



Jurnal Sains Farmasi & Klinis  
(p- ISSN: 2407-7062 | e-ISSN: 2442-5435)

diterbitkan oleh Ikatan Apoteker Indonesia - Sumatera Barat  
homepage: <http://jsfkonline.org>



## Perbandingan Metode Granulasi Basah dan Kempa Langsung Terhadap Sifat Fisik dan Waktu Hancur Orally Disintegrating Tablets (ODTs) Piroksikam

(Comparison of Wet Granulation and Direct Compression Methods on Physical Properties and Disintegration Time of Orally Disintegrating Tablet of Piroxicam)

Wira Noviana Suhery\*, Armon Fernando, & Buddy Giovanni

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau

**Keywords:**  
orally disintegrating tablets; disintegration time; ODTs; wet granulation; direct compression; piroxicam.

**ABSTRACT:** Study on comparison of wet granulation and direct compression method of physical properties and disintegration time of orally disintegrating tablets piroxicam has been done. This study aims to comparison which method gives better results of physical properties and disintegration time between wet granulation and direct compression method. Both methods are made with the same composition formula of each tablets is Piroxicam 20 mg, Primellose® 5%, 1% PVP K30, magnesium stearate 1%, Mannitol 10%, and Compregel® up to 175 mg. ODTs then evaluated physical properties which include weight variation, thickness, hardness, friability and friksibility, disintegration time, ratio of water absorption, wetting time, drug content and dissolution test. The results showed that both methods produce the physical properties of a good tablets. However, the method of direct compression provides a disintegrating faster 55.51 seconds compared with the wet granulation method. Statistical test using independent sample T test showed that there were significant differences in the disintegration time ( $P < 0.05$ ) between the formula with the method of direct compression and wet granulation.

**Kata kunci:**  
orally disintegrating tablets; ODTs; granulasi basah; kempa langsung; piroksikam.

**ABSTRAK:** Telah dilakukan penelitian mengenai perbandingan penggunaan metode granulasi basah dan kempa langsung terhadap sifat fisik dan waktu hancur orally disintegrating tablets (ODTs) piroksikam. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan metode pembuatan ODTs piroksikam yang menghasilkan sifat fisik tablet dan waktu hancur yang paling baik. Komposisi formula pada metode granulasi basah dan cetak langsung sama tiap tabletnya yaitu Piroksikam 20 mg, Primellose® 5%, PVP K30 1%, Mg stearat 1%, Manitol 10%, dan Compregel® ad 175 mg. Tablet ODTs kemudian dievaluasi sifat fisiknya yang meliputi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, friabilitas dan friksibilitas, waktu hancur, rasio penyerapan air, waktu pembasahan dan penetapan kadar serta uji disolusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kedua metode menghasilkan sifat fisik tablet yang baik. Namun metode kempa langsung memberikan waktu hancur yang lebih cepat yaitu 55,51 detik dibandingkan dengan metode granulasi basah yaitu 58,30 detik. Hasil uji statistik menggunakan metode independent sample T test menunjukkan terdapat perbedaan bermakna waktu hancur ( $P < 0,05$ ) antara formula dengan metode kempa langsung dengan granulasi basah.

\*Corresponding Author: Wira Noviana Suhery (STIFAR Riau, Jl. Kamboja Simpang Baru Panam, Pekanbaru, Riau)  
email: wiranoviana@gmail.com

Article History:

Received: 19 Apr 2016  
Published: 20 May 2016

Accepted: 18 May 2016  
Available online: 25 Aug 2016

## PENDAHULUAN

Perkembangan bentuk sediaan farmasi semakin bervariasi akhir-akhir ini. Bentuk sediaan tablet tidak hanya terbatas untuk penggunaan dengan cara ditelan saja, tetapi ada juga bentuk sediaan yang digunakan pada rongga mulut seperti tablet kunyah, tablet hisap, tablet sublingual, dan tablet bukal. Saat ini telah berkembang bentuk sediaan yang cepat hancur di mulut dengan saliva tanpa membutuhkan air sehingga dapat meningkatkan *on set* obat yaitu bentuk sediaan *Orally Disintegrating Tablets* (ODTs) [1].

