

Optimasi Tablet Levofloksasin *Immediate Release* Menggunakan Disintegran *Sodium Starch Glycolate* (SSG) dan Pengisi Laktosa dengan Metode *Simplex Lattice Design* (SLD)

Shesanthi Citrariana^{1*}, Akhmad Kharis Nugroho², Yahya Febrianto³, Defilia Anograh Riani⁴

^{1,3,4}Jurusan Farmasi, Universitas Palangka Raya, Provinsi Kalimantan Tengah, Indonesia

²Jurusan Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Provinsi Yogyakarta, Indonesia

*Email korespondensi : shesanthi.citrariana@mipa.upr.ac.id

ABSTRAK

Levofloksasin adalah antibiotik yang digunakan dalam terapi utama infeksi paru, juga merupakan sediaan farmasi yang memiliki penerimaan yang baik oleh pasien. Tablet *immediate release* memerlukan super disintegran yang merupakan eksipien dalam formulasi, perbedaan eksipien yang digunakan dapat memengaruhi *bioperformance* dari tablet. Optimasi formula digunakan sebagai metode untuk menentukan komposisi eksipien dalam formula. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan optimasi formula tablet levofloksasin dengan metode *simplex lattice design* menggunakan *sodium starch glycolate* sebagai superdisintegran. Pembuatan tablet dilakukan dengan proses granulasi basah dan dikempa kemudian dilakukan pengujian sifat fisik berupa kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi efisiensi pada waktu ke 60 menit. Optimasi nilai prediksi dilakukan dengan cara observasi dan dibandingkan nilai responnya menggunakan *one sample t-test*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perbedaan nilai SSG terlihat signifikan pada waktu hancur dengan nilai $p < 0,05$ (0,0056). Hasil formula optimal dengan nilai desirability 0,811 berada pada komposisi SSG sebanyak 8mg/tablet. Pengujian konfirmasi memberikan hasil bahwa antara nilai prediksi vs observasi memberikan nilai yang tidak berbeda $p > 0,05$. Dapat disimpulkan bahwa tablet levofloksasin yang diformulasikan memberikan nilai yang memenuhi kriteria baik sifat fisik dan efisiensi disolusi.

Kata kunci: optimasi; tablet; levofloksasin; *sodium starch glycolate*

ABSTRACT

Levofloxacin is an antibiotic used in the primary therapy of lung infections, tablets are a dosage form with good acceptance by patients. Immediate release tablets require a super disintegrant which is an excipient in the formulation, differences in the excipient used can affect the bioperformance of the tablet. Optimization of formula is used as a method to determine the composition of excipients in a formula. This research aims to optimize the levofloxacin tablet formula using the simplex lattice design method using sodium starch glycolate as a superdisintegrant. Tablets were made using a wet granulation and compression process, then physical properties were tested in the form of hardness, friability, disintegration time and dissolution efficiency at 60 minutes. Optimization of prediction values was carried out by observation and the response values were compared using one sample t-test. The research results show that the difference in SSG provides a significant value in disintegration time with a $p < 0.05$ (0.0056). The optimal formula results with a desirability value of 0.811 are in the SSG composition of 8mg/tablet. Confirmation testing gave results that the predicted vs. observed values gave values that did not differ at $p > 0.05$. It can be concluded that the formulated levofloxacin tablets provide values that meet the criteria for both physical properties and dissolution efficiency.

Keywords : optimization; tablet; levofloxacin; sodium starch glycolate

PENDAHULUAN

Levofloksasin merupakan antibiotik berspektrum luas dari golongan fluorokuinolon dan berperan dalam pengobatan infeksi mikroba. Telah diketahui bahwa senyawa ini lebih efektif dibandingkan generasi fluoroquinolone sebelumnya, yaitu siprofloksasin dan digunakan sebagai terapi

utama dalam penyakit yang berkaitan dengan infeksi paru di Indonesia (Nugroho et al., 2021). Eksipien merupakan bahan tambahan yang berfungsi mengatur *biopharmaceutical performance* dan proses disposisi sehingga secara tidak langsung dapat memengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat (Pratiwi et al., 2023). Laktosa merupakan bahan pengisi yang memiliki sifat hidrofilik.

