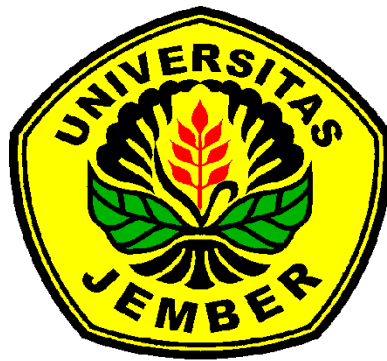


ABSTRAK DAN EXECUTIVE SUMMARY
PENELITIAN DOSEN PEMULA



**OPTIMASI KOMBINASI HPMC DAN CMC NA SEBAGAI BAHAN
PEMBENTUK FILM ORAL SERTA PENGARUH NANONISASI TERHADAP
PELEPASAN PIROKSIKAM DARI SEDIAAN FILM ORAL**

OLEH

Lina Winarti, S.Farm, M.Sc., Apt

NIDN. 0019107903

**LEMBAGA PENELITIAN
UNIVERSITAS JEMBER
2015**

ABSTRAK

Optimasi Kombinasi HPMC dan CMC Na Sebagai bahan Pembentuk Film Oral Serta Pengaruh Nanonisasi Terhadap Pelepasan Piroksikam Dari Sediaan Film Oral

Peneliti : Lina Winarti*
Sumber Dana : BOPTN 2014
e-mail : lhinna_w@yahoo.com
Diseminasi : belum ada

*Fakultas Farmasi Universitas Jember

Rute pemberian oral merupakan rute yang paling digemari untuk berbagai macam obat karena pemberiannya mudah sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien serta merupakan terapi dengan biaya yang relatif murah. Namun pasien tertentu, terutama pediatri dan geriatri, seringkali mengalami kesulitan menelan tablet konvensional secara utuh walaupun telah minum air. Oral film merupakan sediaan yang menggunakan polimer larut air (umumnya hidrokoloid yang dapat berupa polimer bioadesif) yang memungkinkan sediaan untuk cepat terhidrasi, melekat, atau larut ketika ditempatkan di atas lidah atau rongga mulut (*buccal, palatal, gingival, lingual, atau sublingual*) untuk menyediakan efek lokal atau sistemik yang cepat. Dalam penelitian ini untuk meningkatkan kepatuhan pasien geriatri piroksikam diformulasi menjadi nanopartikel kemudian dihantarkan melalui pembawa oral film/strip sehingga mudah dipakai oleh pasien geriatri karena kenyamanan dalam pemakaian, meningkatkan bioavailabilitas, mengurangi *first pass metabolism*, stabil serta rasanya yang enak.

Tahap penelitian yang akan dilakukan meliputi optimasi komposisi HPMC dan Na CMC sebagai film forming dengan metode *simplex lattice design*. Film yang dilakukan evaluasi yang meliputi bobot jenis, pH, viskositas, dan karakteristik fisik film (organoleptik, keseragaman bobot, ketebalan, waktu hancur, dan kadar air). Formula terbaik dipilih dan dilakukan evaluasi terhadap kandungan obat, uji disolusi, dan uji sensorium (rasa). Hasil formulasi formula film terbaik dibandingkan karakteristiknya antara yang menggunakan piroksikam nanopartikel dan piroksikam yang tidak dibuat nanopartikel.

Hasil penelitian menunjukkan sediaan film piroksikam dapat dibuat dari campuran polimer HPMC dan CMC Na dengan karakteristik fisik yang baik, dibuktikan dari ketahanan lipat yang tinggi, mudah dikelupas, keseragaman bobot yang baik, serta penampilan fisik yang halus dan homogen. Hasil uji disintegrasi dan pelepasan menunjukkan pelepasan yang lambat sehingga lebih cocok untuk pelepasan diperlama.

