

## Karakterisasi Sifat Fisikokimia Dispersi Padat Ofloxacin-PEG 4000 Dengan Perbandingan Tiga Formula Menggunakan Metode Co-Grinding

Henni Rosaini<sup>1\*</sup>, Auzal Halim<sup>1</sup>, Desty Fatonah<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departemen Teknologi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

\*E-mail: hauraarya@stifarm-padang.ac.id

### Abstrak

Ofloxacin merupakan salah satu obat antibiotik golongan fluoroquinolon, diklasifikasikan ke dalam *Biopharmaceutic Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan rendah dalam air dengan permeabilitas tinggi. Untuk meningkatkan kelarutan ofloxacin dibuat menjadi sistem dispersi padat. Dispersi padat dibuat dengan metode *Co-Grinding* menggunakan polimer yang mudah larut dalam air yaitu PEG 4000. Dispersi padat dibuat dalam beberapa perbandingan antara lain ofloxacin dan PEG 4000 yaitu 6:4, 7:3, dan 8:2. Sebagai pembandingan dibuat campuran fisika dengan komposisi yang sama. Serbuk campuran fisika dan dispersi padat dikarakterisasi sifat fisikokimia meliputi: analisis difraksi sinar X, analisis spektroskopi FT-IR, analisis SEM, analisis DSC, dan penetapan kadar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sistem dispersi padat mengalami penurunan derajat kristal dan pembentukan fase amorf, pada formula 1 yaitu dengan perbandingan ofloxacin : PEG 4000 6:4. Dimana pembuatan sistem dispersi padat dengan teknik *Co-Grinding* dan penambahan polimer PEG 4000 telah berhasil digunakan untuk memperbaiki kelarutan obat yang sukar larut didalam air dan meningkatkan ketersediaan hayati obat yang rendah.

**Kata kunci :** Ofloxacin; PEG 4000; Dispersi padat ; Co-grinding

### Abstract

Ofloxacin is a fluoroquinolone antibiotic drug, classified into class II Biopharmaceutic Classification System (BCS) which has low solubility in water with high permeability. To increase the solubility ofloxacin is made into a solid dispersion system. Solid dispersion was made by the Co-Grinding method using a water-soluble polymer, namely PEG 4000. Solid dispersion was made in several comparisons, including ofloxacin and PEG 4000, namely 6: 4, 7: 3, and 8: 2. As a comparison, a physical mixture with the same composition was made. Powder mixture of physics and solid dispersion characterized physicochemical properties including: X-ray diffraction analysis, FT-IR spectroscopic analysis, SEM analysis, DSC analysis, and assay. The results showed that the solid dispersion system experienced a decrease in crystal degree and the formation of an amorphous phase, in formula 1, namely the ratio ofloxacin: PEG 4000 6: 4. Where the manufacture of solid dispersion systems using the Co-Grinding technique and the addition of PEG 4000 polymers have been successfully used to improve the solubility of drugs that are difficult to dissolve in water and increase the low bioavailability of drugs.

**Keywords:** Ofloxacin; PEG 4000; Solid dispersion; Co-grinding

## PENDAHULUAN

Kelarutan adalah suatu masa solut yang melarut dalam suatu volume pelarut dan temperatur tertentu. Kelarutan merupakan sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali

menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat (Shargel *et al.*, 2012).

Beberapa obat memiliki masalah dengan kelarutan, yang termasuk dalam golongan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II, dimana golongan obat ini memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Hal ini dapat

menghambat proses disolusi obat dalam tubuh. Salah satu obat yang memiliki kelarutan rendah dan bioavailabilitas rendah adalah Ofloxacin. Obat ini merupakan antibiotik yang termasuk dalam golongan BCS kelas II (Wisudyaningsih *et al.*, 2014).

Ofloxacin adalah antibakteri fluoroquinolone yang digunakan mirip dengan ciprofloxacin, digunakan pada infeksi Chlamydia atau Chlamydophila termasuk uretritis nongonococcal dan pada infeksi mikobakteri seperti kusta dan tuberkulosis (Sweetman, 2009). Ofloxacin memiliki kelarutan yang buruk dalam air yaitu sukar larut dalam air (Kementerian Kesehatan Republik sukar larut dalam air (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

Polietilenglikol (PEG 4000) dapat digunakan untuk meningkatkan sifat kelarutan atau karakteristik disolusi dari senyawa yang tidak larut dengan membuat dispersi padat dengan polietilenglikol yang sesuai (Rowe *et al.*, 2009).

Penggilingan bersama *Co-grinding* sering digunakan untuk meningkatkan larutan obat, pengurangan ukuran partikel dan juga dapat mempengaruhi tingkat laju disolusi obat (Garg & Singh, 2009).