Penggunaan laktosa sebagai pengisi tablet menunjukkan peningkatan waktu hancur obat dalam percobaan *in vitro*. *Sodium Starch Glycolate* (SSG) merupakan excipien yang digunakan sebagai disintegran dan berfungsi mengatur tablet hancur dalam saluran cerna. Perbedaan jenis disintegran dapat berpengaruh terhadap proses absorpsi terutama berkorelasi pada efflux obat di sel epitel saluran cerna dalam percobaan *in vitro* (Winokan & Sopyan, 2019). Excipien menurut *International Pharmaceutical Excipients Council* (IPEC) adalah substansi selain zat aktif yang telah dievaluasi keamanannya dan berperan dalam sistem *delivery* obat untuk membantu atau melindungi selama proses pembuatan, mendukung atau meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas, meningkatkan penerimaan pasien terhadap produk, dan meningkatkan keamanan dan efektivitas obat selama penyimpanan atau penggunaannya (Pratiwi et al., 2023). Zat aktif dalam bentuk sediaan farmasi berada dalam kontak dengan satu atau lebih excipien. Apalagi sebagian besar bentuk sediaan kuantitas excipien lebih besar dari jumlah zat aktif, misalnya tablet biasanya berisi pengikat, disintegran, pelumas, dan pengisi. Oleh karena itu, excipien memiliki dampak yang besar pada kinerja zat aktif.

Optimasi merupakan suatu proses dalam produksi sediaan farmasi yang bertujuan untuk mendapatkan formula terbaik dengan menggunakan berbagai metode salah satunya adalah metode *Simplex Lattice Design* (SLD) (Setyawan et al., 2020). Rute pemberian oral terutama sediaan tablet lebih disukai sebagai rute yang paling nyaman karena berbagai keuntungan termasuk pemberian sendiri, kekompakan, kemudahan pembuatan, kemudahan konsumsi, penghindaran rasa sakit, kemampuan beradaptasi dan yang paling penting adalah kepatuhan pasien (Saha, 2018). SSG merupakan superdisintegran yang dapat mempercepat proses hancurnya tablet. Meningkatnya waktu hancur tablet dapat mempercepat waktu dan jumlah obat yang terdisolusi sehingga dapat meningkatkan konsentrasi obat dalam darah (Almiahsari et al., 2019). SSG dapat menyerap air dengan cepat dan memiliki mekanisme *swelling* dengan

kecepatan 7-12 kali lipat dalam waktu kurang dari 30 detik. Namun memiliki batasan konsentrasi 1- 8% agar tidak membentuk gel solid yang akan membuat tablet tidak hancur (Citrariana et al., 2020). Untuk mendapatkan sifat fisik tablet yang maksimal maka diperlukan optimasi dengan SLD untuk menentukan jumlah excipien yang digunakan. Tujuan dari penelitian ini adalah optimasi menggunakan metode SLD dari tablet levofloksasin dengan SSG sebagai superdisintegran. Formula rekomendasi SLD dengan perbedaan jumlah SSG dievaluasi sifat fisik dan uji disolusi efisiensinya. Dari respon tersebut diperoleh formula optimal dan akan dilakukan uji verifikasi.

METODE PENELITIAN

Proses Granulasi Basah

Granulasi basah dilakukan dengan membuat granul untuk memenuhi 200 tablet levofloksasin. Pencampuran levofloksasin dan laktosa, ditambahkan larutan PVP K-30 (2%) hingga membentuk konsistensi kalis (Fatmawati et al., 2017). Hasil campuran diayak basah dengan 16 mesh untuk dioven pada suhu 40°C selama 18 jam. Hasil diayak kering dengan 20 mesh.

Kecepatan Alir

Granul yang telah dicampur secara homogen bersama fase eksternal berupa SSG, talkum, dan magnesium stearat ditimbang dengan berat 50 gram kemudian dialirkan pada corong alir. Kecepatan alir dapat dihitung dengan persamaan (Raina et al., 2019)

$$\text{kecepatan alir} = \frac{\text{berat granul}}{\text{waktu}}$$

Pengempaan Tablet

Granul hasil pengayakan yang telah diuji kecepatan alir dan dicampurkan dengan fase eksternal yang terdiri dari sebagian talkum, magnesium stearat, dan SSG. Dikempa menggunakan mesin single punch berdiameter 7 mm.

