

Karakterisasi Sifat Fisikokimia Dispersi Padat Celecoxib–PEG 4000 dengan Perbandingan Tiga Formula menggunakan Metode *Co-grinding*

Muthia Fadhila^{1 *}, Indra Makmur¹, Sintia Ade Viona¹, Yeni Novita Sari¹, Sinta Wahyuni¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang, Padang, Indonesia

*E-mail: muthiafadila@stifarm-padang.ac.id

Abstrak

Celecoxib merupakan obat antiinflamasi yang termasuk golongan *Biopharmaceutical Classification System* kelas II, untuk meningkatkan kelarutannya dibuat menjadi sistem dispersi padat dengan polimer PEG 4000 sehingga bisa meningkatkan kelarutan dari celecoxib. Dispersi padat dibuat dengan metode *Co-Grinding* dalam beberapa perbandingan antara celecoxib dan polietilen glikol 4000 yaitu 6:4, 7:3, dan 8:2 serta campuran fisik 5:5. Serbuk celecoxib murni, campuran fisik, dan dispersi padat dikarakterisasi sifat fisikokimia meliputi analisis SEM, analisis FT-IR, analisis XRD, analisis DSC, dan uji disolusi. Pada uji disolusi diperoleh % terdisolusi pada menit ke-60 celecoxib murni $55,57\% \pm 0,690$, campuran fisik $61,20\% \pm 1,464$, formula 1 $68,38\% \pm 0,744$, formula 2 $64,24\% \pm 0,181$, dan formula 3 $61,07\% \pm 1,463$ tingginya disolusi pada formula dapat membuktikan bahwa kelarutannya meningkat lebih baik dibandingkan celecoxib murni.

Kata kunci: Celecoxib; PEG-4000; Dispersi Padat; Co-grinding

Abstract

Celecoxib is an anti-inflammatory drug that belongs to the Biopharmaceutical Classification System class II, to increase its solubility it is made into a solid dispersion system with PEG 4000 polymer so that it can increase the solubility of celecoxib. Solid dispersion was prepared by Co-Grinding method in several ratios between celecoxib and polyethylene glycol 4000, namely 6:4, 7:3, and 8:2 and the physical mixture was 5:5. Pure celecoxib powder, physical mixture and solid dispersion were characterized by physicochemical properties including SEM analysis, FT-IR spectroscopy analysis, XRD analysis, DSC analysis, and dissolution test. In the dissolution test obtained % dissolution in the 60-minute pure celecoxib 55.57%, physical mixture 61.20%, formula 1 68.38 %, formula 2 64.24 %, and formula 3 61.07% high dissolution in formula can prove that its solubility increases better than pure celecoxib.

Keywords: Celecoxib; PEG-4000; Solid Dispersion; Co-grinding

PENDAHULUAN

Sifat fisikokimia dari suatu zat merupakan salah satu pertimbangan yang penting dalam merancang formulasi dari suatu produk obat. Salah satu sifat fisikokimia obat yang digunakan untuk merancang formulasi adalah ukuran partikel dan absorpsi obat (Shargel *et al.*, 2012). Beberapa obat mempunyai kelarutan sangat rendah. Hal ini dapat ditingkatkan kelarutannya, salah satunya dengan metoda sistem dispersi padat. Dispersi padat merupakan system dimana obat akan terdispersi secara molekuler pada partikel matrik baik amorf maupun kristal sehingga dapat meningkatkan kecepatan disolusi (Chiou & Riegelman, 1971).

Salah satu contoh obat yang tergolong dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BSC) kelas II adalah celecoxib. Dimana obat golongan ini memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi (Lee *et al.*, 2013). Untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat celecoxib digunakan pembawa PEG 4000 yang mempunyai sifat hidrofilik sehingga akan membantu kelarutan suatu senyawa yang sukar larut didalam air (Rowe *et al.*, 2009).

