

**PENGARUH KONSENTRASI PVP K-30 SEBAGAI POLIMER
TERHADAP DISOLUSI KAPSUL INDOMETASIN MIKROPARTIKEL
DAN NANOPARTIKEL**

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**



**Oleh:
Siti Nur Fauziah
1604015205**



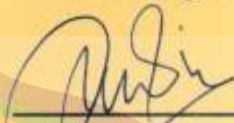





**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2021**

Skripsi dengan Judul

**PENGARUH KONSENTRASI PVP K-30 SEBAGAI POLIMER
TERHADAP DISOLUSI KAPSUL INDOMETASIN
MIKROPARTIKEL DAN NANOPARTIKEL**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:

Siti Nur Fauziah, NIM 1604015205

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua Wakil Dekan I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>3/6 21</u>
Penguji: Penguji I apt. Fahjar Prisiska, M.Farm.		<u>25-03-2021</u>
Penguji II apt. Nining, M.Si.		<u>24-03-2021</u>
Pembimbing Pembimbing I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>3/6 21</u>
Pembimbing II apt. Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc.		<u>27/09/2021</u>
Mengetahui: Ketua Program Studi Farmasi apt. Kori Yati, M.Farm.		<u>3-05-2021</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal: **25 Februari 2021**

ABSTRAK

PENGARUH KONSENTRASI PVP K-30 SEBAGAI POLIMER TERHADAP DISOLUSI KAPSUL INDOMETASIN MIKROPARTIKEL DAN NANOPARTIKEL

Siti Nur Fauziah
1604015205

Beberapa metode dan teknologi peningkat kelarutan dan disolusi suatu obat telah berhasil dikembangkan, salah satunya adalah teknologi nanopartikel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan profil disolusi kapsul indometasin antara ukuran partikel mikrometer dan nanometer dengan adanya variasi konsentrasi PVP K-30 sebagai polimer serta mengetahui interaksi keduanya. Indometasin yang berukuran mikrometer dibuat hingga menjadi ukuran nanometer menggunakan metode *wet milling*. Masing – masing indometasin ukuran mikrometer dan nanometer dibuat 3 formula dengan memvariasikan konsentrasi PVP sebesar 10%, 15%, dan 20% yang kemudian dilakukan pengeringan dengan metode *freeze dry* dan selanjutnya dilakukan evaluasi ukuran partikel menggunakan PSA. Hasil evaluasi kapsul menunjukkan semua formula memenuhi syarat pada masing-masing uji yakni keseragaman bobot, waktu hancur, dan disolusi. Diperoleh %terdisolusi pada menit ke-20 tiap formula beturut-turut 81,09%, 84,14%, dan 86,11% untuk formula mikropartikel, serta 88,22%, 91,10%, dan 95,16% untuk formula nanopartikel. Hal ini memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia Edisi V yaitu memiliki % indometasin terlarut tidak kurang dari 80% dalam waktu 20 menit. Berdasarkan analisa statistik ANOVA dua arah, hasil uji menunjukkan $p < 0,05$ yang berarti adanya perbedaan bermakna diantara formula. Disimpulkan bahwa ukuran partikel nanometer dengan peningkatan konsentrasi PVP K-30 dapat meningkatkan disolusi kapsul indometasin dengan memberikan peningkatan disolusi lebih cepat dibandingkan dengan ukuran mikrometer.

Kata Kunci: *freeze dry*, indometasin, ukuran partikel, *wet milling*, PVP K-30, %disolusi

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah swt atas nikmat akal dan pikiran yang diberikan serta limpahan ilmu yang tiada hentinya sehingga penyusun dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini tepat pada waktunya. Shalawat dan salam juga tak lupa pula kita hanturkan kepada Nabi besar junjungan kita Nabi Muhammad saw, keluarga, dan para sahabat serta orang-orang yang mengikutinya.

Skripsi dengan judul “PENGARUH KONSENTRASI PVP K-30 SEBAGAI POLIMER TERHADAP DISOLUSI KAPSUL INDOMETASIN MIKROPARTIKEL DAN NANOPARTIKEL” ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Jurusan Farmasi, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA. Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini bukanlah tujuan akhir dari belajar karena belajar adalah sesuatu yang tidak terbatas.

