Dispersi Padat Untuk Peningkatan Laju Disolusi Natrium Diklofenak Dengan Variasi Konsentrasi Polivinil Prolidon K30***Solid Dispersion for Increasing Dissolution Rate of Diclofenac Sodium with Variations of Polyvinyl Pyrrolidone K30*****Noval Noval¹, Rosyifa Rosyifa²**

Jurusan Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Sari Mulia

Email¹: novalhalim10@gmail.com

Abstrak: Natrium diklofenak termasuk kategori kelas II menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), zat aktif natrium diklofenak memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas tinggi. Kelarutan rendah akan mempengaruhi absorpsi di dalam tubuh karena laju disolusi bahan obat menurun. PVP K30 merupakan pembawa inert mudah larut di dalam air dan dapat mempengaruhi kelarutan suatu bahan obat. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh dispersi padat terhadap peningkatan laju disolusi natrium diklofenak dengan variasi konsentrasi PVP K30. Dispersi padat dibuat dengan menggunakan metode pelarutan dengan penambahan variasi konsentrasi PVP K30 1:3, 1:5, 1:7 dan 1:9. Pengujian uji sifat fisik dispersi padat menggunakan uji kandungan air dan kompresibilitas. Uji disolusi dispersi padat menggunakan alat uji disolusi tipe 2 dan penetapan kandungan menggunakan spektrofotometri UV-VIS. Hasil dianalisis dengan ANOVA *One Way* dan uji lanjutan. Dispersi padat natrium diklofenak dan PVP K30 memiliki sifat fisik baik dengan nilai persentase kandungan air tidak > 5% dan kompresibilitas tidak > 20%. Dispersi padat natrium diklofenak dan PVP K30 dapat meningkatkan laju disolusi dibandingkan natrium diklofenak murni ($p < 0,05$). Peningkatan laju disolusi tertinggi pada perbandingan 1:7. Perbedaan tiap perbandingan memiliki perbedaan signifikan ($p < 0,05$) kecuali perbandingan 1:9. Dispersi padat natrium diklofenak dengan penambahan PVP K30 dapat meningkatkan laju disolusi dari natrium diklofenak murni

Kata kunci: Dispersi padat, laju disolusi, natrium diklofenak, PVP K30

Abstract: Diclofenac Sodium included in class II category based on *biopharmaceutics classification system* (BCS), diclofenac sodium has low solubility and high permeability. Low solubility will affect absorption of drugs in body because rate of dissolution will decrease. PVP K30 is inert carrier that dissolves easily in water and can affect solubility of an active drug substance. To know solid dispersion system increasing dissolution rate of sodium diclofenac by adding variations concentration of PVP K30. Solid dispersion uses solvent method with variations concentration of PVP K30 1:3, 1:5, 1:7 and 1:9. Test physical properties of solid dispersions using a moisture test and compressibility. Solid dispersion dissolution test using type 2 dissolutions test and determination of concentration using UV-VIS spectrophotometry. Test results were analyzed using *One Way ANOVA* and continued test. Solid dispersion has a good physical whit moisture percentage not >5% and compressibility not >20%. Solid dispersion of sodium diclofenac with addition of PVP K30 can increase dissolution rate compared to pure sodium diclofenac ($p < 0,05$) with highest at ratio 1:7. Each comparison has significant difference ($p < 0,05$) expect in ratio 1:9.

Artikel Penelitian

Solid dispersion of diclofenac sodium with PVP K30 can increase dissolution rate of pure sod diclofenac sodium.

Keywords: *Dissolution rate, PVP K30, diclofenac sodium, solid dispersion*

PENDAHULUAN

Penggunaan obat oral untuk mengatasi nyeri pada masyarakat di Indonesia telah banyak digunakan. Salah satu obat yang sering digunakan adalah Natrium Diklofenak, merupakan golongan obat antiinflamasi non steroid (OAINS) yang bekerja sebagai antiinflamasi dan juga sebagai analgesik antipiretik. Natrium diklofenak termasuk kedalam kategori kelas II menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS). Klasifikasi tersebut memiliki arti bahwa zat aktif Natrium Diklofenak memiliki kelarutan yang rendah serta memiliki permeabilitas yang tinggi.¹ Kelarutan natrium diklofenak yang rendah tersebut akan mempengaruhi absorpsi di dalam tubuh karena dapat menyebabkan laju disolusi bahan obat tersebut menurun. Oleh karena itu perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutan natrium diklofenak sehingga laju disolusi bahan obat ini akan semakin baik, salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan natrium diklofenak adalah dengan membuat suatu sistem dispersi padat.