Salah satu metode yang sering digunakan pada sistem dispersi padat adalah metode *co-grinding*. Metode ini digunakan untuk memperkecil ukuran partikel obat yang bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi

dan bioavabilitas obat-obat yang sukar larut (Voight, 1994).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan dalam upaya peningkatan laju disolusi celecoxib-PVP dengan metode dispersi amorf (Gupta *et al.*, 2004), celecoxib-poloxamer 188 dan PVP-K30 dengan metode dispersi padat (Homayouni *et al.*, 2014), dan celecoxib-PVP dan HPMC dengan metode *spray drying* (Lee *et al.*, 2013).

Peneliti bermaksud memformulasikan celecoxib yang tidak larut air dalam bentuk dispersi padat menggunakan PEG-4000 sebagai polimer yang diharapkan dapat meningkatkan laju disolusi dari celecoxib dengan metode *co-grinding* agar absorpsi obat dan efek terapi dapat tercapai dengan sempurna. Karakterisasi sistem dispersi padat dilakukan dengan SEM (*Scanning Electron Microscope*), FTIR (*Fourier Transform Infra Red*), XRD (*X-Ray Diffraction*), dan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*).

METODE

Alat

Planetary ballmill (Retsch Type PM 100, Germany), *Scanning Electron Microscopy* (Hitachi S-3400N), *Fourier Transform Infra Red* (Perkin Elmer, Spectrum Two), *X-Ray Diffraction* (Philips X'Pert Pro-PAN alitycal, Nederland Belanda), *Differential Scanning Calorimetry* (Type EVO-131, Setaram), Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu ED23 Type 1800, Japan), desikator, dan alat-alat penunjang penelitian.

Bahan

Celecoxib (Shanghai Huirui Chemical Technology Co.LTD), PEG-4000 (Indofarma), Metanol (PT. Novalindo), Aquadest (PT. Novalindo), dan HCl 0,1 N (Brataco, Indonesia).

Prosedur Penelitian

Pembuatan dispersi padat Celecoxib PEG-4000

Celecoxib dan PEG-4000 ditimbang sesuai dengan perbandingan 6:4, 7:3, dan 8:2 masing-masing formula digiling secara

bersamaan dengan menggunakan *Planetary ball mill* dan bola zirkonium sebanyak 42 bola besar dan 42 bola kecil dengan kecepatan 120 putaran per menit selama 120 menit (Halim *et al.*, 2013).

Karakterisasi Celecoxib PEG-4000 *Scanning Electron Microscopy (SEM)*

Analisa SEM dilakukan terhadap senyawa celecoxib murni, PEG 4000, campuran fisik, dan dispersi padat. Sampel kurang lebih 10 mg di tempatkan pada permukaan kaca pada suhu 50-60°C. Dimana terjadi peningkatan suhu 10°C tiap 1 menit, dengan menggunakan kecepatan sinar 15 kV dan sampel diamati pada perbesaran 1000x (Gupta *et al.*, 2004).

Fourier Transform Infra Red (FT-IR)

Uji dilakukan terhadap senyawa celecoxib murni, PEG 4000, campuran fisik, dan 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 untuk setiap sampel dicatat diatas 400 hingga 4000 cm⁻¹ daerah spektral dengan resolusi 4 cm. Analisis ini akan memperlihatkan spektrum yang menggambarkan gugus fungsional dari senyawa celecoxib murni, PEG 4000, campuran fisik, dan dispersi padat (Liu *et al.*, 2010).

X-Ray Diffraction

Analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan difraktometer sinar-X. Kondisi pengukuran logam Cu, filter K α , tegangan 35 kV, arus 20 mA. Instrumen dioperasikan dalam kecepatan pemindaian kontinu 0,01°C menit dan analisis pengukuran pada rentang 20/s theta 4-40 °C. Sampel diletakkan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Analisis dilakukan terhadap celecoxib murni, PEG 4000, campuran fisik, dan dispersi padat (Gupta *et al.*, 2004).

Differential Scanning Colorimetry (DSC)

Analisis dilakukan terhadap celecoxib murni, PEG 4000, campuran fisik, dan dispersi padat. Sampel sejumlah 2-5 mg dikrusibel pan, kemudian ditutup dengan cover langsung dikempa, masukkan ke alat. Rentang suhu pemanasan dimulai dari 30 sampai 200 °C dengan kecepatan pemanasan 10 °C per menit (Homayouni *et al.*, 2014).