Konsep bentuk sediaan *Orally Disintegrating Tablets* (ODTs) muncul dari keinginan untuk mempermudah pasien dalam meminum obat. ODTs merupakan tablet yang larut atau hancur dalam rongga mulut tanpa perlu bantuan air atau dikunyah [2]. ODTs juga menawarkan kemudahan bagi pasien yang susah menelan tablet konvensional, pasien yang sedang sibuk, atau pasien yang sedang menempuh perjalanan jauh yang kemungkinan besar sulit memperoleh air minum [3].

Salah satu obat yang dapat diformulasi dalam bentuk sediaan ODTs adalah piroksikam. Piroksikam merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (AINS), yang digunakan dalam terapi simptomatik pada rematoid arthritis, osteoarthritis, ankilosing spondilitis, gangguan muskuloskeletal akut, dan gout akut [4]. Terapi yang demikian umumnya membutuhkan pelepasan obat yang cepat agar segera mendapatkan respon farmakologi yang diinginkan sehingga piroksikam dianggap ideal sebagai model obat untuk diformulasi menjadi sediaan ODTs.

ODTs dapat diformulasi dengan berbagai metode, diantaranya kempa langsung dan granulasi basah. Kedua metode ini merupakan metode yang paling sering digunakan dalam pembuatan tablet kompresi. Kempa langsung merupakan

metode paling mudah dan murah, karena proses pembuatannya dapat menggunakan peralatan cetak tablet konvensional, bahan tambahan yang umumnya mudah didapat, dan prosedur kerja yang singkat. Namun metode kempa langsung hanya terbatas pada obat dengan dosis kecil dan mempunyai sifat alir yang baik. Sedangkan metode granulasi basah merupakan metode pembuatan tablet yang dapat memperbaiki sifat alir masa cetak, dan dapat menghasilkan tablet yang tidak rapuh. Keuntungan dari metode ini antara lain menaikkan kohesifitas dan kompresibilitas serbuk, distribusi yang baik dan keseragaman kandungan bagi zat aktif dosis kecil, serta mencegah pemisahan komponen campuran selama proses produksi berlangsung [5]. Pemilihan metode yang tepat dalam formulasi ODTs akan mempengaruhi sifat fisik tablet yang dihasilkan dan juga akan mempengaruhi efisiensi proses produksi.

Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan penelitian untuk membandingkan metode pembuatan tablet ODTs menggunakan metode granulasi basah dan kempa langsung sehingga akan diperoleh tablet ODTs dengan sifat fisik dan disolusi yang paling baik.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan yakni timbangan analitik, spatel, kertas perkamen, mortir dan stamper, piknometer, jangka sorong, corong kerucut, silinder, stopwatch, kertas grafik, pipet tetes, labu ukur, gelas ukur, batang pengaduk, pipet ukur, cawan Petri, pipet volume, dissolution tester, tap volumeter, mesin tablet single punch, friability tester, stokes monso, desintegration tester, spektrofotometer UV.

Bahan yang digunakan yakni piroksikam (PT. Kimia Farma Bandung), Primellose® (PT.

Tabel 1. Formula ODTs Piroksikam

Bahan	Fungsi Bahan	Granulasi Basah	Kempa Langsung
Piroksikam	Zat Aktif	20 mg	20 mg
Croscarmellose (Primellose®)	Superdisintegran	5%	5%
PVP K30	Pengikat	1%	1%
Magnesium Stearat	Pelincir	1%	1%
Manitol	Pemanis	10%	10%
Mikrokristalin Selulosa (Comprecel®)	Pengisi	ad 175 mg	ad 175 mg

Indofarma Jakarta), PVP K30 (PT. Indofarma Jakarta), Comprecel® (PT. Indofarma Jakarta), Manitol (PT. Kimia Farma Bandung), Magnesium stearat (PT. Indofarma Jakarta), Etanol 96%.

### Cara Kerja

#### Rancangan Formula

Tertera pada Tabel 1.

#### Pembuatan massa cetak metode granulasi basah

Bahan-bahan fase dalam yaitu Piroksikam, Comprecel®, dan PVP K30 dicampur hingga homogen, kemudian ditambahkan etanol 96% sedikit demi sedikit hingga diperoleh massa yang dapat dikepal. Massa ini kemudian diayak dengan ayakan mesh 14 untuk membentuk granul. Granul yang diperoleh kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 60°C selama 2 jam. Granul kering kemudian diayak lagi dengan ayakan mesh 16. Timbang granul yang diperoleh dan lakukan evaluasi granul. Selanjutnya ditambahkan fase luar yaitu Manitol, Primellose® dan magnesium stearat, lalu dicampur hingga homogen sampai terbentuk massa siap kempa. lalu dikempa menggunakan mesin tablet Single-Punch dengan bobot 175 mg.