Dari permasalahan kelarutan yang buruk terhadap ofloxacin diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ofloxacin sehingga dapat meningkatkan kelarutan ofloxacin. Penelitian lain yang pernah dilakukan dalam upaya untuk meningkatkan kelarutan ofloxacin yaitu pembuatan dispersi padat hanya dengan metode penguapan pelarutan dan peleburan. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk memformulasi ofloxacin menggunakan PEG 4000 sebagai polimer dengan tiga perbandingan (6:4, 7:3, 8:2) menggunakan metode penggilingan bersama. Dengan melihat karakterisasi dengan menggunakan alat difraksi sinar-X, analisis “fourier transform infrared” (FT-

IR), analisis “*Scanning Electron Microscopy*” (SEM), analisis “*differential scanning calorimeter*” (DSC).

## METODE PENELITIAN

### Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: Peralatan gelas standar laboratorium, timbangan analitik (Precisa XB 220A), alat penggiling *Planetary ball mill* (Retsch type PM 100, Germany), Difraktrometer sinar-X (Philips X’Pert Pro PANalytical, Netherlands), spektrofotometer UV-VIS (*Shimadzu Type 1800, Japan*), *Scanning Electron Microscopy* (Hitachi S-3400N), *Differential Scanning Calorimetry* (setaram DSC 131 Evo, France), *Fourier transformation infra red spectrophotometer* FT-IR (Thermo Scientific Nicolat iS 10), desikator, pipet mikro dan alat-alat penunjang penelitian.

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: Ofloxacin (XI’AN China), PEG-4000 (XI’AN China), Asam Klorida (Bratachem), Aquadest (Bratachem).

### Pembuatan campuran fisik

Ofloxacin dan PEG 4000 ditimbang sesuai dengan formula yang telah ditentukan (5:5). Kemudian dicampurkan didalam mortir dan diaduk perlahan tanpa tekanan hingga homogen, kemudian sampel dituang keatas perkamen besar dan campuran dibagi menjadi 5 bagian masukkan kedalam lumpang diaduk menggunakan sudip hingga homogen lakukan perlakuan yang sama sebanyak tiga kali, campuran fisik yang sudah dibuat disimpan dalam desikator sebelum digunakan (Halim *et al.*, 2013).

### Pembuatan serbuk dispersi padat

Ofloxacin dan PEG 4000 dicampur dalam perbandingan. Campuran ini

kemudian digiling secara bersama dengan alat penggiling *Planetary Ball Mill* (Retsch type PM 100) dengan kecepatan 120 rpm. Bola yang digunakan yaitu 34 bola zirkonium besar dan 34 bola kecil. Penggilingan bersama dilakukan selama 120 menit. Kemudian dispersi padat yang terbentuk disimpan dalam desikator sebelum digunakan (Halim *et al*, 2013 ).

### **Analisis difraksi sinar-X**

Analisis serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan difraktometer sinar-X. Kondisi pengukuran sebagai berikut : target logam Cu, filter K $\alpha$ , voltase 30 kV, arus 5 mA, analisis pengukuran pada rentang 2 theta 5-40 °C. Sampel diletakkan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Analisis dilakukan terhadap ofloxacin, PEG 4000, campuran fisik dan formula dispersi padat (Okonogi & Puttipatkhachorn, 2006).

### **Analisis spektroskopi FT-IR**

Uji dilakukan terhadap senyawa tunggal ofloxacin, PEG 4000, campuran fisik dan formula dispersi padat. Sekitar 1-2 mg serbuk diletakkan di cetakan *die* dan sampel tersebut kemudian dikempa ke dalam suatu cakram pada kondisi hampa udara dengan tekanan 800 kPa. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 4400-600cm<sup>-1</sup>. Analisis ini memperlihatkan spektrum yang menggambarkan gugus fungsional dari senyawa tunggal ofloxacin murni, PEG-4000, campuran fisik dan formula dispersi padat (Sahoo *et al*, 2011).

### **Analisis morfologi partikel dengan scanning electron microscope (SEM)**

Analisis SEM dilakukan terhadap senyawa ofloxacin murni, campuran fisik dan formula dispersi padat ofloxacin. Sampel kurang lebih 3 mg di tempatkan pada wadah platinum pada suhu 30 °C

hingga 600 °C. Dimana terjadi peningkatan suhu 10 °C tiap 1 menit, dengan menggunakan kecepatan sinar 5 kV dan sampel diamati pada perbesaran 1000x dan 2500 ( Xie *et al*, 2011).