Disolusi

Penetapan profil disolusi dilakukan terhadap celecoxib, campuran fisik, dan formula dispersi padat dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung. Masing-masing bahan ditimbang setara 100 mg, Labu disolusi diisi dengan medium disolusi HCl 0,1 N sebanyak 900 mL. Suhu diatur pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan putar 100 rpm selama 1 jam. Larutan di dalam labu disolusi diambil sebanyak 5 mL pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45 dan 60 kemudian diganti dengan medium disolusi yang baru pada setiap waktu pengambilan dengan volume dan suhu yang sama saat pemipatan. Masing-masing larutan yang dipipet dimasukkan dalam vial dan diuji absorban menggunakan Spektrofotometri UV-Vis. Pengujian disolusi dilakukan tiga kali pengulangan. Setelah diperoleh data absorbannya lalu dilakukan perhitungan berdasarkan regresi linearnya hingga diperoleh % terdisolusinya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis morfologi permukaan dengan alat SEM pada evaluasi ini akan melihat morfologi permukaan dari celecoxib, PEG 4000, campuran fisik, dan dispersi padat hasil terlihat pada gambar 1a-f. Pada hasil celecoxib murni gambar 1a menunjukkan bentuk kristal batang padat, dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mudit *et al.*, 2012 celecoxib menunjukkan hasil berupa kristal artinya hasil yang didapat tidak jauh berbeda. Morfologi dari PEG-4000 berbentuk bongkahan yang besar, sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Bobe *et al.*, 2011. Hasil analisis SEM pada campuran fisik masih

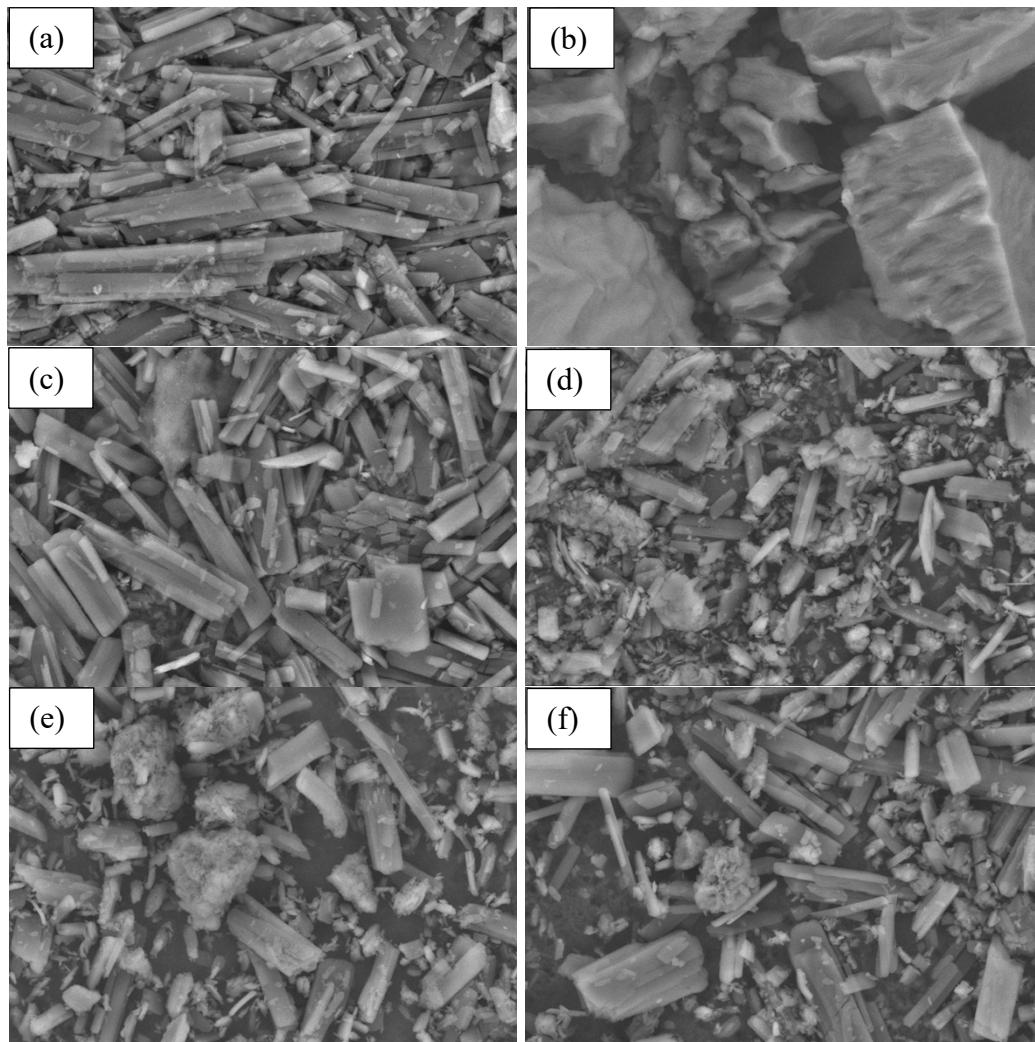
terlihat bentuk celecoxib murni yang kristalnya masih dominan, formula 1 terlihat bentuk celecoxib dan PEG 4000 sudah menyatu, formula 2 terlihat bentuk celecoxib lebih dominan, dan formula 3 terlihat bentuk celecoxib lebih dominan dapat dilihat pada masing-masing formula menunjukkan morfologi dari celecoxib yang masih dominan.

