

**VARIASI KONSENTRASI PEKTIN SEBAGAI MATRIKS DAN KALSIUM
SEBAGAI *CROSSLINKER* TERHADAP PELEPASAN GRANUL
SUSTAINED RELEASE DILTIAZEM HIDROKLORIDA**

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

**Disusun oleh:
DENTI MARANTIKA
2004015148**

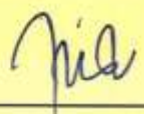
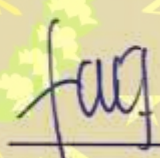
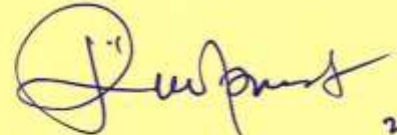


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2024**

Skripsi dengan Judul

**VARIASI KONSENTRASI PEKTIN SEBAGAI MATRIKS DAN KALSIUM
SEBAGAI *CROSSLINKER* TERHADAP PELEPASAN GRANUL
SUSTAINED RELEASE DILTIAZEM HIDROKLORIDA**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Denti Marantika, NIM 2004015148

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M.Si.		<u>26-08-2024</u>
<u>Penguji I</u> Dr. apt. Kori Yati, M.Farm.		<u>13/8. 24</u>
<u>Penguji II</u> Anisa Amalia, M.Farm.		<u>09-08-2024</u>
<u>Pembimbing I</u> apt. Fahjar Prisiska, M.Farm.		<u>14-08-2024</u>
<u>Pembimbing II</u> apt. Nining, M.Si.		<u>20-08-2024</u>
Mengetahui: Ketua Program Studi Farmasi Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.		<u>22/8/2024</u>

Dinyatakan Lulus pada Tanggal: **30 Juli 2024**

ABSTRAK

VARIASI KONSENTRASI PEKTIN SEBAGAI MATRIKS DAN KALSIMUM SEBAGAI *CROSSLINKER* TERHADAP PELEPASAN GRANUL *SUSTAINED RELEASE* DILTIAZEM HIDROKLORIDA

Denti Marantika

2004015148

Sediaan *sustained release* dirancang untuk memperpanjang durasi kerja obat dengan memperlambat pelepasannya seperti Diltiazem Hidroklorida yang memiliki waktu paruh pendek (3-5 jam). Polimer matriks merupakan salah satu komponen yang mempengaruhi pelepasan obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui variasi konsentrasi pektin sebagai matriks dan kalsium sebagai *crosslinker* terhadap pelepasan granul *sustained release* Diltiazem Hidroklorida. Perbandingan konsentrasi pektin dan kalsium pada penelitian ini terdapat 4 formula uji, yaitu F1(20%;10%), F2(20%;20%), F3(50%;10%), F4(50%;20%) dengan metode granulasi basah. Setiap formula dilakukan evaluasi granul (susut pengeringan, sifat alir dan sudut diam, kompresibilitas, dan distribusi ukuran granul) serta evaluasi kapsul (*swelling index*, keragaman bobot, penetapan kadar, dan uji disolusi). Granul dan kapsul yang dihasilkan memenuhi persyaratan farmasetik dengan presentasi kumulatif obat yang terdisolusi pada jam ke-8 adalah $99,82 \pm 1,45\%$ (F1), $99,91 \pm 1,72\%$ (F2), $93,77 \pm 1,90\%$ (F3) dan $84,77 \pm 1,26\%$ (F4). Variasi konsentrasi pektin sebagai matriks dan kalsium sebagai *crosslinker* mempengaruhi ($p < 0,05$) profil disolusi Diltiazem Hidroklorida. Semakin tinggi konsentrasi pektin dan kalsium, semakin tertahan pelepasan obatnya.