Terselesaikannya skripsi ini tentunya tak lepas dari dorongan dan uluran tangan berbagai pihak, untuk itu saya sebagai penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan FFS UHAMKA
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA sekaligus Dosen pembimbing I yang telah banyak memberikan bantuan dan pengarahan serta meluangkan waktu dan ilmunya dalam membimbing penulis
3. Ibu Dra. Nevi Gantini, M.Si. selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M. Farm. selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag. selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA
7. Bapak apt. Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Akademik sekaligus Dosen Pembimbing Skripsi II yang telah banyak memberikan bantuan dan pengarahan serta meluangkan waktu dan ilmunya dalam membimbing penulis
8. Bapak Sugiman dan Ibu Susiyanti selaku orang tua dan orang paling berharga bagi penulis yang memberikan dukungan, semangat, pengorbanan, serta kasih sayang dan mendoakan penulis menyelesaikan skripsi ini
9. Bapak, Ibu Dosen, serta seluruh Staf Prodi Farmasi atas curahan ilmu pengetahuan dan segala bantuan yang diberikan pada penulis sejak menempuh pendidikan farmasi hingga saat ini
10. Kepada kakakku tersayang Rochman Fitriyanto, Bambang Jatnika, dan Siti Nur Aisyah serta para kakak iparku yang telah memberikan kasih sayang, doa dan dukungan kepada penulis
11. Anggi Fuji Salsabila dan Hesti Harianti teman seperjuangan skripsi sekaligus sahabat saya yang senantiasa memberikan saran dan membantu dalam penyusunan skripsi ini
12. Sahabat saya Lestari Putri serta teman – teman kelas E1 yang telah memberikan semangat kepada penulis
13. Sahabat rumah saya Lala, Adinda, dan Lulu serta teman-teman Forum Muda Mudi Pesona Palad (FM2P2) yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu,

yang selalu memberikan semangat, doa, dukungan, dan motivasi dalam menyelesaikan skripsi ini

14. Seluruh teman-teman angkatan 2016 Prodi Farmasi FFS UHAMKA yang tidak bias penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, besar harapan penulis semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membutuhkan.

Jakarta, 20 Desember 2020

Penulis



DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Teori	4
1. Indometasin	4
2. Polimer	5
3. Nanopartikel	6
4. <i>Particle size analyzer</i> (PSA)	10
5. <i>Freeze dry</i>	12
6. Sifat Alir	13
7. Kapsul	14
8. Disolusi	16
B. Kerangka Berfikir	18
C. Hipotesis	19
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	20
A. Tempat dan Waktu Penelitian	20
1. Tempat Penelitian	20
2. Jadwal Penelitian	20
3. Pola Penelitian	20
B. Alat dan Bahan Penelitian	20
1. Alat Penelitian	20
2. Bahan Penelitian	21
C. Prosedur Penelitian	21
1. Pengukuran serbuk indometasin	21
2. Formula kapsul indometasin	21
3. Penyesuaian ukuran partikel indometasin	22
4. Evaluasi ukuran partikel	23
5. Sifat alir	23
6. Pengisian kapsul	24
7. Evaluasi kapsul	24
8. Pembuatan larutan baku indometasin	25
9. Penetapan Panjang gelombang maksimal	25
10. Pembuatan kurva kalibrasi indometasin	25
11. Penentuan laju disolusi	25

D. Analisa Data	26
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	27
A. Penentuan Ukuran Partikel	27
B Panjang Gelombang Maksimum Indometasin	31
C. Kurva Kalibrasi Indometasin	32
D. Sifat Alir	33
E. Evaluasi Sediaan Kapsul	34
F. Uji Disolusi	36
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	40
A. Simpulan	40
B. Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN	48



