

OPTIMASI FORMULA *FAST DISINTEGRATING TABLET* (FDT) KOMPLEKS INKLUSI MELOKSIKAM B-SIKLODEKSTRIN DENGAN KOMBINASI *SUPERDISINTEGRANT* PRIMELLOSE®, *FILLER BINDER* PEARLITOL® DAN KOMPONEN *EFFERVESCENT*

Wahyuni Watora^{1,*}, T.N. Saifullah. S^{2,*}, Mimiek Murrukmiyadi^{3,*}

¹⁾²⁾Jurusan S2 Farmasi, Falkutas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta-57127, Indonesia

³⁾Jurusan Farmasi, Falkutas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*email: wwatora@yahoo.com

ABSTRAK

Meloksikam merupakan obat golongan NSAID yang praktis tidak larut dalam air sehingga perlu ditingkatkan kelarutannya dengan kompleks inklusi β -siklodekstrin. Meloksikam digunakan untuk mengobati *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* yang membutuhkan terapi dengan aksi yang cepat, sehingga cocok untuk dibuat sediaan *fast disintegrating tablet* (FDT). Penelitian ini bertujuan mengoptimasi dan mengevaluasi pengaruh Primellose®, Pearlitol® SD200 dan komponen *effervescent* agar didapatkan FDT dengan parameter optimum sesuai yang disyaratkan. Kompleks inklusi meloksikam dalam β -siklodekstrin dibuat melalui metode *kneading* dengan perbandingan meloksikam: β -siklodekstrin 1:2 molar. Pembuatan tablet menggunakan metode kempa langsung dengan Primellose®, Pearlitol® SD200, dan komponen *effervescent* sebagai variabel bebas. Daerah optimasi ditentukan dengan *superimposed contour plot* dari *wetting time*, waktu hancur, kerapuhan, kekerasan, jumlah obat yang terlepas pada menit 0,5 dan *disolution efficiency* menggunakan *software design expert*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan Primellose® dan komponen *effervescent*, serta kombinasi keduanya sebagai *superdisintegrant* mempercepat proses pembasahan, disintegrasi dan disolusi tablet. Peningkatan Pearlitol® SD200 sebagai filler binder memperbaiki waktu alir, meningkatkan kekerasan, dan menurunkan kerapuhan FDT meloksikam. Kombinasi Primellose®, Pearlitol® SD200 dan komponen *effervescent* dapat menurunkan kekerasan, meningkatkan kerapuhan, meningkatkan waktu pembasahan, dan waktu hancur, serta menurunkan disolusi. Diperoleh formula optimum FDT meloksikam dengan sifat fisik yang optimum dan rasa yang enak dengan kombinasi Primellose® 2,000 mg, Pearlitol® SD200 37,083 mg, komponen *effervescent* 10,917 mg.

Kata kunci: komponen *effervescent*, *fast disintegrating tablet* meloksikam, kompleks inklusi β -siklodekstrin.

PENDAHULUAN

Meloksikam merupakan salah satu non steroid *anti inflammatory drug* (NSAID) yang bekerja sebagai inhibitor selektif siklooksigenase-2 (COX-2) yang memiliki aktivitas analgesik, dan anti inflamasi yang banyak digunakan pada pengobatan *arthritis*, *osteoarthritis* dan penyakit sendi lainnya (Sweetman, 2009). Meloksikam termasuk dalam golongan II Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) yang berarti meloksikam memiliki kelarutan yang rendah dan memiliki permeabilitas yang tinggi, sehingga mempengaruhi proses absorpsi dan laju disolusinya.

Meloksikam umumnya tersedia dalam bentuk tablet konvensional, namun bentuk sediaan tablet konvensional memiliki beberapa kelemahan seperti

membutuhkan waktu relatif lama untuk dapat diabsorpsi karena memerlukan waktu untuk terdisintegrasi dan terdisolusi. Hal ini tentu menjadi masalah pada meloksikam, yang diharapkan mampu menghasilkan aksi dengan cepat pada pasien geriatri, seperti pada kasus penderita *rheumatoid arthritis*. Melihat masalah yang timbul dari tablet konvensional, sediaan *Fast Disintegrating Tablet* (FDT) meloksikam merupakan salah satu alternatif yang tepat agar obat dapat nyaman digunakan dan menimbulkan efek yang lebih cepat.