Kata Kunci: Diltiazem Hidroklorida, Pektin, Kalsium, *Sustained Release*, Disolusi, *Design-Expert*.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkat rahmat dan karunianya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan judul **“VARIASI KONSENTRASI PEKTIN SEBAGAI MATRIKS DAN KALSIUM SEBAGAI *CROSSLINKER* TERHADAP PELEPASAN GRANUL *SUSTAINED RELEASE* DILTIAZEM HIDROKLORIDA”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT. yang telah memberikan nikmat kesehatan dan kesempatan yang laur biasa hingga penulis bisa menyelesaikan penelitian dan skripsi.
2. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M.Si., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
4. Ibu Dr. apt. Kori Yati, M. Farm., selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA.
5. Bapak apt. Kriana Efendi, M.Farm., selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA.
6. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
7. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si., selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains
8. Ibu Maharadingga, M.Si., atas bimbingan dan nasehatnya selaku Pembimbing Akademik.
9. Bapak apt. Fahjar Prisiska, M.Farm., selaku pembimbing I yang telah banyak membantu dan membimbing, memberikan waktu, ilmu, nasehat dan saran sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
10. Ibu apt. Nining, M.Si., selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan membimbing, memberikan waktu, ilmu, nasehat dan saran sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
11. Ibu Nurmala Sari dan Bapak Warsito tercinta dan tersayang, yang telah memberikan dan dukungan baik berupa materi maupun moril untuk penulis tanpa henti-hentinya serta adik penulis Ahmad Reyza Erlangga yang selalu memberikan semangat serta dukungan untuk penulis.
12. Keluarga besar yang selalu memberikan doa dan dukungan tanpa henti hentinya bagi penulis.
13. Sahabat penulis Dwi Arum Melati, Triple D dan Bestoy dan sahabat-sahabat lainnya yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah banyak membantu dan bekerja sama, bertukar pikiran, mendengar keluh kesah, serta memberi dukungan dan semangat kepada penulis hingga penelitian dan skripsi ini dapat terselesaikan tepat waktu.
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam proses penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritikan dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi penulis khususnya, umum dan bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Agustus 2024

Penulis



DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
PERNYATAAN PENULIS	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Teori	4
1. Sediaan Pelepasan Terkontrol	4
2. <i>Matriks Sustained Release</i>	4
3. Sediaan Multipartikulat	5
4. Komponen Formulasi Matriks	5
5. Pembuatan Granul dengan Metode Granulasi Basah	6
6. Evaluasi Granul	7
7. Evaluasi Kapsul	11
8. Uraian Bahan Penelitian	13
B. Kerangka Berpikir	16
C. Hipotesis	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	18
A. Tempat dan Waktu Penelitian	18
1. Tempat Penelitian	18
2. Waktu Penelitian	18
B. Pola Penelitian	18
C. Cara Penelitian	18
1. Alat dan Bahan Penelitian	18
2. Prosedur Penelitian	19
D. Analisis Data	23
1. Pendekatan Teoritis	23
2. Analisis Statistik	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
A. Hasil Orientasi	24
B. Hasil Evaluasi Granul	24
1. Susut Pengeringan	24
2. Waktu Alir	25
3. Sudut Diam	26
4. Uji Kompresibilitas	27
5. Distribusi Ukuran Granul	28
C. Panjang Gelombang Maksimum Diltiazem Hidroklorida	28

D. Kurva Kalibrasi Diltiazem Hidroklorida	29
E. Evaluasi Kapsul	30
1. Keragaman Bobot	30
2. Waktu Hancur	30
3. <i>Swelling Index</i>	31
4. Penetapan Kadar	32
5. Uji Disolusi	33
F. Analisis Data	37
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	39
A. Simpulan	39
B. Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	45