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Rumus Bangun Indometasin	4
Gambar 2. Material dan Bola Penghancur didalam vial	8
Gambar 3. Nanosuspensi hasil <i>wet milling</i>	28
Gambar 4. Serbuk hasil proses <i>Freeze dry</i>	30
Gambar 5. Spektrum UV-Vis Indometasin	32
Gambar 6. Kurva Kalibrasi Indometasin	33
Gambar 7. Kurva Profil Disolusi Kapsul Indometasin	37
Gambar 8. Laju Disolusi Kapsul Indometasin	39



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Indeks sudut diam untuk sifat alir	14
Tabel 2. Variasi kapasitas ukuran kapsul	14
Tabel 3. Formula Kapsul Indometasin Mikropartikel	21
Tabel 4. Formula Kapsul Indometasin Nanopartikel	22
Tabel 5. Hasil Pengukuran PSA Serbuk Indometasin	27
Tabel 6. Data Hasil PSA Nanosuspensi Indometasin	29
Tabel 7. Data Hasil PSA Indometasin Ukuran Nanopartikel	31
Tabel 8. Hasil waktu alir serbuk	33
Tabel 9. Hasil sudut diam	34
Tabel 10. Hasil Keseragaman Bobot Kapsul Indometasin Mikropartikel	35
Tabel 11. Hasil Keseragaman Bobot Kapsul Indometasin Nanopartikel	35
Tabel 12. Hasil Uji Waktu Hancur Kapsul Indometasin	35
Tabel 13. Data % terdisolusi pada menit 20	37
Tabel 14. Penetapan Panjang Gelombang	55
Tabel 15. Hasil Kurva kalibrasi	56
Tabel 16. Data Waktu Alir	65
Tabel 17. Data Sudut Diam	65
Tabel 18. Hasil Keseragaman Bobot Kapsul Indometasin	66
Tabel 19. Data Waktu Hancur Kapsul Indometasin	67
Tabel 20. Data Waktu Hancur kapsul Indometasin Mikropartikel	67
Tabel 21. Data Waktu Hancur kapsul Indometasin Nanopartikel	67
Tabel 22. Data Hasil Uji Disolusi Kapsul Indometasin	68
Tabel 23. Data % Terdisolusi Kapsul Indometasin ukuran mikropartikel	69
Tabel 24. Data % Terdisolusi Kapsul Indometasin ukuran nanopartikel	69
Tabel 25. Data Laju Disolusi Kapsul Indometasin	70

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Skema Pembuatan Indometasin Nanopartikel	48
Lampiran 2. CoA (Certificate of Anlysis) Indometasin	49
Lampiran 3. CoA (Certificate of Analysis) Indometasin BPFI	50
Lampiran 4. CoA (Certificate of Analysis) PVP K-30	51
Lampiran 5. CoA (Certificate of Analysis) Laktosa	52
Lampiran 6. CoA (Certificate of Analysis) NaOH	53
Lampiran 7. CoA (Certificate of Analysis) KH ₂ PO ₄	54
Lampiran 8. Spektrum Panjang Gelombang Maksimum Indometasin	55
Lampiran 9. Kurva Kalibrasi Indometasin	56
Lampiran 10. Hasil PSA Indometasin Mikropartikel	57
Lampiran 11. Hasil PSA Indometasin Nanopartikel Sebelum Freeze Dry	59
Lampiran 12. Hasil PSA Indometasin	62
Lampiran 13. Data Hasil Sifat Alir	65
Lampiran 14. Evaluasi Kapsul	66
Lampiran 15. Hasil Uji Disolusi	68
Lampiran 16. Hasil Profil Disolusi	69
Lampiran 17. Hasil Laju Disolusi	70
Lampiran 18. Uji Statistik % Disolusi Kapsul Indometasin	71
Lampiran 19. Gambar Alat-alat Penelitian	74
Lampiran 20. Gambar Bahan-bahan Penelitian	75
Lampiran 21. Hasil Produksi Kapsul Indometasin	76

BAB I

PEDAHULUAN

A. Latar Belakang

Obat dengan rute pemberian secara oral merupakan metode yang paling umum dan disukai karena kenyamanan dan kemudahan dalam pemakaian. Ditinjau dari sudut pandang pasien, menelan bentuk sediaan oral merupakan hal yang nyaman dan biasa dalam mengkonsumsi obat, sehingga pasien lebih patuh dan karenanya terapi obat biasanya lebih efektif (Punitha *et al.*, 2009). Salah satu sediaan obat dengan rute pemberian oral yaitu kapsul. Menurut Farmakope Indonesia Edisi IV (1995), kapsul adalah sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut.