β -siklodekstrin merupakan suatu senyawa yang mempunyai gugus lipofilik pada bagian dalam rongga dan gugus hidrofilik pada permukaan luarnya. Struktur ini memungkinkan siklodekstrin

berinteraksi dengan berbagai molekul membentuk kompleks inklusi secara non kovalen (Challa *et al.*, 2005). β -siklodekstrin diharapkan dapat memperbaiki rasa dari meloksikam dan menaikkan kelarutan dengan menggunakan metode *kneading*.

Fast disintegrating tablet (FDT) merupakan tablet yang dimaksudkan agar cepat terdisintegrasi di mulut ketika kontak dengan air ludah atau saliva dalam waktu kurang dari 60 detik atau lebih disukai kurang dari 40 detik (Kundu & Sahoo, 2008). Oleh karena itu, FDT meloksikam diharapkan mampu terdisintegrasi cepat dan mempunyai rasa yang enak.

Filler binder adalah bahan yang ditambahkan ke dalam formula yang berperan sebagai pengisi, pengikat dan sekaligus sebagai pemanis, penambahan *filler-binder* pada formula dapat meningkatkan sifat alir dan kompresibilitas campuran bahan (Kanojia *et al.*, 2013).

Superdisintegrant adalah bahan yang ditambahkan ke dalam formula dengan jumlah yang sedikit dapat mempercepat waktu hancur tablet (Shihora dan Panda, 2011). Salah satu contoh *superdisintegrant* adalah *croscarmellose sodium* (Primellose®) dan komponen *effervescent*. Primellose® mempunyai dua mekanisme yang menyebabkan obat terdisintegrasi secara cepat, yaitu penyerapan air (*water wicking*) dan pembengkakan secara cepat (*rapid swelling*) dan komponen *effervescent* yang digunakan dalam penelitian ini adalah campuran dari asam sitrat, asam tartarat dan natrium bikarbonat. Penggunaan kedua campuran asam lebih menguntungkan dari pada penggunaan asam tunggal. Apabila asam tartarat sebagai asam tunggal granul yang dihasilkan akan mudah kehilangan kekuatan dan mudah menggumpal. Asam sitrat saja akan menghasilkan campuran lekat dan sukar menjadi granul (Ansel, 2011). Hal ini mengacu pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Rabinarayan & Nishant (2014) bahwa komponen *effervescent* asam sitrat dan natrium bikarbonat (20:25) mampu menaikkan waktu hancur dan disolusi FDT indometasin. Keuntungan lainnya dari penggunaan komponen *effervescent* tersebut adalah dalam

memperbaiki rasa dari FDT meloksikam tersebut pada saat dikonsumsi.

Optimasi formula dilakukan untuk mengetahui campuran yang optimum, agar didapatkan hasil akhir sediaan yang bermutu (Sulaiman & Kurniawan, 2013). Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk mendapatkan optimasi formula salah satunya adalah *simplex lattice design*, metode ini merupakan suatu design untuk melakukan optimasi formula dengan berbagai jumlah komposisi bahan yang dinyatakan dalam beberapa bagian dengan jumlah total yang tetap. Metode ini mempunyai keuntungan praktis dan cepat karena tidak menentukan formula dengan coba-coba (*trial and error*) (Bolton & Bon, 2004).

METODOLOGI

Bahan

Bahan yang digunakan adalah: Meloksikam, β -siklodekstrin (Kleptose; Requate, France), *carmellose sodium* (Primellose®) (DFE Pharma, The Netherlands), manitol (Pearlitol® SD200) (Roquette, France), Starch 1500, magnesium stearat (Peter Greven, Germany), Asam sitrat, Asam tartarat dan Natrium bikarbonat (Weifang Ensign, China), Kalium bromida, Asam klorida semua bahan dalam derajat farmasi dan aqua destilata, NaOH (proanalisa), HCL (proanalisa).

