



**PENGARUH PENYALUTAN GRANUL MENGGUNAKAN KOMBINASI
HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC) DAN GUAR GUM
TERHADAP PROFIL DISOLUSI KAPSUL TEOFILIN**

**Untuk Melengkapi Syarat-syarat guna Memperoleh Gelar
Sarjana Farmasi**

**Disusun oleh:
Syukur Hidayat A.S
1704015106**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2022**

Skripsi dengan Judul

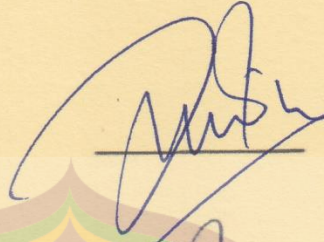
**PENGARUH PENYALUTAN GRANUL MENGGUNAKAN KOMBINASI
HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC) DAN GUAR GUM
TERHADAP PROFIL DISOLUSI KAPSUL TEOFILIN**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Syukur Hidayat A.S., NIM 1704015106

Tanda Tangan

Tanggal

Ketua
Wakil Dekan I
Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.



12/9/22

Penguji I
Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.



25/8/22

Penguji II
apt. Fahjar Prisiska, M.Farm.



30-08-2022

Pembimbing I
apt. Nining, M.Si.



09-09-2022

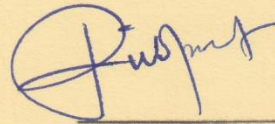
Pembimbing II
Anisa Amalia, M.Farm.



01-09-2022

Mengetahui:

Ketua Program Studi
Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.



9/9/2022

Dinyatakan lulus pada tanggal: 10 Agustus 2022

ABSTRAK

PENGARUH PENYALUTAN GRANUL MENGGUNAKAN KOMBINASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC) DAN GUAR GUM TERHADAP PROFIL DISOLUSI KAPSUL TEOFILIN

Syukur Hidayat A.S
1704015106

Sustain release merupakan sediaan yang dirancang dapat melepaskan obat di dalam tubuh secara bertahap, sehingga dapat mencapai efek terapeutik dan obat dapat dilepaskan secara terus-menerus dalam periode waktu yang cukup lama. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh peningkatan *Hidroksipropil Metilselulosa K15M* yang dikombinasikan dengan Guar gum sebagai penyalut lapis tipis granul terhadap jumlah kumulatif Teofilin yang terdisolusi. Pada penelitian ini dibuat 3 formula uji, dengan perbandingan polimer HPMC dan Guar gum 3:1 (F1), 4:1 (F2), dan 5:1 (F3). Tiap formula kemudian dilakukan evaluasi, yakni uji disolusi. Hasil data uji disolusi didapatkan hasil F1 pada menit ke 15-360 rata-rata zat aktif terdisolusi 0,8001% - 99,1175%, F2 pada menit ke 15-420 rata-rata zat aktif terdisolusi 0,4139% - 99,3643%, dan F3 pada menit ke 15-480 rata-rata zat aktif terdisolusi 0,4182% - 99,7652%. Hasil analisis data menggunakan uji ANOVA satu arah dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) untuk uji disolusi nilai signifikansi sebesar $0,00 < 0,05$ menunjukkan bahwa adanya perbedaan bermakna pada ketiga formula kemudian dilanjutkan dengan uji Tukey HSD yang menunjukkan perbedaan bermakna antara ketiga formula. Hasil analisa statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada hasil evaluasi profil disolusi antar formula. Hasil ini membuktikan terdapat pengaruh peningkatan konsentrasi HPMC K15M terhadap disolusi Teofilin. Semakin tinggi konsentrasi HPMC, disolusi Teofilin semakin lambat.

Kata Kunci: *Sustain Release*, Teofilin, Hidroksipropil Metilselulosa K15M, HPMC, Guar Gum, Penyalut Lapis Tipis, Kapsul Granul.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT. Dengan segala nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul: **“PENGARUH PENYALUTAN GRANUL MENGGUNAKAN KOMBINASI *HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC)* DAN GUAR GUM TERHADAP PROFIL DISOLUSI KAPSUL TEOFILIN”**.