Indometasin adalah obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang banyak digunakan untuk pasien dengan rematik sedang hingga berat radang sendi, ankylosing spondylitis, osteoarthritis atau gout akut radang sendi (Fu *et al.*, 2019). Indometasin termasuk kelompok obat yang mempunyai kelarutan rendah, obat dengan kelarutan rendah sering menunjukkan absorpsi yang rendah karena kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal yang buruk (ElShaer *et al.*, 2011). Absorpsi dari indometasin ditentukan oleh kecepatan disolusinya, oleh karena itu diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusi. Sehingga dibuat sediaan dalam bentuk nanopartikel untuk memperbaiki kelarutan agar dapat menghasilkan efek terapeutik yang maksimal.

Nanopartikel merupakan partikel bentuk padat dengan ukuran sekitar 10 – 1000 nm. Nanopartikel dapat menghantarkan obat dengan lebih baik ke unit yang kecil dalam tubuh, selain itu dapat meningkatkan efisiensi penghantaran obat dengan meningkatkan kelarutan obat-obat yang sukar larut dalam air sehingga meningkatkan bioavailabilitas (Martien *et al.*, 2012). Disolusi merupakan faktor penentu proses absorpsi obat didalam tubuh. Efektivitas suatu obat sangat ditentukan oleh kecepatan desintegrasi, deagregasi dan kecepatan disolusi (Nurani *et al.*, 2017).

Uji disolusi pada sediaan kapsul bertujuan untuk mengukur dan mengetahui jumlah zat aktif yang terlarut dalam media cair yang diketahui volumenya pada

suatu waktu tertentu sehingga dapat diketahui kecepatan terlepasnya zat aktif dari sediaan (Nurani *et al.*, 2017). Faktor yang berkaitan dengan bentuk sediaan solid yang mempengaruhi proses disolusi meliputi prosedur pembuatan serta interaksi zat aktif dan eksipien (Siregar, 2010). Salah satu eksipien yang digunakan dalam formulasi ini adalah polimer.

Polimer banyak digunakan dalam formulasi nanopartikel dan telah terbukti berhasil meningkatkan kelarutan tanpa mengganggu aktivitas farmakologisnya. Salah satu contoh polimer sintetik yang banyak digunakan sebagai bahan pembawa adalah polyvinyl pyrrolidon atau PVP. Polyvinyl pyrrolidon telah terbukti kemampuannya dalam meningkatkan disolusi dari obat yang memiliki kelarutan rendah (Tanjung, 2013). Selain itu pada penelitian sebelumnya PVP K-30 menunjukkan profil disolusi lebih baik dibandingkan PVP K-90 karena memiliki panjang rantai ikatan lebih pendek (El-Nabarawi *et al.*, 2012).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti bermaksud akan membuat beberapa formulasi kapsul indometasin dengan ukuran mikro dan nano menggunakan konsentrasi PVP yang bervariasi sebagai polimer. Beberapa formula ini akan diuji disolusi untuk melihat perbandingan terkait kelarutannya.