Alat

Alat yang digunakan adalah timbangan analitik (Ohaus PA213 ketelitian 1 mg dan ohaus AV264 ketelitian 0,1 mg), stopwatch, Stiller SSD (Ika, Jerman) dissolution tester (Electrolab TDT-08L), mesin tablet single punch (TDP-01 Shanghai), friabilator (Erweka GMB-H), spektrofotometer fourier transform infrared (FT-IR) (Shimadzu Jepang), spektrofotometer UV-VIS (Hitachi U-2900), Simultaneous Thermal Analysis (STA) yang terdiri dari differential scanning calorimetry (DSC) (Perkin Elmer, USA) dan Thermal Gravimetry Analysis (TGA), dan sejumlah peralatan gelas lainnya.

Jalannya Penelitian

Metode pembuatan FDT meloksikam adalah kempa langsung dengan Primellose®, filler binder Pearlitol SD200®

dan komponen effervescent. Variasi kombinasi ditunjukkan dalam Tabel I.

Pembuatan tablet dengan metode kempa langsung dilakukan dengan mencampur kompleks inklusi ditambahkan dengan Primellose®, Pearlitol® SD200, starch 1500, komponen effervescent, dan dicampur dalam cup mixer selama 15 menit dengan kecepatan 30 rpm. Massa

yang telah dicampur ditambahkan dengan Mg stearat capur dalam cup mixer selama 15 menit dengan kecepatan 30 rpm. Campuran bahan yang dihomogenkan kemudian dikempa dengan mesin tablet single punch dan diatur ukuran punch atas dan bawahnya untuk mendapatkan tablet dengan bobot 200 mg dan kekerasan 3-5 kg/cm.

Tabel 1. Rancangan formula *simplex lattice design*

Runs	Design code			Aktual		
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₁ (mg)	X ₂ (mg)	X ₃ (mg)
R1	1	0	0	10	32	8
R2	0	1	0	6	36	8
R3	0	0	1	6	32	12
R4	0,5	0,5	0	2	36	12
R5	0	0,5	0,5	2	32	16
R6	0,5	0	0,5	2	36	8
R7	0,33	0,33	0,33	7,33	33,33	9,33

Tabel 2. Formula *fast disintegrating tablet* meloksikam dalam kompleks inklusi

Bahan (mg)	Runs													
	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	R13	R14
Kompleks	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Primellose®	3	6	6	10	5	10	2	2	7	6	2	2	3	2
Pearlitol®	33	32	36	32	35	32	32	36	33	36	40	40	37	32
<i>Effervescent</i>														
Asam sitrat	5	6	5	4	4	5	4	4	4	5	6	4	4	5
Asam tartarat	4	4	5	6	5	4	6	4	5	5	4	4	4	5
NaBica	6	5	6	5	3	5	5	6	6	5	5	7	7	5
Starch 1500	91	89	84	85	90	86	93	90	87	85	85	85	87	93
Mg. stearat	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200

Evaluasi Sifat Fisik

Uji Bobot Tablet

Dua puluh tablet setiap *runs* ditimbang satu per satu menggunakan neraca analitik. Rerata dari 20 tablet tersebut ditentukan.

Uji Keseragaman kandungan

Sebanyak 10 tablet dari setiap formula diambil dan ditimbang satu persatu, kandungan tiap tablet ditetapkan dengan cara satu tablet digerus kemudian dilarutkan 5,0 mL metanol dan 1,0 mL NaOH 0,1 N, diencerkan dalam larutan HCL 0,1 N pada labu ukur 100,0 mL lalu disaring, diibaca pada panjang gelombang maksimum meloksikam dan dihitung nilai penerimaannya (Depkes, 2014).

Uji kekerasan tablet

Tablet diletakkan dengan posisi tegak lurus pada *hardness tester*. Skala kekerasannya diatur pada posisi nol, kemudian pengungkit ditekan hingga tablet pecah atau hancur. Kekerasan tablet (kg) ditunjukkan pada skala yang sampai tablet hancur atau pecah. Pengujian dilakukan 6 kali dan dihitung puratanya.

Uji kerapuhan tablet (*friability*)

Sebanyak 20 tablet dibebaskan debukan dan ditimbang kemudian dimasukkan dalam alat *friability tester* diputar dengan kecepatan 25 putaran per menit selama 4 menit. Tablet dibebaskan debukan dan

ditimbang. Kerapuhan dihitung dengan persentase perbandingan antara selisih bobot sebelum dan sesudah pengujian dengan bobot awal.

