

Perbandingan Stabilitas Aspirin dalam Asam Klorida dan Dalam Dapar Fosfat Sebagai Parameter Pemilihan Medium Disolusi

Aspirin Stability Comparison In Hydrochloric Acid and In Phosphate Buffer As Critical Parameter At Dissolution Medium Choices

ABSTRAK

**Rehana, Ade
Martinus**

Jurusan Farmasi,
Universitas Jenderal
Soedirman, Purwokerto
e-mail:
rere.rehana@gmail.com

Kata kunci:
Aspirin, stabilitas,
HCl, buffer fosfat,
disolusi

Keywords:
Aspirin, stability,
HCl, phosphate
buffer, dissolution

Aspirin cenderung dihidrolisis sebagai asam salisilat dan asam asetat, sehingga stabilitas aspirin pada asam klorida dan fosfat buffer adalah parameter penting dalam pilihan medium disolusi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan stabilitas aspirin dalam HCl 0,1 N dan fosfat buffer pH 7,4. Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian laboratorium eksperimental meliputi analisis aspirin secara menurun setiap jam selama 6 jam yang dilarutkan dalam HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,4 menggunakan metode spektrofotometri, waktu yang dihitung adalah ketika aspirin 10% terhidrolisis ($t_{10\%}$) di kedua media, dan dibandingkan $t_{10\%}$ aspirin HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,4. Hasil penelitian menunjukkan bahwa aspirin lebih stabil ($p = 0,003$) di buffer fosfat pH 7,4 ($t_{10\%} = 445$ menit) dibandingkan HCl 0,1 N ($t_{10\%} = 389$ menit).

Aspirin tend to be hydrolyzed as salicylic acid and acetic acid, so that aspirin stability at hydrochloric acid and phosphate buffer is critical parameter in dissolution medium choice. The objective of this research was to compare aspirin stability in HCl 0.1N and phosphate buffer pH 7.4. This research was experimental laboratory research include analysed of aspirin decreased every hour during 6 hours solubilized in HCl 0.1N and phosphate buffer pH 7.4 using spectrophotometry method, calculated time that aspirin 10% hidrolized ($t_{10\%}$) in both mediums, and compared $t_{10\%}$ aspirin HCl 0.1N and phosphate buffer pH 7.4. The result showed aspirin more stable ($p = 0.003$) in phosphate buffer pH 7.4 ($t_{10\%} = 445$ minutes) than in HCl 0.1N ($t_{10\%} = 389$ minutes).

Pendahuluan

Pelepasan obat dari matriksnya dapat diketahui melalui pengujian disolusi obat. Disolusi merupakan salah satu parameter kritis dalam pemantauan mutu obat karena uji pelepasan obat *in vivo* hanya dilakukan saat pengembangan obat sedangkan yang menjadi parameter pemantauan mutu obat secara rutin adalah uji disolusi atau pelepasan obat *in vitro* (Anonim, 2012). Pemilihan metode disolusi yang tepat dapat mewakili pelepasan obat *in vivo*. Pemilihan metode disolusi ditentukan oleh pemilihan alat dan medium yang tepat. Alat yang tepat untuk pengujian disolusi tablet adalah alat tipe keranjang dan tipe dayung (Kramer *et al.*, 2005). Medium disolusi yang biasa digunakan adalah air, asam lambung buatan yaitu asam hidroklorida 0,1N, dan

cairan usus buatan yaitu larutan dapar fosfat pH 7,4 (Wadher *et al.*, 2011). Pemilihan medium disolusi dipengaruhi oleh pengaruh pH terhadap kelarutan dan stabilitas obat. Aspirin merupakan senyawa yang sukar larut dalam air, kelarutannya dalam air tidak dipengaruhi pH, sehingga pemilihan air sebagai medium disolusi kurang tepat. Ditinjau dari pengaruh pH terhadap stabilitasnya, aspirin mudah terhidrolisis menjadi asam asetat dan asam salisilat (Marr, 2004), sehingga stabilitas aspirin dalam asam lambung dan cairan usus merupakan parameter penentu pemilihan medium disolusi. Perlu dilakukan perbandingan stabilitas aspirin dalam asam lambung dan cairan usus buatan sebagai parameter penentu medium disolusi yang tepat sehingga pemantauan pelepasan obat secara *in vitro* menggambarkan kondisi *in vivo* obat tersebut.