Skripsi ini disusun dalam rangka memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mendapat gelar Sarjana Farmasi (S.Farm), Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta. Pada kesempatan yang baik ini, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
4. Bapak apt. Fahjar Prisiska, M.Farm., selaku pembimbing akademik yang telah membimbing penulis hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Ibu apt. Nining, M.Si., selaku pembimbing 1 yang telah banyak membimbing, mengajarkan, dan mengarahkan penulis sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.
6. Ibu Anisa Amalia, M.Farm., selaku pembimbing 2 yang telah banyak membimbing, mengajarkan, dan mengarahkan penulis sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.
7. Ibu apt. Almawati Situmorang, M.Farm., selaku kepala laboratorium, laboran, dosen, dan seluruh civitas kampus yang tidak bisa penulis sebutkan tanpa mengurangi rasa hormat penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
8. Kedua orang tua, Bapak Asdar Kasim dan Ibu Suryani Br Ginting yang tidak henti-hentinya memberikan doa dan dukungan kepada penulis.
9. Kepada Allah SWT. Serta teman-teman seperjuangan yang turut dalam membantu penulis dalam penelitian.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi masih ada kekurangan, untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap, skripsi ini dapat bermanfaat bagi pihak yang memerlukan.

Jakarta, Agustus 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Landasan Teori	5
1. Sediaan Pelepasan Terkontrol	5
2. Penyalutan	5
3. Penyalutan dengan Lapisan Tipis (<i>Film Coating</i>)	6
4. Proses Penyalutan	7
5. Komponen Formulasi Penyalutan dengan Lapisan tipis	7
6. Kapsul	8
7. Formulasi Kapsul	8
8. Metode Pembuatan Granul	9
9. Tinjauan tentang Kapsul	10
10. Uraian Bahan Penelitian	13
B. Kerangka Berpikir	15
C. Hipotesis	16
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	17
A. Tempat dan Waktu Penelitian	17
1. Tempat Penelitian	17
2. Waktu Penelitian	17
B. Alat dan Bahan Penelitian	17
1. Alat Penelitian	17
2. Bahan Penelitian	17
C. Prosedur Penelitian	18
1. Formulasi Penyalut	18
2. Formulasi Granul	18
3. Pembuatan Granul Teofilin	18
4. Pembuatan Cairan Penyalut dan Penyalutan Granul Teofilin	18
5. Evaluasi Granul	19
6. Evaluasi Kapsul	20
D. Penetapan Kadar Teofilin	20
1. Pembuatan Larutan Baku Pembanding	20
2. Penetapan Panjang Gelombang Maksimum	20
3. Pembuatan Kurva Kalibrasi	20
4. Penetapan Kadar Sampel	21

E. Uji Disolusi	21
F. Analisis Data	21
1. Pendekatan Teoritis	21
2. Analisis Statistik	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
A. Optimasi Konsentrasi Penyalut dan Cara Penyemprotan Menggunakan <i>Coating Pan</i>	23
B. Panjang Gelombang Maksimum Teofilin	23
C. Kurva Kalibrasi Teofilin	24
D. Hasil Evaluasi Granul	25
1. Uji Susut Pengerinan	26
2. Uji Waktu Alir	26
3. Uji Sudut Diam	27
4. Uji Kompresibilitas	28
5. Distribusi Ukuran Partikel	28
E. Hasil Evaluasi Kapsul	29
1. Uji Organoleptis	29
2. Keseragaman Bobot	29
3. Uji Waktu Hancur	30
4. Uji Penetapan Kadar	30
5. Uji Disolusi	31
F. Analisa Statistik	32
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	33
A. Simpulan	33
B. Saran	33
DAFTAR PUSTAKA	34
LAMPIRAN	36

DAFTAR TABEL

	Hlm	
Tabel 1.	Sifat Aliran dan Keterkaitan dengan Sudut Diam	10
Tabel 2.	Kriteria Penerimaan	13
Tabel 3.	Formula Cairan Penyalutan Sediaan Lepas Lambat Teofilin	18
Tabel 4.	Formula Granul Sediaan Lepas Lambat Teofilin	18
Tabel 5.	Hasil Evaluasi Granul	25
Tabel 6.	Hasil Evaluasi Kapsul Uji Organoleptis	29
Tabel 7.	Hasil Evaluasi Keseragaman Bobot	29
Tabel 8.	Persen Terdisolusi Rata-rata Tiap Formula	31
Tabel 9.	Uji Susut Pengeringan Granul (%)	36
Tabel 10.	Hasil Evaluasi Waktu Alir (Detik)	36
Tabel 11.	Hasil Evaluasi Sudut Diam (°)	36
Tabel 12.	Hasil Evaluasi Kompresibilitas	36
Tabel 13.	Hasil Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel Formula 1	37
Tabel 14.	Hasil Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel Formula 2	37
Tabel 15.	Hasil Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel Formula 3	37
Tabel 16.	Hasil Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel	37
Tabel 17.	Uji Keseragaman Bobot Sediaan Kapsul Teofilin Formula 1	38
Tabel 18.	Uji Keseragaman Bobot Sediaan Kapsul Teofilin Formula 2	39
Tabel 19.	Uji Keseragaman Bobot Sediaan Kapsul Teofilin Formula 3	40
Tabel 20.	Uji Waktu Hancur	41