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Indikator Sudut Diam	8
Tabel 2. Presentasi <i>Carr's Index</i> yang Berhubungan dengan Sifat Alir dan Kompresibilitas	10
Tabel 3. Hubungan antara Rasio Hausner dengan Sifat Alir Serbuk	10
Tabel 4. Perhitungan dalam Keragaman Bobot	11
Tabel 5. Kriteria Keberterimaan Kapsul Lepas Lambat Diltiazem Hidroklorida	13
Tabel 6. Rancangan Formula <i>Sustained Release</i> Diltizem Hidroklorida	19
Tabel 7. Hasil Uji Kompresibillitas	27
Tabel 8. Nilai Koefisien Korelasi (R)	35
Tabel 9. Hasil Anova Dua Arah Uji Disolusi Jam Ke-1	37
Tabel 10. Hasil Anova Dua Arah Uji Disolusi Jam Ke-3	37
Tabel 11. Hasil Anova Dua Arah Uji Disolusi Jam Ke-8	38
Tabel 12. Formula Optimal	38
Tabel 13. Hasil Evaluasi <i>Susut Pengerinan</i>	52
Tabel 14. Hasil Evaluasi Sifat Alir	52
Tabel 15. Hasil Evaluasi Sudut Diam	52
Tabel 16. Hasil Evaluasi Kerapatan Ruah	52
Tabel 17. Hasil Evaluasi Kerapatan Mampat	52
Tabel 18. Hasil Evaluasi <i>Carr's Index</i>	53
Tabel 19. Hasil Evaluasi Rasio Hausner	53
Tabel 20. Hasil Evaluasi Distribusi Ukuran Granul	53
Tabel 21. Hasil Evaluasi Keragaman Bobot	54
Tabel 22. Hasil Evaluasi Waktu Hancur	54
Tabel 23. Hasil Evaluasi <i>Swelling Index</i>	55
Tabel 24. Hasil Evaluasi Penetapan Kadar	55
Tabel 25. Hasil Evaluasi Disolusi Formula	55

DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Srtuktur Kimia Diltiazem Hidroklorida	13
Gambar 2. (a) Struktur Kimia Pektin. (b) Interaksi antara Ion Kalsium dan Pektin pada Gugus COO-	14
Gambar 3. Grafik Hasil Uji Susut Pengeringan	25
Gambar 4. Grafik Hasil Uji Sifat Alir	26
Gambar 5. Grafik Hasil Uji Sudut Diam	26
Gambar 6. Grafik Hasil Uji <i>Carr's Index</i>	27
Gambar 7. Grafik Hasil % Distribusi Ukuran Granul	28
Gambar 8. Grafik Panjang Gelombang Maksimum Diltiazem Hidroklorida	29
Gambar 9. Grafik Kurva Kalibrasi Diltiazem Hidroklorida	29
Gambar 10. Grafik Hasil Uji Keragaman Bobot	30
Gambar 11. Grafik Hasil Uji Waktu Hancur	31
Gambar 12. Grafik Hasil Uji <i>Swelling Index</i>	32
Gambar 13. Grafik Hasil Penetapan Kadar	32
Gambar 14. Grafik Hasil Uji Disolusi Granul <i>Sustained Release</i>	33
Gambar 15. Kinetika Pelepasan Formula 1	35
Gambar 16. Kinetika Pelepasan Formula 2	36
Gambar 17. Kinetika Pelepasan Formula 3	36
Gambar 18. Kinetika Pelepasan Formula 4	36
Gambar 19. <i>Countour Plot</i> Nilai <i>Desirability</i> Formula Optimum	38

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Perhitungan Formula	45
Lampiran 2. Perhitungan Distribusi Ukuran Granul	47
Lampiran 3. Perhitungan Panjang Gelombang	48
Lampiran 4. Perhitungan Pembuatan Dapar Fosfat	49
Lampiran 5. Contoh Perhitungan Penetapan Kadar	50
Lampiran 6. Contoh Perhitungan Uji Disolusi	51
Lampiran 7. Hasil Evaluasi Granul	52
Lampiran 8. Hasil Evaluasi Kapsul	54
Lampiran 9. Kapsul Diltiazem Hidroklorida	56
Lampiran 10. Alat Penelitian	57
Lampiran 11. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) Diltiazem Hidroklorida BPFI	59
Lampiran 12. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) Diltiazem Hidroklorida	60
Lampiran 13. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) Pektin <i>High Metoxil</i>	61
Lampiran 14. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) Kalsium Klorida	62
Lampiran 15. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) Polivinilpirolidon	63
Lampiran 16. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) Mg Stearat	64
Lampiran 17. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) Talkum	65
Lampiran 18. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) Avicel pH 101	66
Lampiran 19. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) NaOH	67
Lampiran 20. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) KH_2PO_4	68