Kata Kunci: sediaan film, piroksikam, pemberian oral, HPMC, CMC Na

PENDAHULUAN

Rute pemberian oral merupakan rute yang paling digemari untuk berbagai macam obat karena pemberiannya mudah sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien serta merupakan terapi dengan biaya yang relatif murah (Bandari, *et.al.*, 2008). Namun pasien tertentu, terutama pediatri dan geriatri, seringkali mengalami kesulitan menelan tablet konvensional secara utuh walaupun telah minum air (Koseki, *et.al.*, 2009). Suatu studi mengungkapkan bahwa lebih dari 26% pasien mengalami kesulitan menelan tablet. Oleh karena itu, praktisi medis dan farmasi dituntut agar turut mempertimbangkan masalah ini dalam mengembangkan formulasi obat yang tepat bagi pasien.

Reumatoid arthritis adalah gangguan autoimun kronik yang menyebabkan proses inflamasi pada sendi (Lemone & Burke, 2001). Reumatik dapat terjadi pada semua jenjang umur dari kanak-kanak sampai usia lanjut. Namun resiko akan meningkat dengan meningkatnya umur. Osteoarthritis atau rematik adalah penyakit sendi degeneratif dimana terjadi kerusakan tulang rawan sendi yang berkembang lambat dan berhubungan dengan usia lanjut, terutama pada sendi-sendi tangan dan sendi besar yang menanggung beban. Secara klinis osteoarthritis ditandai dengan nyeri, deformitas, pembesaran sendi dan hambatan gerak pada sendi-sendi tangan dan sendi besar.

Penatalaksanaan/perawatan Osteoarthritis, antara lain menggunakan obat-obat yang bersifat simptomatik seperti antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang bekerja sebagai analgesik dan mengurangi peradangan. Salah satu obat golongan OAINS yang digunakan dalam penatalaksanaan osteoarthritis adalah piroksikam. Piroksikam adalah OAINS dengan struktur baru yaitu oksikam, derivat asam enolat. Waktu paruh dalam plasma 45 jam sehingga diberikan sekali sehari. Absorpsi berlangsung cepat di lambung, terikat 99% pada protein plasma dan dosis yang digunakan adalah 10-20 mg sehari (Anonim, 2009).

Sediaan Piroksikam tersedia dalam bentuk sediaan gel topikal, tablet oral dan kapsul. Banyak pasien orang tua tidak bersedia mengonsumsi sediaan solid karena takut tersedak, sehingga sediaan oral berupa tablet yang mudah larut banyak diteliti karena larut/hancur di mulut pasien tanpa perlu minum banyak air atau mengunyah. Namun demikian, takut mengonsumsi tablet dan risiko tersedak untuk populasi pasien

tertentu masih ada meskipun disintegrasi atau pelarutan obat cepat di dalam mulut. Oleh karena itu pemberian obat melalui oral film adalah alternatif yang lebih baik dalam kasus tersebut.

Oral film merupakan sediaan yang menggunakan polimer larut air (umumnya hidrokoloid yang dapat berupa polimer bioadesif) yang memungkinkan sediaan untuk cepat terhidrasi, melekat, atau larut ketika ditempatkan di atas lidah atau rongga mulut (*buccal, palatal, gingival, lingual, atau sublingual*) untuk menyediakan efek lokal atau sistemik yang cepat (Jyoti *et al.*, 2011). Dalam penelitian ini untuk meningkatkan kepatuhan pasien geriatri piroksikam diformulasi menjadi nanopartikel kemudian dihantarkan melalui pembawa oral film/strip sehingga mudah dipakai oleh pasien geriatri karena kenyamanan dalam pemakaian, meningkatkan bioavailabilitas, mengurangi *first pass metabolism*, stabil serta rasanya yang enak (Zhang *et al.*, 2002).

Piroksikam digunakan dalam penelitian ini karena telah banyak diketahui sebagai antiinflamasi nonsteroid dari kelompok senyawa turunan oksikam. Keterbatasan dari piroksikam adalah kelarutan yang buruk yang dapat disertai dengan tertundanya onset kerja obat. Nanonisasi dapat mengatasi masalah ini dengan cara meningkatkan kinetik kelarutan dan meningkatkan kecepatan pelarutannya.

Nanopartikel dapat diperoleh dengan berbagai metode dan yang paling umum digunakan adalah *media mill* (Möschwitzher dan Müller, 2007). Metode ini merupakan suatu teknologi pengurangan ukuran partikel yang terpenting dan telah dibuktikan kehandalannya lewat persetujuan registrasi 4 jenis produk obat yang menggunakan metode ini oleh FDA (Junghanns dan Müller, 2008). Oleh karena itu, metode yang sama juga akan digunakan pada penelitian ini untuk menghasilkan nanopartikel piroksikam.