Analisis FT- IR celecoxib terlihat pada gambar 2 adanya gugus S-O pada bilangan gelombang $1347,7\text{cm}^{-1}$, gugus NH_2 pada bilangan gelombang $3339,83\text{cm}^{-1}$, gugus fungsi $\text{C}=\text{F}$ pada bilangan gelombang $1274,62\text{cm}^{-1}$, dan gugus fungsi $\text{C}=\text{N}$ pada bilangan gelombang $1230,05\text{cm}^{-1}$. Pada PEG-4000 terlihat adanya gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang $3435,62\text{cm}^{-1}$. Pada campuran fisik menunjukkan adanya gugus O-H pada bilangan gelombang $3233,72\text{cm}^{-1}$, gugus fungsi S-O pada bilangan gelombang $1347,29\text{cm}^{-1}$, gugus fungsi NH_2 pada bilangan gelombang $3339,29\text{cm}^{-1}$, gugus fungsi $\text{C}=\text{F}$ pada bilangan gelombang $1275,90\text{cm}^{-1}$, dan gugus fungsi $\text{C}=\text{N}$ pada bilangan gelombang $1230,57\text{cm}^{-1}$.

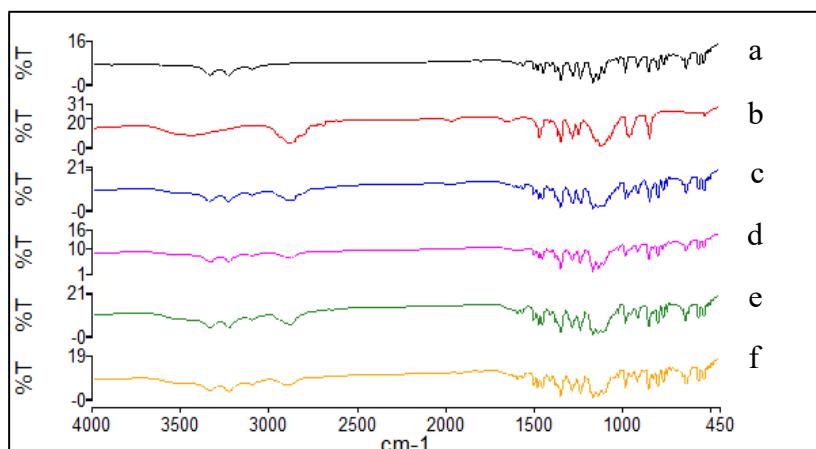
Hasil karakteristik spektrum infra merah pada dispersi padat formula 1 menunjukkan adanya gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang $3233,60\text{cm}^{-1}$, gugus fungsi S-O pada bilangan gelombang $1347,77\text{cm}^{-1}$, gugus fungsi NH_2 pada bilangan gelombang $3339,24\text{cm}^{-1}$, gugus fungsi $\text{C}=\text{F}$ pada bilangan gelombang $1275,90\text{cm}^{-1}$, dan gugus fungsi $\text{C}=\text{N}$ pada bilangan gelombang $1230,57\text{cm}^{-1}$. Hasil spektrum inframerah dispersi padat formula 2 menunjukkan adanya gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang $3233,89\text{cm}^{-1}$, gugus fungsi S-O pada bilangan gelombang $1347,10\text{cm}^{-1}$, gugus fungsi NH_2 pada bilangan gelombang $3339,29\text{cm}^{-1}$, dan gugus fungsi $\text{C}=\text{F}$ pada bilangan gelombang $1274,97\text{cm}^{-1}$, dan gugus fungsi $\text{C}=\text{N}$ pada bilangan gelombang $1230,57\text{cm}^{-1}$. Hasil spektrum infra merah pada dispersi padat formula 3 menunjukkan adanya gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang $3232,97\text{cm}^{-1}$, gugus fungsi S-O pada bilangan gelombang $1347,94\text{cm}^{-1}$, gugus fungsi NH_2 pada bilangan gelombang

