampuan bahan pengisi yang sangat baik dalam menyerap air dan mengembang kemudian daya hancurnya diperkuat dengan bahan penghancur sehingga perlawanan terhadap kekuatan ikatan antar partikel semakin besar sehingga mengakibatkan tablet akan cepat hancur. Uji keseragaman kadar natrium diklofenak diperoleh kadar 102,18 ± 1,82 %, hasil ini menunjukkan kadar memenuhi syarat uji keseragaman kadar zat aktif yaitu 90,0-110,0 %. Parameter ini juga membuktikan bahwa proses pencampuran

antara zat aktif dengan bahan tambahan menghasilkan campuran yang homogen.¹¹ Berdasarkan hasil uji kualitas tablet inti natrium diklofenak pada semua parameter menunjukkan tablet memiliki kualitas yang baik dan layak untuk digunakan dalam proses penyalutan.

Uji kontrol kualitas tablet salut enterik

Preparasi medium penyalut dilakukan terhadap tiga formulasi yaitu medium dengan konsenstrasi kenaikan bobot 4%, 6% dan 8%. Masing-masing formula mengandung bahan padatan sebanyak 25% dari total suspensi penyalut. Kollicoat 30 D memiliki sifat meningkatkan viskositas yang besar, Jika kita menambah konsen-

trasi Kollicoat 30 D tanpa menambah cairan pensuspensi maka akan menyebabkan suspensi penyalut menjadi lebih kental. Hal ini akan membuat suspensi penyalut sulit mengalir dan dikhawatirkan tablet dapat lengket selama proses penyalutan.⁴

Pemeriksaan kualitas tablet hasil penyalutan bertujuan untuk menguji jika tablet memenuhi persyaratan parameter tablet salut enterik. Parameter yang diuji meliputi penampilan fisik, bobot, kenaikan bobot, diameter, tebal, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan uji disolusi baik dalam medium asam maupun basa. Adapun hasil pemeriksaan tablet salut selaput dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil uji kontrol kualitas tablet salut selaput

Parameter Tablet Salut Selaput	F1	F2	F3
Penampilan fisik	Bulat bikonveks, warna coklat, permukaan halus	Bulat bikonveks, warna coklat, permukaan halus	Bulat bikonveks, warna coklat, permukaan halus
Bobot	208,35±0,86 mg	212,76±0,34 mg	217,50±0,72 mg
Kenaikan bobot	3,34%	5,54%	7,88%
Diameter	8,05±0,001 mm	8,07±0,001 mm	8,09±0,001 mm
Tebal	7,32±0,001 mm	7,36±0,001 mm	7,40±0,001 mm
Waktu hancur	Hancur	Tidak hancur	Tidak hancur
Uji disolusi medium asam (2 jam)	36,37±0,72 %	8,12±0,84 %	0%
Uji disolusi medium basa (45 menit)	98,78±1,65 %	95,52±2,36 %	98,44±1,22 %

Semua tablet hasil penyalutan dengan suspensi penyalut F1-F3 memberikan permukaan tablet salut bikonveks, berwarna coklat dan permukaan halus. Suhu pengeringan yang optimal selama proses penyalutan sangat mempengaruhi permukaan tablet salut. Berdasarkan hasil keseragaman ukuran, tablet salut F3 memiliki diameter dan tebal tablet salut lebih besar dari F1 dan F2. Perbedaan tebal dan diameter salut salut disebabkan oleh jumlah bahan padatan pada F3 lebih besar dari F1 dan F2, hal ini dikarenakan F3 diformulasikan untuk kenaikan bobot 8%. Semakin tinggi kenaikan bobot akan mengakibatkan kenaikan diameter dan tebal tablet salut.¹²

Bobot rata-rata dari tablet salut dalam semua formula memenuhi persyaratan keseragaman bobot pada tiap formula. Hasil ini menunjukkan proses penyalutan memberikan lapisan penyalut yang merata pada semua tablet. Untuk hasil uji kenaikan bobot jika dibandingkan dengan tablet inti, tablet salut F3 memiliki penambahan bobot paling besar yaitu 7,88%, sedangkan F2 dan F1 masing-masing 3,34% dan 5,54%. Kenaikan bobot dipengaruhi oleh jumlah padatan yang ada pada suspensi penyalut. Semakin banyak jumlah padatan maka akan meningkatkan kenaikan bobot tablet salut. Hasil kenaikan bobot pada penelitian agak berbeda dengan terorisitas yaitu 4%, 6% dan 8%, hal ini mungkin disebabkan pada saat proses penyalutan tidak semua bahan penyalut menempel pada tablet inti sehingga dapat mengurangi penambahan bobot tablet salut.