Sistem dispersi padat merupakan suatu proses dispersi dari satu atau lebih bahan aktif yang digunakan kemudian akan dimasukkan ke dalam pembawa yang inert atau matriks dengan keadaan padat yang bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas bahan obat yang kelarutannya rendah.^{2,3} Salah satu penggunaan sistem dispersi padat untuk meningkatkan laju disolusi terdapat pada jurnal Maria Dona, *et al.*, 2015 tentang studi sistem dispersi padat asam mefenamat menggunakan polivinil pirolidon K30.⁴ Pembentukan jenis sistem sediaan yang berbeda dan penambahan bahan tambahan dapat mempengaruhi sistem kerja obat dan dapat mempengaruhi pelepasan obat. Pembuatan sistem dispersi padat menggunakan pembawa yang inert. Pembawa inert yang biasa digunakan dalam dispersi padat yaitu polivinil pirolidon², sehingga dalam penelitian ini dipilih pembawa polovinil pirolidon (PVP).

Artikel Penelitian

Pemilihan pembawa ini karena PVP merupakan suatu pembawa inert yang kelarutannya mudah larut di dalam air sehingga dengan meningkatnya kadar PVP yang digunakan maka kelarutan suatu bahan obat di dalam air juga akan meningkat dan laju disolusinya akan semakin meningkat^{2,5} dengan berat molekul bahan yang kecil (PVP K30) sebagai pembawa yang inert dengan menggunakan metode pelarutan (*solvent method*) karena termasuk ke dalam metode yang sederhana dan tidak memerlukan terlalu banyak biaya.

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti ingin melakukan penelitian tentang studi sistem dispersi padat dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh sistem dispersi padat terhadap peningkatan laju disolusi natrium diklofenak dengan penambahan variasi konsentrasi matriks polivinil pirolidin (PVP) K30 menggunakan metode pelarutan.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan Spektrofotometer UV – VIS (*Spektroquant pharo 300*), *dissolution tester* (RC-3), timbangan digital (*Esco*), oven (*Fujitsu*), desikator (*Normax*), ayakan, cawan penguap, ayakan, alat-alat gelas lain penunjang pelaksanaan penelitian.

Bahan yang digunakan yaitu natrium diklofenak, polivinil pirolidon (PVP) K30, etanol 96%, dapar fosfat pH 7,4, metanol.

Metode

Penentuan kurva baku menggunakan natrium diklofenak murni dalam metanol dengan membuat seri kadar 4 µg/ml; 6 µg/ml; 8 µg/ml, 10 µg/ml dan 12 µg/ml larutan. Amati serapan dengan spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang 274 nm. Pembuatan serbuk dispersi padat dengan menimbang masing-masing bahan sesuai dengan formulasi pada Tabel 1.

Artikel Penelitian

Tabel 1. Formulasi Dispersi Padat

No.	Bahan	Formula (g)			
		1	2	3	4
1	Natrium Diklofenak	1	1	1	1
2	Polivinil Pirolidon (PVP K30)	3	5	7	9
	Total	4	6	8	10

Larutkan natrium diklofenak dan PVP K30 dengan etanol 96% dan aduk sampai larutan jernih, kemudian campur secara perlahan-lahan sambil diaduk. Campuran kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 40-50°C sampai kering. Simpan padatan di dalam desikator selama 24 jam. Padatan yang dihasilkan dikerok dan digerus di dalam mortir, kemudian diayak dengan ayakan 60 mesh.