PERNYATAAN PENULIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : **Denti Marantika**

NIM : **2004015148**

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian dalam skripsi ini **BEBAS dari unsur PLAGIARISME**. Apabila di kemudian hari ternyata pernyataan ini tidak benar maka dengan ini saya sebagai penulis naskah skripsi ini bersedia mendapatkan sanksi akademik sesuai ketentuan yang berlaku di UHAMKA

Jakarta, Agustus 2024

Penulis



Denti Marantika



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sediaan multipartikulat merupakan sediaan unit ganda yang terdiri dari berbagai unit diskrit kecil dan yang umum digunakan adalah berupa granul. Granul merupakan sediaan padat dalam bentuk sfer kecil. Produk berbentuk granul memberikan fleksibilitas dalam desain dan pengembangan sediaan seperti pada teknologi sediaan terkendali (*sustained release*). Granul yang mengandung zat aktif dapat diberikan secara *in-vivo* dalam bentuk kapsul seperti penghantaran Diltiazem Hidroklorida (HCI) (Agoes, 2012).

Diltiazem HCI adalah obat yang banyak digunakan sebagai terapi klinis pada kardiovaskular seperti antiangina, antiaritmia, dan anatihipertensi (Kemenkes RI, 2015). Diltiazem HCI merupakan obat golongan CCB (*Chalcium Channel Blocker*) *non-dihydropiridine* yang memiliki mekanisme aksi menghambat masuknya ion kalsium ke otot jantung selama depolarisasi. Penurunan konsentrasi kalsium intraseluler meningkatkan relaksasi otot polos, mengakibatkan vasodilatasi arteri dan penurunan tekanan darah (Cluxton *et al.*, 2020). Diltiazem Hidroklorida diabsorpsi baik di dalam lambung dan mengalami metabolisme *first pass effect* sehingga ketersediaan hayatinya sekitar 30-40% setelah pemberian oral. Hal tersebut membuat frekuensi pemberian Diltiazem Hidroklorida ini harus sering diberikan untuk mempertahankan konsentrasi plasma yang memadai karena waktu paruhnya pendek, yaitu sekitar 3-5 jam (Borg *et al.*, 2016). Salah satu penghantaran obat yang bisa digunakan untuk mengatasi kelemahan tersebut adalah dengan membuat sediaan *sustained release*.

Sediaan *sustained release* merupakan salah satu sistem yang dirancang agar mampu mencapai terapi dengan memelihara jumlah terapeutik konsentrasi obat dalam darah dengan laju pelepasan terkendali untuk jangka waktu yang lama. Selain itu, tujuannya untuk meningkatkan waktu tinggal obat didalam lambung sehingga dapat meningkatkan bioavailibilitas obat dan waktu tinggal obat di dalam lambung, mengurangi dosis pemberian, dan meningkatkan efisiensi terapi dan kepatuhan pasien (Ritesh Kumar *et al.*, 2016). Formulasi *sustained release* memberikan

pelepasan obat segera yang menghasilkan efek terapi yang diinginkan, diikuti dengan pelepasan bertahap jumlah obat tambahan untuk mempertahankan efeknya selama periode yang telah ditentukan. Sistem ini melepaskan obat secara terus menerus dengan mekanisme yang dikendalikan oleh disolusi dan dikontrol oleh difusi. Bentuk sediaan padat merupakan bentuk yang paling baik dari sistem *sustained release* untuk penggunaan oral. Waktu pelepasan obat dipengaruhi oleh jumlah dan jenis polimer yang digunakan (El Yahya & Abdassah, 2019).