Bahan dan Metode

Aspirin Standar, Asam Hidroklorida (Merck, Jerman), Dapar Fosfat pH 7,4 (Merck, Jerman), Aquades

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Aspirin dalam HCl 0.1N

Sebanyak 51 mg aspirin dilarutkan dalam HCl 0.1N hingga diperoleh 250 mL larutan aspirin 204 ppm. Tiga milliliter aspirin 204 ppm diencerkan dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL larutan aspirin 61.2 ppm. Larutan aspirin 61.2 ppm diukur serapannya pada rentang panjang gelombang 200 hingga 400 nm dengan blanko HCl 0.1N.

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Salisilat dalam HCl 0.1N

Sejumlah 45 mg asam salisilat dilarutkan dalam HCl 0.1N hingga diperoleh 250 mL larutan aspirin 180 ppm. Tiga milliliter aspirin 180 ppm diencerkan dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL larutan aspirin 54 ppm. Larutan asam salisilat 54 ppm diukur serapannya pada rentang panjang gelombang 200 hingga 400 nm dengan blanko HCl 0.1N.

Penentuan Waktu Operasional Aspirin dalam HCl 0.1N pada 276nm

Sebanyak 23 mg aspirin dilarutkan dalam HCl 0.1N sehingga diperoleh 100 mL aspirin 230 ppm. Aspirin 230 ppm diukur serapannya pada 276 nm dengan blanko HCl 0.1N setiap 1 menit mulai menit ke 12 hingga menit ke 42.

Penentuan Waktu Operasional Aspirin dalam HCl 0.1N pada 302.5nm

Sebanyak 21 mg aspirin dilarutkan dalam HCl 0.1N sehingga diperoleh 100 mL aspirin 210 ppm. Aspirin 210 ppm diukur serapannya pada 302.5 nm dengan blanko HCl 0.1N setiap 1 menit mulai menit ke 12 hingga menit ke 42.

Pembuatan Kurva Baku Aspirin dalam HCl 0.1N

50 mg aspirin dilarutkan dalam HCl sehingga diperoleh 100 mL aspirin 500 ppm. 2 mL aspirin 500 ppm diencerkn dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 25 mL aspirin 40 ppm. 1 mL aspirin 500 ppm diencerkn dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL aspirin 50 ppm. 3 mL aspirin 500 ppm diencerkn dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 25 mL aspirin 60 ppm. 2 mL aspirin 500 ppm diencerkn dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL aspirin 100 ppm. 3 mL aspirin 500 ppm diencerkn dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL aspirin 150 ppm. 3 mL aspirin 150 ppm diencerkn dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL aspirin 45 ppm. 5 mL aspirin 150 ppm diencerkn dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL aspirin 75 ppm. Aspirin

40, 45, 50, 60, 75 dan 100 ppm diukur serapannya pada 276 nm dalam rentang waktu operating time.

Pembuatan Kurva Baku Asam Salisilat dalam HCl 0.1N

Sebanyak 48 mg asam salisilat dilarutkan dalam HCl 0.1N sehingga diperoleh 250 mL asam salisilat 192 ppm. 5 mL asam aslisilat 192 ppm diencerkan dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 96 ppm. 1 mL asam aslisilat 192 ppm diencerkan dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 19.2 ppm. 1 mL asam aslisilat 96 ppm diencerkan dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 9,6 ppm. 3 mL asam aslisilat 96 ppm diencerkan dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 29,4 ppm. 5 mL asam aslisilat 96 ppm diencerkan dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 48 ppm. 3 mL asam aslisilat 48 ppm diencerkan dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 14,4 ppm. 5 mL asam aslisilat 48 ppm diencerkan dengan HCl 0.1N sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 24 ppm. Asam salisilat 9,6, 14,4, 19,2, 24 dan 29,4 ppm diukur serapannya pada 302.5 nm dengan blanko HCl 0.1N