Evaluasi serbuk dispersi padat yaitu, penetapan kandungan air serbuk ditimbang sebelum dilakukan pengeringan dan dikeringkan pada suhu 105°C selama ± 3 jam lalu timbang serbuk kembali, kompresibilitas memasukkan massa serbuk ke dalam gelas massa kemudian diketuk sebanyak 500 kali sampai volume tetap, dan uji disolusi menggunakan alat uji disolusi tipe dayung dengan medium dapar fosfat pH 7,4; volume 900 ml; suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm. Sampel diambil sebanyak 10 ml pada menit ke 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 dan 180. Setiap pengambilan sampel volume diganti dengan larutan medium dapar fosfat. Sampel dibaca serapannya pada spektrofotometri UV-VIS panjang gelombang maksimum 274 nm. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan metode analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis *bivariate* yaitu untuk menganalisis dua variabel yang diduga berhubungan ataupun memiliki kolerasi. Data yang dianalisis dalam penelitian ini adalah pengaruh penggunaan variasi konsentrasi PVP K30 dengan menggunakan beberapa formulasi terhadap peningkatan laju disolusi natrium diklofenak menggunakan uji ANOVA *one way* yang kemudian dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* LSD (*Lest Signifinact Difference*).

Artikel Penelitian

HASIL

Hasil penentuan kurva baku natrium diklofenak ditunjukkan oleh Tabel 2.

Tabel 2. Standar Natirum Diklofenak

Ppm	Absorbansi	
4	0,003	a = -0,0064 b = 0,0021 r = 0,9151
6	0,008	
8	0,009	
10	0,011	
12	0,023	

Dengan nilai a (*intersep*) sebesar -0,0064 dan b (*slope*) sebesar 0,0021 dengan nilai r (koefisien korelasi) 0,9151 dan nilai V_{xo} 0,00007925% dari penetapan standar natrium diklofenak dengan panjang gelombang maksimum 274 nm.

Hasil penentuan kandungan air pada Tabel. 3 menunjukkan nilai persentase kandungan air setelah pengeringan F1 sebesar 1,8447%, F2 sebesar 1,7906%, F3 sebesar 4,0335% dan F4 sebesar 4,3054%.

Tabel 3. Penetapan Kandungan Air

	Berat Cawan Petri (W_0)	Berat Sebelum Pengeringan (W_1)	Berat Sesudah Pengeringan (W_2)	Kandungan Air (%)
F1	56,66 g	60,17 g	59,06 g	1,8447
F2		61,99 g	60,88 g	1,7906
F3		63,22 g	60,67 g	4,0335
F4		64,57 g	61,79 g	4,3054

Perbandingan peningkatan nilai persentase kandungan air dengan peningkatan jumlah konsentrasi dari tiap formula dispersi padat natrium diklofenak dan PVP K30 dapat dilihat pada Gambar. 1 dimana F4 memiliki nilai persentase tertinggi dan F1 dan F2 dengan nilai persentase terendah.

Artikel Penelitian

Gambar 1. Persentase Kandungan Air

Nilai kompresibilitas dispersi padat ditunjukkan oleh Tabel. 4 dengan F1 sebesar 20%, F2 11,11%, F3 18,18% dan F4 15,38%.

Tabel 4. Kompresibilitas Dispersi Padat

	Volume Awal (V ₁)	Volume Akhir (V ₂)	Kompresibilitas
F1	5 ml	4 ml	20,00 %
F2	9 ml	8 ml	11,11 %
F3	11 ml	9 ml	18,18 %
F4	13 ml	11 ml	15,38 %

Perbandingan persentase kompresibilitas dengan formula dispersi padat yang dibuat digambarkan pada Gambar. 2 dimana F1 menunjukkan nilai persentase kompresibilitas tertinggi dibandingkan formula lainnya dan F2 menunjukkan persentase terendah.

Gambar 2. Persentase Kompresibilitas Dispersi Padat

Artikel Penelitian

Berdasarkan hasil persentase zat terlarut yang ditunjukkan oleh Tabel 5 menunjukkan hasil natrium diklofenak murni sebesar 39,5% pada menit ke-5 dan meningkat menjadi 48,6% pada menit ke-60, F1 pada menit ke-5 51,3% meningkat menjadi 63,9% pada menit ke-90, F2 pada menit ke-5 65,7% meningkat menjadi 72,9% pada menit ke-60, F3 pada menit ke-5 67,5% meningkat menjadi 94,5% pada menit ke-60, dan F4 pada menit ke-5 44,1% meningkat menjadi 56,7% pada menit ke-60.