DAFTAR GAMBAR

		Hlm
Gambar 1.	Struktur Kimia Teofilin	13
Gambar 2.	Panjang Gelombang Maksimum Teofilin	24
Gambar 3.	Kurva Kalibrasi Teofilin	25
Gambar 4.	Grafik Susut Pengerinan	26
Gambar 5.	Grafik Waktu Alir	26
Gambar 6.	Grafik Sudut Diam	27
Gambar 7.	Grafik Kompresibilitas	28
Gambar 8.	Grafik Distribusi Ukuran Partikel	28
Gambar 9.	Grafik Evaluasi Waktu Hancur	30
Gambar 10.	Grafik Profil Disolusi Granul Salut Teofilin	32



DAFTAR LAMPIRAN

		Hlm
Lampiran 1.	Hasil Evaluasi Granul Teofilin	36
Lampiran 2.	Hasil Evaluasi Sediaan Kapsul Teofilin	38
Lampiran 3.	Perhitungan Cairan Penyalut	42
Lampiran 4.	COA Zat Aktif Teofilin	43
Lampiran 5.	Perhitungan Dosis Zat Aktif Teofilin	44
Lampiran 6.	Hasil Analisa Statistik Uji Disolusi Teofilin	45
Lampiran 7.	Sertifikat Baku Pembanding Farmakope Indonesia (BPFI)	47
Lampiran 8.	Sertifikat Analisis Bahan Baku Penelitian	49
Lampiran 9.	Kapsul Teofilin	55
Lampiran 10.	Alat Penelitian	56



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sustain release adalah sediaan yang dirancang dapat melepaskan obat didalam tubuh secara bertahap, sehingga efek terapeutik dapat dihasilkan dan obat lainnya dapat dilepaskan secara terus-menerus yang berguna dalam melihat pengaruh obat pada periode waktu yang cukup lama (Ansel *et al.*, 1989). Peningkatan frekuensi pemberian obat menyebabkan fluktuasi kadar dalam darah dan gagalnya pelepasan pada obat, sehingga mengurangi kepatuhan pasien dan membuat terapi tidak efektif. Kriteria dalam pemilihan model obat yang akan digunakan dalam sediaan *sustain release* adalah dengan melihat waktu paruh dari obat tersebut, waktu paruh yang relatif pendek mengharuskan pemberian yang berulang dalam jangka waktu yang pendek. Waktu paruh di atas 8 jam pada umumnya cukup untuk mempertahankan keberadaannya dalam tubuh sesudah pemberian obat secara oral konvensional (Agoes, 2008; Saha & Ray, 2013). Salah satu obat yang memiliki waktu relatif pendek adalah teofilin.

Teofilin adalah salah satu obat yang dipergunakan pada terapi asma dan waktu paruh yang dimiliki relatif pendek yakni 7 jam. Salah satu cara agar menjaga ketersediaan jumlah obat dalam efek terapi yang sesuai dan mengurangi penggunaan yang berulang dalam waktu yang pendek, dibuatlah sediaan menggunakan sistem pelepasan terkendali. Teofilin diformulasikan pada sediaan lepas lambat bisa digunakan jika pasien kesulitan dalam mengkonsumsi obat secara berulang selama serangan asma akut (Bayomi *et al.*, 2001).

Salah satu metode efektif yang digunakan dalam bentuk sediaan lepas terkendali, yaitu dengan penyalutan atau melapiskan sediaan obat (serbuk, granul, tablet atau kapsul) dengan suatu pelapisan baik cairan maupun padatan yang umumnya bersifat inert. Berbagai macam jenis penyalutan, yaitu penyalutan dengan lapisan gula (*sugar coating*), penyalutan lapisan tipis (*film coating*), dan penyalutan kompresi (*compression coating*). Tujuan dari penyalutan antara lain adalah menutupi aroma tidak sedap dan rasa yang tidak begitu enak, melindungi bahan-bahan rentan terhadap cahaya luar sehingga stabilitas meningkat,

melindungi pasien dari penyebab iritasi lambung dan menghasilkan pelepasan obat terprogram.

