

## Sistem Penghantaran Penghantaran Zat Aktif Analgetik Dan Zat Eksipien Dalam Sediaan Tablet Lepas Lambat

Ananda Kamalia<sup>1\*</sup>, Fitri Mutiaraning Tyas<sup>2</sup>, Nuria Ludvi Azizi<sup>3</sup>, Rizky Roswati<sup>4</sup>,

Sri Tantia Dinita<sup>5</sup>, Mira Octaviani Malik<sup>6</sup>, Nia Yuniarsih

<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup> Universitas buana perjuangan karawang

Email : [fm19.anandakamalia@mhs.ubpkarawang.ac.id](mailto:fm19.anandakamalia@mhs.ubpkarawang.ac.id)

### Abstrak

Beberapa tablet dengan zat aktif tertentu perlu dibuat secara sustained release, biasanya dalam pengobatan dosis tunggal, apabila tidak dibuat secara sustained release atau lepas lambat maka akan mengurangi pemberian unit dosis. Sustained release merupakan istilah untuk mengidentifikasi sistem penyampaian obat yang dirancang untuk mencapai efek terapi berkepanjangan oleh obat yang terus melepaskan selama jangka waktu setelah pemberian dosis obat tunggal. Tujuan dari review jurnal ini yaitu untuk melihat bagaimana mekanisme obat oral dalam sediaan tablet dapat dibuat *sustained released*. Metode yang dilakukan yaitu dengan penerapan kriteria inklusi dan eksklusi. Beberapa zat aktif dari golongan obat analgetik dan zat eksipiennya terdapat beberapa metode dengan konsentrasi yang berbeda. Faktor yang mempengaruhi diantaranya yaitu dari konsentrasi zat aktif dan pemilihan eksipien.

**Kata Kunci :** Kempa langsung, *Sustained released*, Granulasi basah

### Abstract

Several tablets with certain active substances need to be made in a sustained release manner, usually in a single dose treatment, if they are not made sustainably or slow release it will reduce the administration of a single dose. Sustained release is the term to identify a drug-driven system designed to achieve a prolonged therapeutic effect by continuing to release the drug for an extended period of time after administration of a single drug dose. The purpose of this journal review is to see how the mechanism of oral drugs in tablet preparations can be made sustainable release. The method used is the application of inclusion and exclusion criteria. Several active substances from the class of analgesic drugs and their excipients have several methods with different concentrations. The influencing factors include the concentration of the active substance and the selection of excipients.

**Keyword :** *direct compression, sustained release, wet granulation*

### PENDAHULUAN

Beberapa tablet dengan zat aktif tertentu perlu dibuat secara sustained release, biasanya dalam pengobatan dosis tunggal, apabila tidak dibuat secara sustained release atau lepas lambat maka akan mengurangi pemberian unit dosis. Maka perancangan sistem penghantaran obat pelepasan berkelanjutan adalah untuk mengurangi frekuensi pemberian dosis, mengurangi dosis, dan memberikan penghantaran

obat yang seragam. Bentuk sediaan lepas lambat memberikan kontrol kadar obat plasma yang lebih baik, dosis yang lebih jarang, efek samping yang lebih sedikit, kemanjuran yang lebih tinggi, dan pemberian yang konsisten. Peran sistem penghantaran obat yang ideal yaitu secara teratur untuk memberikan jumlah obat yang tepat pada waktu yang tepat dan tempat kerja yang tepat untuk mempertahankan kisaran terapeutik obat dalam plasma (Ratnaparkhi dan Gupta, 2013).

Proses masuk nya obat ke dalam tubuh disebut juga dengan (nasib obat) yang melalui beberapa mekanisme yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Adapun Efek terapeutik pada obat terjadi melalui dua mekanisme yakni perantara reseptor dan tanpa perantara reseptor. Teori yang mendasari efek obat yaitu pada saat obat menimbulkan efek setelah terjadinya kompleks baik antara reseptor dan obat. Mekanisme lain tanpa reseptor yaitu dapat terjadi baik secara fisika, kimia, metabolisme dan antagonis saingan atau kompetitif. (Nila & Halim, 2013).