Uji waktu pembasahan (*wetting time*)

Kertas saring berbentuk bulatan diletakkan di cawan petri berdiameter 10 cm, kemudian ditambahkan 10 ml metilen blue, tablet diletakkan di atas kertas saring yang basah. Waktu yang dibutuhkan untuk air mencapai permukaan atas disebut dengan waktu pembasahan.

Uji disolusi

Uji disolusi menggunakan apparatus II USP model paddle dengan menggunakan medium HCL 0,1 N sebanyak 900 ml. Pengujian ini dilakukan selama 10 menit dengan suhu dikendalikan $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dan

putaran 75 rpm. Sampel diambil sebanyak 10 ml pada menit ke- 0,5; 1,0; 3,0; 5,0; 7,0 dan 10,0 menit dan dengan mengambil 5,0 mL medium dari dalam cember, sampel disaring dengan kertas saring 0,45 μm dan dibaca absorbansinya pada spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang meloksikam.

Penentuan Formula Optimum

Dilakukan menggunakan data yang diperoleh dari pengujian parameter sifat fisik tablet yang kemudian diolah dengan SLD. Data yang digunakan untuk memperoleh formula optimum yang memberikan respon sifat fisik optimum dianalisis dengan menggunakan software *Design-Expert*® version 9.0.3.1 (trial) dengan metode *Mixture Simplex Lattice*.

Tabel 3. Hasil analisis mutu fisik FDT meloksikam dengan *Design Expert*

Parameter	Persamaan SLD
Kekerasan	$Y = 3,46 (A) + 4,79 (B) + 3,37 (C) + 3,78(A)(B) + 2,18 (A)(C) + 3,49 (B)(C) - 12,03 (A)(B)(C)$
Kerapuhan	$Y = 0,31 (A) + 0,38 (B) + 0,84 (C) - 9,418 (A)(B) - 0,028 (A)(C) - 0,23 (B)(C) + 2,74 (A)(B)(C)$
Waktu pembasahan	$Y = 49,71 (A) + 48,28 (B) + 52,41 (C) - 8,63 (A)(B) - 20,74 (A)(C) - 6,88 (B)(C) + 134,60 (A)(B)(C)$
Waktu hancur <i>in-vivo</i>	$Y = 34,72 (A) + 32,47 (B) + 35,20 (C) - 23,13 (A)(B) - 6,70 (A)(C) - 6,12 (B)(C) + 182,73 (A)(B)(C)$
Waktu hancur <i>in-vitro</i>	$Y = 1,38 (A) + 1,37 (B) + 1,44 (C) - 0,094(A)(B) - 0,20 (A)(C) - 0,20 (B)(C) + 1,56 (A)(B)(C)$
Disolusi ($Q_{0,5}$)	$Y = 19,75 (A) + 20,18 (B) + 20,22 (C) - 3,29 (A)(B) - 4,74 (A)(C) - 4,28 (B)(C) - 2,93 (A)(B)(C)$
DE ₁₅	$Y = 48,76 (A) + 47,25 (B) + 48,93(C) - 1,55 (A)(B) - 4,36 (A)(C) - 7,95 (B)(C) - 17,56 (A)(B)(C)$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Massa yang akan dikempa dievaluasi sifat alirnya menggunakan metode sudut diam. Hasil uji kelima run pada Tabel II menunjukkan bahwa semua run memiliki sifat alir yang baik karena sudut diam yang dihasilkan $< 25^\circ$ (Sulaiman, 2007).

Hasil evaluasi sifat fisik FDT meloksikam ditunjukkan pada Tabel 2. Hasil analisis dengan software *Design-Expert*® version 9.0.3.1 (trial) memberikan persamaan SLD seperti terlihat pada Tabel 3 dan Gambar 2. Persamaan SLD tersebut menunjukkan pengaruh dari masing – masing komponen dan interaksinya terhadap sifat fisik FDT meloksikam.