#### Pembuatan massa cetak metode kempa langsung

Piroksikam, Comprecel®, Manitol, Primellose®, PVP K30, dan Mg stearat, dicampur sampai homogen. Campuran serbuk yang telah homogen, dievaluasi kemudian dikempa menggunakan mesin tablet Single-Punch dengan bobot 175 mg.

#### Evaluasi granul dan massa cetak

Evaluasi granul dan massa cetak yang dilakukan meliputi bobot jenis benar menggunakan piknometer, bobot jenis nyata dan bobot jenis mampat menggunakan tap volumeter, kompresibilitas, faktor Hausner, porositas, pengukuran sifat alir dan sudut diam menggunakan corong alir, penentuan sudut angkat menggunakan silinder, dan uji kadar air menggunakan alat *moisture balance*.

#### Pencetakan tablet

Granul dan massa cetak yang telah dievaluasi kemudian dicetak menjadi tablet menggunakan mesin tablet *Single Punch* dengan bobot 175 mg dengan jumlah 200 tablet tiap formula.

#### Evaluasi tablet

Evaluasi tablet yang dilakukan meliputi sifat fisik yaitu keseragaman ukuran, keseragaman bobot, uji kekerasan tablet menggunakan alat *hardness tester*, uji kerapuhan tablet menggunakan alat *friability tester* dan uji ketahanan tablet menggunakan alat Abration Tester.

#### Uji waktu hancur

Uji ini memakai perangkat yang sederhana yaitu cawan Petri. Cara ujinya yaitu, 10 mL larutan dapar fosfat pH 6,8 dimasukkan ke dalam cawan Petri berukuran 10 cm kemudian dimasukkan tablet yang diuji. Dihitung waktu dari awal tablet dimasukkan ke dalam cawan Petri sampai tablet

menjadi massa lunak kemudian dicatat waktunya sebagai waktu disintegrasi [6].

#### Uji Waktu Pembasahan

Kertas saring berbentuk bulatan diletakkan dalam cawan Petri dengan diameter 10 cm yang berisi 10 mL larutan dapar fosfat pH 6,8. Sebuah tablet diletakkan dengan hati-hati ditengah permukaan kertas saring dalam cawan Petri dan waktu yang diperlukan untuk pembasahan dicatat. Lima tablet diambil dari masing-masing formula yang diambil secara acak dan waktu pembasahan rata-rata dicatat [7].

#### Uji Rasio Penyerapan Air

Kertas saring diletakkan kedalam cawan petri yang berisi 6 ml air. Tablet diletakkan diatas kertas saring. Kemudian tablet yang telah terbasahi ditimbang. Rasio penyerapan air (R) ditentukan dengan rumus:

$$R = \frac{100 \times (W_a - W_b)}{W_b}$$

Dimana:

$W_a$  = Berat tablet setelah penyerapan air

$W_b$  = Berat tablet sebelum penyerapan air [7]

#### Penetapan kadar ODTs Piroksikam

Ditimbang 20 tablet, kemudian diserbukkan. Ditimbang seksama sejumlah serbuk setara dengan 50 mg, dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL. Serbuk dilarutkan dengan 10 mL metanol, dikocok dengan menggunakan alat ultrasonic cleaning instrument selama 30 menit dan dicukupkan dengan HCl pH 1,2 sampai tanda batas 100 mL. Kemudian dari larutan tersebut dipipet 0,6 mL, dimasukkan dalam labu ukur 50 mL dan dicukupkan dengan HCl pH 1,2 sampai tanda batas. Diamati serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum dan kadarnya dihitung dari persamaan kurva kalibrasi piroksikam.

#### Uji Disolusi ODTs Piroksikam

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat Dissolution Tester tipe II. Cuplikan diambil pada menit ke 5, 10, 30, 45, 60, dan 90, masing-masing sebanyak 10 mL. Kemudian diukur absorbansinya pada spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum piroksikam dalam medium disolusi. Hasil absorbansi yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan regresi linier untuk memperoleh nilai persen terdisolusi piroksikam.