Tabel 5. Persentase Zat yang Terlarut

Waktu (menit)	Persentase Zat Terlarut (%)				
	Natrium Diklofenak	F1	F2	F3	F4
5	39,5	51,3	65,7	67,5	44,1
10	40,5	52,2	66,6	68,4	44,1
15	42,5	53,1	67,5	72,0	41,5
20	43,2	54,0	63,9	73,8	45,9
30	44,1	55,8	63,9	77,4	48,6
45	45,9	57,8	63,0	82,8	50,4
60	48,6	59,4	72,9	94,5	56,7
90	37,8	63,9	66,6	91,6	46,8
120	33,3	54,9	57,6	83,7	45,0
150	32,4	51,0	55,8	81,0	40,5
180	32,4	49,5	54,0	79,2	32,4

Perbedaan peningkatan persentase zat terlarut dibandingkan dengan lama waktu uji disolusi dapat dilihat pada Gambar. 3 yang menunjukkan nilai konsentrasi seluruh formula semakin lama semakin meningkat dengan nilai tertinggi ditunjukkan pada menit ke-60 kecuali F1 yang menunjukkan nilai konsentrasi tertinggi pada menit ke-90.

Gambar 3. Kurva Persentase Zat Terlarut

PEMBAHASAN

Kurva baku standar natrium diklofenak diukur dengan menggunakan panjang gelombang maksimal 274 nm. Penggunaan panjang gelombang ini berdasarkan pada jurnal⁶ yang telah melakukan pemindaian panjang gelombang maksimal kadar natrium diklofenak dengan panjang gelombang 200-400 nm hingga diperoleh panjang gelombang maksimal 274 nm. Kurva baku pada penelitian ini menunjukkan nilai r sebesar 0,9151, sedangkan kurva baku yang baik mempunyai nilai r (koefisien korelasi) $\geq 0,98$ atau mendekati 1.⁷ Hal ini dapat dipengaruhi oleh adanya peningkatan nilai konsentrasi yang dibaca dari konsentrasi 10 ppm ke konsentrasi 12 ppm. Nilai absorbansi yang terbaca pada konsentrasi 12 ppm meningkat tinggi dibanding pada konsentrasi 10 ppm yang dapat dilihat pada Tabel 2, oleh sebab itu lah nilai r yang diperoleh belum sesuai. Nilai r yang diperoleh pada kurva baku dapat diinterpretasikan memiliki tingkat hubungan yang sangat kuat bahwa interpretasi nilai koefisien korelasi 0,8 – 1 memiliki tingkat hubungan sangat kuat.⁸

Koefisien korelasi juga dilihat dari fungsi regresi V_{xo} untuk menganalisis linieritas dari kurva baku natrium diklofenak ini. Nilai V_{xo} yang diperoleh dari hasil perhitungan menggunakan kurva baku adalah sebesar 0,00007925%. Nilai ini telah sesuai dengan literatur koefisien variasi yaitu kurang dari 2% dan juga kurang dari sama dengan 5% sehingga kurva baku natrium diklofenak telah linier.^{21,22}

Penetapan Kandungan Air pada dispersi padat natrium diklofenak dan PVP K30 menunjukkan nilai persentase kandungan air tertinggi F4 sebesar 4,3054%. Tingginya persentase kandungan air pada F4 disebabkan karena formula ini memiliki kandungan konsentrasi PVP K30 yang tertinggi dengan jumlah penambahan PVP K30 sebanyak 9 gram, sedangkan pada jurnal disebutkan bahwa PVP K30 memiliki kandungan polimer hidrofilik yang dapat menyerab kelembapan pada sekitarnya oleh karena itulah semakin besar penambahan konsentrasi PVP K30 yang ditambahkan maka jumlah kemampuan PVP K30 untuk menyerap kelembapan pada lingkungan sekitarnya menjadi lebih besar sehingga dapat menyebabkan persentase kandungan air juga akan semakin meningkat.^{9,10}

Oleh karena itulah persentase kandungan air pada F4 menunjukkan persentase tertinggi dibandingkan dengan formula dispersi padat natrium diklofenak dan PVP K30 lainnya.

