

Pengaruh penambahan tween 80 dan polietilen glikol 400 terhadap absorpsi piroksikam melalui lumen usus *in situ*

The influence of tween 80 and polyethylen glycol 400 on piroxicam absorption from rat intestinal lumen *in situ*

Abdul Karim Zulkarnain ^{*}), Arundita Kusumawida dan Triani Kurniawati

Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Abstrak

Absorpsi obat sukar larut atau praktis tidak larut dalam air yang digunakan per oral sangat dipengaruhi oleh laju pelarutan. Tween 80 dan Polietilen glikol 400 (PEG 400) sebagai surfaktan dapat menaikkan kelarutan obat dengan mekanisme antara lain pembentukan misel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi penambahan Tween 80 serta PEG 400 terhadap absorpsi piroksikam secara *in situ*.

Piroksikam dalam dapar fosfat pH 7,5 dibuat tiga variasi penambahan surfaktan Tween 80 serta PEG 400 pada konsentrasi 1,0, 1,5 dan 2,0%. Larutan obat dialirkan ke dalam lumen usus halus tikus jantan dengan berat badan 130-180 gram, yang telah dipuasakan selama 24 jam dan dianestesi dengan uretan 40% b/v sebanyak $5 \cdot 10^{-3}$ mL/g berat badan tikus secara subkutan. Larutan yang telah melewati usus halus sebagai larutan yang tidak diabsorpsi, ditampung sebanyak volume dan interval waktu tertentu, ditentukan kadarnya secara spektrofotometri dengan panjang gelombang maksimal 353 nm kemudian dihitung P_{app} (tetapan permeabilitas semu). Data yang didapat diuji dengan Kolmogorov – Smirnov, dilanjutkan dengan ANAVA satu jalan dan diteruskan dengan uji t (taraf kepercayaan 95%).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa absorpsi piroksikam dalam dapar fosfat pH 7,5 secara *in situ* pada usus tikus dengan penambahan Tween 80 1,0% dan 1,5% menaikkan absorpsi piroksikam secara signifikan tetapi menurun pada penambahan Tween 80 2,0%. P_{app} -nya berturut-turut 0,3929; 0,3507; dan 0,2593 cm/menit. Sedangkan adanya PEG 400 1,5 % akan menurunkan absorpsi piroksikam namun hasil ANAVA satu jalan penurunannya tidak bermakna.

Kata kunci : Tween 80, Polietilen glikol 400, piroksikam, absorpsi *in situ*

Abstract

Oral drug absorption administered is highly influenced by dissolution rate, especially for poorly and insoluble drugs. Tween 80 and polyethylene glycol 400 (PEG 400) as surfactant can increase drug solubility by means of a micelle forming mechanism. The aim of the study was to know the influence of addition and variation of Tween 80 and PEG 400 on the absorption of piroxicam from rat intestinal lumen *in situ*. Piroxicam solution in pH 7.5 phosphate buffer was prepared with the same concentration in three kinds based on the addition concentration of Tween 80 and PEG 400, they were 1.0, 1.5 and 2.0 % respectively.

The male rats of 130-180 grams body weight fasted were for 24 hours before treatment. The rats were anaesthetized with 5×10^{-3} mL/g BW 40% urethan subcutaneously. Piroxicam unabsorbed fraction was measured in a spectrophotometer at 353 nm, and then calculate P_{app} (Appear Permeability).

The data obtained were calculated according to Kolmogorov-Smirnov and one-way ANOVA then continued by a t-test (95% confidence level).

Tween 80 at 10% and 1.5% increased piroxicam absorption from the phosphate buffer pH 7.5 but decreased with Tween 80 2.0%. According to P_{app} , the values were 0.3929 cm/minute (1.5% Tween 80), 0.3507 cm/minute (1.0% Tween 80) and 0.2593 cm/minute (2.0% Tween 80) respectively. PEG 400 at 2.0 % rised piroxicam absorption from the phosphate buffer pH 7.5 but no with influence PEG 400 1.5 % concentration one way ANOVA.