Pektin merupakan salah satu polisakarida alami yang banyak dipelajari karena memiliki kriteria yang sesuai untuk penghantaran obat spesifik pada saluran cerna. Berdasarkan kandungan metoksilnya, pektin dibedakan menjadi dua jenis, yaitu pektin dengan kandungan metoksil tinggi dan rendah (Husni dkk., 2021). Pektin dengan kadar metoksi tinggi sulit larut dan membentuk gel pada kisaran pH 3 sedangkan pektin metoksi rendah lebih hidrofilik dan larut dibandingkan pektin metoksi tinggi pada *buffer* pH 7,4 (Ainurofiq & Choiri, 2015). Ion kalsium yang tersambung silang pektin dapat menghambat pelepasan obat dengan mengurangi pelarutan dan pembengkakan matriks pektin (Amponsah *et al.*, 2021). Penelitian sebelumnya telah dilakukan pengaruh penggunaan pektin tersambung silang kalsium yang digunakan sebagai pelapis sediaan *sustained release* dalam penghantaran usus besar. Perbandingan bobot pektin-CaCl₂ yang digunakan yaitu 100:100 mg, 150:150 mg, 200:200 mg, dan 250:250 mg. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa semakin meningkatnya jumlah lapisan kalsium klorida dan pektin maka jeda waktu semakin lama dan laju pelepasan menurun (Wei *et al.*, 2015).

Berdasarkan penjelasan tersebut, pengembangan formula *sustained release* diltiazem HCl akan dibuat dengan matriks pektin tersambung silang kalsium dalam sediaan granul yang diisikan kedalam kapsul. Penelitian dimulai dengan mengamati bagaimana variasi konsentrasi pektin sebagai matriks dan variasi konsentrasi ion kalsium sebagai *crosslinker* terhadap pelepasan granul *sustained release* Diltiazem Hidroklorida sehingga diperoleh formula sediaan granul yang karakteristik pelepasannya sesuai dengan persyaratan farmasetika dan uji disolusi.