Tahap penelitian yang akan dilakukan meliputi optimasi komposisi HPMC dan Na CMC sebagai film forming dengan metode *simplex lattice design*. Film yang dilakukan evaluasi yang meliputi bobot jenis, pH, viskositas, dan karakteristik fisik film (organoleptik, keseragaman bobot, ketebalan, waktu hancur, dan kadar air). Formula terbaik dipilih dan dilakukan evaluasi terhadap kandungan obat, uji disolusi, dan uji sensorium (rasa). Hasil formulasi formula film terbaik dibandingkan karakteristiknya antara yang menggunakan piroksikam nanopartikel dan piroksikam yang tidak dibuat nanopartikel.

Hasil penelitian ini nantinya diharapkan dapat menghasilkan sediaan film oral piroksikam yang memenuhi syarat dan karakteristiknya baik, mengingat piroksikam sifatnya kurang larut sehingga menjadi kendala untuk diformulasi menjadi sediaan-sediaan cepat larut seperti oral film. Pembentukan piroksikam menjadi nanopartikel proses kelarutannya bisa dipercepat sehingga cocok untuk kandidat bahan aktif yang diformulasi menjadi oral film. Selain itu sediaan oral film memberikan keuntungan bagi pasien-pasien yang sulit menelan sediaan tablet seperti lansia.

METODE PENELITIAN

Metodologi yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian eksperimental (*experimental research*). Penelitian dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh atau hubungan variabel bebas dengan variabel terikat. Dalam penelitian ini yang menjadi variabel bebas adalah jumlah HPMC dan CMC Na sedangkan variabel terikat adalah karakteristik larutan Film dan karakteristik Film yang dihasilkan. Komposisi formula sediaan film piroksikam yang akan dipreparasi dapat dilihat dalam tabel 1 berikut:

Tabel 1. Komposisi Formula Sediaan Film Oral

Bahan	Fungsi	F1	F2	F3
Piroksikam (mg)	Bahan Aktif	180	180	180
HPMC K4 (mg)	<i>Film Forming</i>	900	900	900
CMC Na (mg)	<i>Film Forming</i>	75	100	150
Propilen glikol (ml)	<i>Plasticizer</i>	0.75	0.75	0.75
Gliserin (ml)	<i>Humektan</i>	1.5	1.5	1.5
Aspartame (mg)	Pemanis	30	30	30
Mannitol (mg)	<i>Filler</i>	300	300	300
Asam sitrat (mg)	<i>Saliva stimulating agent</i>	30	30	30
Etanol (ml)	Pelarut	60	60	60
Aquades (ml)	Pembawa	15	15	15

Sediaan film piroksikam yang dihasilkan dievaluasi keseragaman bobot dan ketebalan film, waktu hancur, kadar air, ketahanan lipat, kandungan obat dan keseragaman kandungan obat, serta pelepasan piroksikam dari sediaan film.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sediaan cepat larut telah memperoleh perhatian penting dalam industri farmasi karena sifat dan keuntungan yang unik. Sediaan ini mengalami disintegrasi dalam cairan saliva rongga mulut dalam waktu kurang lebih satu menit yang diikuti pelepasan bahan aktif. Sediaan film cepat larut berguna pada pasien anak, geriatri, pasien terbaring di tempat tidur, atau pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan tablet konvensional. Pasien akan menerima banyak manfaat dari pengobatan akut menggunakan sistem penghantaran obat ini. Dengan demikian, film cepat larut adalah bentuk sediaan oral padat yang unik dan memiliki banyak kelebihan.

Percobaan difokuskan pada pengembangan sediaan film cepat larut dengan *peelability* baik, penampilan dan waktu hancur cepat. Setelah memilih komponen untuk film dilanjutkan dengan formulasi film oral yang mengandung piroksikam. Meskipun sediaan film oral adalah bentuk sediaan yang menarik untuk penghantaran piroksikam, namun kelarutan piroksikam yang rendah merupakan tantangan nyata dalam pengembangan film cepat larut.

