

STUDI SISTEM DISPERSI PADAT IBUPROFEN – MANITOL DENGAN METODE PELARUTAN

Rina Wahyuni²⁾, Salman Umar¹⁾, Zulfareda Putri²⁾

¹⁾ Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang

²⁾ Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

ABSTRACT

Study of solid dispersions of ibuprofen-manitol by solvent method had been researched. Solid dispersions made in 4 ratio formula, F1; F2; F3 and F4 with ibuprofen-manitol ratio 3: 1, 2: 2, 1: 3, and 0.5: 3.5. Evaluation of solid dispersions of Ibuprofen - Manitol include x-ray diffraction (XRD), FT-IR spectroscopy, scanning electron microscopy (SEM), assay and dissolution test. Results of X-ray diffraction solid dispersion system showed a decrease in intensity of the degree of crystalline ibuprofen. SEM characterization results indicated ibuprofen morphological changes towards more amorphous.

Keywords : *Ibuprofen, Manitol, Solid Dispersion, Solvent Method*

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang studi sistem dispersi padat ibuprofen-mannitol dengan metode pelarutan. Sistem dispersi padat dibuat dalam 4 formula, F1; F2; F3 dan F4 dengan perbandingan ibuprofen-mannitol berturut-turut 3:1, 2:2, 1:3, dan 0,5:3,5. Evaluasi sistem dispersi padat ibuprofen-mannitol meliputi difraksi sinar-X (XRD), spektroskopi FT-IR, *Scanning Electron Microscope* (SEM), penetapan kadar dan uji disolusi. Hasil difraksi sinar-X sistem dispersi padat menunjukkan adanya penurunan intensitas derajat kristalin dari ibuprofen. Hasil karakterisasi SEM menunjukkan perubahan morfologi ibuprofen kearah yang lebih amorf. Hasil statistik efisiensi disolusi menggunakan uji ANOVA diperoleh nilai sig. 0,000 (<0,05) menunjukkan bahwa adanya pengaruh jumlah mannitol terhadap laju disolusi ibuprofen.

Kata Kunci : *Ibuprofen, Manitol, Dispersi Padat, Metode Pelarutan*

PENDAHULUAN

Absorpsi obat merupakan faktor yang sangat penting dalam memilih cara pemberian obat yang tepat dan dalam merancang bentuk sediaan yang paling bagus, yang pada akhirnya menentukan keberhasilan terapi obat (Ansel, 2008). Proses absorpsi yang terjadi sangat ditentukan oleh sifat fisiko kimia dari satu molekul obat, seperti kelarutan obat. Obat-obat yang memiliki kelarutan kecil di dalam air akan menyebabkan jumlah obat yang diabsorpsi menjadi kecil (Shargel & Andrew, 1999). Oleh karena itu, perlu adanya suatu metoda yang dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi senyawa obat di dalam tubuh salah satu diantaranya adalah dengan menggunakan

teknologi sistem dispersi padat (Voight, 1994).

Sistem dispersi padat adalah suatu sistem dispersi satu atau lebih zat aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat yang dibuat dengan metoda pelarutan (*solvent method*), metoda peleburan (*melting method*), dan metoda campuran (*melting-solvent method*). Sistem dispersi padat merupakan teknologi dengan metoda sederhana yang dapat meningkatkan kecepatan melarut zat-zat yang sukar larut, peningkatan laju disolusi dan bioavailabilitasnya (Chiou & Riegelman, 1971; Sameer, *et al.*, 2011). Dengan pengkajian bioavailabilitas diharapkan obat-obat dalam bentuk sediaan padat yang diberikan secara oral mendapatkan efek sistemik (Ansel, 2008).

Ibuprofen atau asam 2 - (p-isobutilfenil) asam propionat merupakan salah satu obat antiinflamasi non steroid yang digunakan secara luas oleh masyarakat. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air. Hal ini akan mempengaruhi ketersediaan hayatinya. Pada penelitian sebelumnya telah banyak dilakukan pembuatan dispersi padat ibuprofen menggunakan polimer HPMC, PEG 6000, PVP K90, PVP K30, UREA, serta kombinasinya, dan didapati hasil bahwa dengan penambahan polimer tersebut dapat memperbaiki kelarutan dari ibuprofen (Hasnain & Nayak, 2012; Retnowati & Setyawan, 2010; Xu, *et al.*, 2007).

Untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen dalam air dapat dilakukan dengan menggunakan sistem dispersi padat. Ibuprofen dibuat dalam bentuk dispersi padat dengan menggunakan pembawa yang bersifat hidrofil. Salah satu polimer yang bersifat hidrofil adalah manitol (Rowe, *et al.*, 2012).

Manitol dengan pemerian, serbuk hablur atau granul mengalir bebas, putih, tidak berbau, rasa manis. Kelarutan mudah larut dalam air, larut dalam larutan basa, sukar larut dalam piridina, sangat sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter (Rowe, *et al.*, 2012).

Berdasarkan hal di atas, maka pada penelitian ini suatu sistem dispersi padat ibuprofen - manitol dikembangkan dengan menggunakan metode pelarutan. Sebagai pembanding digunakan campuran fisik ibuprofen – manitol. Sistem dispersi padat ibuprofen dalam manitol diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ibuprofen.