B. Permasalahan Penelitian

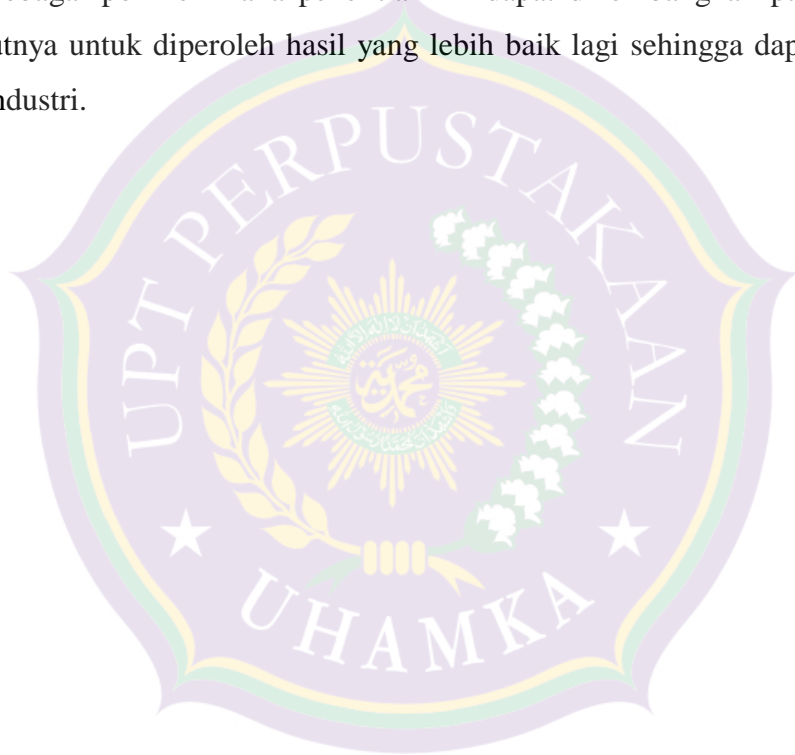
Disolusi merupakan proses melarutnya suatu zat solid pada pelarut tertentu. Disolusi dipengaruhi salah satunya oleh ukuran partikel, ukuran partikel berkaitan dengan luas permukaan. Semakin kecil ukuran partikel maka akan semakin besar luas permukaannya, dengan luas permukaan yang besar sehingga akan meningkatkan kelarutan. Indometasin merupakan suatu obat memiliki kelarutan rendah serta permeabilitas yang tinggi. Indometasin diduga memiliki disolusi yang rendah karena memiliki kelarutan yang rendah. Sedangkan PVP K-30 berperan sebagai polimer yang bersifat hidrofilik, sehingga kemungkinan PVP K-30 akan meningkatkan kelarutan. Maka dapat dilihat apakah PVP K-30 berpengaruh terhadap disolusi kapsul dan juga memberikan hasil yang berbeda dari ukuran partikel mikro dan nano.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbedaan profil disolusi kapsul indometasin antara ukuran partikel mikro dan nano dengan adanya variasi konsentrasi PVP K-30 sebagai polimer serta mengetahui interaksi antara perbedaan ukuran partikel dan konsentrasi polimer pada disolusi kapsul indometasin.

D. Manfaat Penelitian

Jika didapatkan hasil disolusi yang baik dengan ukuran partikel yang diperkecil menjadi ukuran nanometer serta penambahan variasi konsentrasi PVP K-30 sebagai polimer maka penelitian ini dapat dikembangkan pada penelitian selanjutnya untuk diperoleh hasil yang lebih baik lagi sehingga dapat diterapkan pada industri.



DAFTAR PUSTAKA

- A. Martin, J. Swarbrick, A. C. (1993). *Farmasi Fisik: Dasar-Dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetika Edisi Ketiga*. Jakarta: Universitas Indonesia Press. Hlm: 853.
- A H, C., Nurhayati, B S B, U., & B, A. (2017). Ulva fasciata-mediated preparation of zinc oxide nanocrystalline for one-pot multicomponent synthesis of 6- amino-3-methyl-4-phenyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile. *International Symposium on Current Progress in Functional Materials*, 188(1), 1 – 6.
- Abdassah, M. (2009). Nanopartikel Dengan Gelasi Ionik. *Farmaka*, 15(1), 45–52.
- Abdelwahed, W., Degobert, G., Stainmesse, S., & Fessi, H. (2006). Freeze-drying of nanoparticles: Formulation, process and storage considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(15), 1690–1696.
- Aini, N., Saraswati, R. D., & Octoberia, I. S. (2015). Profil Disolusi Terbanding, Penetapan Kadar, dan Kualitas Fisik Tablet Atorvastatin Inovator, Generik Bernama Dagang, dan Generik. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 5(2), 90 – 97.
- Ansel, H. C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi edisi IV*. Jakarta: Universitas Indonesia Press. Hlm: 201 – 202.
- Aprillanda, D. R., Andrie, M., & Taurina, W. (2019). Uji Stabilitas Kadar Protein Dalam Sediaan Kapsul Freeze Dry Fase Air Ekstrak Ikan Gabus (*Channa Striata*) Menggunakan Metode Kjeldahl. *Jurnal Mahasiswa Farmasi*, 4(1), 1 – 8.
- Augsburger, L. L. (2002). *Hard and Soft Shell Capsules*. Maryland: University Of Maryland Press. Hlm: 46.