Skrining komponen untuk formulasi film cepat larut:

HPMC dikenal memiliki sifat pembentukan film dan *acceptability* yang sangat baik. Oleh karena itu dalam penelitian ini HPMC K4 dievaluasi sebagai pembentuk film. Untuk pembuatan film, gliserin digunakan sebagai humektan dan propilenglikol sebagai *plasticizer*. CMC Na juga dilaporkan sebagai pembentuk film yang baik, namun penggunaannya secara tunggal menghasilkan film yang *sticky*/lengket. Oleh karena itu CMC Na digunakan sebagai *film forming* bersama HPMC untuk mengurangi sifat film HPMC yang sedikit rapuh/*brittle*.

Komposisi film diberikan dalam [Tabel 1]. Film dibuat dengan metode *solvent-casting*. Polimer HPMC K4 dibasahi dengan propilenglikol kemudian ditambah aquades kemudian diaduk hingga terbentuk larutan jernih, sedangkan CMC Na ditabur diatas air panas selama 15 menit dan diaduk untuk menghasilkan larutan jernih. Kedua larutan dicampur dan ditambahkan gliserin dan manitol serta aspartam yang telah dilarutkan dalam air, kemudian diaduk hingga homogen. Larutan ini kemudian dituang ke sebuah *petridish* kaca (7 mm) dan dikeringkan dalam oven pada suhu 70⁰ C selama 30 menit dilanjutkan 45°C hingga 24 jam. Selanjutnya film yang terbentuk dikelupas dan

dievaluasi penampilan dan kapasitas pembentukan filmnya. Untuk evaluasi waktu disintegrasi dilakukan dengan memotong film dengan ukuran 2x2 cm kemudian diletakkan diatas petri dish yang ditetesi air 2ml dan diamati waktu hingga film sobek, berlubang atau hancur.

Tabel 2. Komposisi Formula Sediaan Film Oral

Bahan	Fungsi	F1	F2	F3
Piroksikam (mg)	Bahan Aktif	180	180	180
HPMC K4 (mg)	<i>Film Forming</i>	900	900	900
CMC Na (mg)	<i>Film Forming</i>	75	100	150
Propilen glikol (ml)	<i>Plasticizer</i>	0.75	0.75	0.75
Gliserin (ml)	<i>Humektan</i>	1.5	1.5	1.5
Aspartame (mg)	Pemanis	30	30	30
Mannitol (mg)	<i>Filler</i>	300	300	300
Asam sitrat (mg)	<i>Saliva stimulating agent</i>	30	30	30
Etanol (ml)	Pelarut	60	60	60
Aquades (ml)	Pembawa	15	15	15

Film dievaluasi untuk melihat ketidaksempurnaan, *peelability* tanpa pecah, kekasaran permukaan, penampilan dan waktu hancur invitro seperti yang ditunjukkan pada [Tabel 2].

Tabel 3. Evaluasi Sediaan Film

Formula	Kapasitas Pembentukan Film	Penampilan	Waktu Disintegrasi	Ketahanan Lipat/ <i>Folding Endurance</i>	Ketebalan (mm)
1	Baik	Putih kekuningan	>1'30"	169.667±3.444	0.035±0.000
2	Baik	Putih kekuningan	>1'30"	204.000±4.604	0.040±0.0001
3	Baik	Putih kekuningan	>1'30"	262.000±1.897	0.030±0.0001

Hasil evaluasi di atas menunjukkan bahwa komposisi formula yang dibuat dapat membentuk film dan dapat dilepas dengan mudah. Warna film yang dihasilkan meskipun tidak transparan, namun warna cukup merata dengan permukaan yang halus.