33339,01 cm^{-1} , gugus fungsi C=F pada bilangan gelombang 1274,50 cm^{-1} dan gugus fungsi C=N pada bilangan gelombang 1230,31 cm^{-1} . Hasil spektrum FT-IR campuran fisik dan formula dispersi padat memiliki karakteristik puncak spektrum infra

merah yang hampir sama pada celecoxib murni, tidak terjadi pergeseran bilangan gelombang dan juga tidak terjadi interaksi kimia antara celecoxib dengan PEG-4000 (Lee *et al.*, 2013).



**Gambar 1. Morfologi SEM (a) celecoxib murni, (b) PEG-4000 (c) campuran fisik
(d) Formula 1 (e) Formula 2 dan (f) Formula 3**

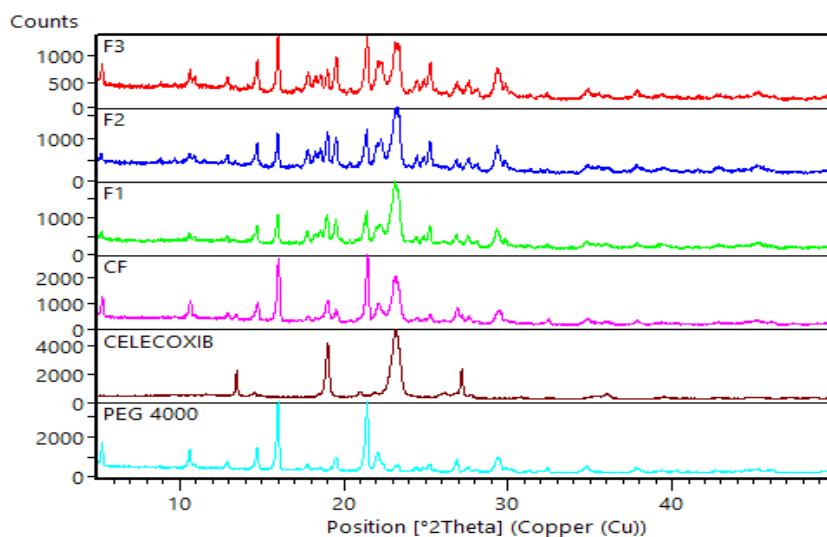


Gambar 2. Spektrum FT-IR gabungan (a) celecoxib murni, (b) PEG-4000 (c) campuran fisik (d) Formula 1 (e) Formula 2 dan (f) Formula 3