### **Analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC)**

Analisis dilakukan terhadap ofloxacin, PEG 4000, campuran fisik, dan formula dispersi padat. Sampel sejumlah 2-3 mg di krusibel pan, kemudian ditutup dengan cover langsung di kempa, masukkan ke alat atur aliran gas nitrogen 60 mL/menit. Rentang suhu pemanasan dimulai dari 40 sampai 300°C dengan kecepatan pemanasan 5°C per-menit (Okonogi & Puttipatkhachorn, 2006).

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Ofloxacin adalah antibakteri fluoroquinolone yang penggunaannya mirip dengan ciprofloxacin, juga digunakan pada infeksi Chlamydia atau Chlamydophila termasuk uretritis nongonococcal dan pada infeksi mikobakteri seperti kusta dan tuberkulosis (Sweetman, 2009). Ofloxacin memiliki kelarutan yang rendah dalam air yaitu sukar larut dalam air, sehingga dapat mempengaruhi kecepatan absorpsi obat dalam tubuh. Meningkatkan kelarutannya dengan cara penambahan polimer yaitu PEG 4000 dengan menggunakan dispersi padat.

Pada penelitian ini dibuat campuran fisik (5:5) dan 3 formula dengan perbandingan yang berbeda dimana terdiri dari dispersi padat formula 1 (6:4), dispersi padat formula 2 (7:3), dan dispersi padat formula 3 (8:2). Pada formula ini perbandingan zat aktif lebih banyak dibandingkan polimer terutama pada formula ke-3. Formula ini berdasarkan skema fase campuran.

Pada pembuatan campuran fisik dan dispersi padat menggunakan metodeco-

*grinding*. Untuk campuran fisik formula ditimbang sesuai dengan komposisi, kemudian kedua bahan dicampur dan diaduk secara perlahan tanpa adanya tekanan hingga homogen di dalam lumpang.

Pada pembentukan dispersi padat dilakukan dengan metode *co-grinding*, masing-masing formula ditimbang sesuai dengan komposisi, kemudian dimasukkan ke dalam chamber alat *planetary ball mill* bersamaan dengan 34 buah bola zirkonium besar dan 34 buah zirkonium kecil. Kemudian dilakukan penggilingan dimana setiap formula digiling selama 120 menit dan diaduk setiap 30 menit dengan kecepatan 120 rpm. Pada penggilingan digunakan variasi ukuran bola dengan tujuan agar tidak ada rongga antar bola sehingga serbuk dapat tergiling sempurna oleh bola-bola dan semakin banyak bola maka akan semakin halus serbuk yang kita dapatkan sehingga ukuran partikelnya akan semakin kecil dimana semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaannya akan semakin besar sehingga dapat meningkatkan kelarutannya. Hasil dari masing-masing formula yang terbentuk kemudian dievaluasi. Evaluasi yang dilakukan terhadap masing-masing formula dan dibandingkan dengan zat aktif. Evaluasi yang dilakukan adalah uji karakteristik yang meliputi analisis perubahan bentuk amorf, perubahan spektrum inframerah, morfologi permukaan, sifat thermal, penetapan kadar.

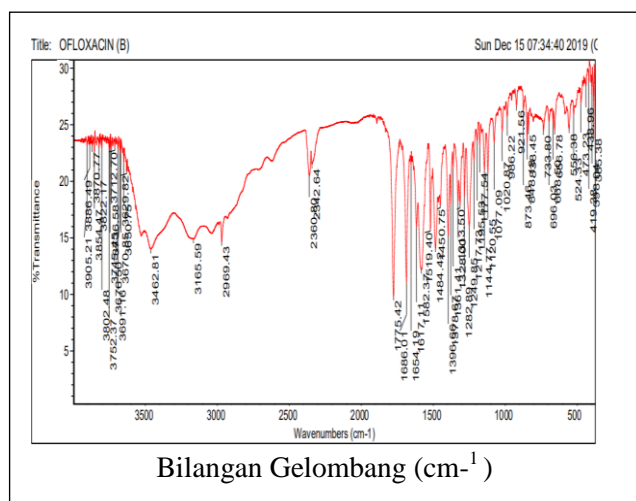
Analisa perubahan bentuk amorf dianalisis dengan alat difraksi sinar-X digunakan dalam memastikan bentuk kristal dari suatu obat. Difraksi sinar-X bertujuan untuk memastikan suatu obat tidak berubah bentuk kristalnya atau tidak mengkristal selama pembuatan atau penyimpanan (Felton, 2013). Dari Hasil difraksi sinar-X dapat dilihat puncak kristalin dari Ofloxacin Pada dispersi padat formula 1 terlihat puncak kristalin ofloxacin pada sudut  $2\theta$  (12,17946; 18,07781; 19,33278 dan

26,61159) dengan intensitas 3943,4; 7564,4; 5210,8 dan 3558,1 dan juga ditemukan puncak kristalin pada sudut  $2\theta$  (13,62267 dan 23,228592) dengan intensitas 1024,0 dan 6749,6 yang menandakan puncak dari PEG-4000.