Gambar 3. Penampilan Fisik Sediaan Film Piroksikam

Hasil uji waktu hancur menunjukkan waktu yang dibutuhkan sediaan film piroksikam untuk larut dalam mulut melebihi waktu yang dibutuhkan oleh sediaan film dari berbagai sumber pustaka yang ada, yaitu tidak lebih dari 1 menit. Namun demikian sediaan film akhirnya akan larut dalam waktu sekitar 2 menit. Hasil uji ketahanan lipat cukup baik ditunjukkan nilai ketahanan lipat pada formula 1, 2, dan 3 yang lebih dari 100 lipatan. Ketebalan film cukup tipis, dengan rata-rata kurang dari 1 mm sehingga mudah dikonsumsi dan *acceptable* untuk pasien. Data keseragaman bobot sediaan film piroksikam dapat dilihat dalam tabel 3 berikut ini:

Tabel 4. Keseragaman Bobot Sediaan Film Piroksikam

Formula	Keseragaman Bobot (mg)	CV (%)
1	74.51±3.59	4.8
2	79.18±4.61	5.8
3	49.70±2.59	5.2

Hasil pengujian keseragaman bobot diperoleh rata-rata berat sediaan film adalah 49.7-79.18, dengan nilai CV > 1%. Nilai CV yang besar menunjukkan variasi bobot sediaan film yang besar. Hal ini disebabkan karena viskositas larutan bahan sediaan film yang terlalu tinggi sehingga tidak bisa tertuang secara rata. Penempatan cetakan pada posisi yang tidak rata dalam oven juga menyebabkan ketebalan dan bobotnya bervariasi. Kadar air dievaluasi untuk menentukan kandungan air sediaan. Kadar air perlu dikontrol agar stabilitas sediaan baik, karena kadar air yang tinggi menyebabkan mudah

ditumbuhi jamur dan dapat menyebabkan peruraian obat. Data pengukuran kadar air tersaji pada tabel berikut:

Tabel 5. Kadar Air Sediaan Film Piroksikam

Formula	Kadar Air (%)	CV (%)
1	0.020±0.000000	0.000
2	0.025±0.002121	8.484
3	0.0105±0.000707	6.733

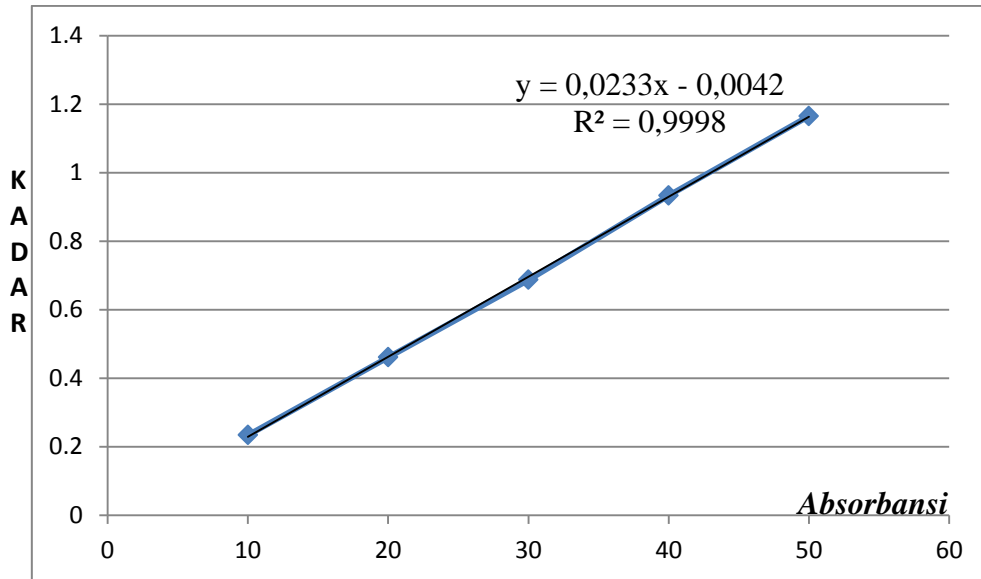
Hasil pengukuran kadar air sediaan film menunjukkan kadar air berkisar 0.0105-0.02 % dengan CV < 10%. Hal ini menunjukkan bahwa kadar air sediaan cukup kecil sehingga dalam penyimpanan kemungkinan berjamur, tercemar bakteri, atau terurai atau melunak lebih kecil.