B. Permasalahan Penelitian

Sustained release merupakan bentuk sediaan yang dirancang sedemikian rupa untuk mengatur pelepasan obat kedalam tubuh secara bertahap sehingga pelepasannya akan lebih lama dan dapat memperpanjang aksi obat. Salah satu obat yang memiliki waktu paruh yang pendek yaitu Diltiazem Hidroklorida sehingga meningkatkan frekuensi pemberian agar kadar obat tetap terjaga untuk tetap memberi efek terapeutik dalam tubuh. Karena hal tersebut, maka perlu dilakukan penelitian terhadap bagaimana variasi konsentrasi pektin sebagai matriks dan variasi konsentrasi ion kalsium sebagai *crosslinker* terhadap pelepasan granul *sustained release* Diltiazem Hidroklorida yang memenuhi persyaratan farmasetik dan uji disolusi.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui konsentrasi pektin sebagai matriks dan konsentrasi ion kalsium sebagai *crosslinker* terhadap pelepasan granul *sustained release* Diltiazem Hidroklorida yang memenuhi persyaratan farmasetik dan uji disolusi.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini diharapkan bisa memberikan informasi atau pertimbangan dalam pemilihan bentuk sediaan alternatif sediaan *sustained release*.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. (2012). *Sediaan Farmasi Padat*. ITB Press, Bandung.
- Ainurofiq, A., & Choiri, S. (2015). Drug Release Model and Kinetics of Natural Polymers-Based Sustained Release Tablet. *Latin American Journal of Pharmacy*, 34(7), 1328–1337.
- Akbari, W., Chaerunisaa, A. Y., & Abdassah, M. (2020). Pengaturan Pelepasan Obat dari Tablet dengan Sistem Matriks Karagenan. *Majalah Farmasetika*, 5(3), 124–136. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i3.26488>
- Alfionita, T., & Zainul, R. (2018). Calcium Chloride: Characteristics and Molecular Interaction in Solution. *Jurnal Kimia*, 3, 1–27.
- Amponsah, S. K., Yeboah, S., Kukuia, K. K. E., N'Guessan, B. B., & Adi-Dako, O. (2021). A Pharmacokinetic Evaluation of a Pectin-Based Oral Multiparticulate Matrix Carrier of Carbamazepine. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5527452>
- Awasthi, R., Kulkarni, G. T., Ramana, M. V., de Jesus Andreoli Pinto, T., Kikuchi, I. S., Molim Ghisleni, D. D., de Souza Braga, M., De Bank, P., & Dua, K. (2017). Dual Crosslinked Pectin–Alginate Network as Sustained Release Hydrophilic Matrix for Repaglinide. *International Journal of Biological Macromolecules*, 97, 721–732. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.01.050>
- Baggi, R. B., & Kilaru, N. B. (2016). Calculation of Predominant Drug Release Mechanism Using Peppas-Sahlin Model, Part-I (Substitution Method): A Linear Regression Approach. *Asian Journal of Pharmacy and Technology*, 6(4), 223. <https://doi.org/10.5958/2231-5713.2016.00033.7>
- Balfas, R. F., & Nanda, M. D. (2019). Uji Waktu Alir Dan Uji Kompresibilitas Granul Pati Kentang Dengan Metode Granulasi Basah. *Syntax Idea*, 01(5), 58–63.
- Banne, Y., Ulaen, S., & Lombeng, F. (2017). Uji Kekerasan, Keregasan, Dan Waktu Hancur Beberapa Tablet Ranitidin. *Jurnal Ilmiah Farmasi Poltekkes Manado*, 3(2), 96508.
- Borg, T. M., El-dahan, M. S., & Hammoodi, H. A. (2016). Bioavailability Improvement of Diltiazem Hydrochloride Gastroretentive Sustained Release Tablets. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 11(6), 44–52. <https://doi.org/10.9790/3008-1106034452>
- BPOM RI. (2022). *Peraturan BPOM Nomor 2 Tahun 2022 Tentang Pelaporan Kegiatan Industri Farmasi dan Pedagang Besar Farmasi*. Jakarta: Badan

- Citrariana, S., Lukitaningsih, E., & Nugroho, A. K. (2020). Studi Perbandingan Disolusi In-Vitro Pada Formula Tablet Levofloksasin Immediate-Release Menggunakan Variasi Kadar Disintegran Sodium Starch Glycolate. *Majalah Farmaseutik*, 16(1), 83. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v16i1.48941>
- Dipiro, J. T., Yee, G. C., Posey, L. M., Haines, S. T., Nolin, T. D., & Ellingrod, V. (2020). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11th Edition*. New York: Mc Graw Hill.
- El Yahya, I. R., & Abdassah, M. (2019). Review : Matriks Polimer yang Digunakan pada Tablet Sustained Release. *Majalah Farmasetika*, 4(3), 78. <https://doi.org/10.24198/farmasetika.v4i3.22961>
- Faizatun, Siti, S., & Yulia, R. (2007). Formulasi Tablet Matriks Mukoadhesif Diltiazem Hidroklorida Menggunakan Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Carbopol 940. In *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* (Vol. 5, Issue 2, pp. 53–58).
- Fosca, M., Rau, J. V., & Uskoković, V. (2022). Factors influencing the drug release from calcium phosphate cements. *Bioactive Materials*, 7, 341–363. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.05.032>
- Hadisoewignyo, L., & Fudholi, A. (2013). *Sediaan Solida*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Hasibuan, R., & Alfikri Ridhatullah, M. (2019). Pengaruh Ketebalan Bahan Dan Jumlah Desikan Terhadap Laju Pengeringan Jahe (Zingiber Officinale Roscoe) Pada Pengering Kombinasi Surya dan Desikan. *Jurnal Teknik Kimia USU*, 8(2), 61–66. <https://doi.org/10.32734/jtk.v8i2.1882>
- Hikma, N., Arjuna, A., Riski, R., & Siampa, J. P. (2022). Formulation and Evaluation Lozenges of Angkak Powder as Supportive Therapy Candidate for Dengue Hemorrhagic Fever. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 2(7), 33–39.
- Husni, P., Ikhrom, U. K., & Hasanah, U. (2021). Uji dan Karakterisasi Serbuk Pektin dari Albedo Durian sebagai Kandidat Eksipien Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 6(3), 202. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i3.33349>
- Imtihani, H. N., Alfreeda, S., & Arif, J. R. A. (2023). Pengaruh Variasi Disintegran Avicel PH-102 dan Primogel terhadap Karakteristik Co-Processed Excipient. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 9(1), 9–15. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i1.4635>
- Kapoor, D. U., Garg, R., Gaur, M., Pareek, A., Prajapati, B. G., Castro, G. R.,