METODE PENELITIAN

a. Alat dan bahan

Peralatan gelas standar laboratorium, Timbangan digital analitik (Precisa & B 220A), Difraktometer sinar-X (Rigaku,

Japan), alat uji disolusi (Copley, Scientific Type NE4-COPD), Spektrofotometer UV – VIS (Shimadzu 1800), Scanning Electron Microscopy atau SEM (Hitachi S-3400N), Desikator vakum, Spektrofotometer Infra Red (Thermo Scientific), Desikator, ayakan, dan alat-alat yang menunjang penelitian.

Bahan baku ibuprofen (Hubei Granules Biocause Pharmaceutical CO.,LTD), manitol (Merck), metanol (Merck), etanol (Merck), kalium dihidrogen (Merck), natrium hidroksida (Merck) dan aquadest (Novalindo).

b. Pembuatan Serbuk Sistem Dispersi Padat dan Campuran Fisik Ibuprofen – Manitol

Tabel I. Perbandingan formula serbuk dispersi padat

No	Bahan	F1 (g)	F2 (g)	F3 (g)	F4 (g)
1	Ibuprofen	3	2	1	0.5
2	Manitol	1	2	3	3.5
Total		4	4	4	4

- Pembuatan serbuk campuran fisika
Ibuprofen dan manitol dicampur dan di homogenkan selama beberapa menit dengan perbandingan 1:1 kemudian diayak dengan ayakan mesh 70, disimpan dalam desikator.

- Pembuatan Serbuk Dispersi Padat

Masing-masing formula ditimbang sesuai dengan komposisi. Sistem dispersi padat ibuprofen – manitol dibuat dengan metoda pelarutan berdasarkan perbandingan komposisi formula di atas. Serbuk ibuprofen dimasukkan ke dalam cawan penguap dan dilarutkan dalam etanol 96 %, sampai terbentuk larutan jernih. Manitol dilarutkan dalam aquadest hingga membentuk cairan jernih. Ke dalam larutan ibuprofen

ditambahkan larutan manitol secara perlahan-lahan sambil di aduk. Kemudian campuran larutan yang dihasilkan diuapkan dan dikeringkan dalam desikator sampai kering. Padatan yang dihasilkan dikerok dan digerus dalam mortir, kemudian dilewatkan pada ayakan mesh 70 dan disimpan di dalam desikator. (Sekharan, *et al.*, 2014 ; Octavia, *et al.*, 2015).

c. Evaluasi Serbuk Sistem Dispersi Padat Dan Campuran Fisik Ibuprofen - Manitol

Analisa Spektrofotometer Inframerah

Uji dilakukan terhadap sampel yang telah disiapkan dengan metoda cakram KBr, dan telah dianalisa pada bilangan gelombang antara 4000 – 450 cm^{-1} dengan spektrofotometer FT-IR (Xu, *et al.*, 2007; *British Pharmacopoeia*, 2009). Sampel digerus sampai menjadi serbuk dengan KBr, lalu dipindahkan ke cetakan *die* dan sampel tersebut kemudian dikempa kedalam suatu cakram pada kondisi hampa udara (Watson, 2009).

Analisa Scanning Electron Microscopy (SEM)

Tujuan dari penggunaan *Scanning Electron Microscope* adalah untuk memperoleh karakterisasi topografi farmasi melalui penggunaan mikroskop elektron. Analisa SEM dilakukan terhadap senyawa ibuprofen murni dan sediaan dispersi padat ibuprofen. Sampel dilapisi dengan lapisan tipis dari *palladium-emas* sebelum dianalisis. SEM bekerja menggunakan kecepatan sinar 3kV.

Analisa pola difraksi sinar X (XRD)

Pola XRD bubuk diselusuri menggunakan difraksi sinar-x untuk sampel-sampel, menggunakan radiasi Ni-disaring Cu-K, voltase 40kV, arus 30mA radiasi disebar dalam wilayah kristal sampel, yang diukur dengan goniometer vertikal. Pola-

pola diperoleh dengan menggunakan lebar tahapan $0,04^\circ$ dengan resolusi detektor pada 2α (sudut difraksi) antara 10° dan 80° pada temperatur ruangan (Chiou & Riegelman, 1971; Hasnain, *et al.*, 2012). Kemudian dibandingkan dengan ibuprofen murni.

Analisa Distribusi Ukuran Partikel

Mikroskop sebelum digunakan dikalibrasi terlebih dahulu dengan mikrometer pentas. Lalu sejumlah serbuk didispersikan dalam parafin cair dan diteteskan pada gelas objek. Kemudian diletakkan di bawah mikroskop, amati ukuran partikel serbuk dan hitung jumlah partikelnya sebanyak 1000 partikel (Swarbrick & Boylan, 1991).

d. Penentuan profil disolusi dari campuran fisik dan serbuk dispersi padat

- Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,2

Kalium dihidrogen posfat ditimbang sebanyak 27,218 g dilarutkan dalam aquadest bebas CO_2 dalam labu ukur 1000 mL. NaOH 0,2 N ditimbang sebanyak 8 g dilarutkan dalam aquadest bebas CO_2 dalam labu ukur 1000 mL, dari larutan kalium dihidrogen posfat 0,2 M 1000 mL diambil 250 mL dan dari larutan NaOH 0,2 N 1000 mL diambil 173,5 mL kemudian dikocok homogen dalam labu ukur 1000 mL. Medium disolusi diukur dengan pHmeter sampai pH 7,2, kemudian dicukupkan dengan aquadest bebas CO_2 hingga 1000 mL.

- Penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,2

Larutan induk ibuprofen dibuat dengan melarutkan 50 mg ibuprofen dalam 100 mL larutan dapar fosfat pH 7,2 di dalam labu ukur 100 mL dan didapatkan larutan induk dengan konsentrasi 500 $\mu\text{g/mL}$. Larutan induk dipipet 18 mL dimasukkan

kedalam labu ukur 25 mL dilarutkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,2 cukupkan sampai tanda batas labu ukur sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 360 µg/mL. Serapan maksimum ibuprofen dalam larutan dapar diukur pada panjang gelombang 200 - 400 nm, diperoleh panjang gelombang maksimum ibuprofen 264,2 nm.

- *Pembuatan kurva kalibrasi ibuprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,2*

Dari larutan induk dilakukan pengenceran ibuprofen dalam dapar fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi 120; 200; 240; 280; 320 dan 360 µg/mL ibuprofen.

- *Uji disolusi*

Penentuan profil disolusi ibuprofen berdasarkan USP XXXII menggunakan alat disolusi tipe I dengan metode keranjang (*rotating basket apparatus*) dengan medium larutan dapar fosfat pH 7,2 sebanyak 900 mL dan suhu diatur $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Kemudian serbuk dispersi padat setara dengan 200 mg dimasukkan kedalam wadah keranjang dan diputar dengan kecepatan 100 RPM (Almeida, *et al.*, 2012). Larutan disolusi di pipet 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 (Retnowati & Setyawan, 2010). Pada setiap pemipetan diganti dengan medium disolusi (volume dan suhu yang sama pada saat pemipetan). Serapan larutan yang telah dipipet dari medium disolusi diukur pada panjang gelombang serapan maksimum. Kadar ibuprofen yang terdisolusi pada setiap waktu dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

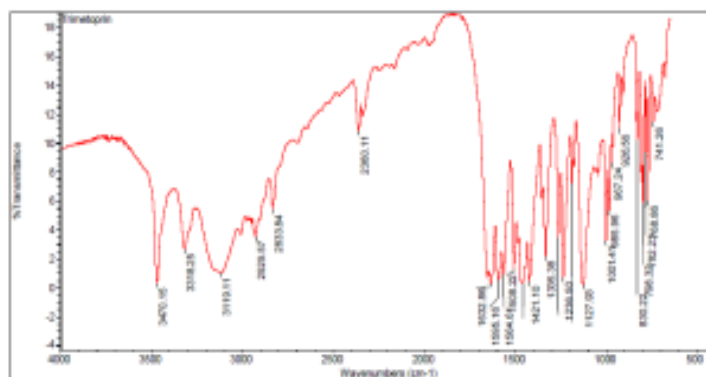
e. Analisis Data

Data yang diperoleh diolah secara statistik. Analisa yang dilakukan yaitu menggunakan uji ANOVA satu arah dan uji lanjutan Duncan.

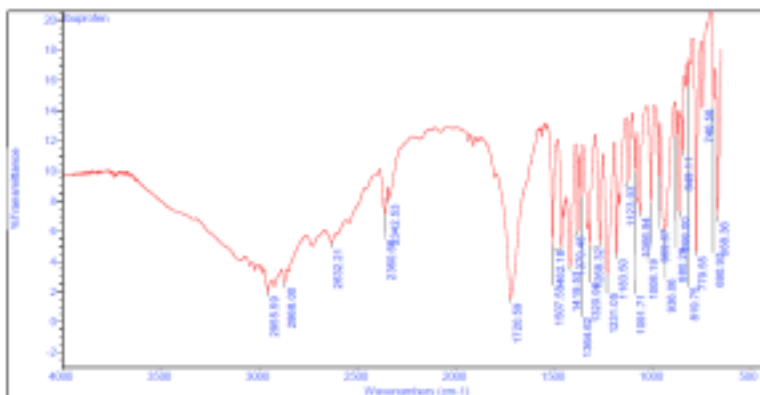
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Evaluasi serbuk dispersi padat