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Aspirin dalam Dapar Fosfat pH 7.4

Sebanyak 51 mg aspirin dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 50 mL aspirin 1020 ppm. 1 mL aspirin 1020 diencerkan menggunakan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL aspirin 102 ppm. Aspirin 102 ppm diukur serapannya pada 200 – 400 nm dengan blanko dapar fosfat pH 7.4.

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Salisilat dalam Dapar Fosfat pH 7.4

Sejumlah 50 mg asam salisilat dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 50 mL asam salisilat 1000 ppm. 1 mL asam salisilat 1000 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 100 ppm. Asam salisilat 100 ppm diukur serapannya pada 200 – 400 nm dengan blanko dapar fosfat pH 7.4.

Penentuan Waktu Operasional Aspirin dalam Dapar Fosfat pH 7.4 pada 265nm

Sejumlah 75 mg aspirin dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 50 mL aspirin 1500 ppm. 1 mL aspirin 1500 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL aspirin 150 ppm. Aspirin 150 ppm diukur serapannya pada 265 nm dengan blanko dapar fosfat pH 7.4 mulai menit ke 15 hingga 75.

Penentuan Waktu Operasional Aspirin dalam Dapar Fosfat pH 7.4 pada 295nm

Sebanyak 75 mg aspirin dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 50 mL aspirin 1500 ppm. 1 mL aspirin 1500 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL aspirin 150 ppm. Aspirin 150 ppm diukur serapannya pada 295 nm dengan blanko dapar fosfat pH 7.4 mulai menit ke 15 hingga 75.

Pembuatan Kurva Baku Aspirin dalam Dapar Fosfat pH 7.4

Sejumlah 116 mg aspirin dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 100 mL aspirin 1160 ppm. 1 mL aspirin 1160 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL aspirin 116 ppm. 2 mL aspirin 1160 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL aspirin 232 ppm. 2 mL aspirin 1160 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 25 mL aspirin 92.8 ppm. 3 mL aspirin 1160 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 25 mL aspirin 139.2 ppm. 3 mL aspirin 1160 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL aspirin 348 ppm. 3 mL aspirin 348 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL aspirin 104.4 ppm. 5 mL aspirin 1160 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL aspirin 580 ppm. 3 mL aspirin 580 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL aspirin 174 ppm. Aspirin 92.8, 104.4, 116, 139.2, 174 dan 232 ppm diukur serapannya pada 265 nm dalam rentang waktu operating time.

Pembuatan Kurva Baku Asam Salisilat dalam Dapar Fosfat pH 7.4

Sejumlah 100 mg asam salisilat dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 100 mL aspirin 1000 ppm. 1 mL asam salisilat 1000 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 100 ppm. 1 mL asam salisilat 100 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 10 ppm. 2 mL asam salisilat 100 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 20 ppm. 3 mL asam salisilat 100 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 30 ppm. 5 mL asam salisilat 100 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 50 ppm. 3 mL asam salisilat 50 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 15 ppm. 5 mL asam salisilat 50 ppm diencerkan dengan dapar fosfat pH 7.4 sehingga diperoleh 10 mL asam salisilat 25 ppm. Asam salisilat 10, 15, 20, 25 dan 30 ppm diukur serapannya pada 295 nm dalam rentang waktu operating time.