Kekerasan

Uji kekerasan menggunakan *hardness tester* pada 10 tablet diambil acak. Dihitung rata-rata kekerasan dan nilai standar deviasinya.

Kerapuhan

Uji kerapuhan dilakukan dengan menimbang 20 tablet dimasukan dalam fiblator selama 4 menit pada 25 rpm. Kemudian tablet dibersihkan dan ditimbang. Nilai kerapuhan tablet yang hilang dihitung dengan persamaan (Pratiwi et al., 2020)

$$\text{kerapuhan} = \frac{\text{bobot sebelum} - \text{bobot setelah}}{\text{bobot sebelum}} \times 100\%$$

Waktu Hancur

Waktu hancur dilakukan dengan mengambil secara acak 6 tablet kemudian dimasukan pada alat. Media disolusi berupa air bersuhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Waktu hancur tablet dihitung hingga semua tablet hancur secara sempurna (Rai et al., 2019).

Kadar Zat Aktif dalam Tablet

a) Pembuatan HCl 0,1 N

Larutan HCl 0,1 N dibuat dengan melarutkan 8,33 mL HCl 37% dalam labu takar 1000 mL menggunakan akuades hingga tanda batas. Pembuatan larutan ini dilakukan dalam lemari asam.

b) Pembuatan Larutan Seri Kadar

Larutan stok levofloksasin 100 ppm dibuat dengan melarutkan baku levofloksasin 5 mg dalam 50 ml larutan HCl 0,1 N. Seri kadar dibuat dari larutan stok dengan konsentrasi 0,2; 0,5; 1,0; 2,0; 5,0; 10,0 $\mu\text{g/mL}$. Diambil sejumlah 0,01 mL larutan stok untuk konsentrasi 0,2 $\mu\text{g/mL}$; 0,025 mL larutan stok untuk konsentrasi 0,5 $\mu\text{g/mL}$; 0,05 mL larutan stok untuk konsentrasi 1,0 $\mu\text{g/mL}$; 0,1 mL untuk larutan stok untuk konsentrasi 2 $\mu\text{g/mL}$; 0,25 mL larutan stok untuk konsentrasi 5 $\mu\text{g/mL}$; dan 0,5 mL larutan stok untuk

konsentrasi 10,0 $\mu\text{g/mL}$. Kemudian masing-masing labu ditambahkan HCl 0,1 N dalam 5 mL labu takar hingga tanda batas. Larutan seri kadar selanjutnya dihomogenkan menggunakan vorteks selama 1 menit (Siswanto et al., 2016).

c) Skrining Panjang Gelombang

Skrining panjang gelombang maksimal levofloksasin dilakukan menggunakan larutan seri kadar tertinggi 10,0 $\mu\text{g/mL}$.

d) Pengujian Kadar Levofloksasin dalam Tablet

Tablet levofloksasin ditimbang dan dilarutkan HCl 0,1 N dalam labu 25 ml kemudian di vortex selama 1 menit hingga homogen. Larutan levofloksasin disaring dengan kertas watman dan dilakukan pengenceran 1000 kali dengan memipet sebanyak 25 μL dan ditambahkan larutan HCl 0,1 N dalam labu 25 ml hingga tanda batas. Kemudian dilakukan pembacaan pada spektrofotometer UV pada $\lambda = 295 \text{ nm}$ (Setyawan et al., 2020).

Disolusi Efisiensi 60 menit (DE₆₀)

Uji disolusi menggunakan metode USP tipe II dengan medium 900 mL 0,1 N HCl pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dan kecepatan 100 rpm. Setelah 10, 20, 30, 40, 50 dan 60 menit, 5 mL larutan ditarik dan diganti dengan jumlah 0,1 N HCl larutan yang sama. Sampel larutan disolusi kemudian dianalisis dengan spektrofotometer UV pada $\lambda = 295 \text{ nm}$ (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Persen pelepasan obat pada interval waktu yang berbeda dan disolusi efisiensinya pada waktu 60 menit (DE₆₀) kemudian ditentukan. Disolusi efisiensi dihitung dengan menggunakan persamaan berikut (Khan, 1975).

$$DEt = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \times 100\%$$

Keterangan:

DEt = disolusi efisiensi hingga waktu ke-t;

$\int y. dt t 0 =$ luas daerah dibawah kurva dari waktu ke-0 hingga ke-t;

y100. t= Luas segi empat 100% hingga waktu ke-t.