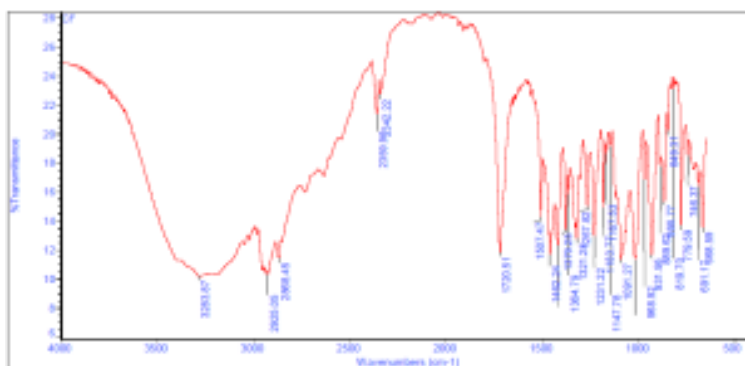
Spektrofotometer IR



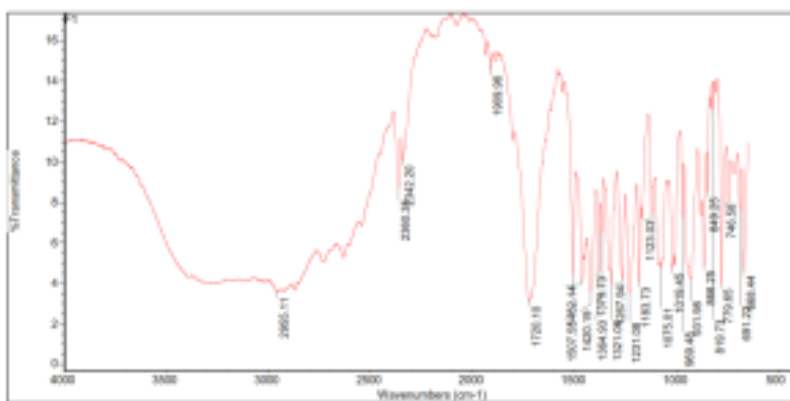
Gambar 1. Spektrum ibuprofen



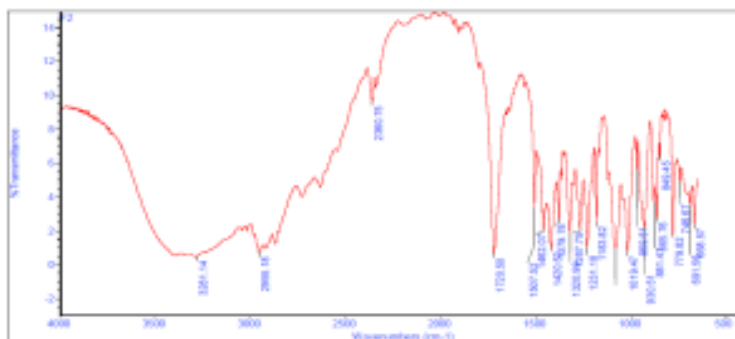
Gambar 2. Spektrum manitol



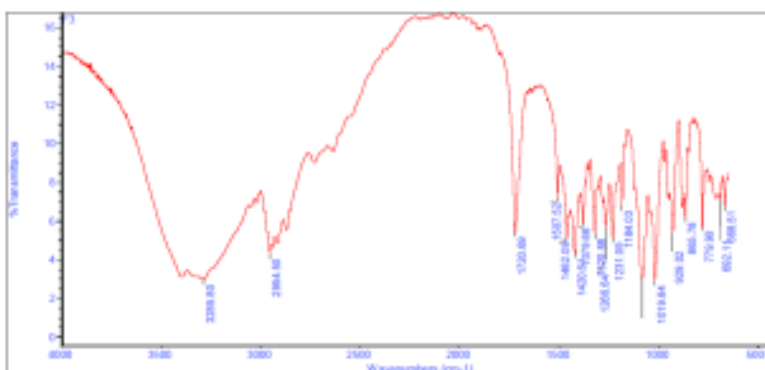
Gambar 3. Spektrum campuran Fisika



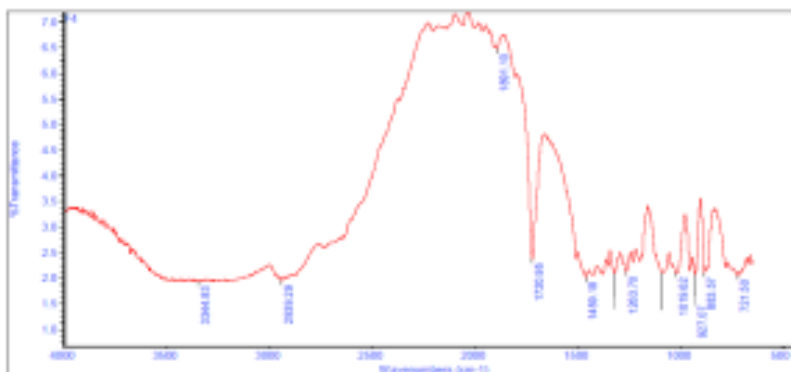
Gambar 4. Spektrum formula 1



Gambar 5. Spektrum formula 2



Gambar 6. Spektrum formula 3

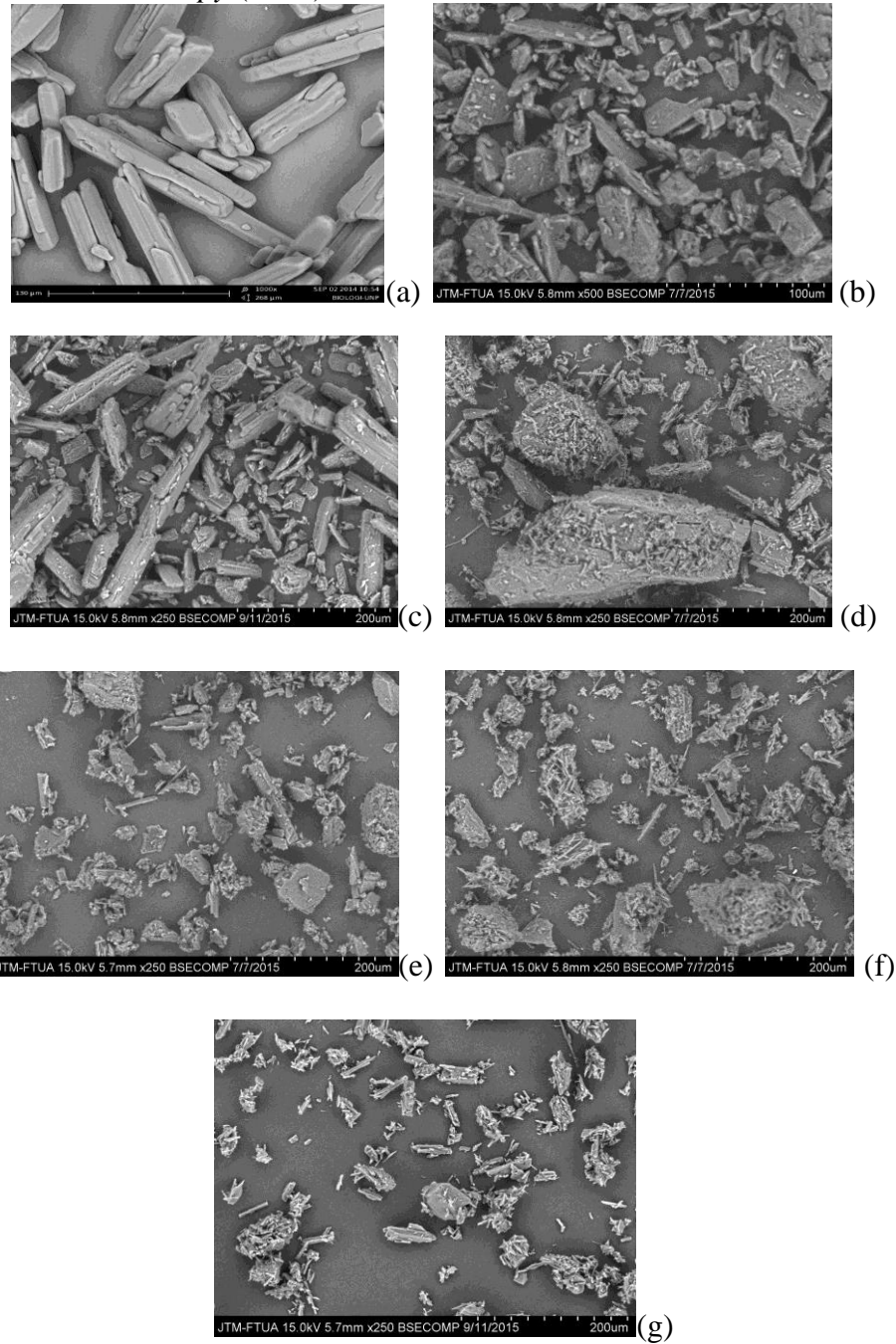


Gambar 7. Spektrum formula 4

Gambar 1 Menunjukkan spektrum inframerah ibuprofen, terlihat adanya gugus fungsi C-H, C=O dan C-C. Spektrum FT-IR manitol menunjukkan puncak yang lebar menunjukkan adanya gugus