Penggunaan polimer hidrofilik digunakan untuk mengontrol pelepasan obat, salah satunya adalah *Hidroksipropil Metilselulosa* (HPMC). HPMC tidak hanya menarik lebih banyak partikel air untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif, tetapi bisa berguna sebagai *gelling agent* untuk mengontrol pelepasan suatu zat aktif (Rowe *et al.*, 2009). Menurut Maffione *et al* (1993) membandingkan HPMC viskositas tinggi sebagai penyalut yakni HPMC K4M dan K15M dengan konsentrasi masing-masing 5%, memberikan hasil dimana HPMC K15M mampu melepaskan zat aktif dalam sediaan tablet ketoprofen lebih lama dibandingkan HPMC K4M. Hal ini disebabkan oleh nilai viskositas yang dimiliki oleh masing-masing HPMC. Semakin tinggi nilai viskositas yang dimiliki HPMC sebagai penyalut, semakin lama pelepasan zat aktif dari sediaan. Berdasarkan pemaparan yang telah disampaikan di atas, HPMC K15M hanya mampu melepaskan sediaan zat aktif selama 4,5 jam saja sehingga perlu dikombinasikan dengan Guar gum. Menurut Tamasree *et al.*, (2016) konsentrasi untuk larutan pelapis HPMC dengan nilai viskositas rendah adalah 10-15%, sedangkan untuk HPMC dengan nilai viskositas tinggi adalah 2-3%. Berdasarkan pemaparan yang telah disampaikan di atas, HPMC K15M hanya mampu melepaskan zat aktif dari sediaan selama 4,5 jam saja, sehingga akan dikombinasikan dengan Guar gum untuk membantu pembentukan lapisan gel yang lebih kuat dan akan memperpanjang pelepasan zat aktif lebih lama.

Guar gum merupakan polisakarida alam dan turunan yang membentuk kelompok besar polimer yang umum digunakan dalam formulasi farmasi sebagai eksipien serta agen untuk mengendalikan laju pelepasan obat dari bentuk sediaan. Guar gum memiliki kemampuan untuk membentuk dispersi kental atau gel dalam media berair (Surendra T *et al.*, 2013). Penambahan polimer ini dimaksudkan agar dapat memperpanjang waktu pelepasan zat aktif dari sediaan selama 8 jam. Sehingga polimer yang digunakan pada penelitian ini adalah HPMC K15 M dan Guar gum dengan perbandingan 3:1 (F1), 4:1 (F2), dan 5:1 (F3).

Selain polimer sebagai komponen pembentuk film, dibutuhkan juga zat pemlastis (*plasticizer*) yang memiliki fungsi yaitu memperbaiki sifat kekakuan

dan kerapuhan pada polimer yang digunakan dalam penyalutan lapisan tipis. Semakin tinggi nilai viskositas dari HPMC memberikan film dengan kekuatan tarik yang baik, tetapi film yang terbentuk memiliki daya rekat yang buruk ke permukaan inti dan dapat dengan mudah mengelupas. Oleh karena itu, campuran HPMC dengan polimer atau plasticizer lain digunakan untuk meningkatkan pengikatannya pada permukaan inti sediaan dan menghilangkan masalah tersebut (Narang & Badawiy, 2018).

Penelitian ini digunakan PEG BM 400 sebagai *plasticizer* yang dilarutkan dengan etanol 80%, bahan ini digunakan sebagai pembentukkan plastik untuk larutan penyalut lapisan tipis. Salut yang dihasilkan bila menggunakan PEG adalah licin, tidak memiliki rasa dan tidak toksik serta tahan terhadap temperatur tinggi (Lachman dkk., 1994).

Berdasarkan pemaparan di atas, akan dilakukan penelitian mengenai pengaruh penggunaan *Hidroksipropil Metilselulosa* (HPMC) dan *Guargum* sebagai penyalut granul terhadap profil disolusi kapsul Teofilin, yang diharapkan penyalut yang digunakan dapat memperpanjang waktu kerja obat didalam tubuh tanpa memberikan efek samping sehingga menghasilkan sediaan yang optimal.

B. Permasalahan Penelitian

Sustain release adalah sediaan yang dirancang untuk dapat melepaskan obat didalam tubuh secara bertahap pada periode waktu yang cukup lama. Umumnya sediaan ini ditujukan untuk obat yang memiliki waktu paruh pendek. Teofilin merupakan obat yang memiliki waktu paruh relatif pendek sehingga memerlukan pemberian secara berulang dalam waktu yang singkat untuk menjaga kadarnya didalam tubuh, maka dari itu diperlukan kombinasi antara *Hidroksipropil Metilselulosa* dan Guar gum sehingga menghasilkan pelepasan zat aktif dengan waktu paruh yang diinginkan. Maka permasalahan dari penelitian ini adalah melihat pengaruh kombinasi *Hidroksipropil Metilselulosa* dan Guar gum sebagai penyalut granul terhadap profil disolusi kapsul lepas terkendali Teofilin.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh peningkatan *Hidroksipropil Metilselulosa* yang dikombinasikan dengan Guar gum sebagai penyalut granul terhadap penurunan jumlah kumulatif Teofilin yang terdisolusi.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam memilih konsentrasi terbaik dari kombinasi *Hidroksipropil Metilselulosa* dan Guar gum yang digunakan sebagai penyalut pada sediaan pelepasan terkendali.