Hasil dari uji keseragaman kandungan menunjukkan bahwa

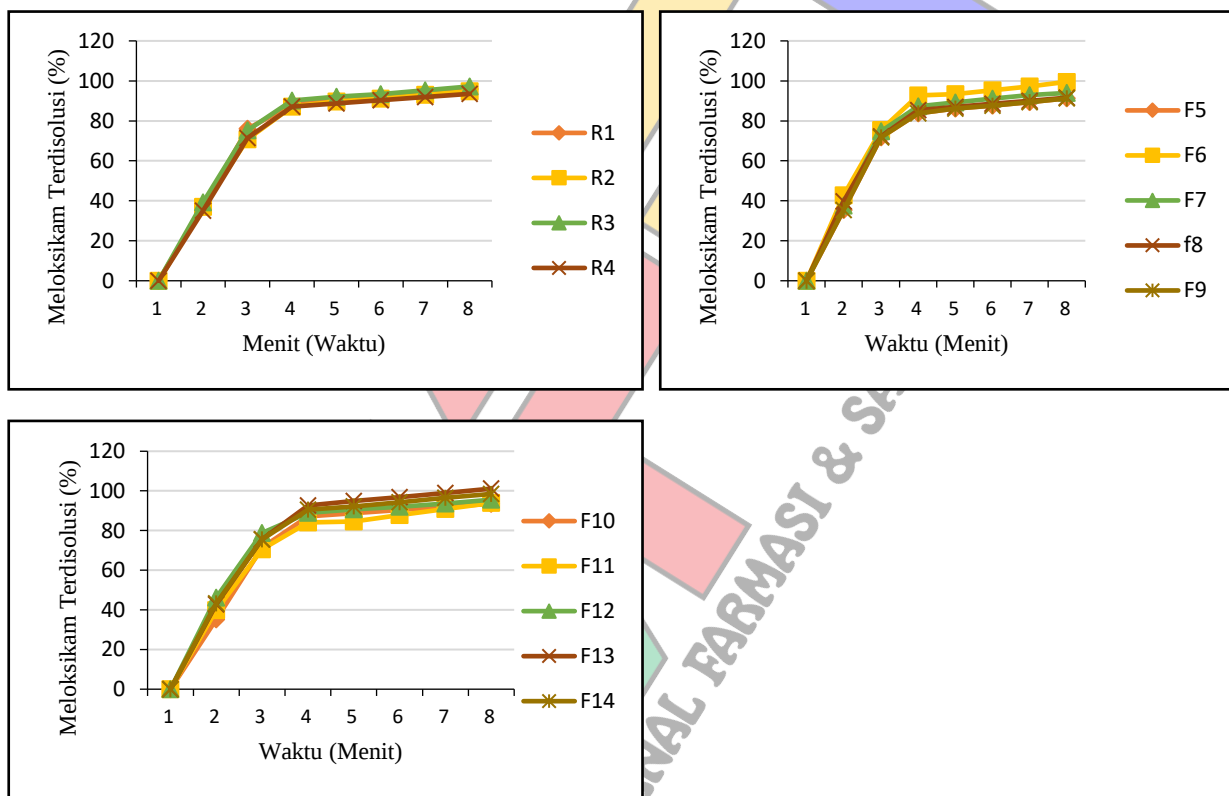
keseragaman kandungan dari keempat belas runs sesuai dengan keseragaman yang diinginkan, yaitu 200 mg dan juga sudah memenuhi persyaratan menurut Farmakope Indonesia (2014) yaitu memiliki nilai penerimaan kurang dari 15.

Persamaan SLD untuk kekerasan menunjukkan bahwa (Primellose®, Pearlitol® SD200; Primellose® komponen *effervescent*; Pearlitol® SD200, komponen *effervescent*) memiliki pengaruh positif dalam meningkatkan kekerasan FDT, Pearlitol® SD200 memiliki nilai koefisien yang lebih besar daripada Primellose®, komponen *effervescent* sehingga dapat dikatakan bahwa Pearlitol® SD200 memiliki pengaruh yang lebih besar dalam meningkatkan kekerasan FDT. Grafik SLD pada Gambar 2 menunjukkan bahwa

interaksi ketiga komponen memiliki koefisien bernilai negatif yang berarti bahwa interaksi dapat menurunkan kekerasan tablet, bernilai signifikan.