Pengukuran Stabilitas Aspirin dalam HCl 0.1N

Masing – masing 19, 24 dan 27 mg aspirin dilarutkan dalam HCl hingga 250 ml. larutan aspirin diukur serapannya setiap 60 menit selama 360 menit pada 302.5 nm dengan blanko dapar fosfat pH 7.4. Serapan hasil pengukuran dikonversi menjadi kadar aspirin yang sudah terhidrolisa menjadi asam salisilat. Dibuat persamaan regresi linier prosentase aspirin terdegradasi (Y) sebagai fungsi waktu (x) dan dihitung waktu yang diperlukan untuk mendegradasi 10% aspirin.

Pengukuran Stabilitas Aspirin dalam Dapar Fosfat pH 7.4

Masing – masing 20, 20 dan 23 mg aspirin dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7.4 hingga 250 ml. larutan aspirin diukur serapannya setiap 60 menit selama 360 menit pada 295 nm dengan blanko dapar fosfat pH 7.4. Serapan hasil pengukuran dikonversi menjadi kadar aspirin yang sudah terhidrolisa menjadi asam salisilat. Dibuat persamaan regresi linier prosentase aspirin terdegradasi (Y) sebagai fungsi waktu (x) dan dihitung waktu yang diperlukan untuk mendegradasi 10% aspirin.

Hasil dan Pembahasan

Pengukuran panjang gelombang maksimum aspirin dalam HCl 0.1N menghasilkan tiga puncak serapan yaitu 204, 227 dan 276 nm (**Gambar 1**). Puncak pada 204 dan 227 nm kemungkinan adalah puncak dari pelarut yang digunakan sedangkan puncak yang merupakan serapan aspirin adalah 276nm. Hasil pengukuran ini sesuai puncak serapan teoritik aspirin dalam HCl yaitu 275 ± 2 nm.

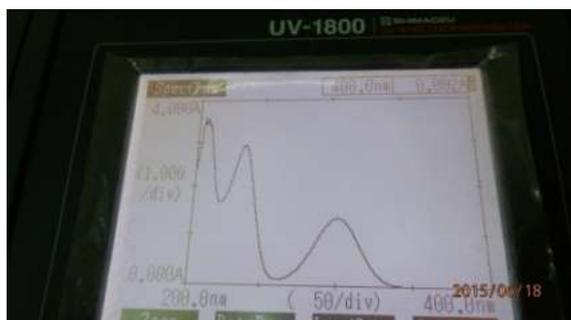


Gambar 1 Hasil Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Aspirin dalam HCl 0.1N

Untuk mengetahui apakah 276 merupakan puncak serapan aspirin ataukah aspirin dan asam salisilat. Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum asam salisilat dalam HCl 0.1N menunjukkan puncak serapan pada 203, 236, 275 dan 302.5. Puncak pada 276 tidak spesifik untuk mengukur kadar aspirin karena asam salisilat juga menghasilkan puncak dengan tingkat serapan yang tidak berbeda bermakna (aspirin 61,2 ppm serapan 0.397, asam salisilat 54 ppm 0.313). Puncak pada 302,5 diduga spesifik asam

salisilat, adanya serapan pada aspirin diduga dikarenakan aspirin yang terhidrolisa.

Penentuan waktu operasional aspirin dalam HCl 0.1N pada 276 dan 302.5 dilakukan dengan tujuan memastikan panjang gelombang mana yang lebih spesifik untuk menentukan jumlah aspirin yang terdegradasi. Serapan pada 276nm pada menit ke 12 hingga 42 tetap stabil (0.598) diduga karena pada panjang gelombang ini mengukur aspirin dan asam salisilat sehingga tidak sesuai untuk uji stabilitas. Serapan pada 302.5nm meningkat 0.001 tiap 2 menit. Pengukuran aspirin pada 302.5nm sesuai untuk uji stabilitas karena spesifik mengukur kadar aspirin yang sudah terhidrolisa menjadi asam salisilat.