- Avadi, M. R., Sadeghi, A. M. M., Mohammadpour, N., Abedin, S., Atyabi, F., Dinarvand, R., & Rafiee-Tehrani, M. (2010). Preparation and characterization of insulin nanoparticles using chitosan and Arabic gum with ionic gelation method. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 6(1), 58 – 63.
- Buzea, C., Pacheco, I. I., & Robbie, K. (2007). Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*, 2(4), 17 – 71.
- Corveleyn, S., & Remon, J. P. (1996). Maltodextrins as lyoprotectants in the lyophilization of a model protein, LDH. *Pharmaceutical Research*, 24(1), 146 – 150.
- Depkes RI. (2014). *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm: 556 – 558.
- Diana. (2010). *Simulasi Dengan Metode Monte Carlo Untuk Proses Pembuatan Nanomaterial Menggunakan Ball-Mill*. (Skripsi, Universitas Indonesia). Hlm: 11.
- Diba, R., Yasni, S., & Yuliani, S. (2014). Nanoemulsifikasi Spontan Ekstrak Jintan Hitam Dan Karakteristik Produk Enkapsulasi. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*, 25(2), 134–139.
- Dirjen, P. O. M. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm: 510.
- Dwistika, R. (2018). *Karakteristik Nanopartikel Perak Hasil Produksi Dengan Teknik Elektrolisis Berdasarkan Uji Spektrofotometer UV-VIS Dan Particle Size Analyzer (PSA)*. (Skripsi, Universitas Negeri Yogyakarta). Hlm: 20 – 23.
- Ealias, A. M., & Saravanakumar, M. P. (2017). A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 263(3), 4–7.

- El-Nabarawi, M. A., El-Miligi, M. F., & Khalil, I. A. (2012). Optimization Of Class II BCS Drug Using Solid Dispersion Technique. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(5), 554 – 571.
- ElShaer, A., Khan, S., Perumal, D., Hanson, P., & R. Mohammed, A. (2011). Use of Amino Acids as Counterions Improves the Solubility of the BCS II Model Drug, Indomethacin. *Current Drug Delivery*, 8(4), 363 – 372.
- Fitrianda, M. I. (2013). *Pengaruh Kecepatan Putar, Berat, Dan Diameter Bola Pada Planetary Ball Mill Sizer Terhadap Peningkatan Produksi Zincoxide*. (Skripsi, Universitas Jember). Hlm: 12 – 17.
- Fu, Q., Lu, H. D., Xie, Y. F., Liu, J. Y., Han, Y., Gong, N. B., & Guo, F. (2019). Salt formation of two BCS II drugs (indomethacin and naproxen) with (1R, 2R)-1,2-diphenylethylenediamine: Crystal structures, solubility and thermodynamics analysis. *Journal of Molecular Structure*, 1185(02), 281 – 289.
- Gloria, M., & Yetri, E. (2018). *Teknologi Sediaan Solid*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hlm: 55 – 79, 113 – 125.
- Haryono, A., Restu, W. K., & Harmami, S. B. (2012). Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Aluminium Fosfat. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 14(1), 51–55.
- Imboden, R., Rothenbuhler, E., & Lutz, J. (2017). Pharmaceutical Composition Containing Indometacin And Acemetacin. *United States Patent Application Publication*, 1(19), 2–8.
- Indahningrum, R. putri. (2020). Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Karika (Lenne K Koch) Sebagai Kandidat Skin Antiaging. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 2507(1), 3 – 10.
- Kadajji, V. G., & Betageri, G. V. (2011). Water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymers*, 3(4), 1972–2009.
- Kadek, L. K. S. I. (2008). Pengaruh Rasio Amilum:Air Dan Suhu Pemanasan

Terhadap Sifat Fisik Amilum Singkong Pregelatin Yang Ditujukan Sebagai Eksipien Tablet. *Jurnal Farmasi Udayana*, 1(1), 50–67.

Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2011). *Basic & Clinical Pharmacology Twelfth Edition*. Editor Bahasa Indonesia Ricky Soeharsono *et al.*, Jakarta: Buku Kedokteran EGC. Hlm: 638 – 641.

Laaksonen, T., Liu, P., Rahikkala, A., Peltonen, L., Kauppinen, E. I., Hirvonen, J., Järvinen, K., & Raula, J. (2011). Intact nanoparticulate indomethacin in fast-dissolving carrier particles by combined wet milling and aerosol flow reactor methods. *Pharmaceutical Research*, 28(10), 2403–2411.

Liu, P., Rong, X., Laru, J., Van Veen, B., Kiesvaara, J., Hirvonen, J., Laaksonen, T., & Peltonen, L. (2011). Nanosuspensions of poorly soluble drugs: Preparation and development by wet milling. *International Journal of Pharmaceutics*, 411(1–2), 215–222.

Lomovskiy, I., Bychkov, A., Lomovsky, O., & Skripkina, T. (2020). Mechanochemical and Size Reduction Machines for Biorefining. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(22), 3–4.

Manmode, A. S., Sakarkar, D. M., & Mahajan, N. M. (2009). Nanoparticles-tremendous therapeutic potential. *International Journal of PharmTech Research*, 1(4), 1020–1027.

Mannuela, N., Taurina, W., & Sari, R. (2016). *Preparasi dan Evaluasi Nanopartikel Azitromisin-Kitosan dan Uji Aktivitas antibakteri terhadap Bakteri Propionibacterium acnes*. (Skripsi, Universitas Tanjungpura Pontianak). Hlm: 7 – 9.

Mansouri, M. (2011). Preparation and Characterization of Ibuprofen Nanoparticles by using Solvent/ Antisolvent Precipitation. *The Open Conference Proceedings Journal*, 2(1), 88–94.

Mardiyati, E., Muttaqien, S. El, & Setyawati, D. R. (2012). Sintesis Nanopartikel Kitosan-Tripolyphosphate dengan Metode Gelasi Ionik: Pengaruh

- Konsentrasi dan Rasio Volume Terhadap Karakteristik Partikel. *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan Dan Teknologi Bahan*, 12(3), 90–93.
- Martien, R., Adhyatmika, A., Farida, V., Sari, D. P., & Irianti, I. (2012). Perkembangan Teknologi Nanopartikel dalam Sistem Penghantaran Obat. *Jurnal Farmaka*, 8(1), 133–144.
- Mayerhöfer, T. G., Pahlow, S., & Popp, J. (2020). The Bouguer-Beer-Lambert Law: Shining Light on the Obscure. *ChemPhysChem*, 21(4), 2029 – 2046.
- Muhriz, M., Subagio, A., & Pardoyo. (2014). Pembuatan Zeolit Nanopartikel Dengan Metode High Energy Milling. *Jurnal Sains Dan Matematika*, 19(1), 11–17.
- Mutakim, A. (2010). Nanosuspensi Dengan Polivinilpirolidon (Pvp) Sebagai Pembawa Nanopartikel Senyawa. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 7(2), 52–61.
- Nuraeni, W., Daruwati, I., W, E. M., & Sriyani, M. E. (2013). Verifikasi Kinerja Alat Particle size analyzer (PSA) Horiba Lb-550 Untuk Penentuan Distribusi Ukuran Nanopartikel. *Pharmaciana*, 7(2), 295 –304.
- Paramanandana, A., Sari, R., Novarinandha, E. A., & Soeratri, W. (2016). Pengaruh Lioprotektant Terhadap Karakteristik Nanopartikel Artesunat-Kitosan Yang Dibuat Dengan Gelasi Ionik-Pengeringan Beku. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 3(2), 74 – 80.
- Pertiwi, R. D., Djajadisastra, J., & Mutalib, A. (2018). Pembuatan , Karakterisasi dan Uji In Vitro Nanopartikel Emas Berbasis Konjugat Gom Arab-Vinkristin (*Preparation of Gold Nanoparticles with Based on Conjugated Gum Arabic Vincristine and Evaluation of Their In Vitro Characteristics*). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 16(1), 6–11.
- Prasetia, I. G. N. J. A. (2007). *Pengaruh Polimer Kombinasi Polivinilpirolidon (PVP) K-30 Dan etilselulose (EC) N-22 Terhadap Laju Pelepasan Piroksikam Dalam Sediaan Patch*. (Skripsi: Universitas Airlangga). Hlm: 23, 25, 26.