Persamaan SLD untuk kerapuhan menunjukkan bahwa (Primellose®, Pearlitol® SD200; Primellose®, komponen *effervescent*; Pearlitol® SD200, komponen *effervescent*) memiliki pengaruh negatif dalam menurunkan kerapuhan FDT, komponen *effervescent* memiliki nilai

koefisien yang lebih besar daripada Pearlitol® SD200, Primellose® sehingga dapat dikatakan bahwa komponen *effervescent* memiliki pengaruh yang lebih besar dalam meningkatkan kerapuhan FDT. Grafik SLD pada Gambar 2 menunjukkan bahwa interaksi ketiga komponen memiliki koefisien bernilai positif yang berarti bahwa interaksi dapat menaikkan kerapuhan tablet, bernilai signifikan.



Gambar 1. Profil disolusi FDT meloksikam runs 1-14

Persamaan SLD untuk waktu pembasahan menunjukkan bahwa (Primellose®, Pearlitol® SD200; Primellose®, komponen *effervescent*; Pearlitol® SD200, komponen *effervescent*) memiliki pengaruh negatif dalam menurunkan waktu pembasahan FDT, komponen *effervescent* memiliki nilai koefisien yang lebih besar daripada Pearlitol® SD200, Primellose® sehingga dapat dikatakan bahwa komponen *effervescent* memiliki pengaruh yang lebih besar dalam meningkatkan waktu pembasahan FDT meloksikam. Grafik SLD pada Gambar 2 menunjukkan bahwa

interaksi ketiga komponen memiliki koefisien bernilai positif yang berarti bahwa interaksi dapat menaikkan waktu pembasahan tablet, akan tetapi interaksi tersebut bernilai tidak signifikan.

Persamaan SLD untuk waktu hancur *in vivo*, *in vitro* menunjukkan bahwa (Primellose®, Pearlitol® SD200; Primellose®, komponen *effervescent*; Pearlitol® SD200, komponen *effervescent*) memiliki pengaruh negatif dalam menurunkan waktu hancur *in vivo*, *in vitro* FDT meloksikam, komponen *effervescent* memiliki nilai koefisien yang lebih besar daripada Pearlitol® SD200, Primellose®

sehingga dapat dikatakan bahwa komponen *effervescent* memiliki pengaruh yang lebih besar dalam meningkatkan waktu hancur *in vivo*, *in vitro* FDT meloksikam. Grafik SLD pada Gambar 2 menunjukkan bahwa interaksi ketiga

komponen memiliki koefisien bernilai positif yang berarti bahwa interaksi dapat menaikkan waktu hancur *in vivo*, *in vitro* tablet, akan tetapi interaksi tersebut bernilai tidak signifikan.

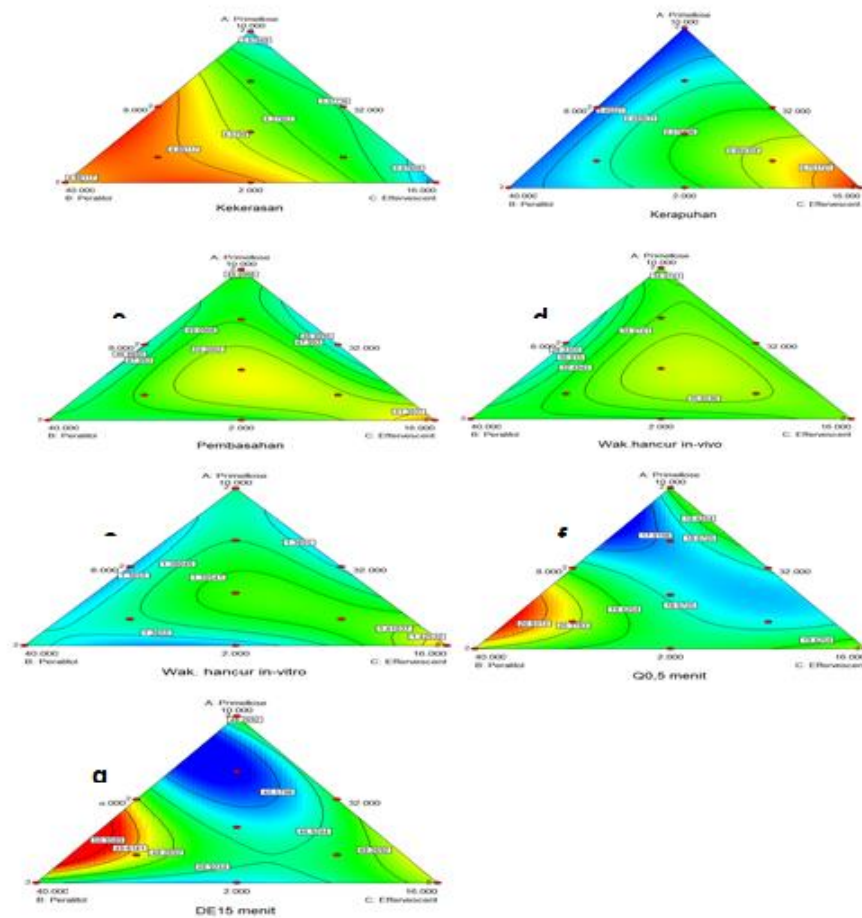
Table 4. Penentuan sifat fisik FDT meloksikam formula optimum