Gambar 2 Hasil Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Aspirin dalam HCl 0.1N

Pengukuran serapan pada seri konsentrasi aspirin dalam HCl 0.1N menghasilkan persamaan serapan sebagai fungsi konsentrasi $Y = 0.006x + 0.002$ dengan R^2 0.998. Persamaan ini memiliki r mendekati 1 sehingga dapat digunakan sebagai pembanding dalam perhitungan kadar. Serapan asam salisilat beberapa konsentrasi juga dapat digunakan karena memiliki R^2 0.999 dengan persamaan $Y = 0.023x - 0.002$.

Asam salisilat dalam dapar fosfat pH 7.4 menyerap energy maksimum pada dua panjang gelombang yaitu 295 dan 265nm. Serapan pada 265nm tidak terlalu tajam tetapi pada 295nm cukup tajam, kedua serapan ini kemungkinan saling mempengaruhi dengan serapan aspirin



Gambar 3 Hasil Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Asam Salisilat dalam Dapar Fosfat

Aspirin dalam dapar fosfat pH 7.4 mempunyai dua puncak serapan yaitu 265 dan 290nm. Pada 265

serapan aspirin 102 ppm dan asam salisilat 100 ppm tidak berbeda signifikan (0.314 dan 0.322), serapan pada 265 merupakan serapan aspirin dan asam salisilat (tidak spesifik). Pada 295 nm serapan aspirin 102 ppm 0.048 asam salisilat 100 ppm 2.235, serapan pada 295 kemungkinan besar adalah serapan asam salisilat, adanya serapan pada aspirin kemungkinan dikarenakan adanya sebagian kecil aspirin yang terhidrolisa menjadi asam salisilat.



Gambar 4 Hasil Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Aspirin dalam Dapar

Hasil pengukuran waktu operasional aspirin dalam dapar fosfat pH 7.4 memperkuat dugaan serapan pada 265nm merupakan serapan aspirin dan asam salisilat karena serapan pada menit ke 15 hingga 75 pada panjang gelombang ini stabil sehingga panjang gelombang ini tidak sesuai untuk mengukur stabilitas aspirin. Pengukuran pada 295nm meningkat 0.002 setiap 5 menit yang berarti panjang gelombang ini mengukur aspirin yang sudah terdegradasi menjadi asam salisilat sehingga panjang gelombang ini sesuai untuk mengukur stabilitas aspirin.

Pengukuran seri konsentrasi aspirin dalam dapar fosfat pH7.4 pada 265nm menghasilkan persamaan kurva baku $Y = 0.003x + 0.003$ dengan R^2 0.997. Pengukuran seri konsentrasi asam salisilat dalam dapar fosfat pH7.4 pada 295nm menghasilkan persamaan kurva baku $Y = 0.024x - 0.002$ dengan R^2 0.998.

Hasil pengujian stabilitas aspirin dalam HCl 0.1N dilakukan dengan mengukur stabilitas larutan aspirin 93,5; 112 dan 126.7 ppm menunjukkan aspirin mengalami degradasi menjadi asam salisilat. Jumlah aspirin yang terdegradasi meningkat seiring meningkatnya waktu sehingga waktu yang diperlukan untuk menghidrolisa 10% dapat diperkirakan dengan mengikuti persamaan regresi seperti terlihat pada **Tabel 1**.

Hasil pengujian stabilitas aspirin dalam dapar fosfat pH 7.4 dilakukan dengan mengukur stabilitas larutan aspirin 103,7; 93,7 dan 107 ppm menunjukkan aspirin

mengalami degradasi menjadi asam salisilat. Jumlah aspirin yang terdegradasi meningkat seiring meningkatnya waktu sehingga waktu yang diperlukan untuk menghidrolisa 10% dapat diperkirakan dengan mengikuti persamaan regresi seperti terlihat pada **Tabel 2**. Perbandingan stabilitas aspirin dalam dapar fosfat pH 7.4 dan dalam HCl 0.1N dilakukan dengan membandingkan $t_{10\%}$ menggunakan uji t dengan taraf kepercayaan 95%.