fungsi O-H. Pada campuran fisik menunjukkan adanya gugus fungsi dari ibuprofen, juga terdapat puncak yang menunjukkan adanya gugus fungsi manitol, sedangkan pada dispersi padat menunjukkan adanya gugus fungsi

dari ibuprofen yang lebih dominan adanya puncak yang lebar pada bilangan gelombang $819,75 \text{ cm}^{-1}$. Puncak-puncak yang muncul identik dengan gugus fungsi yang dimiliki ibuprofen, hanya saja terjadi sedikit pergeseran bilangan gelombang karena interaksi fisika dari kedua komponen penyusun yang menunjukkan bahwa tidak terdapat interaksi kimia antara ibuprofen dan manitol.

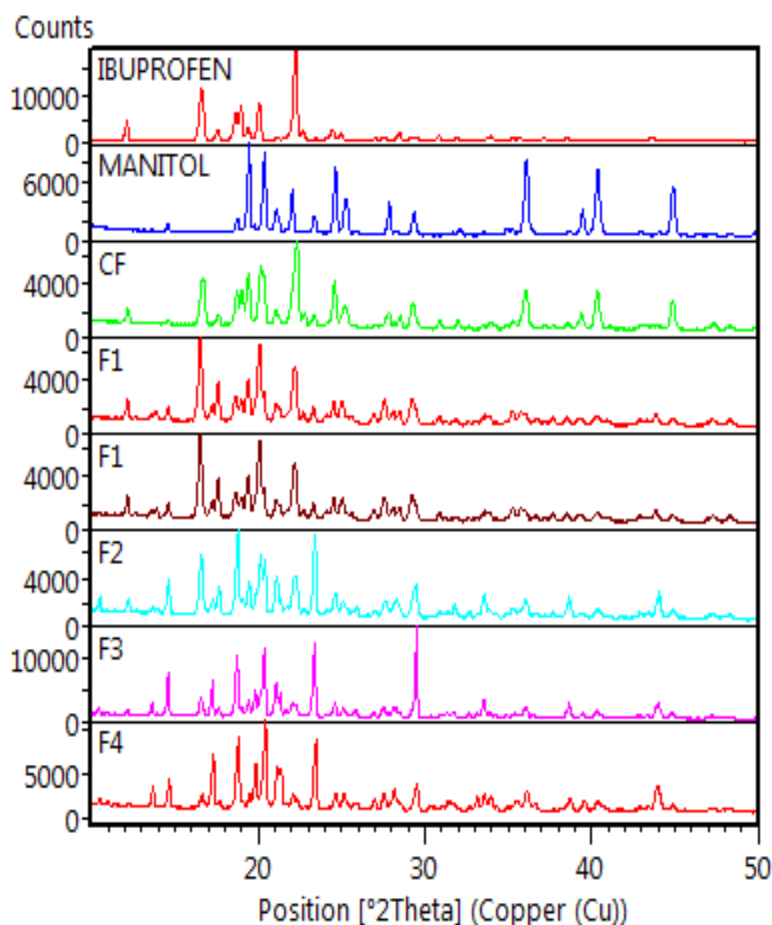
Scanning Electrone Microscopy (SEM)