## HASIL DAN DISKUSI

#### Evaluasi massa cetak

Berdasarkan hasil evaluasi massa cetak diperoleh sifat alir yang baik dengan metode granulasi basah dan sifat alir cukup baik pada massa cetak kempa langsung. Hasil ini dapat dilihat dari parameter nilai kompresibilitas, faktor Hausner dan sudut istirahat/sudut angkat. Hal ini membuktikan bahwa sifat alir serbuk dapat diperbaiki dengan metode granulasi basah. (Tabel 2). Sifat alir akan sangat berpengaruh pada daya alir massa cetak ke ruang pengisian pada proses pengempaan. Sifat alir massa cetak yang kurang baik akan menyebabkan variasi bobot dan ketebalan tablet, sehingga juga akan mempengaruhi kandungan zat aktif dalam tablet [8].

#### Evaluasi tablet

Evaluasi keseragaman bobot dilakukan untuk melihat apakah tablet yang dihasilkan memiliki keseragaman bobot atau tidak. Persen penyimpangan bobot tertinggi untuk metode kempa langsung sebesar 0,46 % dan untuk metode granulasi basah sebesar 0,40%. Dari hasil yang didapat, kedua metode telah memenuhi persyaratan yang terdapat dalam Farmakope Indonesia yaitu tidak ada bobot tablet yang menyimpang lebih dari 7,5% dan 15%.

Evaluasi keseragaman ukuran dilakukan

Tabel 2. Hasil Evaluasi Massa Cetak Tablet ODTs Piroksikam

Evaluasi	Granulasi Basah	Kempa Langsung
Bobot Jenis Benar (g/ml)	1,102	1,233
Bobot Jenis Nyata (g/ml)	0,465	0,447
Bobot Jenis Mampat (g/ml)	0,576	0,566
Faktor Hausner	1,238	1,266
Kompresibilitas (%)	19,27	21,02
Porositas (%)	57,81	63,78
Sudut Diam/Sudut Angkat (°)	27,67	39,23
Kadar Air (%)	4,7	4,91

Tabel 3. Hasil Evaluasi Tablet ODTs Piroksikam

Evaluasi	Granulasi Basah	Kempa Langsung	Persyaratan
<i>Keseragaman Bobot</i>			Tidak boleh lebih dari dua tablet yang menyimpang lebih dari 7,5 % dan tidak satu tablet pun yang menyimpang lebih dari 15 % [13].
Bobot Rata-rata (g)	0,1743	0,1742	
% Penyimpangan Tertinggi	0,40	0,46	
<i>Keseragaman Ukuran</i>			Diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 tebal tablet [13].
Diameter Rerata (cm)	0,71	0,71	
Tebal Rata-Rata (cm)	0,41	0,41	
Kekerasan (Kg/cm <sup>2</sup> )	2,7	2,4	Kekerasan antara 1-3 kg/cm <sup>2</sup> [10].
Friabilitas (%)	0,172	0,284	Kurang dari 1 % [9].
Friksibilitas (%)	0,144	0,201	Kurang dari 1 % [9].
Waktu Hancur (detik)	58,30	55,51	Kurang dari 1 menit [14].
Waktu Pembasahan (detik)	20,16	15,76	
Rasio Penyerapan Air (%)	48,05	53,09	
Penetapan Kadar (%)	100,05	99,96	97,0 % - 103,0 % [15].
Disolusi (%) menit ke-45	80,24	88,45	Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75 % [15].

dengan mengukur tebal dan diameter tablet yang dihasilkan menggunakan jangka sorong. Keseragaman ukuran pada kedua metode telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia dimana kedua metode memiliki rata-rata diameter dan tebal yang sama yaitu 0,71 cm untuk diameter dan 0,41 cm untuk tebal tablet. Hal ini disebabkan karena metode pencetakan tablet dilakukan secara manual sehingga sifat alir serbuk tidak begitu mempengaruhi variasi bobot dan ukuran tablet.