Uji waktu hancur tablet salut enterik dilakukan pada dua medium yaitu medium HCl 0,1 N dan buffer fosfat pH 6,8. Uji pada medium HCl 0,1 N dilakukan selama 2 jam dengan syarat dalam waktu tersebut tablet tidak boleh hancur, retak ataupun melunak. Uji dilanjutkan pada medium buffer fosfat pH 6,8 selama 45 menit

dengan parameter tablet uji sudah tidak berbentuk massa tablet. Waktu 45 menit yang digunakan mengikuti metode disolusi sediaan lepas tertunda natrium diklofenak yang tertera dalam Farmakope Indonesia edisi IV.¹³

Berdasarkan hasil uji waktu hancur, tablet salut pada F1 belum mampu digunakan sebagai formula bahan penyalut karena tablet melunak setelah 2 jam dalam medium HCl 0,1 N. Tablet salut F2 dan F3 tidak melunak dan lebih mampu bertahan dalam medium asam selama 2 jam. Tablet F2 memiliki waktu hancur dalam medium basa 12 menit 35 detik, sedangkan waktu hancur F4 dalam medium basa 15 menit 18 detik. Perbedaan waktu hancur antara F2 dan F3 dikarenakan bahan penyalut F2 diformulasikan salut enterik dengan weight gain 6 % sedangkan bahan penyalut F3 diformulasikan dengan weight gain 8%. Besarnya penambahan bobot tablet salut akan berpengaruh pada ketahanan terhadap asam dan waktu hancur tablet. Semakin besar bahan salut enterik dalam suatu formula menyebabkan waktu yang dibutuhkan medium basa dalam menembus lapisan penyalut menjadi lebih lama sehingga akan meningkatkan waktu hancur tablet salut enterik.

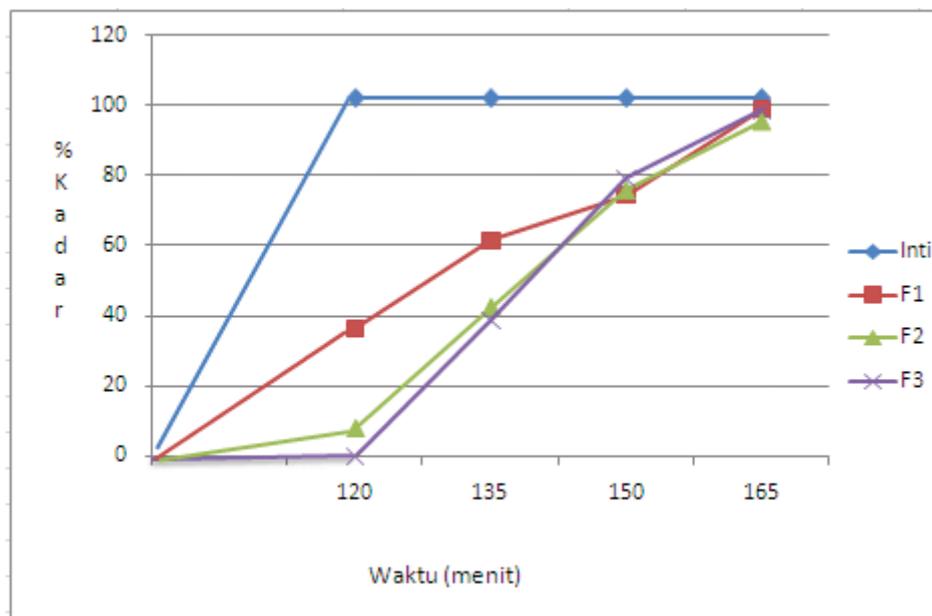
Berdasarkan profil disolusi tablet salut natrium diklofenak tablet salut F1 belum dapat menahan pelepasan obat dalam medium asam karena pelepasan dalam asam masih diatas 10% yaitu sekitar 36,37%. Sedangkan F2 dan F3 memenuhi syarat, bahkan untuk F3 sangat baik karena tidak ada zat aktif yang lepas selama dalam medium asam. Menurut farmakope Indonesia edisi IV, sediaan salut enterik memenuhi persyaratan pelepasan obat dalam medium HCl 0,1 N dibawah 10%. Besarnya natrium diklofenak yang dilepaskan oleh F1 disebabkan kurangnya jumlah polimer yang menyalut tablet inti. Meskipun Kollicoat 30 D merupakan bahan

polimer penyalut yang baik untuk sediaan salut enterik, namun dengan konsentrasi yang terlalu sedikit mengakibatkan tablet salut tetap dapat ditembus oleh cairan asam, sehingga natrium diklofenak tetap dapat dilepaskan dalam medium asam. Adanya penambahan jumlah polimer memperbaiki ketahanan tablet salut dalam medium asam. Pada tablet salut enterik F2 dan F3 yang dihasilkan mampu menahan masuknya cairan asam. Akan tetapi pada tablet F2 masih ada sedikit zat aktif yang lepas meskipun masih memenuhi syarat, sedangkan pada F3 tablet salut sangat baik dalam menahan masuknya cairan asam dengan dibuktikan tidak ada zat aktif yang terlepas.