Analisis perubahan bentuk amorf dianalisis dengan alat XRD. 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 celecoxib. Senyawa celecoxib menunjukkan puncak interferensi yang khas pada sudut 2Θ (13,5216; 19,0726; 23,2066; dan 27,2496) dengan intensitas 2202,97; 4065,881; 5088,14; dan 2314,001. PEG-4000 menunjukkan puncak interferensi yang khas pada sudut 2Θ (13,5216; 19,0726; 23,2066; dan 27,2496) dengan intensitas 324,5199; 264,307; 453,0033; dan 181,1161. Pada hasil difraktogram campuran fisik terlihat puncak kristalin celecoxib pada sudut 2Θ (13,5216; 19,0726; 23,2066; dan 27,2496) dengan intensitas 564,7443; 1097,652; 2025,608; dan 783,0631. Pada dispersi padat formula 1 terlihat pada sudut 2Θ (13,5216; 19,0726; 23,2066; dan 27,2496) dengan intensitas 571,2596; 1080,085; dan 1817,732. Pada dispersi padat formula 2 terlihat puncak kristalin celecoxib pada sudut 2Θ (13,5216;

19,0726; 23,2066; dan 27,2496) dengan intensitas 390,9697; 992,2919; 1632,818; dan 315,4742. Pada dispersi padat formula 3 terlihat puncak kristalin pada sudut 2Θ (13,5216; 19,0726; 23,2066; dan 27,2496) dengan intensitas 379,9898; 891,9806; 1255,311; dan 307,2548.

Secara keseluruhan terjadi penurunan intensitas derajat kristalinitas dari celecoxib pada formula terlihat pada gambar 3. Hal ini menandakan bahwa adanya pengaruh penambahan PEG 4000 terhadap perubahan derajat kristalinitas. Dari hasil difraksi sinar-X juga terlihat bahwa tidak adanya puncak baru yang menandakan tidak terjadinya interaksi kimia. Hasil dari dispersi padat menunjukkan puncak khas dari celecoxib sudah mulai tidak setajam zat aktif yang menandakan bahwa hasil yang didapatkan sudah mengarah ke bentuk amorf. Jika dilihat dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Homayouni et al., 2014) penurunan intensitas yang lebih rendah dibandingkan celecoxib murni dan sepenuhnya berubah menjadi keadaan amorf dikarenakan adanya penambahan polimer.



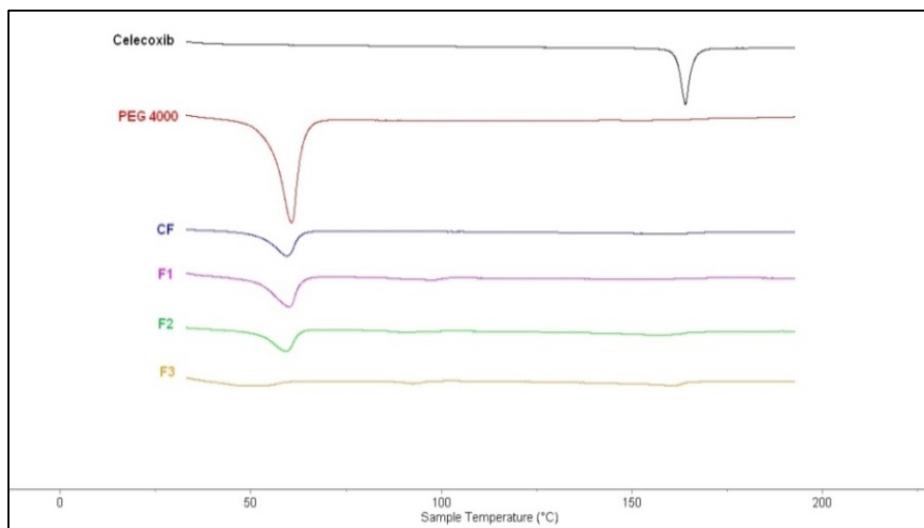
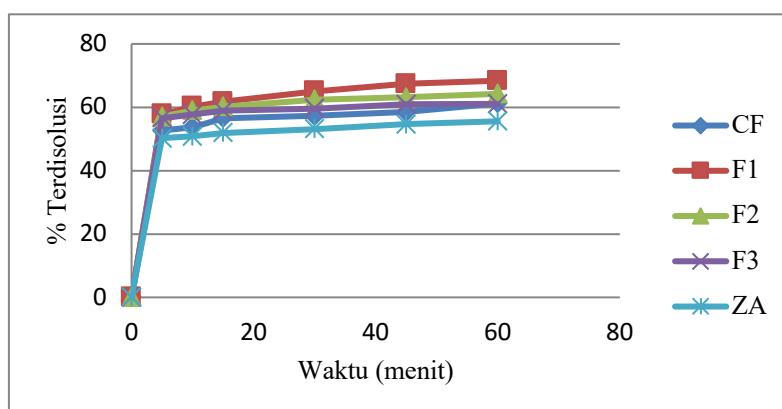
Gambar 3. Difraktogram sinar-X