Sustained release merupakan istilah untuk mengidentifikasi sistem penyampaian obat yang dirancang untuk mencapai efek terapi berkepanjangan oleh obat yang terus melepaskan selama jangka waktu setelah pemberian dosis obat tunggal. Pemberian obat secara oral merupakan rute pemberian obat yang paling banyak digunakan karena kemudahannya salah satunya tablet. Tablet merupakan sediaan farmasi yang paling banyak digunakan dibandingkan sediaan obat dalam bentuk lain karena kemudahan penggunaan dan kenyamanannya. Salah satu obat yaitu golongan analgesik yang secara selektif meredakan nyeri dengan bekerja pada sistem saraf pusat atau mekanisme nyeri perifer tanpa mengubah kesadaran secara signifikan.. (Buwade et al., 2015; Chandra et al., 2016; Wardoyo dan Oktarlina, 2019).

Sediaan Sustained Release (Lepas Lambat) memiliki kelebihan seperti frekuensi pemberian yang lebih sedikit, efek samping yang berkurang karena konsentrasi obat dalam darah tidak berubah, dan durasi efek terapeutik yang diinginkan lebih lama. Adapun kekurangannya yaitu dosis dumping yang terjadi karena formulasi yang salah, mengurangi potensi penyesuaian dosis, biaya lebih dari bentuk dosis konvensional, meningkatkan potensi metabolisme lintas pertama di hati, untuk pengobatan yang layak dibutuhkan pendidikan pasien, pengurangan ketersediaan sistemik, korelasi in vivo-in vitro yang buruk.

Tujuan dari review jurnal ini yaitu untuk melihat bagaimana mekanisme obat oral dalam sediaan tablet dapat dibuat *sustained released* dan mengetahui hal – hal yang mempengaruhi dalam pembuatan tablet *sustained released* terutama sebagai analgetik.

## **METODE**

Strategi review jurnal dilakukan dengan mencari literature jurnal penelitian melalui database elektronik seperti *Google Scholar* dan *Pubmed*. Pencarian perpustakaan dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang relevan seperti : “Tablet”, “Lepas Lambat” dan “Analgesik”. Pencarian yang di dapat terdiri atas jurnal nasional dan internasional sebagai sumber data.

### **Kriteria inklusi dan eksklusi**

Sumber data yang digunakan berisi informasi tentang pembuatan tablet *sustained release*. Jurnal yang digunakan adalah jurnal yang diterbitkan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Sumber data yang tidak terpakai adalah jurnal yang tidak memuat informasi tentang pembuatan tablet *sustained release* dan telah dipublikasikan selama 10 tahun terakhir.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Beberapa zat aktif dari golongan obat analgetik dan zat eksipiennya terdapat beberapa metode dengan konsentrasi yang berbeda. Yang ditunjukkan pada tabel 1.

**Tabel 1.** Tabulasi

No.	Zat Aktif	Metode Pembuatan	Hasil	Referensi
1.	Natrium Diklofenak	Granulasi Basah	Penambahan matriks metolose 90 SH 4000 dapat memperlambat pelepasan zat aktif natrium diklofenak. Konsentrasi metolose 90 SH 15%.	Agustin, 2015
2.	Teofilin	Kempa Langsung	Nilai $n=2,8$ diperoleh dari persamaan Korsmeyer peppas. Mekanisme pelepasan obat menjadi super case-2 transport yang ditandai dengan relaksasi polimer.	Devi <i>et al.</i> , 2020
3.	Natrium Diklofenak	Kempa langsung	Didapatkan hasil F3, jumlah obat yang terlepas lebih sedikit dibandingkan dengan F1 dan F2. Hal ini menunjukkan bahwa Gum Xantan yang bersifat anionik	Olii, <i>et al.</i> , 2015
4.	Aspirin	Kempa Langsung	Pada FI 10% > FII 15% > FIII 20%. kenaikan konsentrasi etil selulosa dapat memperlambat pelepasan aspirin dari tablet.	Wibowo et al, 2021
5.	Tramadol	Granulasi Kering	Proporsi formula optimum yaitu PVP 55,031% dan xanthan gum 44,969%. Memperlambat	Hastuti <i>et al.</i> , 2014