Hasil pelepasan obat tablet F1, F2 dan F3 setelah disolusi selama 45 menit dalam medium buffer fosfat pH 6,8 menghasilkan jumlah kumulatif obat terlarut masing-masing 98,78% ; 95,52% dan 98,52%. Penggunaan Kollicoat 30 D sebagai polimer penyalut enterik sangat cocok, dimana

polimer mampu melepaskan zat aktif dengan baik ketika kontak dengan medium basa. Ukuran partikel yang sangat halus (120 nm) menjadikan polimer ini mudah terdispersi dalam air dan memiliki efektifitas yang tinggi dalam proses penyalutan tablet inti.¹⁴ Hasil penelitian ini lebih baik dibandingkan menggunakan bahan penyalut hidroksipropil metal-selulosa (HPMC). Pada penelitian yang dilakukan Chatter dkk, HPMC baru efektif digunakan sebagai penyalut enterik pada kenaikan bobot 15%. Dengan demikian penggunaan kollicoat 30 D lebih efektif dan efisien daripada HPMC.¹⁵

Berdasarkan hasil penelitian ini, Kollicoat 30 D dapat digunakan sebagai bahan penyalut enterik dengan pelarut air. Formula optimum diperoleh pada F3 yang diformulasikan dengan kenaikan bobot 8%, karena mampu menahan lepasnya zat aktif dalam medium asam dan dapat melepas zat aktif dengan baik pada medium basa.



Gambar 1. Profil disolusi tablet inti dan tablet salut enterik F1-F3 dalam medium asam selama 2 jam dan medium basa selama 45 menit

Kesimpulan

Kollicoat 30 D dapat digunakan sebagai polimer tablet salut enterik dengan basis pelarut air terhadap senyawa natrium diklofenak. Tablet salut enterik dengan formula kenaikan bobot 6% dan 8 % memenuhi persyaratan parameter uji. Formula optimal ditunjukkan pada kenaikan bobot 8 % karena tidak ada perubahan pada medium asam dan mampu melepas zat aktif dengan baik pada medium basa.

Ucapan terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Drs Abdullah MSi, Apt atas bantuan dan kesempatan untuk dapat melakukan penelitian ini.

Daftar Rujukan

1. Winfield AJ, Rees JA, Smith I. *Pharmaceutical practice* 4th Ed. Churchill Livingstone Elsevier. 2009;393-8
2. Bauer KH, Lehman K, Osterwald HP, Rothgang G. Coated pharmaceutical techniques, biopharmaceutical aspect, test methods and raw materials. *Med.Pharm, Scientific Publisher*. 1998: 66
3. Sweetman SC. *Martindale-The complete drug reference*. The Pharmaceutical Press, London. 2009
4. McGinity JW, Felton LA. *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms* 3rd Ed. Informa Healthcare. 2013
5. Kumar G, Pallavi C. Direct compression. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2013; 4(1): 155-8
6. Bolhuis GK and Waard HD. Compaction properties of directly compressible materials. In: Alderborn G and Nystrom C, editors. *Pharmaceutical powder compaction technology*. New York: CRC Press; 2011: 143-204
7. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of pharmaceutical excipients* 6th.Ed. London: The Pharmaceutical Press; 2009
8. US Pharmacopeial Convention. *USP 34th Ed*. Baltimore: United Book Press Inc; 2011
9. Yihong Q, Zhang G. Research and development aspect of oral controlled release dosage form. In: Wise DL. *Handbook of pharmaceutical controlled release technology*. Marcel Decker, Newyork. 2000; 469
10. Bastos MO, Friedrich RB, Beck RCR. Effects of filler-binders and lubricants on physicochemical properties of tablets obtained by direct compression: A 2² factorial design. *Lat. Am. J. Pharm*. 2008;27: 578-83
11. Tukarama BN, Rajagopala IV, Shartchandra PSI. The effects of lactose, microcrystalline cellulose and dicalcium phosphate on swelling and erosion of compressed HPMC matrix tablets: texture analyzer. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2010;9:349-58
12. Rudnic EM, Schwartz JB. Oral solid dosage forms. In: Troy DB, editor. *The science and practice of pharmacy*, 21st Ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Walkins; 2005. p.889-928
13. Depkes RI. *Farmakope Indonesia Ed.IV*. 1995
14. Buher V. Kollicoat Grades : Functional polymer for the pharmaceutical industry. *BASF Chemical*. 2007: 68-78
15. Chhater S, Rajesh K, Kshitis A, Nema RK. Development and evaluation of enteric coated tablet diclofenac natrium. *International Journal of Pharmaceutical and Nanotechnology*. 2009; 2(1): 443-9