No	Parameter	Goal	Upper	Lower	Importance
1	Kekerasan	<i>In range</i>	5,233	3,117	3
2	Kerapuhan (%)	<i>Mini mize</i>	0,843	0,31	3
3	Pembasahan (N)	<i>Maxi mize</i>	53,755	43,823	3
4	Wak.hancur <i>in-vivo</i>	<i>Mini mize</i>	43,757	21,61	3
5	Wak.hancur <i>in-vitro</i>	<i>Mini mize</i>	1,46	1,33	3
6	Disolusi Q _{0,5}	<i>Mini mize</i>	21,605	17,374	3
7	DE ₁₅	<i>Mini mize</i>	50,6742	44,7966	3

Tabel 5. Hasil pemeriksaan sifat fisik formula optimum FDT meloksikam

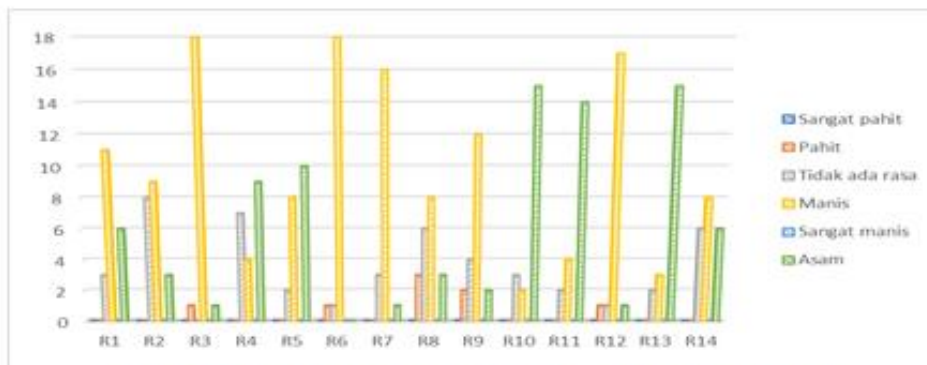
Parameter	Prediksi	Hasil percobaan
Kekerasan	5,08012	4,29±0,43
Kerapuhan	0,492476	0,50±0,037
Pembasahan	48,1923	49,20±3,21
Waktu hancur <i>in-vivo</i>	32,0458	33,32±9,56
Waktu hancur <i>in-vitro</i>	1,35075	1,38±0,052
Q _{0,5} menit	19,2013	19,43±1,95
DE ₁₅ menit	46,0219	47,73±2,35





Gambar 2. Grafik SLD a) kekerasan b) kerapuhan c) waktu pembasahan d) waktu hancur *in vivo* e) waktu hancur *in vitro* f) disolusi Q_{0.5} g) DE₁₅ (dissolution efficiency 15 menit)