- Suttiruengwong, S., & Sriamornsak, P. (2024). Pectin Hydrogels for Controlled Drug Release: Recent Developments and Future Prospects. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 32(4), 102002. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2024.102002>
- Kemenkes RI. (2015). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/MENKES/523/2015 Tentang Formularium Nasional*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia edisi VI*. In *Departemen Kesehatan Republik Indonesia*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kurniadi, A., Nawangsari, D., Samodra, G., & Prabandari, R. (2023). Profil Disolusi Tablet Lepas Lambat Kalium Diklofenak Menggunakan Pati Talas Pratama Sebagai Matriks. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 9(2), 562–573. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v9i2.358>
- Liechty, W. B., Kryscio, D. R., Slaughter, B. V., & Peppas, N. A. (2010). Polymers for drug delivery systems. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 1, 149–173. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-073009-100847>
- Madan, H. S., Nakhate, & Hingne. (2021). Polymer in Pharmaceutical Drug Delivery System. *International Journal for Research in Applied Science and Engineering Technology*, 9(12), 1552–1558. <https://doi.org/10.22214/ijraset.2021.39568>
- Manno, M. R., & Setianto, A. B. (2022). Optimasi Campuran Avicel 101 dan Laktosa sebagai Bahan Pengisi pada Tablet Dispersi Padat Tadalafil dengan Metode Granulasi Basah. *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 19(2), 95. <https://doi.org/10.31942/jiffk.v19i2.6667>
- Murtini, G., & Elisa, Y. (2018). *Teknologi Sediaan Soalid*. Jakarta: Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- Nisa, M., Pratiwi Utami, Y., Ismail, Rahima, Ulfa, M., & Fransisca, Y. (2023). Pengaruh Kombinasi Polimer Natrium Karboksimetilselulosa dan Carbopol 940 Terhadap Sifat Fisik Granul Mukoadhesif Ekstrak Daun Kelor (*Morienga Oleifera L*). *Dalam: Prosiding Seminar Nasional Kefarmasian. STIFA , Makassar*.
- Noval, & Malahayati, S. (2021). *Teknologi Penghantaran Obat Terkendali*. Jawa Tengah: Pena Persada.
- Oktavina, W. R., & Imtihani, H. N. (2023). Formulasi dan Evaluasi Suspensi Granul Effervescent Ekstrak Kitosan Cangkang Kepiting Bakau (*Scylla serrata*) Dengan Perbandingan Natrium Bikarbonat. *Journal of Islamic Pharmacy*, 8(2), 62–67. <https://doi.org/10.18860/jip.v8i2.23533>