Artikel Penelitian

Hasil kandungan air telah memenuhi persyaratan uji kandungan air dengan rentang nilai persentase kandungan air dispersi padat natrium diklofenak dan PVP K30 antara 1 – 4 %, dimana disebutkan dalam jurnal bawah persentase kandungan air yang baik antara 2% - 4% sedangkan pada jurnal lainnya menyebutkan bahwa persyaratan kandungan air yang baik yaitu antara 1% - 3%.^{11,12.}

Kompresibilitas dispersi padat natrium diklofenak yang didapatkan dipengaruhi oleh konsentrasi PVP K30 yang ditambahkan. Hasil persentase kompresibilitas pada F1 menunjukkan persentase paling besar, hal ini karena F1 mengandung konsentrasi PVP K30 yang paling kecil yaitu sebesar 3 gram dimana semakin kecil konsentrasi PVP K30 maka semakin besar nilai pengetapannya.¹³ Sedangkan persen terendah ditunjukkan oleh F2 meskipun memiliki kandungan konsentrasi PVP K30 sebesar 5 gram. Ketidak sesuaian ini dapat dikarenakan pengaruh suhu dan lingkungan penyimpanan dispersi padat natrium diklofenak dan PVP K30 yang berbeda dengan formula lainnya.

Seperti yang disebutkan sebelumnya bahwa PVP K30 memiliki kandungan polimer hidrofilik yang dapat menyerap kelembapan apabila ditempatkan dipenyimpanan yang tidak sesuai maka dapat merusak kualitas dan stabilitas dari dispersi padat yang dibuat oleh karena itulah pada F2 hasil persentase kompresibilitasnya tidak sesuai. Hasil persen kompresibilitas memiliki persentase tidak lebih dari 20%, menurut USP (*United States Pharmacopeia*) granul atau serbuk dengan nilai persentase kompresibilitas yang kurang dari 20% mempunyai sifat alir yang baik.

Uji Disolusi menggunakan disolusi tipe 2 metode dayung karena serbuk dapat terlarut secara keseluruhan dibandingkan menggunakan metode keranjang yang dapat menyebabkan serbuk tertinggal di sela-sela keranjang. Medium larutan yang digunakan adalah larutan dapar fosfat dengan pH 7,4 karena medium ini memiliki sifat basa lemah dan natrium diklofenak akan lebih mudah larut dan terdisolusi dalam medium yang bersifat lebih alkalis dibandingkan medium dengan suasana yang bersifat asam.¹⁴⁻¹⁶ Nilai persentase zat terlarut dispersi padat lebih besar dibandingkan natrium diklofenak murni. Hal ini karena laju disolusi zat aktif dipengaruhi oleh variasi konsentrasi matriks PVPK30 yang ditambahkan dimana semakin besar jumlah perbandingan konsentrasi dari matriks PVP K30 yang ditambahkan, maka semakin tinggi laju disolusi yang dihasilkannya.^{17,18}

Artikel Penelitian

Persentase zat terlarut paling rendah ditunjukkan oleh F4 namun lebih besar dari persentase zat terlarut natrium diklofenak murni, meskipun memiliki kandungan konsentrasi matriks PVP K30 yang paling besar. Hal ini karena dalam proses pembuatan dispersi padat antara PVP K30 dengan zat aktif natrium diklofenak tidak tercampur secara homogen dimana penambahan PVP K30 yang diberikan dalam jumlah berlebihan akan dapat menyebabkan campuran antara natrium diklofenak murni dengan PVP K30 menjadi tidak homogen sehingga mempengaruhi hasil laju disolusi.¹⁹ Penambahan PVP yang semakin tinggi juga akan membuat PVP K30 jika kontak dengan medium pelarut seperti air akan membuat PVP K30 menjadi berbentuk gel yang dapat menghambat terlarutnya zat aktif natrium diklofenak dalam dispersi padat dengan penambahan PVP K30 sehingga menyebabkan persen zat yang terlarut lebih kecil.²⁰

Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa adanya peningkatan laju disolusi pada seluruh formula dispersi padat natrium diklofenak dengan penambahan variasi konsentrasi matriks PVP K30 yang dibuat dengan menggunakan metode pelarutan dibandingkan laju disolusi dari natrium diklofenak murni.