Analisis thermal dengan alat DSC digunakan dalam menentukan kapasitas panas dan entalpi dari suatu bahan dan mampu mengukur jumlah panas yang diserap atau dilepaskan selama transisi (Ginting *et al.*, 2005). Pada hasil termogram Celecoxib menunjukkan pucak endotermik yang tajam pada temperatur 164,089°C yang merupakan peristiwa peleburan dari Celecoxib dengan entalpi sebesar 64,874 J/g, berdasarkan penelitian (Homayouni *et al.*, 2014) diperoleh titik puncak endotermik pada celecoxib murni 165,51°C tidak berbeda jauh dengan hasil yang didapatkan. Hasil termogram PEG 4000 menunjukkan puncak endotermik pada temperatur 60,75°C dengan entalpi sebesar 208,229 J/g, berdasarkan penelitian (Patel & Patel, 2008) diperoleh titik puncak endotermik pada PEG 4000 di 58°C tidak berbeda jauh dengan hasil yang didapatkan. Pada campuran fisik menunjukkan puncak endotermik pada temperatur 59,398°C dengan entalpi 62,042 J/g. Pada formula 1 menunjukkan puncak endotermik pada temperatur 60,023°C dengan entalpi 78,144 J/g. Pada formula 2 menunjukkan puncak endotermik pada temperatur 59,215°C dan 91,194 °C dengan entalpi 54,673 J/g dan 2,713 J/g. Pada formula 3 menunjukkan puncak endotermik pada temperatur 53,395°C dengan entalpi 18,944 J/g.

Dari hasil termogram DSC dapat dilihat bahwa terjadi penurunan nilai entalpi dan

titik lebur pada masing-masing formula yang dikarenakan zat aktif celecoxib sudah bercampur dengan PEG 4000. Hal ini menunjukkan telah terjadinya interaksi antara celecoxib murni dengan PEG 4000 dimana telah terbentuknya dispersi padat terlihat pada gambar 4.

Pada penentuan profil disolusi dari celecoxib, campuran fisik, dan dispersi padat dilakukan dengan menggunakan medium HCL 0,1 N hasil disolusi padat dilihat pada gambar 4. Penentuan panjang gelombang celecoxib serapan maksimum didalam medium HCL 0,1 N dengan konsentrasi 100 µg/mL didapat panjang gelombang 251,80 nm dengan absorban 0,527. Kurva kalibrasi celecoxib dalam medium HCl 0,1 N dibuat dengan konsentrasi 100 µg/mL, 120 µg/mL, 140 µg/mL, 160 µg/mL, dan 180 µg/mL sehingga diperoleh persamaan regresi $y = 0,00561x - 0,28095$ dengan $r = 0,99979$. Pada penentuan profil disolusi dari celecoxib murni, campuran fisik, dan dispersi padat menunjukkan bahwa pada campuran fisik dan dispersi padat terjadi peningkatan laju disolusi dibandingkan dengan celecoxib murni. Peningkatan laju disolusi tersebut dikarenakan pengaruh dari penambahan polimer. Pada uji disolusi terlihat bahwa persen disolusi pada menit ke-60 celecoxib murni 55,57 %, campuran fisik 61,20 % , dispersi padat formula 1 68,38 %, formula 2 64,24 %, dan formula 3 61,07.