Optimasi Formula

Batas atas jumlah disintegran yang digunakan dalam formula adalah 2 mg dan batas bawah adalah 8 mg. Bahan pengisi akan menjadi eksipien yang mengalami penyesuaian jumlah untuk mempertahankan agar bobot tablet levofloksasin tetap yaitu sebesar 150 mg. Nilai prediksi SLD kemudian diobservasi dan diuji konfirmasi secara statistika. Formula tablet levofloksasin dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Run Formula SLD (Citrariana et al., 2020)

Bahan (mg)	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8
Levofloksasin	60	60	60	60	60	60	60	60
Laktosa	79,5	78	82,5	76,5	81	82,5	79,5	76,5
PVP K-30	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
SSG	5	6,5	2	8	3,5	2	5	8
Talkum	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Mg Stearat	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengujian sifat fisik granul dan tablet levofloksasin yang berupa kecepatan

alir, keragaman bobot, kekerasan, waktu hancur, kerapuhan, kadar zat aktif, dan disolusi efisiensi pada waktu ke 60 menit dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Sifat fisik granul dan tablet levofloksasin

Run	Kecepatan alir (g/detik)	Keragaman bobot (%)	Kekerasan (kg)	Waktu hancur (menit)	Kerapuhan (%)	Kadar (%)	DE ₆₀ (%)
1	68,54	1,55	4,45	4,51	0,33	106,26±2,59	72,00
2	87,89	1,19	5,35	4,18	0,37	96,73±4,21	75,96
3	78,21	1,09	5,42	6,36	0,21	96,59±4,31	73,69
4	86,22	1,60	5,85	4,14	0,33	101,26±3,76	79,27
5	82,03	1,03	4,25	4,37	0,33	99,50±4,84	79,39
6	61,72	2,91	5,08	6,40	0,43	103,26±4,74	77,45
7	62,50	2,23	4,61	5,03	0,28	102,92±4,12	81,88
8	61,11	2,07	4,38	4,16	0,55	97,26±2,14	79,41

Sifat fisik granul dan levofloksasin yang dihasilkan memperlihatkan kesesuaian dengan persyaratan uji pada Farmakope Indonesia Edisi V. Seperti yang tertera pada Tabel 2. Hasil pengujian kecepatan alir granul levofloksasin menunjukkan bahwa semua granul dari masing-masing run memiliki sifat alir yang baik (mudah mengalir) dan

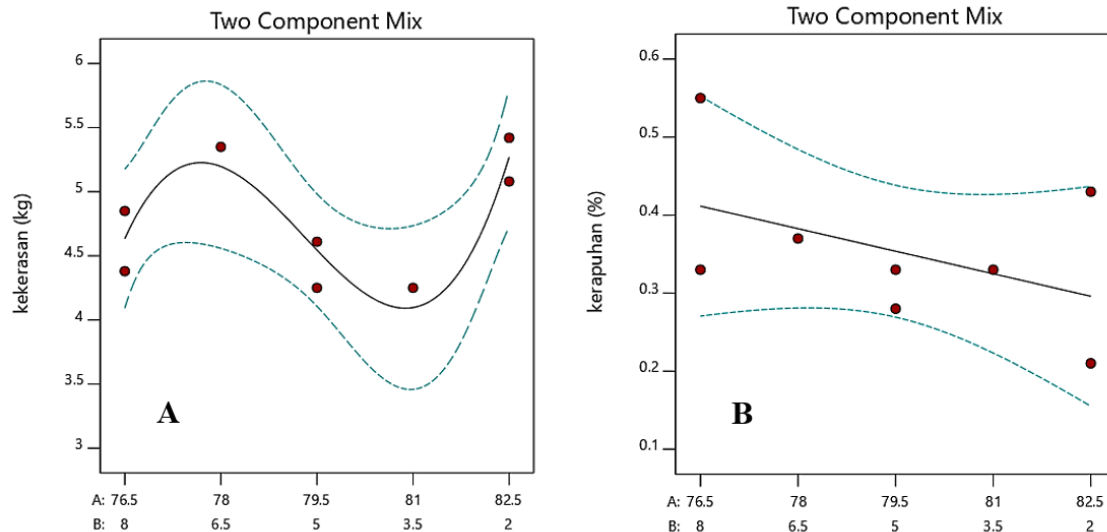
memenuhi persyaratan yaitu 100 gram granul waktu alirnya tidak lebih dari 10 detik (>10 g/detik). Selain itu kadar zat aktif dan disolusi juga memenuhi ketentuan Farmakope dimana tertera bahwa levofloksasin memiliki kadar pada rentang 90-110%. Keberagaman bobot juga memenuhi persyaratan dimana rentang penerimaan (NP) berada pada rentang 1,65-