Gambar 8. (a) ibuprofen (b) manitol (c) Campuran Fisika (d) formula 1 (e) formula 2 (f) formula 3 (g) formula 4

Gambar 8. menunjukkan permukaan dispersi padat ibuprofen – manitol dengan metode pelarutan perbesaran 250 kali terlihat secara jelas bahwa, hasil SEM ini sekaligus menunjukkan bahwa terjadi interaksi fisika antara ibuprofen dan manitol

melalui metode pelarutan yang dapat mempengaruhi morfologi kristal masing-masing zat. Dimana habit ibuprofen tunggal sudah berbeda dengan habit ibuprofen dalam sistem dispersi padat ibuprofen – manitol. *Analisis pola Difraksi Sinar X (XRD)*



Gambar 9. Overlay difraktogram sinar x ibuprofen, campuran fisik dan serbuk dispersi padat.

Analisis difraksi sinar - X digunakan untuk mengevaluasi pengaruh perubahan derajat kristalinitas senyawa padat obat ibuprofen pada serbuk dispersi padat. Analisa difraksi sinar - X serbuk merupakan metode yang handal untuk karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat, apakah terbentuk fase kristalin baru atau tidak. Jika terbentuk fase kristalin baru dari hasil interaksi antar kedua komponen maka akan teramati secara nyata dari

difraktogram sinar - X yang berbeda dari campuran fisika kedua komponen. Analisis difraksi sinar - X ini juga digunakan untuk mengevaluasi pengaruh pelarutan terhadap fase padat dan perubahan derajat kristalinitas senyawa padat obat ibuprofen setelah dibentuk dispersi padat yang dibuat dengan metode pelarutan. Senyawa ibuprofen murni menunjukkan padatan kristalin karena difraktogram menunjukkan puncak interferensi yang khas dan tajam pada sudut

2Theta: $22,31^\circ$ yaitu 18.948. Difraktogram manitol juga menunjukkan karakteristik kristalin yang terlihat jelas pada sudut 2Theta: ($19,51^\circ$, dan $36,1001^\circ$) yaitu 8634,62 dan 7353,86.

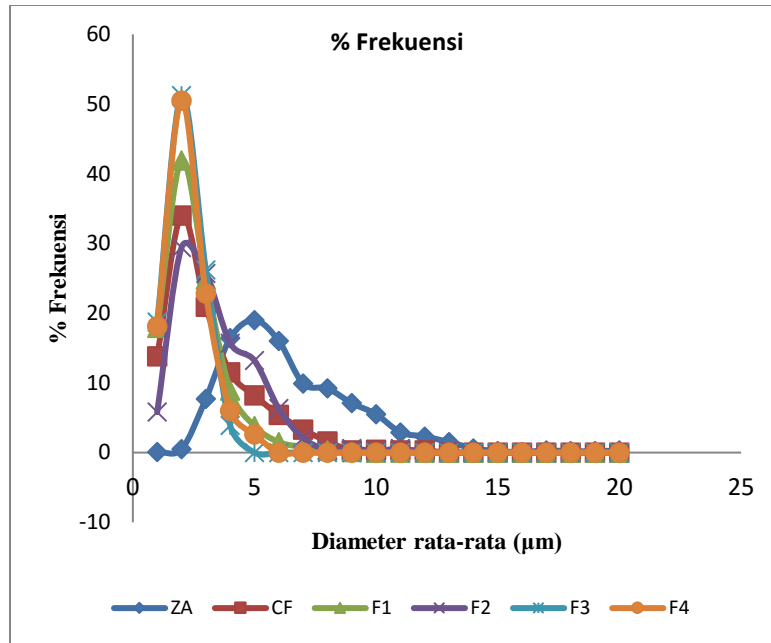
Pada difraktogram campuran fisika puncak kristalin ibuprofen terlihat jelas pada sudut 2theta: $22,33^\circ$. Difraktogram ini juga menunjukkan terjadinya perubahan derajat kristalinitas ibuprofen yaitu menjadi 5996,41. Hasil difraktogram ini menunjukkan terjadinya tumpang tindih sesama difraktogram ibuprofen dan manitol.

Difraktogram serbuk ibuprofen hasil dispersi padat dengan gabungan manitol menunjukkan penurunan intensitas puncak - puncak interferensi fase kristalin ibuprofen. Pada dispersi padat formula 1 dengan perbandingan 3:1 dapat dilihat pada difraktogram menunjukkan penurunan puncak interferensi yang tidak terlalu jauh dari campuran fisik, dari hasil difraktogram dispersi padat formula 1 terlihat puncak kristalin ibuprofen pada sudut 2theta: $22,33^\circ$ yaitu 3871,84, difraktogram ini juga menunjukkan terjadinya penurunan derajat kristalinitas ibuprofen terutama pada sudut 2 theta: $19,51^\circ$ yaitu 3327,4. Sedangkan dispersi padat formula 2 dengan perbandingan 2:2 terlihat penurunan derajat kristalin ibuprofen terutama pada sudut 2theta: $22,33$ yaitu 2883. Pada dispersi padat