Hasil uji disolusi kemudian dilakukan pengujian analisis data. Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas pada data persentase zat terlarut menunjukkan nilai signifikansi $> 0,05$ yang artinya bahwa data tersebut terdistribusi secara normal dan homogen. Analisis dilanjutkan dengan analisis statistik menggunakan uji ANOVA *one-way* dan diperoleh nilai signifikansi $0,000 (< 0,05)$ dengan tingkat signifikansi 95% yang memiliki arti bahwa terdapat peningkatan laju disolusi dispersi padat natrium diklofenak yang signifikan antara persentase zat terlarut tiap formula dispersi padat dengan persentase zat terlarut natrium diklofenak murni.

Hasil analisis data ini kemudian dilanjutkan dengan uji lanjut *Post-hoc* LSD (*Lest Significant Difference*) yang menunjukkan nilai signifikansi $< 0,05$ yang memiliki arti adanya perbedaan yang signifikan pada tiap formula kecuali pada F4 yang menunjukkan nilai signifikansi $> 0,05$ yang memiliki arti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada persentase zat terlarut F4 terhadap persentase zat terlarut natrium diklofenak murni.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan dispersi padat natrium diklofenak dan PVP K30 memiliki sifat fisik yang baik serta dapat mempengaruhi laju disolusi natrium diklofenak. Pembuatan dispersi padat natrium diklofenak dengan penambahan variasi konsentrasi matriks PVP K30 dapat meningkatkan laju disolusi dari natrium diklofenak murni. Variasi konsentrasi PVP K30 yang digunakan menunjukkan adanya peningkatan persen zat terlarut pada masing-masing formula. F1, F2 dan F3 memiliki perbedaan yang signifikan terhadap natrium diklofenak murni dengan nilai signifikan $< 0,05$, sedangkan F4 memiliki perbedaan yang tidak signifikan dengan nilai signifikan $> 0,05$.

Peneliti berkeinginan untuk memberikan saran yang sekiranya dapat membantu bagi penelitian selanjutnya, yaitu perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang pengujian identifikasi karakterisasi dispersi padat natrium diklofenak dan PVP K30 dan Perlu dilakukan pengembangan penelitian terkait pembuatan dispersi padat natrium diklofenak dengan menggunakan metode pembuatan dan penggunaan matriks pendispersi yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. T.N. Saifullah S, Asfiratna, Siti ZM. Mikrokapsulasi Natrium Diklofenak dengan Material Penyalut Methocel E6 Premium LVEP. *J Pharm*. 2011;7(1):15–21.
2. Salman Umar, Nella Vista Sari RA. Studi kestabilan fisika dan kimia dispersi padat ketoprofen – polivinil pirolidon k-30. *J Farm Higea*. 2014;6(1):45–58.
3. Serajudin Abu TM. Solid Dispersion of Poorly Water-Soluble Drugs : Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs. *J Pharm*. 1999;88(10):1058–64.
4. Maria Dona O, Erizal Z, Vina O. Studi sistem dispersi padat asam mefenamat menggunakan polivinilpirolidon k-30. *J Farm Higea*. 2015;7(2):173–80.
5. Dini Retnowati DS. Peningkatan Disolusi Ibuprofen dengan Sistem Dispersi Padat Ibuprofen - PVP K90. *Maj Farm Airlangga*. 2010;8(1):24–8.
6. Irawan W, Sulaiman TNS. Optimasi Formulasi Fast Disintegrating Tablet Natrium Diklofenak Terinklusi β -Siklodekstrin dengan Superdisintegrant Crospovidone dan Filler Binder Mikrokristalin Selulosa pH 102. *Maj Farmaseutik*. 2016;12(2):443–52.
7. Fatimah SF, Aisyah V, Nurani LH. Validasi Metode Analisis β -Karoten dalam Ekstrak Etanol 96 % Spirulina Maxima dengan Spektrofotometri Visibel. *Media Farm*. 2013;15(1):1–13.
8. Muizu WOZ, Evita SN, Suherman D. Disiplin Kerja dan Pengaruhnya terhadap Kinerja Pegawai Negeri Sipil. *Pekbis J*. 2016;8:172–82.
9. Nurahmanto D, Sabrina FW, Ameliana L. Optimasi polivinilpirolidon dan carbopol pada sediaan patch dispersi padat piroksikam. *J Ilm Manuntung* [Internet]. 2017;3(2):197–206. Available from: https://jurnal.akfarsam.ac.id/index.php/jim_akfarsam/article/view/129
10. Arifin A, Sartini, Marianti. Evaluasi Karakteristik Fisik dan Uji Permeasi pada Formula Patch Aspirin Menggunakan Kombinasi Etilselulosa dengan Polivinil Pirolidon. *J Sains dan Kesehat*. 2019;2(1):40–9.
11. Mulyadi MD, Astuti IY, Asrining B. Formulasi Granul Instan Jus Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L) dengan Variasi Konsentrasi Povidon Sebagai Bahan