Key words : Tween 80, Polyethylen glycol 400, piroxicam, in situ absorption

Pendahuluan

Ada beberapa faktor yang dapat berpengaruh terhadap proses absorpsi, antara lain kelarutan obat. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, laju pelarutan sering kali merupakan tahap yang paling lambat, oleh karena itu mengakibatkan terjadinya efek penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas obat. Tahap yang paling lambat didalam suatu rangkaian proses kinetik disebut tahap penentu kecepatan (*rate-limiting step*) (Shargel *et al.*, 1999).

Absorpsi suatu obat dapat didefinisikan sebagai proses perpindahan obat dari tempat pemberiannya, melewati sawar biologis ke dalam aliran darah maupun ke dalam sistem limfatik. Absorpsi obat dapat terjadi dan dapat ditentukan dengan beberapa cara yaitu metode *in vitro*, metode *in situ* dan metode *in vivo*. Absorpsi *in situ* melalui usus halus didasarkan atas penentuan kecepatan hilangnya obat dari lumen usus halus. Metode ini digunakan untuk mempelajari berbagai faktor yang berpengaruh terhadap permeabilitas dinding usus. Pengembangan lebih lanjut dapat digunakan untuk merancang obat dalam upaya mengoptimalkan kecepatan absorpsinya untuk obat-obat yang sangat sulit atau praktis tidak dapat terabsorpsi (Ganiswara, 1999).

Piroksikam merupakan serbuk kristalin tidak berwarna, tidak berbau, berasa pahit, dalam bentuk monohidrat berwarna kuning. Tidak larut dalam air, dalam asam encer dan sikloheksana, sedikit larut dalam metanol, etanol, isopropanol, dalam dimetil formamid (1:10), dimetilsulfoksid (1:50), aseton (1:50), etil asetat (1:80), kloroform (1:20), dan kelarutannya dalam larutan alkali (1:100) (Florey, 1986).

Piroksikam merupakan obat anti inflamasi non-steroid (AINS) mempunyai sifat tidak larut dalam air, asam-asam encer dan sebagian besar pelarut organik, sehingga perlu

diupayakan untuk menaikkan kelarutannya dengan penambahan Tween 80 yang merupakan surfaktan nonionik (Lachman *et al.*, 1994).

Prinsip kelarutan piroksikam adalah stabilitas yang sangat baik pada pH 7,5 dengan pKa 6,3. Faktor-faktor yang mempengaruhi laju degradasi antara lain pH, dapar, suhu, media reaksi dan adanya bahan tambahan seperti surfaktan (Connors *et al.*, 1986).

Tween 80 dapat menurunkan tegangan antarmuka antara obat dan medium sekaligus membentuk misel sehingga molekul obat akan terbawa oleh misel larut ke dalam medium (Martin *et al.*, 1993).

Penggunaan surfaktan pada kadar yang lebih tinggi akan berkumpul membentuk agregat yang disebut misel. Selain itu pada pemakaiannya dengan kadar tinggi sampai *Critical Micelle Concentration* (CMC) surfaktan diasumsikan mampu berinteraksi kompleks dengan obat tertentu selanjutnya dapat pula mempengaruhi permeabilitas membran tempat absorpsi obat karena surfaktan dan membran mengandung komponen penyusun yang sama (Attwood & Florence, 1985; Sudjaswadi, 1991).

Polietilen glikol (PEG) 400 adalah termasuk surfaktan non ionik yang banyak digunakan dalam formulasi sediaan obat karena sifatnya yang stabil, mudah campur dengan komponen-komponen lain, tidak beracun, tidak iritatif, dan efektif dalam rentang pH yang lebar (Rosen, 1978).

Salah satu sifat penting dari surfaktan adalah kemampuan untuk meningkatkan kelarutan bahan yang tidak larut atau sedikit larut dalam medium dispersi. Surfaktan pada konsentrasi rendah, menurunkan tegangan permukaan dan menaikkan laju kelarutan obat (Martin *et al.*, 1993). Sedangkan pada kadar yang lebih tinggi surfaktan akan berkumpul

membentuk agregat yang disebut misel (Shargel *et al.*, 1999).

Penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui pengaruh penambahan berbagai konsentrasi Tween 80 dan PEG 400 sebagai surfaktan untuk menambah kelarutan piroksikam terhadap absorpsinya secara *in situ*.

Metodologi

Bahan

Bahan yang diperlukan dalam penelitian ini adalah Piroksikam (kualitas farmasi), Tween 80 dan PEG 400 (kualitas farmasi), uretan (kualitas farmasi), NaH_2PO_4 (derajat analisis), Na_2HPO_4 (derajat analisis), NaOH (derajat analisis), $\text{Ba}(\text{OH})_2$ dan ZnSO_4 (derajat analisis), dan Natrium klorida (derajat analisis), tikus putih jantan galur *Sprague – Dawley* (SD) berat 130-180 gram.

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan hewan percobaan, timbangan analitik digital Sartorius BP 310 P, pengaduk magnet Thermolyne Nouval 1, pH meter HI 8314 merk Hanna Instrument, dan spektrofotometer UV-Vis Genesis 10 merk Milton Roy. Selain itu digunakan juga alat bedah, meja bedah, spuit injeksi, *infusion set*, *timer* (jam), benang, penggaris dan kassa steril.

Jalan Penelitian

Pembuatan Tween 80 serta Polietilen glikol 400 1%, 1,5%, 2%

Tween 80 dan atau polietilen glikol 400 berturut-turut sebanyak 1 mL, 1,5 mL dan 2 mL dimasukkan dalam labu takar 100,0 mL kemudian ditambah larutan dapar fosfat pH 7,5 sampai tanda. Untuk pembuatan Tween atau PEG 400 1%, 1,5 % dan 2 %.

Pengujian absorpsi piroksikam secara *in situ*

Setelah dipuasakan selama 24 jam, tikus lalu dianestesi dengan uretan 40% b/v secara injeksi subkutan dengan takaran 1 mL/200g berat badan tikus. Setelah teranestesi, tikus tersebut dibuka rongga perutnya menurut arah *linea mediana* dengan alat bedah. Setelah dibuka, pengukuran usus dilakukan dari lambung ke arah anal kira-kira 15 cm dari lambung dengan pertolongan benang; dengan hati-hati dibuat lubang lalu kanul dimasukkan dan ditali dengan benang. Pemasangan kanul sedemikian rupa sehingga ujungnya mengarah ke bagian anal. Dari ujung kanul ini, usus diukur lagi dengan pertolongan benang sepanjang 20 cm, dan dibuat lubang kedua, selanjutnya dipasang juga kanul kedua dengan ujung kanul mengarah ke bagian oral dari tikus dengan benang. Kanul pertama dihubungkan

dengan *reservoir* campuran larutan dapar fosfat pH 7,5 dan Tween 80 atau PEG 400 melalui slang dan kanul kedua dihubungkan dengan penampung melalui slang juga. Larutan dialirkan sedemikian rupa hingga kotoran yang terdapat dalam usus bersih dengan cara menampung campuran larutan dapar dan Tween 80 serta PEG 400 yang keluar dari kanul kedua selama 1 menit. Pengaturan kecepatan dilakukan sampai didapatkan kecepatan alirnya 5 mL/menit. Selanjutnya larutan dapar diganti dengan larutan obat yaitu larutan piroksikam dengan berbagai variasi konsentrasi Tween 80 dan aliran diteruskan. Lama pengaliran larutan bahan obat ini 90 menit, sampel diambil pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, dan 90 menit. Masing-masing sampel dan blanko dipipet 1,0 mL dimasukkan ke dalam tabung *sentrifuge*, lalu ditambah 2,0 mL ZnSO_4 dan 2,0 mL $\text{Ba}(\text{OH})_2$. Sentrifugasi dilakukan selama 15 menit dan ditetapkan kadarnya secara spektrofotometri.