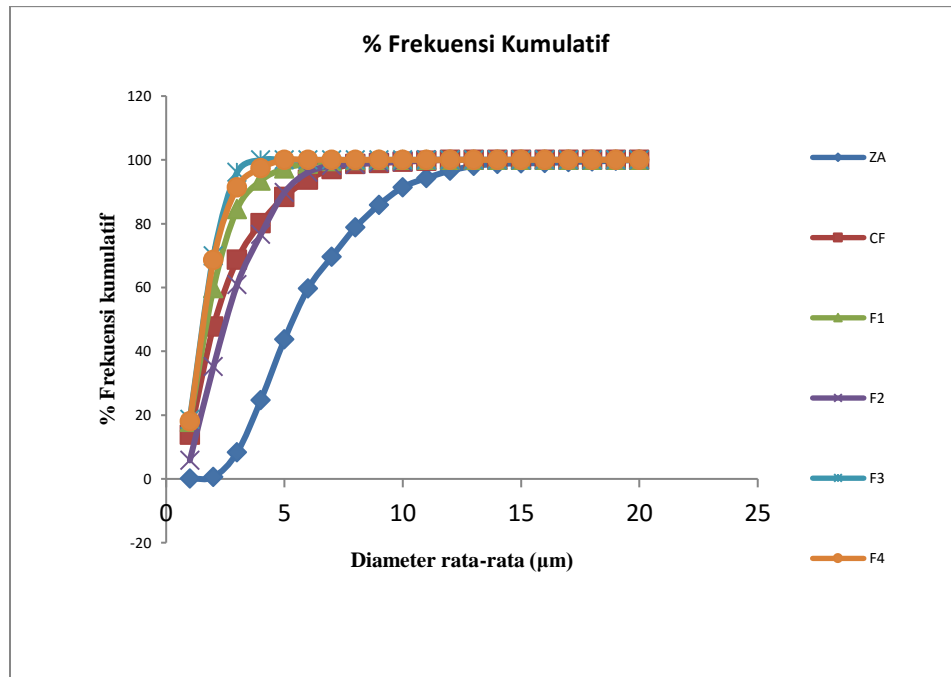
formula 3 dengan perbandingan 1:3 terlihat penurunan derajat kristalin ibuprofen terutama pada sudut 2theta: $22,33$ yaitu 2226,4, begitupun dengan formula 4 juga terjadi penurunan kristalin pada sudut yang sama yaitu 1353. Hal ini menunjukkan semakin banyak manitol yang dimasukkan atau ditambahkan maka perubahan derajat kristalin ibuprofen semakin turun.

Analisa distribusi ukuran partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel menggunakan mikroskop yang dihubungkan dengan perangkat digital optilab dan laptop. Pemeriksaan distribusi ukuran partikel ini dilakukan dengan menghitung partikel sebanyak 1000 buah yang bertujuan untuk mendapatkan hasil yang lebih spesifik (Swarbick & Boylan, 1991). Terlihat jelas bahwa serbuk dispersi padat memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan campuran fisika. Akan tetapi, campuran fisika memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan ibuprofen murni. Hal ini disebabkan karena ibuprofen dan manitol dalam pembuatan serbuk dispersi padat terhomogen secara molekular kemudian mengalami penggabungan dan membentuk ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan pembuatan campuran fisika.

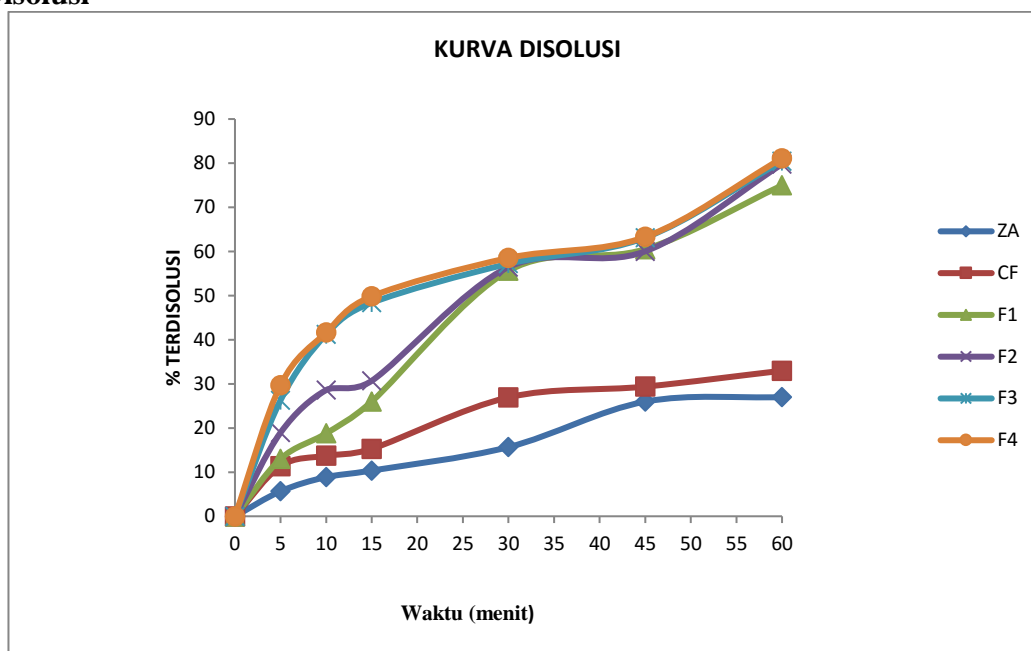


Gambar 10. Kurva % frekuensi distribusi ukuran partikel



Gambar 11. Kurva % frekuensi kumulatif distribusi ukuran partikel

B. Uji Disolusi



Gambar 12. Kurva disolusi ibuprofen, campuran fisik, dan dispersi padat.