Penentuan kadar sediaan film piroksikam dilakukan dengan metode spektroskopi dengan panjang gelombang 332 nm. Kurva baku piroksikam ditentukan dengan mengukur 5 seri kadar piroksikam untuk mengetahui absorbansinya. Data pengukuran serapan 5 seri kadar yang dibuat adalah sebagai berikut:

Tabel 6. Absorbansi Seri Kadar Piroksikam

No.	Kadar (ppm)	Absorbansi
1	10	0.234
2	20	0.461
3	30	0.687
4	40	0.933
5	50	1.165

Hasil pengukuran seri kadar di atas digunakan untuk membentuk persamaan kurva baku yang nantinya digunakan untuk menghitung kadar piroksikam dalam sediaan film. Kurva baku piroksikam adalah sebagai berikut:



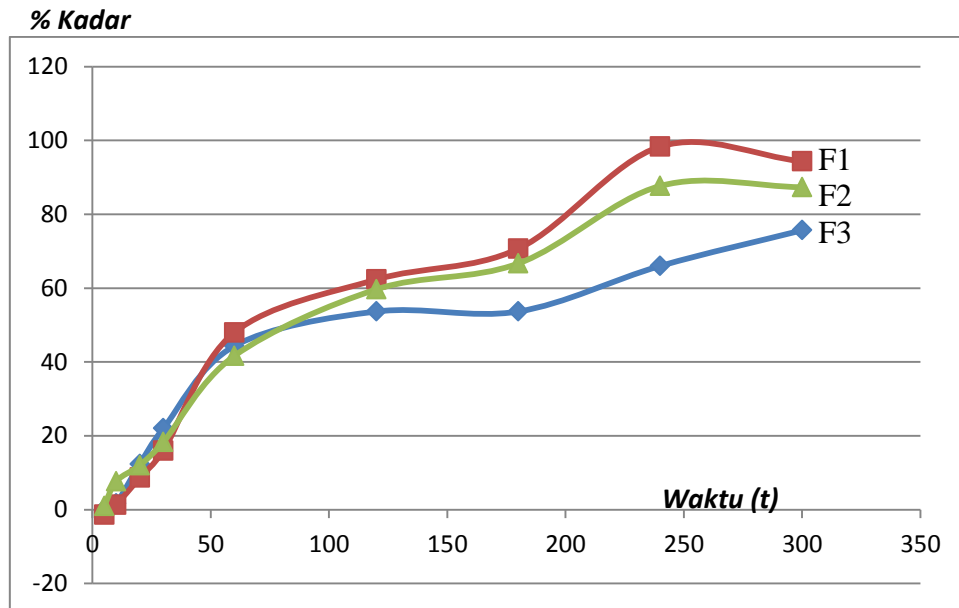
Gambar 4. Kurva Baku Piroksikam

Persamaan kurva baku di atas digunakan untuk menghitung kadar piroksikam dalam sediaan film piroksikam. Hasil pengukuran kadar piroksikam dalam sediaan film adalah sebagai berikut:

Tabel 7. Kadar Piroksikam Dalam Sediaan Film

Formula	Kadar Piroksikam (ppm)	Kadar (mg)	CV (%)
1	0.01593±0.00079	1.1366±0.06743	4.959
2	0.01117±0.00117	0.9181±0.10781	10.474
3	0.01482±0.00132	0.7368±0.11294	8.907

Hasil pengukuran kadar menunjukkan setiap film piroksikam mengandung 0.7 – 1.1 mg. Formula satu menunjukkan kadar yang paling tinggi, sedangkan formula 3 memiliki kadar terendah. Hal ini bisa dipengaruhi pada saat preparasi dan proses pelarutan piroksikam serta ketebalan dan ukuran film yang digunakan. % CV terendah pada formula 1 yang menunjukkan variasi kadar antar sediaan yang cukup kecil. Pelepasan piroksikam dari sediaan film dilakukan dengan alat disolusi tester tipe 2. Uji pelepasan untuk melihat jumlah proksikam yang dilepaskan setiap waktu dalam media yang menyerupai cairan gastrointestinal. Pelepasan piroksikam setiap waktu dapat dilihat pada grafik berikut:



Gambar 5. Profil Pelepasan Piroksikam Dari Sediaan Film

Profil pelepasan piroksikam dari sediaan film seperti yang terlihat dalam grafik menunjukkan pola pelepasan yang hampir sama pada semua formula. Hal ini menunjukkan bahwa pelepasan piroksikam dari ketiga formula dengan rasio HPMC dan CMC Na yang berbeda pada formula 1, 2, dan 3 tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan pada pola pelepasan piroksikam.