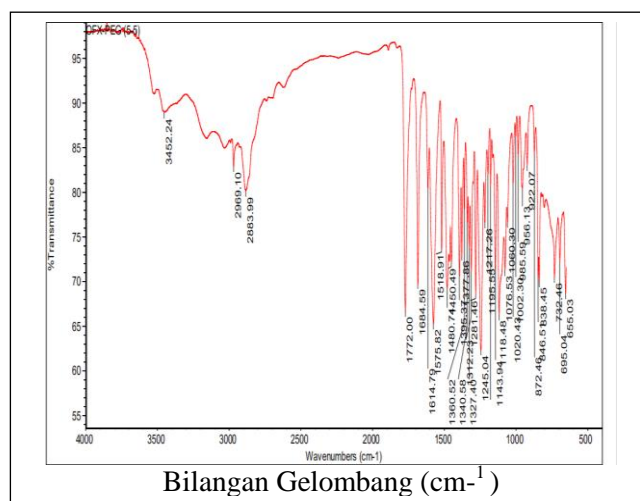
Dari beberapa formula dispersi padat, formula 1 memiliki derajat kristalinitas paling rendah. Dari hasil difraksi sinar-X juga terlihat bahwa tidak adanya puncak baru yang menandakan tidak terjadinya interaksi kimia. Pada overlay difraksi sinar-X. Hasil difraktogram formula 1 puncak khas dari ofloxacin sudah mulai tidak setajam zat aktif yang menandakan bahwa hasil yang didapatkan sudah mengarah ke bentuk amorf (Okonogi & Puttipatkhachorn).

Analisa spektrum infra merah pada evaluasi dispersi padat bertujuan untuk mengidentifikasi gugus fungsi pada suatu senyawa dan untuk mengetahui struktur suatu senyawa dengan membandingkan daerah sidik jarinya dan untuk mengetahui ada tidaknya terjadi interaksi secara kimia antara ofloxacin dengan PEG 4000 (Dachriyanus, 2004).

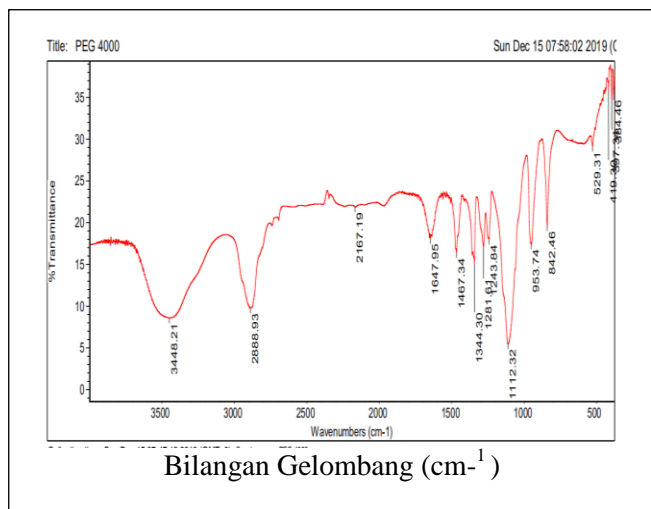
Hasil analisa spektrum infra merah pada ofloxacin terlihat adanya gugus O-H pada bilangan gelombang  $2969,43\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang  $1775,42\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi C=C pada bilangan gelombang  $1686,01\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi NH pada bilangan gelombang  $1582,27\text{ cm}^{-1}$  dan gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang  $1484,42\text{ cm}^{-1}$ . Spektrum infra merah PEG 4000 pada Gambar 2, adanya gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang  $2888,93\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang  $3448,21\text{ cm}^{-1}$ .