Pada penentuan profil disolusi dari serbuk dispersi padat, campuran fisika dan ibuprofen menunjukkan bahwa pada serbuk campuran fisika dan dispersi padat terjadi peningkatan laju disolusi dari semua formula. Peningkatan laju disolusi tersebut dikarenakan pengaruh dari penambahan manitol pada uji disolusi, ini terlihat bahwa pada sistem dispersi padat terjadi peningkatan laju disolusi dari formula 1 sampai 4. Persen terdisolusi dari keempat formula dispersi padat pada menit ke 60 rata-rata adalah sebagai berikut: DP F 1: 74,972 %, DP F 2 : 79,779 % dan DP F 3 : 80,448 %, DP F 4 : 81,102 % .

H. Analisis Data

Analisis statistik dari efisiensi disolusi ibuprofen - manitol dilakukan dengan uji ANOVA satu arah menggunakan SPSS 17. Hasil perhitungan ANOVA menunjukkan bahwa nilai F hitung = 8218,694 dengan Sig. = 0,000 (< 0,05), yang berarti H_0 ditolak. Hal ini menunjukkan bahwa rata-rata efisiensi disolusi dari ibuprofen,

campuran fisika dan dispersi padat itu adalah berbeda nyata.

Hasil uji lanjut dengan uji duncan menunjukkan bahwa rata-rata efisiensi disolusi terbagi atas 6 subset, dari hasil uji lanjut dengan uji Duncan menyatakan bahwa terdapat perbedaan efisiensi disolusi yang signifikan antara ibuprofen, campuran fisik dan dispersi padat, yang berarti bahwa penambahan manitol memberikan pengaruh terhadap laju disolusi dari ibuprofen.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa sistem dispersi padat ibuprofen-manitol menggunakan metode pelarutan dapat meningkatkan laju disolusi dari ibuprofen:

1. Evaluasi sifat fisikokimia pada serbuk sistem dispersi padat dan campuran fisik meliputi: analisis pola difraksi sinar - X, analisis spektroskopi FT - IR, dan SEM. Secara umum diperoleh bahwa serbuk sistem dispersi padat dapat

memperbaiki sifat - sifat fisikokimia ibuprofen.

2. Pembentukan sistem dispersi padat ibuprofen - manitol yang dibuat dengan metode pelarutan dapat meningkatkan laju disolusi ibuprofen. Ditunjukkan oleh persentase kadar ibuprofen yang terdisolusi pada menit ke-60 untuk F 1, F 2, F 3, F 4 berturut-turut adalah 74,972 %; 79,779 %; 80,448 % dan 81,102 %. Formula terbaik ditunjukkan oleh dispersi padat formula 4 dengan persentase terdisolusi tertinggi 81,102%.

DAFTAR PUSTAKA

- Almeida, H., Amaral, M. H., & Laboa, P. (2012). Comparatitive Study Of Sustained-Release Lipid Microparticles And Solid Dispersion Containing Ibuprofen. *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 48, (3), 530-536.
- Ansel, H. C. (2008). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Edisi IV). Penerjemah: F. Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Hasnain, M. S., Nayak, A. K., (2012), Solubility And Dissolution Enhancement Of Ibuprofen By Solid Dispersion Technique Using PEG 6000 - PVP K30 Combination Carrier. *Chemistry Bulgarian Journal Science Education*, 21, (1), 118-132.
- Octavia, M. D., Halim, A., Zaini, E. (2015), Preparation Of Simvastatin-B-Cyclodextrin Inclusion Using Co-Evaporation Technique, *Journal Of Chemical And Pharmaceutical Research*, 7, (2), 740-747.
- Retnowati, D., Setyawan, D., (2010). Peningkatan Disolusi Ibuprofen Dengan Sistem Dispersi Padat Ibuprofen-PVP K90, *Majalah Farmasi Airlangga*, 88, (1), 24-28.
- Rowe, R. C., Sheskey, P.J & Quinn, M.E. (2012). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7th ed). London: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Sameerr, S., Raviraj S, B., & Lalit, Y. (2011), A Review On Solid Dispersion, *Int. J. Pharm & Life Sciences*. 2, (9), 1078-1095.
- Sekharan, T, R., Muthumari, M., Gopal, L., & Esakiyammal, A. (2014), Dissolution Improvement Of Etodolac Using Manitol By Solid Dispersion Method, *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 3, (8), 1206-1216.
- Shargel, L & Andrew, B. (1999). *Biofarmasetika Dan Farmakokinetika Terapan* (Edisi II). Penerjemah: Fasich dan Siti Sjamsiah. Surabaya: Airlangga University Press.
- Swarbick, J., & Boylan, J. C. (1991). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Volume 5). New York and Bassel: Marcell Dekker Inc.
- The Department Of Health. (2009). *British Pharmacopoeiea*. London: The Stationery Office.

- Voight, R. (1994). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, (Edisi V), Penerjemah Soewandi Noerono, Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Watson, D. G. (2009). *Analisis Farmasi Buku Ajar*. (Edisi 2). Penerjemah: Winny R. Syarief. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran ECG
- Whalley, W. B., & Langway, C. C. (1979). A Scanning Electron Microscopy Examination Of Subglacial Quartz Grains From Camp Century Core. *Journal of Glaciology*. 25,(91), 171-207.
- Xu, L., Li, S. M., & Sunada, H. (2007). Preparation And Evaluation Of Ibuprofen Solid Dispersion Systems With Kollidon Particles Using A Pulse Combustion Dryer System. *Chem Pharm Bull*, 55, (11), 1545-1550.