Panjang usus dan diameter usus dicatat dengan cara memotong usus antara kedua ujung kanul, satu sisi usus ujungnya ditali dengan benang, setelah diisi cairan baru kemudian panjang dan diameter usus diukur.

Kadar piroksikam yang tidak terabsorpsi oleh usus diketahui dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 353 nm. Alasan dilakukan pengukuran serapan pada panjang gelombang maksimum karena pada panjang gelombang tersebut absorpsi paling tinggi sehingga kadar obat yang teramati paling besar sehingga akan diperoleh kepekaan analisis yang maksimum pula (Mulja dan Suharman, 1995).

Cara analisis

Data yang diperoleh berupa kadar obat dalam larutan dengan penambahan berbagai konsentrasi surfaktan Tween 80 sesudah dialirkan dihitung P_{app} (tetapan permeabilitas semu) dengan rumus :

$$P_{app} = - \frac{Q}{2\pi r \cdot l} \ln \frac{C_t}{C_o} \quad \dots\dots(1)$$

Keterangan :

- P_{app} = tetapan permeabilitas semu,
- Q = kecepatan alir larutan obat dalam mL menit⁻¹
- r = jari-jari penampang lintang usus halus,
- l = panjang usus dalam cm,
- C_o = kadar larutan obat mula-mula,
- C_t = kadar larutan obat setelah dialirkan melalui lumen usus sepanjang l cm

Data dianalisis dengan uji statistik Kolmogorov – Smirnov kemudian dilanjutkan dengan Analisa Variansi Satu Jalan (*one way ANOVA*) dan diteruskan dengan uji t (taraf kepercayaan 95%).

Hasil Dan Pembahasan

Kurva baku yang digunakan untuk penentuan kadar piroksikam adalah $y = 44,3929x + 0,0778$.

Tabel I terlihat bahwa kadar piroksikam dalam larutan dapar fosfat pH 7,5 yang tidak diabsorpsi mengalami *steady state* pada waktu yang tidak sama antara tikus satu dengan yang lain pada penambahan Tween 80 yang sama. Penyebab perbedaan tersebut antarlain faktor biologis tikus (Mutschler, 1991; Shargel *et al.*, 1999).

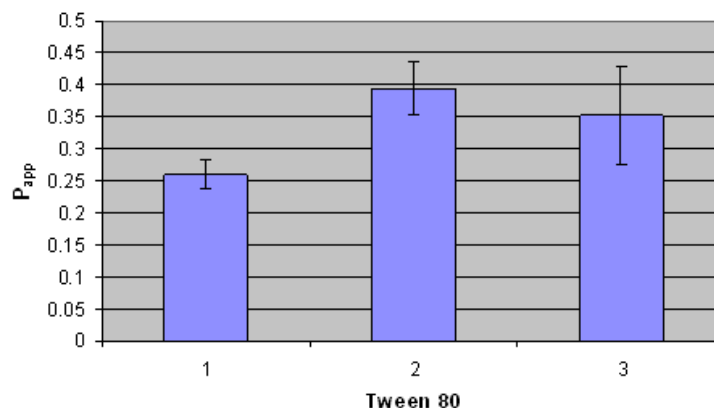
Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan absorpsi piroksikam dengan penambahan Tween 80 secara *in situ* maksimal pada penambahan Tween 80 1,5 % sedangkan pada penambahan Tween 80 2,0 % terjadi penurunan. Penelitian yang dilakukan oleh Sari (2006) menyebutkan bahwa Tween 80 2,0 %

paling efektif menambah kelarutan dengan cara menurunkan laju hidrolisis piroksikam secara *in vitro*. Penelitian lain yang dilakukan oleh Romilda (2006) menyatakan bahwa penambahan Tween 80 0,5% menaikkan laju disolusi yang optimal pada tablet asam mefenamat. Oleh karena itu, faktor yang sangat berpengaruh pada penelitian ini adalah faktor biologis tikus karena penelitian dilakukan secara *in situ*.