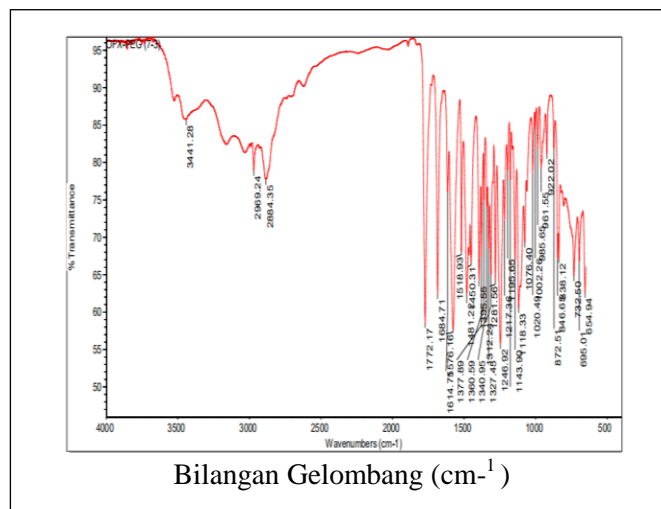
Gambar 1. Spektrum Infra Merah ofloxacin



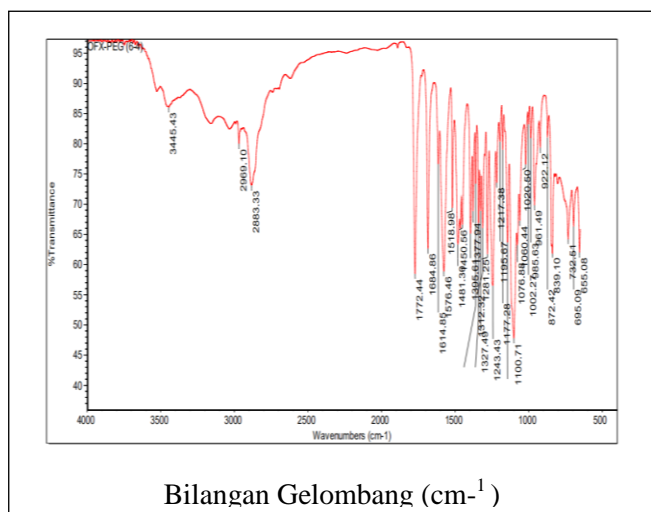
Gambar 2. Spektrum Infra Merah PEG4000



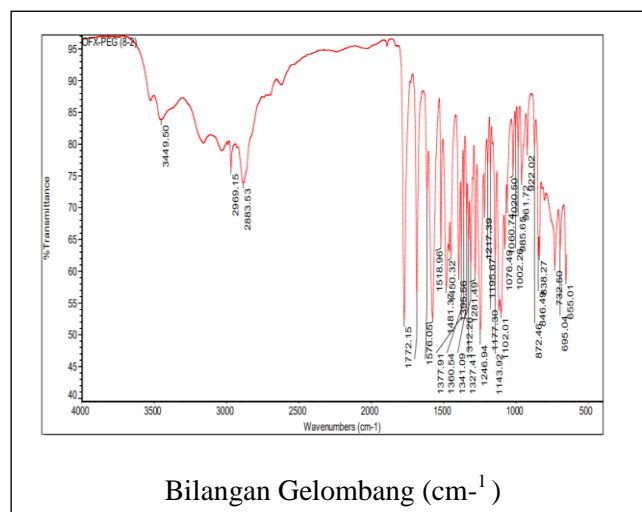
Gambar 4. Spektrum Infra Merah CF (5:5)