			pelepasan sediaan tablet tramadol HCl	
6.	Keterolac	Kempa Langsung	Dari empat formulasi yang dioptimalkan, 0,994 pelepasan obat yang baik, oleh karena itu dianggap sebagai formulasi terbaik	Venkataswamy <i>et al</i> , 2018
7.	Piroxicam	Kempa langsung	Berdasarkan mekanisme pelepasan obat oleh penyesuaian data pelepasan in-vitro yang diperoleh 20,0% ke dalam berbagai model kinetik.	Yahoum <i>et al</i> , 2021
8.	Ibuprofen	Granulasi Basah	Granul ibuprofen yang menggunakan guar gum (G1) memiliki laju alir 5,19 g/s dan kerapatan partikel 1,22 g/ml sedangkan granul yang mengandung gum (G2) memiliki partikel laju alir 5,60 g/ml dan kerapatan partikel 1,23g/ml.	Akpabio <i>et al.</i> , 2020
9.	Nefopam HCl	Kempa langsung, granulasi basah dan granulasi kering	Formulasi SR batch II dan batch III yang memiliki 17% dan 14% polimer menunjukkan profil pelepasan obat terkontrol yang diinginkan.	Sanad dan Shaimaa, 2021
10.	Naproxen sodium	Kempa langsung	Pelepasan berkelanjutan sesuai dengan spesifikasi 18-20% natrium naproxen dilepaskan, setelah 6 jam, 43-72% natrium naproxen dilepaskan akhirnya, setelah 12 jam. Setelah itu, obat yang tersisa dilepaskan.	Mehmood <i>et al.</i> , 2016

11.	Meloxicam	Kempa langsung	Konsentrasi polimer terendah (F1) menunjukkan pelepasan obat 97,8% lebih cepat dalam waktu 8 jam	Sharma, 2012
-----	-----------	----------------	--	--------------

**Natrium Diklofenak Granulasi Basah** : Profil disolusi tablet natrium diklofenak dengan menggunakan matriks metolose 90 SH 4000, menunjukkan bahwa penambahan matriks metolose 90 SH 4000 dapat memperlambat pelepasan zat aktif natrium diklofenak. Pada F3 dengan konsentrasi metolose 90 SH 15%. Semakin besar konsentrasi matriks metolose 90 SH 4000 maka pelepasannya semakin lambat, dan semakin kecil konsentrasi matriks metolose 90 SH 4000 maka pelepasannya akan semakin cepat.

Formulasi tablet sustained release natrium diklofenak dengan konsentrasi metolose berturut-turut untuk F0, F1, F2, F3, dan F4 adalah 0%, 5%, 10%, 15%, dan 25%. Untuk meningkatkan kecepatan aliran granul maka ditambahkan magnesium stearat sebagai pelumas agar laju alir baik. Dari keempat formula tersebut hanya tablet sustained release natrium diklofenak F3 yang memenuhi persyaratan tablet lepas lambat yang ada di USP 26 (6), sedangkan F1 dan F2 tidak memenuhi persyaratan karena natrium diklofenak terdisolusi lebih cepat dari yang ditentukan, dan tablet F4 tidak memenuhi persyaratan karena natrium diklofenak yang terdisolusi lebih lambat dari yang ditentukan. Dari hasil disolusi dapat dijelaskan bahwa penambahan matriks metolose 90 SH 4000 dalam formulasi tablet sustained release natrium diklofenak dapat memperlambat pelepasan zat aktif jika dibandingkan dengan hasil disolusi tablet tanpa penambahan metolose 90 SH 4000.