**Gambar 4. Termogram DSC****Gambar 5. Kurva disolusi celecoxib, campuran fisik, dan dispersi padat**

KESIMPULAN

Pengaruh pembentukan dispersi padat celecoxib - PEG 4000 terhadap karakteristik fisikokimia celecoxib terlihat pada pemeriksaan SEM yang menunjukkan hasil morfologi celecoxib murni bentuk kristalin sudah berubah menjadi bentuk bongkahan yang tidak beraturan lagi. Pada pemeriksaan XRD terjadinya penurunan intensitas. Pada pemeriksaan DSC terjadinya penurunan titik lebur. Pengaruh pembentukan dispersi padat celecoxib - PEG 4000 terhadap peningkatan laju disolusi yang ditunjukkan pada menit ke 60 disolusi untuk celecoxib murni 55,57 %, campuran fisik 61,20 %, formula 1 68,38 %, formula 2 64,24 %, dan formula 3 61,07 %. Hasil disolusi dapat dilihat terjadi

peningkatan laju disolusi pada formula jika dibandingkan dengan celecoxib murni dan campuran fisik.

DAFTAR RUJUKAN

- Bobe, K. R., Subrahmany, C. R., Suresh, S., Gaikwad, D. T., Patil, M. D., Khade, T. S., & Gaikwad, U. T. (2011). Formulation and evaluation of solid dispersion of atorvastatin with various carriers. *International journal of comprehensive pharmacy*, 2(1), 1-6.
- Chiou, W. L & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical application of solid dispersion systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60 (9), 1281-1302.

- European Pharmacopoeia Commission. (2013). *European directorate for the quality of medicines & healthcare, European pharmacopoeia-8th Edition.* Strasbourg: Council Of Europe.
- Felton, L. A. (2013). *Remington's essentials of pharmaceutics* (22nd ed). USA : Pharmaceutical Press.
- Ginting, A., Sutri, I., & Jan, S., (2005). Penentuan parameter uji dan ketidakpastian pengukuran kapasitas panas pada differentian scanning calorimeter. *J. Tek. Bhn. Nukl.*, 1(1), 1-57.
- Gupta, P., Kakumanu, V. K., & Bansal, A. K. (2004). Stability and solubility of celecoxib-PVP amorphous dispersions: a molecular perspective. *Pharmaceutical Research*, 21(10), 1762-1769.
- Halim, A., Hamdeni, S., & Zaini. (2013). Peningkatan Laju Disolusi Trimetroprim dengan Teknik Co-Grinding Menggunakan Polimer Polivinilpirolidon K-30. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11(1), 1693-1831.
- Homayouni, A., Sadeghi, F., Nokhodchi, A., Varshosaz, J., & Garekani, H. A. (2014). Preparation and characterization of celecoxib solid dispersions; comparison of poloxamer-188 and PVP-K30 as carriers. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 17(5), 322-331.
- Lee, J. H., Kim, M. J., Yoon, H., Shim, C. R., Ko, H. A., Cho, S. A., Lee, D., & Khang, G. (2013). Enhanced dissolution rate of celecoxib using PVP and/or HPMC-based solid dispersions prepared by spray drying method. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 43, 205-213.
- Liu, Y., Sun, C., Hao, Y., Jiang, T., Zheng, L., & Wang, S. (2010). Mechanism of dissolution enhancement and bioavailability of poorly water soluble celecoxib by preparing stable amorphous nanoparticles. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 13(4), 589.
- Mudit, D., Keshavarao, K. P., Selvam, P., & Achin, J. (2012). Enhancing solubility and dissolution of celecoxib by spray drying technique. *International Research Journal of Pharmacy*, 3(2), 206-210.
- Patel, R., & Patel, M. (2008). Preparation, characterization, and dissolution behavior of a solid dispersion of simvastatin with polyethylene glycol 4000 and polyvinylpyrrolidone K30. *Journal of dispersion science and technology*, 29(2), 193-204.
- Rowe, R.C., Sheskey, P. J., Cook, W. C. & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipient 6th edition.* London : The Pharmaceutical Press.
- 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.
- Voight, R. (1994). *Buku pelajaran teknologi farmasi* (Edisi 5). Penerjemah: S. Noerono. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Press.