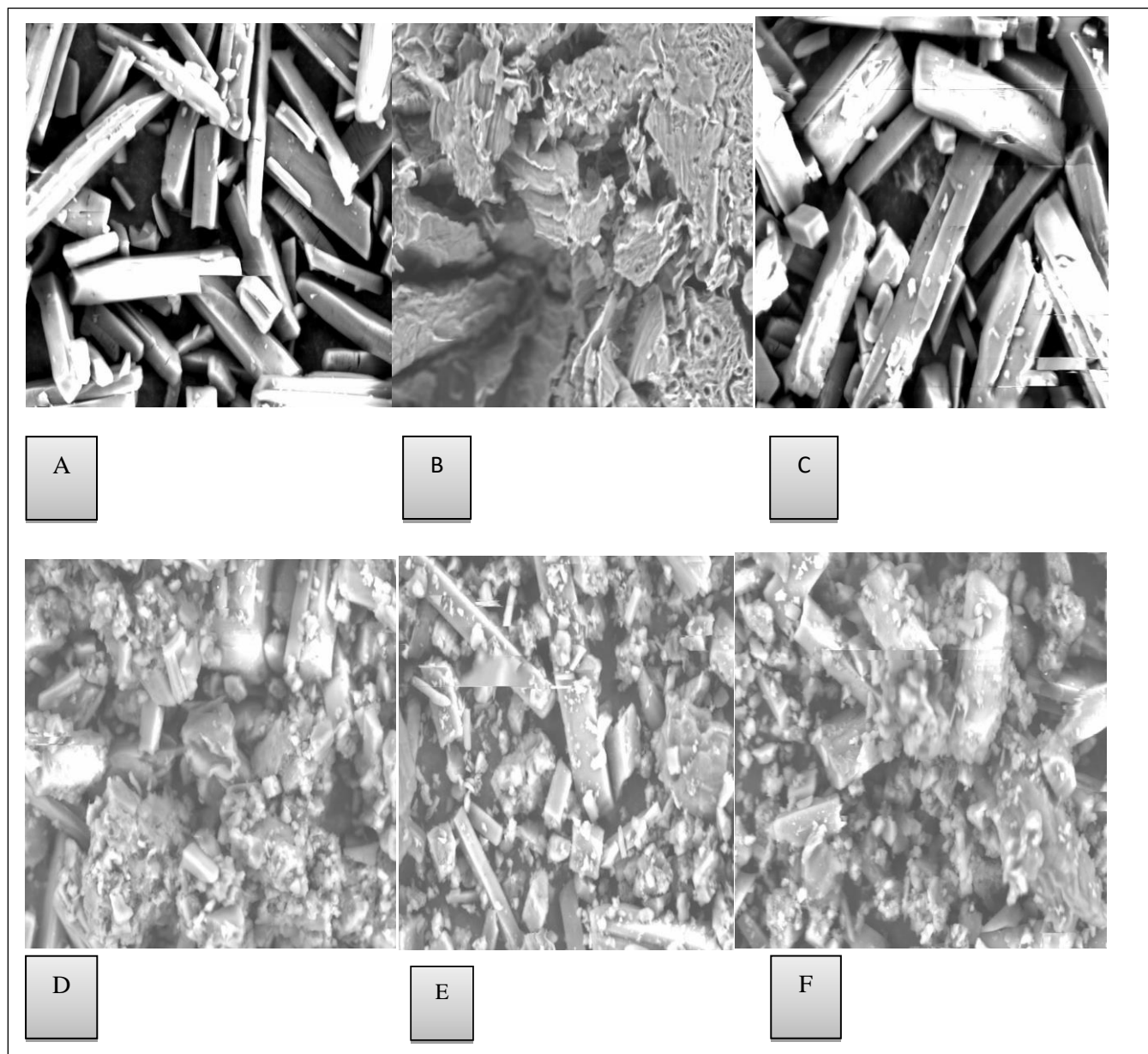
Gambar 5. Spektrum Infra Merah F1 (6:4)



Gambar 6. Spektrum Infra Merah F2 (7:3)



Gambar 7. Spektrum Infra Merah F3 (8:2)



Gambar 8. hasil SEM dapat dilihat dengan perbesaran 1000x

Karakteristik spektrum infra merah pada campuran fisik pada Gambar 3 menunjukkan adanya gugus O-H pada bilangan gelombang  $2969,10\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang  $1772,00\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi C=C pada bilangan gelombang  $1684,59\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi NH pada bilangan gelombang  $1574,82\text{ cm}^{-1}$ , dan gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang  $1480,74\text{ cm}^{-1}$ . Hasil

karakteristik spektrum infra merah disperse padat formula 1 pada Gambar 4 menunjukkan adanya gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang  $2969,10\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang  $1772,44\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi C=C pada bilangan gelombang  $1684,86\text{ cm}^{-1}$ , dan gugus fungsi NH pada bilangan gelombang  $1576,46\text{ cm}^{-1}$ , dan gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang  $1481,30\text{ cm}^{-1}$ . Hasil

spektrum inframerah dispersipadat formula 2 pada Gambar 5 menunjukkan adanya gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang  $2969,24\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang  $1772,17\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi C=C pada bilangan gelombang  $1684,71\text{ cm}^{-1}$ , dan gugus fungsi NH pada bilangan gelombang  $1576,16\text{ cm}^{-1}$ , dan gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang  $1481,22\text{ cm}^{-1}$ . Hasil spektrum infra merah pada dispersipadat formula 3 pada Gambar 6 menunjukkan adanya gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang  $2969,15\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang  $1772,15\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi NH pada bilangan gelombang  $1576,05\text{ cm}^{-1}$ , dan gugus Murni fungsi C=H pada bilangan gelombang  $1481,37\text{ cm}^{-1}$ . Hasil spektrum FT-IR menunjukkan gugus fungsi yang hilang karena terjadinya pergeseran bilangan gelombang dan Hal ini menunjukkan terjadi interaksi kimia ofloxacin dengan PEG 4000 yang menandakan telah terbentuknya dispersi padat. Analisa FT-IR menunjukkan gugus fungsi pada bilangan gelombang memperlihatkan kemiripan dengan amoxicilin (Sahoo *et al*, 2011). Analisa morfologi permukaan dengan alat *scanning electron microscope* (SEM) pada evaluasi ini kita akan melihat morfologi permukaan dari ofloxacin, PEG 4000, campuran fisik, dan dispersi padat. Pada hasil SEM dapat dilihat dengan perbesaran 1000 kali menunjukkan bentuk kristal padat (Gambar 7A). Morfologi dari PEG-4000 tidak berbentuk dan ukuran partikel yang lebih besar (Gambar 7B). Hasil analisis dispersi padat pada campuran fisik (Gambar 7 C), dispersi padat formula 1 (Gambar 7 D), dispersi padat formula 2 (Gambar 7 E), dan dispersi padat formula 3 (Gambar 7F) dapat dilihat pada masing-masing formula menunjukkan morfologi yang tidak beraturan dan sudah tidak dapat dibedakan lagi antara ofloxacin dan PEG 4000. Dari hasil yang diperoleh dapat disimpulkan