**Teofillin Kempa Langsung** : Data pelepasan batch ini ketika mengalami pemodelan kinetik menunjukkan pelepasan didominasi oleh model Higuchi ( $R^2 = 0,9676$ ) menunjukkan pelepasan terkontrol difusi karena merupakan tablet matriks lipid. Nilai  $n=2,8$  diperoleh dari persamaan Korsmeyer pelepasan. Mekanisme pelepasan obat menjadi super case-2 transport yang ditandai dengan relaksasi polimer. Data pelepasan menunjukkan bahwa pada tingkat lipid yang lebih rendah (pada 1: 1), ada perubahan dalam laju pelepasan relatif terhadap perubahan jenis lipid pada semua titik waktu yang dipertimbangkan (pada 1 jam, 6 jam dan 12 jam). Dari hasil analisis statistik di atas, lipid meningkat menjadi 1,25 dan 1,5, perbedaan pelepasan menjadi lebih kecil dan hampir tidak signifikan (nilai p yang dihitung besar) lebih dari 0,05 untuk kedua rasio) untuk lipid yang berbeda. Ketika rasio lipid meningkat dari 1,25 menjadi 1,50, penurunan laju pelepasan yang tidak signifikan (dari rasio 1: 1) kemungkinan hasil dari jenuh substrat dengan lipid pada 1,25 yang memberikan cakupan maksimum untuk partikel obat dan meminimalkan perembesan air dan difusi obat dan dengan demikian tidak memberikan tambahan dengan meningkatkan rasio lipid menjadi 1,5. (Devi *et al*, 2020)

**Natrium Diklofenak Kempa Langsung** : Dari hasil pengujian disolusi menunjukkan bahwa pelepasan obat dari ketiga formula yang dilakukan selama 20 jam sangat lambat dimana pada F1 jumlah obat yang terdisolusi adalah sebanyak 55,702%, F2 sebanyak 93,970% dan F3 sebanyak 47,858%. Pada F3, jumlah obat yang terlepas lebih sedikit dibandingkan dengan F1 dan F2. Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh diketahui bahwa matriks tablet Sustained Release yang memberikan hasil evaluasi tablet dan kandungan obat yang paling optimum adalah F1 yaitu formula tablet Sustained Release yang menggunakan kombinasi polimer HPMC : Etilselulosa dengan perbandingan 1:2 Adapun F2 menunjukkan hasil disolusi yang paling optimum yaitu sebesar 93,970%.

Secara umum matriks adalah bahan dasar pembentuk komposit yang mengikat pengisi tanpa melibatkan ikatan kimia. Matriks dari polimer berperan untuk mempertahankan posisi dan orientasi serat untuk melindunginya dari lingkungan. Selain itu, kombinasi matriks polimer yang bersifat hidrofilik dan lipofilik menyebabkan pelepasan obat dari matriks terjadi secara perlahan – lahan sehingga level obat dapat dipertahankan dalam periode waktu tertentu. Mekanisme pelepasan obat terjadi dengan adanya difusi terkontrol bahan obat dari matriks polimer karena adanya cairan di lingkungan tubuh atau dalam hal ini cairan lambung dan usus.

**Aspirin Metode Kempa Langsung** : Pada masing - masing formula dicampur sampai homogen. Kemudian campuran yang sudah homogen dicetak pada mesin tablet dengan ukuran punch atas no 7mm dan punch bawah no 7mm, dengan tekanan kompresi yang sama lalu diuji fisik dan uji disolusi. Kemudian menentukan kurva baku yang diukur absorbansinya dengan spektrofotometer. Didapat hasil bahwa aspirin spektrofotometer pada panjang gelombang 265nm yang merupakan titik isosbestik aspirin. Dan pada Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan aspirin dari matrik etil selulosa dengan konsentrasi yang bervariasi. pada formula I 10%, formula II 15%, dan formula III 20% mengalami difusi pada tiap formula. Mekanisme pelepasan obat mengikuti mekanisme secara difusi. Hal ini dikarenakan pada etil selulosa memiliki sifat hidrofob, selain itu juga mempunyai viskositas yang tinggi sehingga tablet menjadi sulit terhidrasi dan lapisan yang terbentuk akan sulit terpindahkan oleh medium. Ketika tablet kontak dengan medium, tablet akan mengembang, karena ada perbedaan konsentrasi antara donor (tablet) dengan reseptor (medium), maka zat aktif akan keluar secara perlahan-lahan. semakin kecil konsentrasi dari etil selulosa maka kecepatan pelepasannya makin cepat dan jika konsentrasinya di perbesar maka akan memperlambat pelepasan aspirin dari tablet. (Wibowo et al, 2021)