- Pengikat Serta Kontrol Kualitasnya. PHARMACY. 2011;08(03):29–41.
12. Permata PN, Kartadarma E, Gadri A. Pengaruh Pengikat PVP dan Amylum Manihot serta Perbedaan Metode Ekstraksi terhadap Karakteristik Sediaan Tablet Mengandung Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*). Pros Penelit Spes. 2015;147–53.
 13. Widiyastuti L, Pramono S, Nugroho AE. Formulasi Granul Kombinasi Ekstrak Terpurifikasi Herba Pegagan (*Centella asiatica*) (L.) Urban) dan Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata*) (Burm. f.) Nees). Media Farm. 2014;11(2):143–54.
 14. Noorjannah, Noval. Uji Disolusi Terbanding Antara Sediaan Tablet Ramipril Generik dan Bermerek. J Pharm Care Sci. 2020;1(1):45–54.
 15. Zulkarnain AK, Yuwono T. Preformulasi Sediaan Lepas Lambat Natrium Diklofenak dengan Resin Penukar Ion. Maj Farm Indones. 2001;12(1):20–6.
 16. Almuksiti F, Astuti IY, Setiawan D. Profil Disolusi In Vitro Tablet Leevofloksasin Generik dan Levofloksasin Non Generik. PHARMACY. 2010;07(01):35–45.
 17. Sutriyo, Rosmaladewi, Filosane FH. Pengaruh Polivinil Piroolidon Terhadap Laju Disolusi Furosemid dalam Sistem Dispersi Padat. Maj Ilmu Kefarmasian. 2005;II(1):30–42.
 18. Zaini E, Putri VZ, Octavia MD, Ismed F. Peningkatan Laju Disolusi Dispersi Padat Amorf Genistein dengan PVP K-30. J Sains Farm Klin. 2017;4(2):67–72.
 19. Fatmasari D, Aryati E, Ningtyas E, Subekti A. Pengaruh variasi berat polimer terhadap sifat fisik. Maj Kedokt Gigi Indones. 2017;3(3):153–9.
 20. Mindawarnis, Hasanah D. Formulasi Sediaan Tablet Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus L.*) dengan Variasi Polivinil Piroolidon (PVP) Sebagai Pengikat dan Evaluasi Sifat Fisiknya. J Kesehat Palembang. 2017;12(1).
 21. Lindawati S, Wahyuni C, Bambang K. Validasi Metode Spektrofotometri UV-VIS untuk Analisis Formalin Menggunakan Pararosaniline HCL pada Sampel Plasma Darah. Jurnal Kesehatan dr. Soebandi. 2019;7(1).
 22. Sukmawati, Sri S, Julius P. Optimasi dan Validasi Metode Analisis dalam Penentuan Kandungan Totak Flvonoid pada Ekstrak Daun Gedi Hijau (*Abelmoscus manihot L.*) yang Diukur Menggunakan Spektrofotometer UV-VIS. Jurnal Ilmiah Farmasi. 2018;7(3).