- Ortenzi, M. A., Antenucci, S., Marzorati, S., Panzella, L., Molino, S., Ruffán-Henares, J. Á., Napolitano, A., & Verotta, L. (2021). Pectin-Based Formulations for Controlled Release of An Ellagic Acid Salt with High Solubility Profile in Physiological Media. *Molecules*, 26(2), 1–12. <https://doi.org/10.3390/molecules26020433>
- Purnama, H., & Mita, S. R. (2018). Review Artikel: Studi In-Vitro Ketoprofen Melalui Rute Transdermal. *Farmaka*, 14(1), 70–80.
- Rijal, M., Buang, A., & Prayitno, S. (2022). Pengaruh Konsentrasi PVP K-30 sebagai Bahan Pengikat terhadap Mutu Fisik Tablet Ekstrak Daun Tekelan (Chromolaena Odorata. (L.). *Journal Kesehatan Yamsi Makasar*, 6(1), 98–111. <http://journal.yamsi.ac.id>
- Ristianingsih, Y., Lestari, I., & Wulanandari, W. (2021). *Pektin biosorben*. Yogyakarta: LPPM UPN Veteran.
- Ritesh Kumar, Surbhi Kamboj, Amrisha Chandra, Pawan Kumar Gautam, & Vijay Kumar Sharma. (2016). Microballoons: An Advance Avenue for Gastroretentive Drug Delivery System- A Review. *Pharmaceutical and Biosciences Journal*, January, 29–40. <https://doi.org/10.20510/ukjpb/4/i4/110644>
- Rosmawati, Hartianty, E. P., Kurnia, A., & Siti, M. (2023). Formulasi dan Evaluasi Granul Mukoadhesif Amoksisilin trihidrat dengan Polimer Kitosan. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 15(2), 189–195. <https://doi.org/10.35617/jfionline.v15i2.157>
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Sari, D. P., Lestari, P. M., & Nining, N. (2022). Review: Komposit Polimer Pektin dalam Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmasetika*, 7(1), 1. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v7i1.36568>
- Siregar, C. J. ., & Wikarsa, S. (2010). *Teknologi Sediaan Farmasi: Sediaan Tablet; Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Sulastri, L., Fariz, R. M., & Rizikiyan, Y. (2017). Formulasi Granul Effervescent Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (Psidium guajava L.). *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 2(1), 25–33. <https://doi.org/10.37874/ms.v2i1.34>
- Syahriana, Y., Desnita, R., & Luliana, S. (2019). Verifikasi Metode Analisis Larutan Alpha arbutin Menggunakan Spektrofotometer UV-Vis Shimadzu UV-2450. *Jurnal Untan*, 4(1), 1–7.

- Syaputri, F. N., Saila, S. Z., Tugon, T. D. A., Puji, A. R., & Lestari, D. (2023). Formulasi dan Uji Karakteristik Fisik Sediaan Granul Effervescent Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum ruiz*) Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 4(1), 191–198.
- Syukri, Y. (2018). *Teknologi Sediaan Obat dalam Solida*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Tungadi, R. (2018). *Teknologi Sediaan Solid*. Jawa Timur: Wade Group.
- Ulfa, A. M., Novita, & Azzahra, D. (2018). Analisa Uji Kekerasan, Kerapuhan dan Waktu Hancur. *Jurnal Farmasi Malahayati*, 1(2), 59–68.
- Umar, S., Saafrida, S., & Lucida, H. (2021). Validasi Metoda Analisis Penetapan Kadar Ketoprofen pada Tablet Salut Enterik secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi dan Spektrofotometri UV. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(2), 200. <https://doi.org/10.25077/jsfk.8.2.200-207.2021>
- United States Pharmacopeia. (2021). *The United States Pharmacopeia, USP 44/The National Formulary, NF 39*, U.S. Pharmacopeial Convection, Inc., Rockville.
- Wei, X., Lu, Y., Qi, J., Wu, B., Chen, J., Xu, H., & Wu, W. (2015). An in Situ Crosslinked Compression Coat Comprised of Pectin and Calcium Chloride for Colon-Specific Delivery of Indomethacin. *Journal Homepage*, 22(3), 298–305. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.879965>