**Ibuprofen Granulasi Basah** : Granul ibuprofen yang menggunakan guar gum (G1) memiliki laju alir 5,19 g/s dan kerapatan partikel 1,22 g/ml sedangkan granul yang mengandung gum (G2) memiliki partikel laju alir 5,60 g/ml dan kerapatan partikel 1,23g/ml. Tablet granul untuk kedua densitas batch memenuhi standar resmi dalam sifat mekanik kerapuhan dan kekuatan penghancuran.

Sida acuta dengan pH 5,88 bersifat asam lemah. Indeks pembengkakan gom sida akut relatif tinggi dengan nilai 8,36% meskipun lebih rendah dari gom guar. Guar gum telah dilaporkan memiliki aliran yang baik. Tidak ada perbedaan statistik antara aliran butiran kedua gusi saat diuji pada  $p \leq 0,05$ . Sifat mekanik tablet tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik (pada  $p \leq 0,05$ ) untuk kedua gom dalam hal kekuatan penghancuran, kerapuhan, dan kekuatan tarik, sehingga berdasarkan perolehan tablet dengan kerapuhan dan kekuatan penghancuran yang memuaskan, salah satu gom dapat digunakan secara bergantian. Ini menunjukkan bahwa kedua gusi mempertahankan pelepasan obat selama 8 jam memberikan persentase pelepasan kumulatif menjadi hampir 100% (khususnya 96% untuk Sida acuta tetapi 94% untuk Guar). Pada jam ke-6, 77% dan 83% obat dilepaskan masing-masing dari batch tablet G1 dan G2. Perlu diketahui bahwa  $t_{50}$  (yaitu waktu untuk 50% pelepasan obat) untuk batch tablet kedua gusi adalah sama (1,9 jam), setelah 5 jam, batch tablet dengan Sida acuta melepaskan persentase yang lebih tinggi.

**Keterolac Kempa Langsung** : Formulasi yang dibuat dengan eksipien vanili, Asam Sitrat, Magnesium Stearat, SSG, CCS, CP, dan PKS yang dijadikan beberapa formulasi dan dilakukan uji secara in vitro menghasilkan pelepasan yang baik pada  $99,51 \pm 1,21\%$  setelah 14 menit. Menunjukkan parameter kompresi yang baik dari segi kekerasan, kerapuhan dalam formulasi yang dioptimalkan (Venkataswamy, *et al.*, 2018).

**Piroxicam Kempa Langsung :** Berdasarkan mekanisme pelepasan obat oleh penyesuaian data pelepasan in-vitro yang diperoleh (F1-F12) ke dalam berbagai model kinetik. Piroxicam tablet berdasarkan Xanthan Gum (F1–F3), Carboxymethyl Xanthan Derivatives (F4–F6), dan CMX3 (F10–F12) adalah tipe difusi non-Fickian yang anomali. Xanthan Gum dan Carboxymethyl Xanthan Derivatives memiliki kemampuan memperlambat pelepasan obat pada pH 6,8, tetapi dalam media asam Carboxymethyl Xanthan Derivatives menunjukkan kinetika pelepasan yang lebih lambat yang cocok untuk mengurangi efek iritasi lambung. Xanthan Gum mampu memperpanjang pelepasan Piroxicam dari tablet selama 12 jam. Pada formulasi F9 yang dioptimalkan yang mencakup 40% CMX2 berhasil mempertahankan pelepasan Piroxicam selama 20 jam. Proses pelepasan melibatkan mekanisme super case II, seperti yang ditunjukkan oleh nilai  $n$  (0,99) pada pemasangan Korsmeyer–Peppas.