$T_{10\%}$ dalam HCl (389 menit) berbeda bermakna secara statistic ($p=0.003$) dengan $t_{10\%}$ dalam dapar fosfat pH 7.4 (445 menit). Aspirin lebih stabil dalam dapar fosfat pH 7.4 dibandingkan dalam HCl 0.1N sehingga dapar fosfat pH 7.4 direkomendasikan sebagai medium disolusi tablet aspirin. Untuk memastikan ketepatan pemilihan medium perlu dilakukan perbandingan profil disolusi aspirin dalam medium dapar fosfat pH 7.4 dan dalam HCl 0.1N.

Tabel 1 Perhitungan $t_{10\%}$ Aspirin dalam HCl 0.1N

Persamaan regresi			
$y = \% \text{ aspirin terdegradasi}$			
$x = \text{waktu (menit)}$	$y = 0.024x + 1.001$	$y = 0.022x + 1.260$	$y = 0.022x + 1.338$
R^2	0.999	0.997	0.997
$t_{10\%}$ (menit)	375	397	394

Tabel 2 Perhitungan $t_{10\%}$ Aspirin dalam Dapar Fosfat pH 7.4

Persamaan regresi			
$y = \% \text{ aspirin terdegradasi}$			
$x = \text{waktu (menit)}$	$y = 0.022x + 0.053$	$y = 0.022x + 0.108$	$y = 0.023x + 0.017$
R^2	0.996	0.995	0.997
$t_{10\%}$ (menit)	452	450	434

Simpulan

Aspirin lebih stabil dalam dapar fosfat pH 7.4 dibandingkan dalam HCl 0.1N sehingga dapar fosfat pH 7.4 direkomendasikan sebagai medium disolusi tablet aspirin. Untuk memastikan ketepatan pemilihan medium perlu dilakukan perbandingan profil disolusi aspirin dalam medium dapar fosfat pH 7.4 dan dalam HCl 0.1N.

Daftar Pustaka

- Anderson, P.O., Knoben, J.E., dan Troutman, W.G., 2002, *Handbook of clinical Drug Data*, Mc Graw Hills Companies.inc., New York.
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim, 2000, *United States Pharmacopoeia*, Edisi XXIV, U.S. Pharmacopoeial Convention, Rockville.
- Anonim, 2012, *Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta
- Kopkar, S.M., 2003, *Konsep Dasar Kimia Analitik*, UI Press, Jakarta.
- Kramer, J., Grady, L. T., dan Gajendran, J., 2005, Historical Development of Dissolution Testing dalam *Pharmaceutical Dissolution Testing*, editor Dressman, J dan Kramer, J., Taylor & Francis Group, LCC, 1-2, 15-16
- Marr, P. 2004. Class Project in Physical Organic Chemistry : The hydrolysis of Aspirin, *J.Chem.Ed*, 2004 (81) : 870 – 873.
- Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S., 2001, *Introduction to Spectroscopy 3rd Edition*, Thomson Learning, Australia.
- Ratna, J.V. Edwards, L.J. 2005. pH – Rate Dependence of the hydrolysis of Aspirin. Overall velocity constant for aspirin hydrolysis at 17°C as a function of pH, *Trans. Farad. Soc.* 46:723.
- Shargel, L. dan Andrew B.C. YU, 2005, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Ed. II, Airlangga University Press, Surabaya.
- Sulaiman, T.N.S., 2007, *Teknologi Formulasi Sediaan Tablet*, Laboratorium Teknologi Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Wadher, K. J., Kakde R.B., dan Umekar M.J., 2011, Formulation and Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Metformin

Hydrochloride Using pH Dependent and pH Independent Methacrylate Polymers, *British Journal of Pharmaceutical Research* 1 (2), 33, 2011.

Wilmana, F., 2005, *Analgetik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Piral : Farmakologi dan Terapi*, Edisi IV, Universitas Indonesia, Jakarta.