Evaluasi kekerasan tablet berguna sebagai metode pengontrolan fisik selama proses pembuatan [9]. Syarat kekerasan ODTs adalah

0,1-3 kg/cm<sup>2</sup> [10]. Pada metode kempa langsung memiliki rata-rata kekerasan yaitu 2,4 kg/cm<sup>2</sup>, sedangkan pada metode granulasi basah memiliki rata-rata kekerasan lebih tinggi yaitu 2,7 kg/cm<sup>2</sup>. Hal ini dapat terjadi karena tablet yang dibuat dengan metode granulasi basah dikempa dalam bentuk granul dan memiliki sifat kompresibilitas lebih baik sehingga mempengaruhi kekerasannya.

Waktu hancur adalah parameter yang paling penting pada ODTs. Karena ODTs harus hancur dengan cepat setelah kontak dengan saliva. Oleh karena itu, modifikasi evaluasi waktu hancur ODTs dilakukan dengan cara membuat suatu kondisi



yang hampir sama dengan rongga mulut manusia [11]. Sebagai medianya digunakan dapar fosfat pH 6,8 yang disesuaikan dengan pH saliva manusia. Syarat waktu hancur ODTs adalah kurang dari 1 menit [14]. Dari hasil yang didapat, kedua metode telah memenuhi persyaratan waktu hancur tablet yaitu pada kempa langsung 55,51 detik dan metode granulasi basah 58,30 detik. Waktu hancur tablet yang cepat karena mekanisme kerja dari superdisintegran yaitu Primellose®. Dimana Primellose® mempunyai 2 mekanisme yang menyebabkan obat dapat terdisintegrasikan secara cepat, yaitu penyerapan air (*water wicking*) dan pembengkakan secara cepat (*rapid swelling*) [12]. Selain pengaruh dari superdisintegran, waktu hancur juga dipengaruhi oleh nilai porositas dan kekerasan tablet. Tablet yang memiliki kekerasan yang tinggi akan menyebabkan menurunnya porositas tablet sehingga aksi kapilaritas berjalan dengan lebih lambat. Hal ini terbukti dari hasil yang didapat dimana tablet metode kempa langsung mempunyai kekerasan lebih rendah dibandingkan tablet metode granulasi basah sehingga waktu hancurnya menjadi lebih cepat.

Waktu pembasahan dan rasio penyerapan air erat hubungannya dengan struktur dalam tablet dan hidrofilitas dari eksipien [11]. Hasil uji waktu pembasahan pada metode kempa langsung selama 15,76 detik, dan metode granulasi basah selama 20,16 detik. Dari hasil yang didapat, tablet yang dibuat dengan metode granulasi basah mempunyai waktu pembasahan yang lebih lambat karena dipengaruhi oleh kekerasan tablet. Hasil rasio penyerapan air tablet kempa langsung 53,09 %, dan tablet granulasi basah 48,05 % (Tabel 3).

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat *Disolution Tester* tipe II. Dari hasil yang didapat menunjukkan bahwa ODTs piroksikam telah memenuhi persyaratan yaitu pada menit ke-45 pada kedua formula tidak kurang dari 75 % zat yang terlarut. Pengujian disolusi ini sejalan dengan

waktu hancur tablet, dimana semakin cepat waktu hancur tablet maka laju disolusi tablet juga akan meningkat. Perbedaan persen terdisolusi pada kedua formula ini disebabkan karena perbedaan waktu pembasahan dan waktu hancur tablet antar kedua formula. Dimana formula kempa langsung merupakan formula dengan waktu pembasahan yang lebih cepat sehingga dengan lebih cepatnya tablet terbasahi maka tablet akan lebih cepat hancur dan kadar zat terdisolusinya di dalam medium juga semakin tinggi.

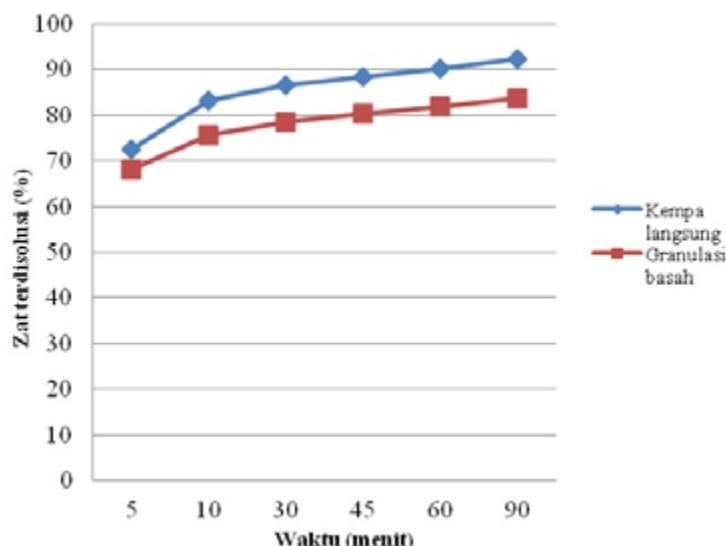
Tabel 4. Hasil Uji Disolusi ODTs Piroksikam