Kadar piroksikam dalam dapar fosfat pH 7,5 yang tidak terabsorpsi pada *steady state* dihitung P_{app} -nya yaitu tetapan permeabilitas semu sebagai parameter absorpsi obat secara *in situ*. Hasil P_{app} rata ratanya adalah . Tween 80 1,0 %=0,2591(0,0221), Tween 80 1,5 %= 0,3939 (0,0418) dan Tween 80 2,0 %= 0,3514 (0,0761) serta harga dalam kurung merupakan simpangan bakunya.

Tabel I. Kadar piroksikam yang tidak diabsorpsi dalam dapar fosfat pH 7,5 (mg/ml) dengan penambahan berbagai konsertrasi Tween 80

Waktu (menit)	Tween 1,0% (.10 ⁻³)			Tween 1,5% (.10 ⁻³)			Tween 2,0% (.10 ⁻³)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
5	11,065	7,911	4,352	3,293	2,190	1,919	2,190	2,257	8,407
10	6,672	4,983	4,825	3,293	1,288	0,838	1,446	2,663	3,879
15	5,816	4,217	5,321	3,158	1,469	2,054	1,334	2,753	4,397
30	5,996	5,456	5,726	3,564	2,708	1,964	1,764	2,955	3,969
45	7,506	4,870	5,568	3,541	1,626	2,235	2,910	3,023	3,406
60	8,069	4,780	5,478	3,519	1,694	1,852	1,852	2,820	3,789
90	6,965	5,704	-	3,856	8,564	1,761	1,897	3,091	4,284



Gambar 1. Histogram P_{app} larutan piroksikam dalam dapar fosfat pH 7,5 dengan penambahan berbagai konsentrasi Tween 80 (%)

Tabel II. Kadar piroksikam yang tidak diabsorpsi (mg/mL) dalam larutan dengan beberapa konsentrasi PEG 400

Waktu (menit)	PEG 400 1,0% (-10 ⁻³)			PEG 400 1,5% (-10 ⁻³)			PEG 400 2,0% (-10 ⁻³)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
5	2,570	3,316	3,316	4,870	4,555	2,978	8,745	2,843	2,482
10	2,753	7,979	4,780	6,289	6,132	2,910	8,429	3,338	2,820
15	2,392	3,586	4,172	4,397	3,721	3,361	7,731	2,527	3,046
30	2,550	4,217	3,293	8,452	9,961	3,609	7,911	3,226	2,753
45	2,527	3,564	3,271	8,880	5,050	3,924	9,173	3,293	2,482
60	2,550	4,262	4,397	5,140	6,042	3,293	8,564	3,023	2,640
90	10,930	3,992	4,577	7,100	8,384	4,014	8,159	3,203	3,181

P_{app} terendah terdapat pada larutan piroksikam dengan penambahan Tween 80 sebanyak 1,0 %, sedangkan tertinggi terdapat pada penambahan Tween 80 1,5 %. Sehingga dapat dikatakan bahwa pada penelitian ini yang menggunakan Tween 80 konsentrasi 1,0 %, 1,5 %, dan 2,0 % untuk menaikkan kelarutan, yang optimum adalah pada penambahan Tween 80 1,5 %. Hal ini kemungkinan disebabkan karena mekanisme solubilisasi miselar. Kadar dibawah CMC (*Critical Micelle Concentration*) surfaktan dapat meningkatkan kelarutan obat yang mana untuk Tween 80 terjadi pada konsentrasi 1,5 % (Yalkowsky, 1981). Hal ini sesuai dengan penelitian Sayuti (1995) yang menyatakan bahwa Tween 80 dapat meningkatkan permeabilitas dinding usus tikus jantan pada absorpsi sulfamerazin.