bahwa pada formula telah terbentuk dispersi padat dimana ofloxacin dan PEG 4000 telah menyatu secara homogen dari empat formula tersebut. Pada analisis SEM yang kita harapkan bentuk kristal dari ofloxacin sudah tidak terlihat ini dapat dilihat bahwa kristal dari ofloxacin dan PEG-4000 sudah tidak dapat dibedakan lagi. Dimana ofloxacin sudah terdispersi secara homogen pada polimer. Pada analisis SEM yang kita harapkan bentuk kristal dari ofloxacin sudah tidak terlihat ini dapat dilihat bahwa kristal dari ofloxacin dan PEG 4000 sudah tidak dapat dibedakan. Dimana ofloxacin sudah terdispersi secara homogen pada polimer. Pada penelitian ini formula 1 merupakan formula yang lebih baik karena kristal dari ofloxacin sudah tidak terlihat lagi (Xie *et al*, 2011).

Analisis sifat thermal dengan alat differential scanning calorimetry (DSC) digunakan dalam menentukan kapasitas panas dan entalpi dari suatu bahandan mampu mengukur jumlah panas yang diserap atau dilepaskan selama transisi (Ginting *et al*, 2005). Pada hasil termogram ofloxacin menunjukkan puncak endotermik yang tajam pada temperatur  $138,188\text{ }^{\circ}\text{C}$  yang merupakan peristiwa peleburan dari ofloxacin dengan entalpi sebesar  $222,764\text{ J/g}$ . Hasil termogram PEG 4000 menunjukkan puncak endotermik pada temperatur  $61,669^{\circ}\text{C}$  dengan entalpi sebesar  $308,292\text{ J/g}$ . Dari hasil termogram DSC dapat dilihat bahwa terjadi penurunan nilai entalpi pada masing-masing formula yang disebabkan karena zat aktif ofloxacin sudah bercampur dengan PEG 4000. Dari Hasil DSC juga dapat dilihat bahwa terjadi penurunan titik lebur dan jarak lebur pada dispersi padat ofloxacin-PEG 4000 yang menandakan terjadinya interaksi fisika dan tidak terbentuk puncak endotermik baru yang artinya tidak terjadi interaksi kimia. Pada overlay termogram dapat dilihat bahwa semua formula dispersi padat yang terbentuk



hampir sempurna pada semua formula terlihat mulai hilangnya puncak endotermik ofloxacin. homogen dalam matriks polimer. Hal ini menunjukkan bahwa fase kristalin dari ofloxacin sudah terdispersiamorf sebagian. Dari hasil DSC yang didapat, dapat dilihat bahwa formula 1 yang sudah menjadi amorf dimana sudah tidak ada lagi puncak endotermik disuhu 138,188°C dan puncaknya berada pada suhu 131,123°C. Hasil dari DSC ini menunjukkan bahwa pada difraktogram F1 yang telah terbentuk amorf (Okonogi & Puttipatkhachorn, 2006).

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa:

1. Penambahan PEG4000 dapat memperbaiki sifat fisikokimia dari ofloxacin dengan melihat hasil karakteristik fisikokimia dimana pada hasil difraktogram sinar-X telah terjadi penurunan intensitas pada ofloxacin, pada morfologi permukaan bentuk kristal ofloxacin sudah tidak terlihat lagi, untuk analisis termal menunjukkan terjadinya penurunan entalpi yang menunjukkan terjadinya perubahan dari kristal menjadi amorf.
2. Adanya pengaruh dari perbandingan konsentrasi ofloxacin- PEG 4000 dalam memperbaiki sifat fisikokimia yaitu pada formula 1 dengan perbandingan antara ofloxacin dan PEG 4000 dengan perbandingan 6:4, dimana dispersi padat pada ofloxacin terjadi perubahan bentuk dari kristal menjadi amorf yang dapat dilihat dari hasil uji karakterisasi yang telah dilakukan yaitu XRD dan DSC .