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Sediaan film piroksikam dapat dibuat dari campuran polimer HPMC dan CMC Na dengan karakteristik fisik yang baik, dibuktikan dari ketahanan lipat yang tinggi, mudah dikelupas, keseragaman bobot yang baik, serta penampilan fisik yang halus dan homogen. Hasil uji disintegrasi dan pelepasan menunjukkan pelepasan yang lambat sehingga lebih cocok untuk pelepasan diperlama.

SARAN

Perlu dilakukan evaluasi polimer yang digunakan agar film yang dibuat dapat lebih cepat hancur dan lebih cepat melepaskan piroksikam.

DAFTAR PUSTAKA

- Adibkia, K., Siah, S.M.R., Nokhodchi, A., Javadzede, A., Barzegar-Jalali, M., Barar, J., Mohammadi, G., Omid, Y., (2007), Piroxicam nanoparticles for ocular delivery: physicochemical characterization and implementation in endotoxin-induced uveitis. *J Drug Target*.15(6):407-16.
- Alagusundaram, M., Chengaiah, B., Ramkanth, S., Parameswari, S. A., Chetty, C.M.S., & Dhachinamoorthi, D. (2009). Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of ranitidine. *International Journal of PharmTech Research*, 1(3), 557-563.
- Anand, V., Kataria, M., Kukkar, V., Sahuran, V., Choudury, P., K., 2007, The Latest Trends in The Taste Assessment of Pharmaceuticals, *Drug.Dis.Today*, 257-265
- Anonim, (2009), Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Arifin, M., F., Nurhidayati, L., Syarmalina, Rensy, 2009, Formulasi Edible Film Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle*.L.) Sebagai Antihalitosis, Kongres Ilmiah ISFI XVII, Jakarta
- Arya, A., Chandra, A., Sharma, V., Pathak, K., 2010, Fast Dissolving Films: An Innovative Drug Delivery System and Dosage Form, *Int.J.Chem.Tech.*, 576-583
- ASHP. (2002). AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Pages 2019-2020.
- Auda, S.H., Ahmed, M.M., El-Rasoul, S.A., Saleh, K.I., (2010). Formulation and Physicochemical characterization of piroxicam containing polymer films. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences (Assiut University)*. 33(1)33-42
- Bandari, S., Mittapalli, R.K., Gannu, R. dan Y.M. Rao. (2008). Orodispersible Tablets: An Overview. *Asian J. Pharm.* 2(1) : 2-11.
- Barnhart, S., D., Sloboda, M., S., 2007, The Future of Dissolvable Films, *Drug.Del.Technol.*, 7(8):34-37
- Bolton, S., 1997, *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications*, 3rd Ed, Marcel Dekker Inc, New York, 610-619
- British Pharmacopoeia. (2009). *British Pharmacopoeia*, Volume I & II. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Page 4788.
- Brown, D., 2003, Orally Disintegrating Tablets-taste over speed, *Drug.Del.Technol*, 3(6)
- Burcham, C.L., Collins, P.C., Jarmer, D.J. dan K.D. Seibert. (2009). Reduction of Particle Size of Drug Substance for Low-Dose Drug Products. In: J. Zheng (eds). *Formulation and Analytical Development for Low-Dose Oral Drug Products*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. Pages 207, 209-216.