- Punitha, S., Srinivasa Reddy, G., Srikrishna, T., & Lakshman Kumar, M. (2009). Solid dispersions: A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(2), 234–246.
- Rachmaniar, R., Rusdiana, T., Panatarani, C., & Joni, I. M. (2017). Usaha Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Zar Aktif Farmasi Sukar Larut Air. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(1), 50–58.
- Rani, S. R. A., & Suasmoro, S. (2016). Pencampuran dengan Attritor mill pada Sintesis $Mg_{0,8}Zn_{0,2}TiO_3$ Sefrilita. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 1(1), 1–4.
- Ratnasari, L. (2019). Konsep Flokulasi dan Deflokulasi dalam Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 4(3), 87 – 91.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Fenton, M. E., & et al. (2012). *Handbook of Pharmaceutical Excipients: Pharmaceutical Excipients 7th Ed.* London: The Pharmaceutical Press. Hlm: 581 – 582.
- Sejati, A. W., Suhendi, Asep, M. S., & Wibowo, Edi, M. S. (2019). Rancang Bangun Mesin Ball Mill Vertikal Dengan Kontrol Kecepatan Berbasis *Pulse Width Modulation*. *e-Proceeding of Engineering*, 6(1), 1282 – 1289.
- Septiyan, I. (2010). Pengaruh Milling Terhadap Peningkatan Kualitas Pasir Besi Sebagai Bahan Baku Industri Logam. (Skripsi: UIN Syarif Hidayatullah Jakarta). Hlm: 10 – 13.
- Sinaga, E. J. (2018). Karakterisasi Difraksi Serbuk Ytria Nanopartikel Hasil Penggilingan. *Journal of Chemical Science*, 7(1), 9–14.
- Siregar, C. J. P. (2010). *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar Dasar Praktis*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. Hlm: 35, 193 – 196, 202, 377 – 378, 519.
- Soedirman, I., Siswanto, A., & Habsari, R. P. (2010). Efek Penambahan Polivinil Prolidon Terhadap Disolusi Tablet Paracetamol. *Pharmacy*, 7(2), 106 – 116.
- Suherman, H. (2017). Pengaruh Penggunaan Variasi Konsentrasi Laktosa Pada

Formula Tablet Prednisolone. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 1(11), 44 – 65.

Tanjung, yenni puspita. (2013). Formulasi, Evaluasi, Serta Uji Sitotoksik Terhadap Sel Kanker MCF-7 Dari Sistem Nanopartikel Polimerik Polyvinyl Pyrrolidone Dengan Zat Aktif Kurkumin. *International Journal of Agriculture System*, 3(3), 94 – 100.

Yulvianti, M., Ernayati, W., Tarsono, & R, M. A. (2015). Pemanfaatan Ampas Kelapa Sebagai Bahan Baku Tepung Kelapa Tinggi Serat Dengan Metode Freeze Drying. *Jurnal Integrasi Proses*, 5(2), 101–107.

Zhang, F. L., Zhu, M., & Wang, C. Y. (2008). Parameters Optimization In The Planetary Ball Milling of Nanostructured Tungsten Carbide/Cobalt Powder. *International Journal of Refractory Metals and Hard Materials*, 26(4), 329–333.