4,58% (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

Kekerasan tablet levofloksasin

Kekerasan tablet berdasarkan data optimasi SLD yang diperoleh memberikan persamaan $Y = 5,27A + 4,63B - 1,63AB - 7,5AB(A-B)$. Dimana hasil analisis memberikan nilai (*p-value*) 0,066 yang memiliki arti bahwa perbedaan jumlah SSG

yang digunakan tidak memberikan pengaruh yang signifikan dalam formula tablet dengan bentuk *countur plot* seperti Gambar 1. Nilai kekerasan tablet berada pada 4-8 kg, dimana ini merupakan rentang yang masih diterima dan memberikan kekerasan yang baik untuk tablet (Saha, 2018).



Gambar 1. *Countur plot* kekerasan (A) dan kerapuhan (B) tablet levofloksasin

Kerapuhan tablet levofloksasin

Kerapuhan tablet berdasarkan data optimasi SLD yang diperoleh memberikan persamaan $Y = 0,296A + 0,411B$. Dimana hasil analisa memberikan nilai (*p-value*) 0,256 yang memiliki arti bahwa perbedaan jumlah SSG yang digunakan tidak memberikan pengaruh yang signifikan dalam formula tablet dengan bentuk *countur plot* seperti Gambar 1. Nilai kerapuhan tablet levofloksasin adalah <1%. Ini menunjukkan bahwa tablet memiliki ketahanan yang baik dari pengaruh mekanik (Fatmawati et al., 2017).

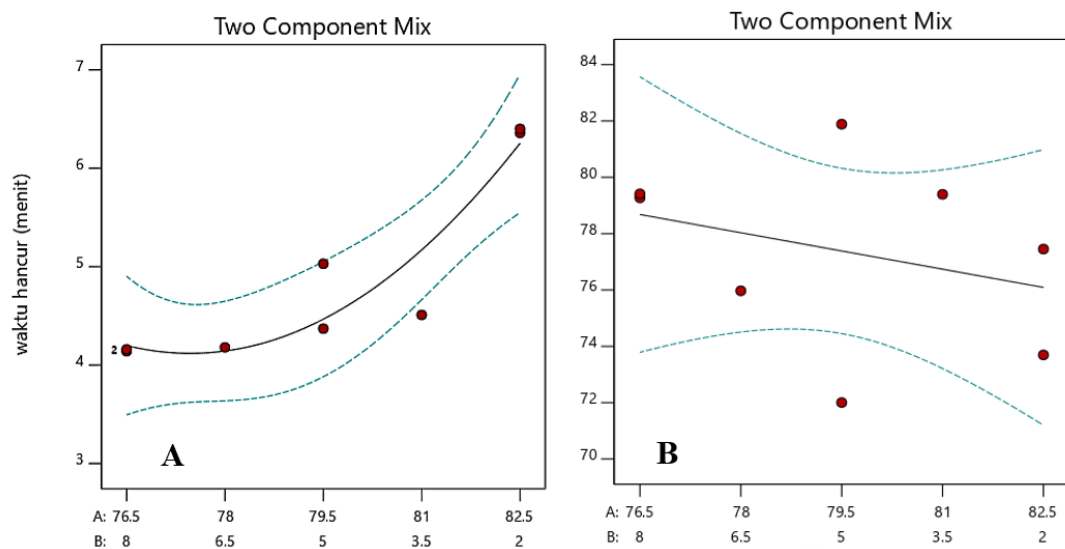
Waktu hancur tablet levofloksasin

Waktu hancur tablet berdasarkan data optimasi SLD yang diperoleh memberikan persamaan $Y = 6,24A + 4,20B - 3,04AB$. Dimana hasil analisa memberikan nilai (*p-*