- Choudhury, A., Das, S., Dhangar, S., Kapsiya, S., Kanango, A., (2010). Development and Characterization Buccoadhesive Film of Ciprofloxacin Hydrochloride. *International Journal of PharmTech Research*. 2(2), 1050-1057
- Deshmane, S., V., Joshi, M., M., Channawar, M., A., 2010, Design and Characterization of Carbopol-HPMC Based Buccal Compact Containing Propanolol hydrochloride, *Ind.J.Pharm.Edu & Res*, 44(3):67-78
- Farmakope Indonesia. (1995). Farmakope Indonesia, Edisi Keempat. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 683.
- Frey, P., 2006, Film Strips and Pharmaceuticals, *Pharma.mfg.and package.sourcer*, winter, p:92-93
- Garima, B., Vipin, G., Siddiqui, 2013, Investigation of Polymers Alone and In Combination for The Development of Oral Thin Film, *Int.J.Inv.Pharm.Sci.*, 1(3);231-235
- Gour, S. (2010). *Manufacturing Nano-Sized Powders Using Salt- and Sugar-Assisted Milling*. Tesis, Master of Science in Biomedical Engineering. Philadelphia: Drexel University. Pages 4-5.
- Hariharan, M., Bogue, A., 2009, Orally Dissolving Film Strips (ODFS): The Final Evolution of Orally Dissolving Dosage Forms, *Drug.Del.Technol.*, 9(2):24-29
- Hirani, J.J., Rathod, D.A. dan K.R. Vadalia. (2009). Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Trop. J. Pharm. Res*. 8(2): 161-172.
- IONI. (2008). Informatorium Obat Nasional Indonesia, Cetakan Pertama. Jakarta: BPOM RI, KOPERPOM dan CV Sagung Seto. Halaman 707-708.
- Jin, Y.G. (2008). Nanotechnology in Pharmaceutical Manufacturing. In: S.C. Gad (eds). *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. Page 1249.
- Junghanns, J.U.A.H. dan R.H. Müller. (2008). Nanocrystal Technology, Drug Delivery and Clinical Applications. *Int. J. Nanomedicine* 3(3): 295-309.
- Koseki, T., Onishi, H., Takahashi, Y., Uchida, M. dan Y. Machida. (2008). Development of Novel Fast-Disintegrating Tablets by Direct Compression Using Sucrose Stearic Acid Esters as A Disintegration-Accelerating Agent. *Chem. Pharm. Bull.* 56(10): 1384-1388.
- Lee, R.W., McShane, J., Shaw, J.M., Wood, R.W. dan D.B. Shenoy. (2008). Particle Size Reduction. In: R. Liu (eds). *Water-Insoluble Drug Formulation*, 2nd Edition. Boca Raton: Taylor & Francis Group. Pages 468, 483-484.
- Meathrel, B., Moritz, C., 2007, Dissolvable Films and Their Potential in IVDs, *IVD Technol*, 13(9):53-58
- Moffat, A.C., Osselton, M.D. dan B.Widdop. (2004). Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 3rd Edition. London: Pharmaceutical Press. Page 911.
- Mohamed, M.I., Haider, M., Ali, M.A.M. (2011). Buccal mucoadhesive films containing antihypertensive drug: in vitro/in vivo evaluation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(6), 665-686.

- Möschwitzer, J. dan R.H. Müller. (2007). Drug Nanocrystals-The Universal Formulation Approach for Poorly Soluble Drugs. In: D. Thassu, M. Deleers dan Y. Pathak (eds). *Nanoparticulate Drug Delivery Systems*. New York: Informa Healthcare USA, Inc. Pages 72-73, 77-78.
- Muller, M., W., Muller, R., H., 1984, Particle size analysis of latex suspensions and microemulsions by Photon Correlation Spectroscopy, *J.Pharm.Sci.*, 73: 915-918.
- Rowe, R., C., Forse, S., F., 1981, The Effect of Plasticizer Type and Concentration on The Incidence of Bridging of Intagliations on Film Coated Tablets, *J.Pharm.Pharmacol.*, 33(3):174-175
- Rowe, R., C., Sheskey, P., J., Owen, S., C., 2006, Chitosan, *HandBook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association
- Sau-Hung, S., Robert, S., Lori, D., 2003, Fast Dissolving Orally Consumable Films, U.S Patent, 6:298,596
- Staniforth, J. (2002). Particle-Size Reduction. In: M.E. Aulton (eds). *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, 2nd Edition. Leicester: Churchill Livingstone. Pages 169-172.
- Vondrak, B., Branhart, Scott, 2008, Dissolvable films:Dissolvable Films For Flex Product Format in Drug Delivery, *Pharm.Technol.*, p:1-5
- Zhang, H., Zhang, J., Streisand, J., B., 2002, Oral Mucosal Drug Delivery:Clinical Pharmacokinetics and Therapeutic Applications, *ClinPharmacokinet.*, 41(9):661-680