## DAFTAR PUSTAKA

- Argade, P., S., Magar D. D., & Saudagar R. B. (2013). Solid dispersion : Solubility enhancement technique for poorly water soluble drugs. *Journal of Advanced Pharmacy Education And Reserch*, 3(4), 427-439
- Chiou, W. L & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical application of solid dispersion systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 60 (9), 1281-1302.
- Dachriyanus.(2004). *Analisis struktur senyawa organik secara spektroskopi*. Padang: Andalas University Press.
- Felton, L. A. (2013). *Remington's essentials of pharmaceutics*. (22<sup>nd</sup> ed). USA : Pharmaceutical Press.
- Friedrich, H., Nada, A., & Boidmeie, R.(2005). Solid state and dissolution rate characterization of co-ground mixtures of Nifedipine and hydrophilic carriers. *Drug development and Industrial Pharmacy*. 31, 719-728.
- Garg, A., & Sing, S. (2009). Solid state interaction of raloxifene HCL with different hydrophilic carriers during co-grinding and its effect on dissolution rate. *Drug development and Industrial Pharmacy*. 35(1), 455-470.
- Gunawan, G. S. (2016). *Farmakologi dan Terapi Edisi 6*. Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI
- Ginting, A., Sutri, I., & Jan, S., (2005). Penentuan parameter uji dan ketidakpastian pengukuran kapasitas panas pada differential scanning calorimeter. *J.Tek. Bhn. Nukl*. 1(1): 1-57.
- Halim, A. (2012). *Farmasi fisika pulva engineering*. Padang: Andalas University



- Halim, A., Hamdeni, S., & Zaini(2013). Peningkatan Laju Disolusi Trimetoprim dengan Teknik Co-Grinding Menggunakan Polimer Polivinilpirolidon K-30. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11(1), 1693-1831.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia (Edisi V)*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Leuner, C. & Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics*, 50(1), 47-60.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammaratta, A. (1990). *Farmasi fisik* (Edisi III). Penerjemah: Yoshita. Jakarta: Universitas Indonesia Press (UI-press).
- Okonogi., S Sirithunyalung., J Sirithunyalig., B., Wolschann., P., & HViernstein. (2002). Effect of carrier types on the physicochemical and dissolution characteristic of ofloxacin solid dispersion. *Scientia Pharmaceutica (Sci.Pharm)*.70, 309-316.
- Okonogi., S., & Puttipipatkachorn, S.(2006). Dissolution Improvement Of Hight Drug-loaded Solid Dispersion. *AAPS pharmaSciTech*, 7(2), 1-6.
- Rowe, R.C., Sheskey, P. J., Cook, W. C. & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipient 6th edition*. London : The Pharmaceutical Press.
- Raval, K.M., P.M, Jaydeep., P.K, Rajesh, S.R, Navin R.(2016). Dissolution enhancement of chlorzoxazone using cogrinding technique. *Department of Pharmaceutical Sciences, Gujarat, India*. IP: 188.24.116.207
- Sahoo, S., Chakraborti, K. C., Mishra, C.S., Nanda, N.U., & Naik, S. (2011). FTIR and XRD investigation of some flurokuinolones. *International Journal of Pharmaceuti Science*, 3(3) 165-170
- Seah, C. K. (2010). *Inductively coupled plasma dry etching process on plannar lightwave circuit fabrication*. (Tesis). Malaysia: University of Malaya
- Shargel, L., Yu, A.B.C., & Wu-pong, S. (2012). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. (Edisi 2). Penerjemah: Dr. Fasich, Apt dan Dra. Siti Sjamsiah, Apt. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sweetman, S. C. (2009). *Martindale: The complete drug refrence*. London: The Pharmaceutical Press.
- Tjay, T. H., & Rahardja, K. (2007). *Obat-obat penting, khasiat, penggunaan dan efek-efek sampingnya, edisi keenam*. Jakarta : PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia.
- Wisudyaningsih, B., Suwaldi., & Nugroho, K.A., (2014). Pengaruh pH dan Kekuatan Ionik terhadap Profil Kelarutan Ofloksasin. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 12(1), 25-31
- Xie, S., Zhu, L., Dong, Z., Y., Wang, X., Zhou, W., Z.(2011). Preparation and evaluation of ofloxacin -loaded palmitic acid solid lipid nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 6, 547-555.
- Zaini, E., Witarsah, A. S., & Agustin, R.(2014). Enhacement of dissolution rate of meloxicam by co-grinding technique using Hydroxypropyl methylcellulose. *J. Chem. Pharm. Res*. 6(11), 263-267