**Tramadol Granulasi Kering :** Kombinasi matriks mukoadhesif PVP dan xanthan gum berpengaruh dalam memperlambat pelepasan sediaan tablet tramadol HCl serta pola pelepasannya yaitu secara difusi dan mengikuti kinetika orde nol. Proporsi formula optimum yaitu PVP 55,031% dan xanthan gum 44,969%. Pada penelitian yang dilakukan oleh Hastuti dkk pada optimasi sediaan tablet tramadol dilakukan dengan metode granulasi kering. Tramadol HCl dilakukan pencampuran dengan kombinasi pada matriks PVP dan Xanthan Gum kemudian dicampur dengan Avicel sampai dengan homogen, kemudian dipadatkan menjadi massa yang besar lalu dipecah menjadi granul berukuran kecil diayak dan ditambah Magnesium Stearat. Hasil yang didapatkan pada formula optimum yang diperoleh yaitu PVP 55,031% dan xanthan gum 44,969% menunjukkan profil disolusi tablet tramadol dimana kadar yang dilepaskan paling sedikit. Kombinasi PVP dan xanthan gum berperan pada pelepasan tersebut, keduanya menunjukkan adanya interaksi.

**Nefopam Kempa langsung, granulasi basah dan granulasi kering :** Ketoprofen SR batch IV dan batch V mengandung 11% dan 8% dari K15M masing-masing menunjukkan retardasi obat yang terbatas, sedangkan, batch I dengan 20% HPMC memperlambat pelepasan obat secara berlebihan. Formulasi SR batch II dan batch III yang memiliki 17% dan 14% polimer menunjukkan profil pelepasan obat terkontrol yang diinginkan. Kekerasan semua tablet kempa ditemukan pada kisaran 8,38 hingga 10,64 kg/cm<sup>2</sup> yang menggambarkan kekuatan mekanik yang baik. Formulasi batch II menunjukkan nilai  $f_1$  terendah (9,39) dan nilai  $f_2$  tertinggi (63,17) menunjukkan pola pelepasan obat yang sangat dekat dengan merek referensi yang dipasarkan.

**Naproxen Kempa Langsung :** Tablet menunjukkan pelepasan cepat lebih dari 60% colchicine dalam 0,1M HCl dalam waktu 2 jam. Hitung parameter profil pelepasan obat dari produk pelepasan berkelanjutan sesuai dengan spesifikasi USP: setelah 1 jam, 18-20% natrium naproxen dilepaskan; setelah 6 jam, 43-72% natrium naproxen dilepaskan; akhirnya, setelah 12 jam Setelah itu, obat yang tersisa dilepaskan. Tablet ini juga menunjukkan pelepasan cepat lebih dari 60% colchicine dalam 2 jam pertama studi rilis, sehingga mereka diharapkan untuk mengatasi kerugian yang terkait dengan pembubaran colchicine yang tertunda dalam kondisi asam.

**Meloxicam Kempa Langsung :** Berdasarkan data hasil disolusi in vitro, meloxicam dilepaskan menggunakan inhibitor polimer pelepasan, HPMC K15M dan generator gas dengan konsentrasi berbeda. Peningkatan konsentrasi polimer HPMC K15M secara bertahap memperlambat pelepasan obat. Konsentrasi polimer terendah (F1) menunjukkan pelepasan obat 97,8% lebih cepat dalam waktu 8 jam, sedangkan konsentrasi polimer tertinggi (F5) hanya melepaskan 55,32% obat setelah 8 jam. Dengan meningkatnya konsentrasi polimer hidrofilik, waktu yang dibutuhkan untuk mengembang dan mengikis

media meningkat karena kekuatan gel kental yang tinggi. Akibatnya, difusi obat yang tidak larut dalam air dari matriks diperlambat hingga maksimum dan pelepasan obat diperlambat.