Gambar 3. Hasil uji tanggap rasa FDT meloksikam



Gambar 4. Hasil uji tekstur FDT meloksikam

Persamaan SLD untuk disolusi $Q_{0,5}$, DE_{15} (*dissolution efficiency* 15 menit) menunjukkan bahwa (Primellose®, Pearlitol® SD200; Primellose®, komponen *effervescent*; Pearlitol® SD200, komponen *effervescent*) memiliki pengaruh negatif dalam menurunkan disolusi $Q_{0,5}$, DE_{15} (*dissolution efficiency* 15 menit) FDT meloksikam, komponen *effervescent* memiliki nilai koefisien yang lebih besar daripada Pearlitol® SD200, Primellose® sehingga dapat dikatakan bahwa

komponen *effervescent* memiliki pengaruh yang lebih besar dalam meningkatkan disolusi $Q_{0,5}$, DE_{15} (*dissolution efficiency* 15 menit) FDT meloksikam. Grafik SLD pada Gambar 2 menunjukkan bahwa interaksi ketiga komponen memiliki koefisien bernilai negatif yang berarti bahwa interaksi dapat menurunkan disolusi $Q_{0,5}$, DE_{15} (*dissolution efficiency* 15 menit) tablet, akan tetapi interaksi tersebut bernilai tidak signifikan.

KESIMPULAN

Pertama, kompleks meloksikam dengan β -siklodekstrin dengan metode *kneading* dapat meningkatkan kelarutan sebesar 1,85 kali yaitu dari 0,0040 mg/mL menjadi 0,0074 mg/mL.

Kedua, kompleks meloksikam dengan β -siklodekstrin dengan metode *kneading* akan terjadi interaksi yang diperlihatkan oleh hasil spektrum FTIR yaitu hilangnya gugus NH dan CO dari meloksikam.

Ketiga, peningkatan Primellose® dan komponen *effervescent*, serta kombinasi keduanya sebagai *superdisintegrant* mempercepat proses pembasahan, disintegrasi dan disolusi tablet. Peningkatan Pearlitol® SD200 sebagai *filler binder* memperbaiki waktu alir, meningkatkan kekerasan, dan menurunkan kerapuhan FDT meloksikam. Kombinasi Primellose®, Pearlitol® SD200 dan

komponen *effervescent* dapat meningkatkan kerapuhan, pembasahan, waktu waktu hancur, serta menurunkan disolusi dan kekerasan.

Keempat, diperoleh formula optimum FDT meloksikam dengan sifat fisik yang optimum dan rasa yang manis dengan kombinasi Primellose® (2,000 mg), Pearlitol® SD200 (37.083 mg), komponen *effervescent* (10.917 mg)

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel HC, popovich HG, Allen Jr LV. 2011, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System* 9th Ed. Philadelphia: lippincott williams & Wilkins. Hal 236-238. 255,271,601-608.
- Bolton, S. & Bon C. 2004, *Pharmaceutical Statistics*. 135:265-281, Marcel Dekker Inc, New York.
- Challa R, Ahuja A, Ali J, Khar, and RK. 2005, Cyclodextrin in drug delivery: an updated review. *AAPS Pharm Tech*. 6 (2): 329-357.
- [DepKes]. 2014, *Farmakope Indonesia* Edisi V . Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Kanojia. N., Kaur. L., Nagpal. M., and Bala. R. 2013, Modified Excipients in Novel Drug Delivery: Need of the Day. *Journal of Pharmaceutical Technology, Research and Management (JPTRM)*, Volume 1.
- Kornblum, S. And Stopak, S.A. 2001, A New Tablet Disintegrating Agent: Crosslinked Polyvinyl Pyrrolidone, *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 41 (2): 229-272.
- Kundu S, Saho PK. 2008, *Recent Trend in the Development of Orally Disintegrating Tablet Technology*. *Pharma Times*. 40 (1): 1 - 5.
- Kim, H. and Lee, I. 2007, A Novel Drug Delivery System Design for Meloxicam, *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10 (3): 288-298
- Robinaryan dan Nishan R. 2014, Improvement of Dissolution Rate Of Indomethacin From Fast Disintegrating Tablets, *Indonesian Journal Pharmacy* 25:189-198.

Sulaiman TN S, Kurniawan DW, 2013, *Teknologi Sediaan Farmasi*. Yogyakarta: graha Ilmu. hal 91.

Sihora H, Panda S. 2011, Superdisintegrants, Utility in Dosage Forms: A Quick Review. *JPSBR* 1: 148-153.

Sweetman, S.C., 2009, *Martindale The Complete Drug Reference*, Thirty Sixth Edition, Pharmaceutical Press, New York.