value) 0,0056 yang memiliki arti bahwa perbedaan jumlah SSG yang digunakan memberikan pengaruh yang **signifikan** dalam formula tablet dengan bentuk *countur plot* seperti Gambar 2. Nilai waktu hancur memperlihatkan bahwa <10 menit tablet telah hancur sempurna yang berarti bahwa tablet levofloksasin dapat cepat melarut saat terjadi kontak dengan solvent (Rai et al., 2019).

DE₆₀ tablet levofloksasin

DE₆₀ tablet berdasarkan data optimasi SLD yang diperoleh memberikan persamaan $Y = 76,09A + 78,68B$. Dimana hasil analisa memberikan nilai (*p-value*) 0,449 yang memiliki arti bahwa perbedaan jumlah SSG yang digunakan memberikan pengaruh yang tidak signifikan dalam formula tablet dengan bentuk *countur plot* seperti Gambar 2.



Gambar 2. Countur plot waktu hancur (A) dan DE₆₀ (B) tablet levofloksasin

Penentuan formula optimal

Tablet levofloksasin dari run formula yang telah di uji sifat fisik dan disolusi menunjukkan tidak ada pengaruh signifikan dari perbedaan SSG terhadap respon kekerasan,

kerapuhan, dan DE₆₀. Namun, terdapat pengaruh signifikan terhadap waktu hancur. Optimasi tablet levofloksasin dilakukan dengan target dan kriteria pembobotan yang dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Kriteria Pembobotan Optimasi SLD

Nama Pengujian	Target	Batas Bawah	Batas Atas	Kriteria Pembobotan
Kekerasan (kg)	<i>in range</i>	4,25	5,42	+++
Kerapuhan (%)	<i>in range</i>	0,21	0,55	+++
Waktu hancur (detik)	<i>minimize</i>	4,14	6,40	+++
DE ₆₀ (%)	<i>maximize</i>	72,00	81,88	+++

Hasil prediksi optimasi SLD dari run formula R1 – R8 memberikan hasil formula terbaik yaitu pada komposisi SSG 8mg/tablet dan

laktosa 76,5mg/tablet yang ditunjukkan dengan nilai *desirability* terbesar yaitu mendekati nilai 1 (satu) sebesar 0,811.

Tabel 4. Nilai Prediksi vs Observasi Formula terbaik SLD

Respon	Nilai prediksi	Nilai observasi	<i>p (value)</i>
Kekerasan (kg)	4,63	5,12 ± 0,79	0,19
Kerapuhan (%)	0,412	0,51 ± 0,11	0,27
Waktu hancur (detik)	4,198	4,23 ± 0,02	0,12
DE ₆₀ (%)	78,68	85,86 ± 4,08	0,09

Setelah didapatkan prediksi formula optimal dan respon yang berupa kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan DE₆₀ maka dilakukan konfirmasi dengan memformulasikan kembali dan melakukan pengujian fisik, kemudian diuji secara statistika apakah prediksi yang diberikan oleh SLD sesuai dengan yang telah dikerjakan (nilai observasi) dengan menggunakan *one-sample t-test*. Hasil uji konfirmasi menunjukkan bahwa nilai prediksi vs observasi menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan *p* (*value*) > 0,05 dapat dilihat pada Tabel 4. Hal ini menunjukkan bahwa formulasi tablet levofloksasin dengan formula optimal yaitu komposisi SSG sebesar 8 mg/tablet sesuai antara yang dikerjakan dengan yang diprediksikan oleh SLD tiap responnya (Pratiwi et al., 2020).