## SIMPULAN

Literatur jurnal yang didapatkan maka dapat disimpulkan beberapa metode yang dapat dibuat secara *sustained released* yakni dengan metode kempa langsung, granulasi basah dan granulasi kering. Faktor yang mempengaruhi diantaranya yaitu dari konsentrasi zat aktif dan pemilihan eksipien.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, R., & Ratih, H. (2015). Profil disolusi tablet sustained release natrium diklofenak dengan menggunakan matriks metolose 90 SH 4000. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 1(2), 176–183.
- Akpabio, E. I., Uwah, T. O., Effiong, D. E., & Godwin, J. (2020). Evaluating Hydrocolloids of Sida acuta as Sustained Release Matrix for Ibuprofen Tablet. *Global Journals of Medical Research*, 20(4), 15–21.
- Buwade, P., Shailendra Jadiya., Tripti Shukla., and Dr. Neeraj Upmanyu. 2015. *Advantages Of Immediate Release Tablets Over The Other Tablet Forms*. *World Journal of Pharmaceutical Research*; 2015. 4(11): pp.757-780
- Bose, S., Kaur, A., & Sharma, S. K. (2013). *A review on advances of sustained release drug delivery system*. *Int. Res. J. Pharm*, 4 (6) : 1-5.
- Chandra, C., Tjitrosantoso, H., Lolo, W. . (2016). Studi penggunaan obat analgesik pada pasien cedera kepala (concussion) di RSUP PROF. Dr .R.D.KANDOU manado. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(2), 197–204.
- Devi, R., Sharma, R. B., Sharma, A., & Agarwal, S. (2020). Comparison of Release Retardant Effect of Some Novel Lipids by Formulating Sustained Release Tablet of BCS Class 1 Drug. *Indian Journal Of Pharmaceutical Education And Research*, 54(2), S241-S250.
- Hastuti, C. S., Ilham Kuncahyo., M. Dzakwan. (2014). Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Tramadol HCl dengan Kombinasi Matriks Mukoadhesif PVP dan Xanthan Gum secara Simplex Lattice Design. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 11(1), 90 - 100.
- Mehmood, Y., Riaz, H., Yousaf, H., Raza, SA, Mahmood, RK, Khan, ZM, & Saleem, N. (2016). Formulasi dan evaluasi in vitro tablet colchicines dan naproxen sodium sustain release dalam kombinasi untuk pengobatan asam urat. *Pak. J. Farmasi. Sci*, 29 (5), 1579-1586.
- Mita, S.R., Husni, P. (2017). Pemberian pemahaman mengenai penggunaan obat analgesik secara rasional pada masyarakat di Arjasari Kabupaten Bandung. *Jurnal Aplikasi Ipteks Untuk Masyarakat*, 6(3)
- Nila, A., Halim, M. (2013). *Dasar –Dasar Farmakologi 2*. Jakarta : Kementrian Pendidikan dan Kebudayaan. Hal : 30
- Olii, A. T., & Aztriana, A. (2015). Optimasi Bahan Polimer Pembentuk Matriks Tablet Sustained Release Na. Diklofenak. *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*, 7(1), 52-59.
- Ratnaparkhi, M. P., & Gupta Jyoti, P. (2013). Sustained release oral drug delivery system-an overview. *Terminology*, 3(4), 10-22270.
- Sagala, R. J. (2019). Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal)*, 5(1), 84-92.
- Sharma, V. K. (2012). Meloxicam loaded floating sustained release matrix tablet. *J Adv Pharm Edu Res*, 2, 18-24.
- Suprianto, S. (2017). Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin Dari Granul Matriks Kitosan. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 2(1), 70-80.
- Tungadi, Robert. 2017. *Teknologi Sediaan Solida*. Wade Group : Jawa Timur
- Venkataswamy, M., M. Santhoshini, J. P. Priyanka, K. Prathyusha, Jaggareddy, Gari Manasareddy, & Ramesh Alluri. (2018). Preparation And Evaluation Of Biphasic Bilayered Buccal Tablet Containing Ketorolac

- Immediate Release Layer And Domperidone Maleate Sustained Release Layer. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 7(11), 905-949.
- Wibowo, A D., Siswanto, Agus., dan Mahardian, A K. (2021). Formulasi Sediaan Tablet Lepas Lambat Aspirin Dengan Etil Selulosa Aqualon T10 Sebagai Matrik. *pharmacy*, Vol.08 No 01 April
- Yahoum, M. M., Lefnaoui, S., & Moulai-Mostefa, N. (2021). *Design and evaluation of sustained release hydrophilic matrix tablets of Piroxicam based on carboxymethyl xanthan derivatives. Soft Materials*, 19(2), 178-191.