Hasil uji dengan Kolmogorov – Smirnov. menunjukkan bahwa signifikansinya 0,991 yang artinya data terdistribusi normal sehingga dilanjutkan dengan Analisa Variansi Satu Jalan (*one way ANOVA*) dengan taraf kepercayaan 95 %. Hasilnya adalah terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai signifikansi 0,048 yang lebih kecil dari 0,05, sehingga diteruskan dengan uji t dengan taraf kepercayaan 95

Hasil uji t terlihat bahwa P_{app} dengan penambahan Tween 80 1,0 %, 1,5 %, dan 2,0 % berbeda tidak signifikan kecuali antara penambahan Tween 80 sebanyak 1,0 % dan 1,5 %. Oleh karena itu terlihat bahwa setelah penambahan Tween 80 1,5 % yaitu pada penambahan Tween 80 sebanyak 2 % terjadi penurunan P_{app} , sehingga P_{app} yang paling tinggi terdapat pada penambahan Tween 80 sebanyak 1,5 % dan terendah pada penambahan Tween

80 1,0 %. Untuk memperjelas dibuat histogram hubungan antara penambahan Tween 80 dalam persen dengan P_{app} (Gambar 1).

Histogram di atas terlihat bahwa P_{app} tertinggi terdapat pada larutan piroksikam dalam dapar fosfat pH 7,5 dengan penambahan Tween 80 sebanyak 1,5 % bukan 2,0 % walaupun jika dihitung secara statistik perbedaan tersebut tidak signifikan kecuali pada penambahan Tween 80 1,0 % dan 1,5 %. Hal ini kemungkinan disebabkan karena faktor biologis tikus misalnya luas permukaan usus tempat absorpsi, motilitas usus dan pengosongan usus (Shargel *et al.*, 1999).

Untuk sediaan piroksikam dengan bahan surfaktan PEG 400 (Tabel II)

Tabel II terlihat bahwa makin tinggi konsentrasi PEG 400 yang ditambahkan maka rata-rata konsentrasi piroksikam yang tidak terabsorpsi makin kecil. Ini berarti bahwa piroksikam yang diabsorpsi makin banyak atau semakin banyak piroksikam yang larut. Hal ini karena sifat PEG 400 yang hidrofil, yaitu mudah larut dalam air. Sehingga makin banyak PEG 400 yang ditambahkan maka akan makin banyak membawa piroksikam untuk terlarut kemudian terabsorpsi.

Hubungan antara waktu sampling *versus* konsentrasi larutan piroksikam dengan penambahan PEG 400 1,0 %, 1,5 %, dan 2,0 % di bawah ini,

Setelah itu, dihitung P_{app} yaitu tetapan permeabilitas semu sebagai parameter absorpsi obat secara *in situ*. Hasil P_{app} rata ratanya adalah PEG 400 1,0 % = 0,3866 (0,0478), PEG 400 1,5 % = 0,2280 (0,1330) dan PEG 400 2,0 % = 1,0546 (1,3465) serta harga dalam kurung merupakan simpangan bakunya.

P_{app} mengalami penurunan pada penambahan PEG 400 1,5 % kemudian naik pada penambahan PEG 400 2,0 %. Hasil uji Kolmogorov – Smirnov menunjukkan bahwa data terdistribusi normal, sehingga dilanjutkan dengan uji Analisa Variansi Satu Jalan (*one way ANOVA*) dengan taraf kepercayaan 95 % dan hasilnya adalah terdapat perbedaan yang tidak signifikan dengan nilai signifikansi 0,442 dimana ini lebih besar dari 0,05. Karena melalui Analisa Variansi Satu Jalan sudah tidak menunjukkan hasil yang signifikan, maka tidak perlu dilakukan analisa dengan uji t.

Hal ini berarti penambahan PEG 400 sebanyak 1,0 %, 1,5 % dan 2,0 % pada larutan piroksikam tidak mempengaruhi kecepatan absorpsi piroksikam secara *in situ*. Walaupun demikian terlihat terjadi penurunan setelah penambahan PEG 400 1,5 % dan kemudian meningkat pada penambahan PEG 400 2,0 %.