KESIMPULAN

Tablet levofloksasin yang diformulasikan berdasarkan optimasi SLD memiliki sifat fisik baik kekerasan, kerapuhan, waktu hancur yang memenuhi kriteria dan DE₆₀ sesuai dengan kompendial. Hasil respon SLD terbaik diberikan terhadap formula tablet dengan komposisi SSG 8mg/tablet. Nilai prediksi vs observasi dari tablet levofloksasin menunjukkan respon yang sama.

DAFTAR PUSTAKA

- Almiahsari, A., Danimayostu, A. A., & Permatasari, D. (2019). Pengaruh Rasio Kitosan Dan Atenolol Terhadap Diameter Ukuran, Efisiensi Penjerapan Dan Profil Pelepasan Pada Formula Mikrosfer Atenolol Dengan Metode Emulsifikasi. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 4(1), 1–9.
- Citrariana, S., Lukitaningsih, E., & Nugroho, A. K. (2020). Studi Perbandingan Disolusi In-Vitro Pada Formula Tablet Levofloksasin Immediate-Release Menggunakan Variasi Kadar Disintegran Sodium Starch Glycolate. *Majalah Farmaseutik*, 16(1), 83.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia* (V). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Fatmawati, D. A., Widjaja, B., & Setyawan, D. (2017). Optimasi Tablet Levofloksasin yang Mengandung Bahan Pengikat PVP K-30 dan Disintegran Vivasol. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 4(1), 9. <https://doi.org/10.29208/jsfk.2017.4.1.155>
- Khan, K. A. (1975). The Concept of Dissolution Efficiency. *J. Pharm. Pharmacol*, 27(1), 48–49.
- Nugroho, A. K., Pratiwi, P. D., Citrariana, S., Lukitaningsih, E., & Hakim, L. (2021). *Population Pharmacokinetics Modeling of Levofloxacin in Rabbit After Intravenous Bolus Injection and Peroral Administration*. 32(3).
- Pratiwi, P. D., Citrariana, S., & Gemantari, B. M. (2023). Bahan Tambahan dalam Sediaan Tablet: Review. *Sinteza*, 3(2), 41–48. <https://doi.org/10.29408/sinteza.v3i2.17472>
- Pratiwi, P. D., Nugroho, A. K., & Lukitaningsih, E. (2020). Optimasi Tablet Lepas Cepat Levofloksasin Hidroklorida Menggunakan Crospovidone Sebagai Disintegran dan Studi Disolusi Efisiensi. *Majalah Farmaseutik*, 16(1), 58. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v16i1.48352>
- Rai, S. A., Birendra, S., Anurag, B., Shailesh, S., Binu, R., & Singh, B. P. (2019). Design development and optimization of immediate release tablet of valsartan. *Journal of Drug Delivery*, 9(2), 43–47. <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v9i2-s.2444>
- Raina, B., Shrivastava, B. C., Bhargava, A., Sharma, S., Sharma, A. R., & Bajwa, P. S. (2019). Design, development and optimization of immediate release tablet of deflazacort. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(2), 250–

254.

<https://doi.org/10.22270/jddt.v9i2.2411>

Saha, S. (2018). *Design and Optimization of Immediate Release Tablet of Salbutamol Sulphate by Direct Compression Technique*. 6(3), 13–19.
<https://doi.org/10.18231/2348-0335.2018.0010>

Setyawan, D., Soeratri, W., Nuruddin, M. N., Paramita, D. P., & Widjaja, B. (2020). Optimization of Povidone K-30 and Sodium Starch Glycolate on Levofloxacin Tablet by Factorial Design. *Jurnal ILMU DASAR*, 21(1), 35.
<https://doi.org/10.19184/jid.v21i1.10220>

Siswanto, A., Hapsari, I., Zulaikha, Y. U., & Rosmawati, E. (2016). *Optimasi Tablet Floating Teofilin Menggunakan Metode Desain Faktorial Optimization of Theophylline Floating Tablet Using Factorial Design Method*. 3.

Winokan, H. G., & Sopyan, I. (2019). Review: Karakteristik Disolusi Tablet Immediate Release Dengan Api Bcs Kelas Ii Sebagai Biowaiver Serta Pendekatan Untuk Meningkatkan Kelarutannya. *Farmaka*, 17(2), 442–454.