DAFTAR PUSTAKA

- Ainurofiq, A., Nurcahyo, I. F., & Yulianto, R. 2014. *Preparation , Characterization And Formulation Of Nanocomposite Matrix Na-Montmorillonite Intercalated Medium Molecular Weight Chitosan For Theophylline Sustained Release Tablet*. 6(11).
- Ajit, S., N., S. I. Ed. 2018. *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation: Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm*. Elsevier Science.
- Ansel, H. C. 1989. *pengantar bentuk sediaan farmasi edisi keempat* (F. Ibrahim Ed. Keempat). Universitas Indonesia (UI-Press).
- Bayomi, M. A., Al-Suwayeh, S. A., & El-Helw, A. R. M. 2001. Excipient-excipient interaction in the design of sustained-release theophylline tablets: In vitro and in vivo evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 27(6), 499–506.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III* (3rd ed.). Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Dan Makanan, Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV* (4th ed.). Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V* (5th ed.). Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Lannie Hadisoewignyo, M.Si., A., & Prof. Dr. Achmad Fudholi, D. 2016. *Sediaan Solida Ed. Revisi*. Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Teuku Nanda, S., S., A. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*.
- Maffione, G. P., Iamartino, G. G. and A. G. 1993. High-Viscosity HPMC As A Film-Coating Agent. *The Japanese Journal of Urology*, 84(11), 2081–2082.
- Goeswin Agoes. 2008. *Sistem Penghantaran Obat Pelepasan Terkendali*. ITB PRESS, Bandung.
- Hadisoewignyo, L., & Fudholi, A. 2013. *sediaan solida*. pustaka pelajar.
- Iswandana, R., Lestari, D. A. T., & Sutriyo. 2018. Combination of HPMC and PEG 400 as a taste masking agent of film-coated tablets containing *Momordica charantia* Linn. extract. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(3), 8–12.
- Charles Siregar, J., P., A. & Saleh Wikarsa, D., E., A. 2010. *Teknologi Farmasi : Sediaan Tablet; Dasar-Dasar Praktis*. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hogan, J., E., Cole, G., M., E., 2001. *Pharmaceutical Coating Technology*. Taylor & Francis e-library, United Kingdom.
- Kibbe, A. H. 2004. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition* (3rd ed.). Pharmaceutical Press, London.

- Lachman, L., Lieberman, herbert A., & Kanig, joseph L. 1986. *the theory and practice of industrial pharmacy* (third edit). lea & febiger, Philadelphia.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., J. L. K. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri, Edisi Ketiga* (3rd ed.). universitas Indonesia (UI-Press), Jakarta.
- Rahmawati, D., Rositama, M. R., Indra, M., & Masyitah, N. (n.d.). *Penentuan Kadar Teofilin dalam Sediaan Tablet Bronsolvan ® dengan Metode Standar Adisi menggunakan Spektrofotometer UV-Visible*.
- Rowe, Paul J Sheskey, M. E. Q. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed, The Pharmaceutical Press, London* (6th ed.). The Pharmaceutical Press, London.
- Rowe, C. R., 2003. *Handbook of Pharmaceutical Excipient, 4th Edition* (4th ed.). Pharmaceutical Press, Washington DC.
- Obara, S., and Kokubo H. 2008. *Application of HPMC and HPMAS to Aqueous Film Coating of Phamaceutical Dosage Forms. 3rd Edition* (3rd ed.).
- Saha, A. K., & Ray, S. D. 2013. Effect of cross-linked biodegradable polymers on sustained release of sodium diclofenac-loaded microspheres. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(4), 873–888.
- Siregar, charles J. P., & Wikarsa, S. (2010). *teknologi farmasi sediaan tablet dasar dasar praktis* (J. Manurung, N. Aini, & A. H. Hadinata (Eds.)). EGC.
- Siswanto, A., & Soebagyo, S., S. 2006. Optimasi Formula Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin dengan Bahan Matrik HPMC, Na CMC, dan Xanthan Gum. *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(3), 143–148.
- Tamasree, M., Gopa, R.B., & Sutapa, B.,M. 2016. Hydroxy Propyl Methyl Cellulose: Different Aspects in Drug Delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 4(8).