Kesimpulan

Absorpsi piroksikam dalam dapar fosfat pH 7,5 secara *in situ* pada usus tikus putih

jantan dengan penambahan Tween 80 1,0 % dan 1,5 % menaikkan absorpsi piroksikam secara signifikan tetapi terjadi penurunan pada penambahan Tween 80 2,0 %.

Absorpsi tertinggi terjadi pada larutan piroksikam dengan penambahan Tween 80 sebanyak 1,5 % kemudian diikuti dengan penambahan Tween 80 2,0 % dan 1,0 % dilihat dari P_{app} -nya yaitu berturut-turut 0,3929; 0,3507; dan 0,2593 cm/menit.

Penambahan PEG 400 sebanyak 1,0 %, 1,5 % dan 2,0 % pada larutan piroksikam dalam dapar fosfat pH 7,5 tidak memberikan pengaruh terhadap absorpsi piroksikam, yang dilihat dari uji statistik analisis variansi satu jalan.

Absorpsi tertinggi yaitu pada larutan piroksikam dengan penambahan PEG 400 2,0 %, kemudian diikuti dengan penambahan PEG 1,0 %, dan terendah adalah dengan penambahan 1,5 % yaitu berturut-turut adalah 1,0547; 0,3860 dan 0,2281.

Daftar Pustaka

- Attwood, D., & Florence, A.T., 1985, *Surfactan System*, 1st Ed., Chapman and Hall, London, New York.
- Connors, K.A., Amidon, G.L., & Stella, V.J., 1986, *Chemical Stability of Pharmaceutical*, 9-41, 61-75, 581, John Wiley and Sons Inc., New York.
- Florey, K., 1986, *Analytical Profiles of Drugs Substance*, volume 15, 511-530, Academic Press Inc, New York.
- Ganiswara, S.G., 1999, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi IV, 381,388, UI Press, Jakarta.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., & Kanig, J.L., 1994, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 942-952,1414-1548, Lea and Febiger, Washington, Philadelphia.
- Martin, A., Bustamante, P., & Chun, A.H.C., 1993, *Physical Pharmacy*, 4th Ed., 324-361, Lea and Febiger, Philadelphia, London.
- Mulja, M. & Suharman, 1995, *Analisis Instrumen*, Airlangga University Press, Surabaya.
- Mutschler, E., 1991, *Dinamika Obat*, diterjemahkan oleh Mathilda, B., Widiyanto, Ranti, A.S., Edisi V, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Romilda, M.J., 2006, Pengaruh Kadar Tween 80 Terhadap Mutu Fisik dan Laju Disolusi Tablet Asam Mefenamat: Metode Granulasi dengan Bahan Pengikat PVCK30, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Airlangga, Surabaya.
- Rosen, M.J., 1978, *Surfactan and Interfacial Phenomena*, 83 – 85, 100 – 119, 125 – 130, John Willey and Sons, Inc., New York.
- Sari, B.P.S., 2006, Pengaruh Penambahan Tween 80 Terhadap Stabilitas Piroksikam dalam Larutan, *Skripsi*, Fakultas Farmasi USB Surakarta.
- Sayuti, S., 1995, Pengaruh Tween 80 Terhadap Permeabilitas Dinding Usus Tikus Jantan Untuk Sulfamerazin, *Skripsi*, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta

- Shargel, L., Wu Pong, S., & Yu, A.B.C., 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th Ed., 85-86, Mc. Graw and Hill, Singapore.
- Sudjaswadi, R., 1991, Tween 80 dan Stabilitas Asetosal, *Majalah Farmasi Indonesia*, **2**, 28-34.
- Yalkowsky, S.H., 1981, *Techniques of Salubilization of Drugs*, Marcel Dekker Inc., New York and Bassel.

* Korespondensi : Drs. Abdul Karim Zulkarnain, M.Si., Apt.
Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada
Sekip Utara Yogyakarta, 55281. Telp. 0274 - 543120
E-mail: farmasi@ugm.ac.id