Waktu (menit)	% Zat Terdisolusi	
	Kempa langsung	Granulasi basah
5	72,56	68,20
10	83,1	75,53
30	86,45	78,43
45	88,45	80,24
60	90,14	81,88
90	92,28	83,62

Hasil uji waktu hancur dan disolusi kemudian dianalisa statistik masing-masingnya menggunakan metode *independent T test*. Hasilnya menunjukkan terdapat perbedaan bermakna nilai waktu hancur ( $P < 0,05$ ) dan disolusi ( $P < 0,05$ ) antara ODTs piroksikam menggunakan metode granulasi basah dan kempa langsung.

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa formulasi Orally Disintegrating Tablets (ODTs) piroksikam dengan metode granulasi basah dan kempa langsung menghasilkan tablet dengan sifat fisik yang memenuhi syarat untuk tablet ODTs. Hasil uji statistik menggunakan metode *independent sample T test* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna waktu hancur ( $P < 0,05$ ) dan disolusi



Gambar 1. Kurva % terdissolusi ODTs Piroksikam

( $P < 0,05$ ) antara formula dengan metode kempa langsung dan granulasi basah.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Sreenivas, SA, Dandagi, PM, Gadad AP, Godbloe, AM, Hiremath, SP, Mastiholmath, VS, (2005), Orodispersible Tablets: New-Fangled Drug Delivery Systems-A Review. *Indian J Pharm Educ Res*; 39 (4) 177-181
- Gupta, A., Mishra, A.K., Gupta, V., Bansal, P., Singh, R., & Singh, A., K., (2010), Recent Trends of Fast Dissolving Tablets An overview of Formulation Technology, *Int. J. Pharm. and Bio. Archive.*, 1(1), 110
- Porter, SC, (2001), Novel Drug Delivery: Review of Recent Trends with Oral Solid Dosage Forms. *Am Pharm Rev*, 85: 28-35
- IONI, (2008), Informatorium Obat Nasional Indonesia, Cetakan Pertama, BPOM RI, KOPERPOM dan CV Sagung Seto, Jakarta.
- Kundu, S. dan Sahoo, P.K., (2008), Recent Trends in The Developments of Orally Disintegrating Technology, *Pharma Times*, 40(4): 180-185.
- Battue, S.K., Repay, M.A., Maunder, S., dan Rio, M.Y. (2007). Formulation and Evaluation of Rapidly Disintegrating Tablet: Effect of Superdisintegrants. *Drug Dev Ind Pharm*, 33, 1225-1232.
- Nagar, P., Kusum, S., Itri, C., Madhu, V., Mohd, Y., Azad, K., Rajat, S., Nandini, G., (2011), Orally Disintegrating Tablets; Formulation Preparation Technique and Evaluation, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (04): 35-45
- Voight, R. (1994). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Edisi V, diterjemahkan oleh Drs. Soendani Noerono, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., and Kanig, J. L., (1986), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (2nd ed). Philadelphia: Lea dan Febiger.
- Izza, A., A, Khawla., (2004), Fast Dissolving Tablets, *J. Pharm, Patent* in <http://www.pharmacast.com>
- Bhowmik, D., Chiranjib B., Krishnakanth, Pankaj., dan Chandira, R. Margret.,(2009), Fast Dissolving Tablet, An Overview. *J. Chem. and Pharm, Research*, vol. 1 (1): 163-177.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Weller, P.J. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Fifth Edition, Washington D.C, Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association
- Anonim. (1979). *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Velmurugan, S., Sundar, V., (2010), Oral Disintegrating Tablets: An overview, *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, Dec, Vol. 1 (2).
- Anonim. (1995). *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.