

Skripsi

**PENGARUH PERBEDAAN UKURAN PARTIKEL MIKRO DAN NANO
IBUPROFEN TERHADAP LAJU DISOLUSI KAPSUL IBUPROFEN
DENGAN AVICEL PH 101 SEBAGAI BAHAN PENGISI**

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

Oleh:



Febri Romansyah



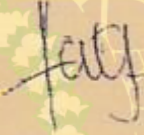


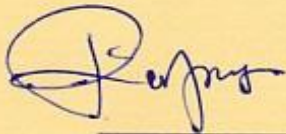
1604015379



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

Skripsi dengan Judul
**PENGARUH PERBEDAAN UKURAN PARTIKEL MIKRO DAN NANO
IBUPROFEN TERHADAP LAJU DISOLUSI KAPSUL IBUPROFEN
DENGAN AVICEL PH 101 SEBAGAI BAHAN PENGISI**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh
Febri Romansyah, NIM 1604015379

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		13/6/21
<u>Penguji I</u> apt. Ari Widayanti, M. Farm.		11/6 - 21
<u>Penguji II</u> apt. Fahjar Prisiska, M.Farm.		17 Juni 2021
<u>Pembimbing I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		21 Juni 2021
<u>Pembimbing II</u> apt. Nining, M.Si.		18 Agustus 2021
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.		00-10-2021

Dinyatakan lulus pada tanggal: 28 Mei 2021

ABSTRAK
PENGARUH PERBEDAAN UKURAN PARTIKEL MIKRO DAN NANO
IBUPROFEN TERHADAP LAJU DISOLUSI KAPSUL IBUPROFEN
DENGAN AVICEL PH 101 SEBAGAI BAHAN PENGISI

Febri Romansyah
1604015379

Ukuran partikel merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kelarutan suatu zat. Ibuprofen sebagai obat antiinflamasi non steroid memiliki kelarutan dalam air yang rendah serta laju disolusi yang lambat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ukuran partikel ibuprofen terhadap laju disolusi kapsul ibuprofen. Bahan ibuprofen mikropartikel dibuat menjadi ukuran nano menggunakan alat *High Energy Milling* dengan metode *wet milling* selama 15 dan 20 jam dengan penambahan HPMC sebagai polimer hingga didapatkan ukuran partikel lebih kecil dari 1000 nm. Ibuprofen mikropartikel dan ibuprofen nanopartikel dievaluasi ukuran partikelnya menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) dan pengujian FTIR. Penelitian ini dibuat dalam 3 formula yaitu F1 (Ibuprofen bentuk mikropartikel), F2 (Ibuprofen bentuk nanopartikel dengan waktu milling 15 jam), F3 (Ibuprofen bentuk nanopartikel dengan waktu milling 20 jam). Setelah itu dilakukan evaluasi formula kapsul ibuprofen meliputi uji waktu alir. Formula kapsul kemudian dimasukkan ke dalam kapsul dan dilakukan uji kapsul yang meliputi uji keseragaman bobot, waktu hancur, penetapan kadar dan uji disolusi. Hasil laju disolusi F1, F2, dan F3 secara berurut sebagai berikut 3,3205 %/menit, 3,6675 %/menit dan 3,8651 %/menit. Kemudian dilakukan analisa statistik ANOVA satu arah dengan taraf kepercayaan 95 % ($\alpha = 0,05$) pada uji laju disolusi diperoleh $\text{sig } p (0,0002) < (0,05)$. Berdasarkan keseluruhan uji maka dapat disimpulkan bahwa pengecilan ukuran partikel dari bentuk mikro ke bentuk nano serta lamanya proses milling berpengaruh terhadap laju disolusi kapsul ibuprofen.

Kata Kunci: ibuprofen, nano partikel, HPMC, disolusi

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SW 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 PERBEDAAN UKURAN PARTIKEL MIKRO DAN NANO IBUPROFEN TERHADAP LAJU DISOLUSI KAPSUL IBUPROFEN DENGAN AVICEL PH 101 SEBAGAI BAHAN PENGISI” 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 apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA
4. Bapak apt. Kriana Efendi, M.Farm. selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag. selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA
6. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si. selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA
7. Ibu apt. Nining, M.Si. selaku Pembimbing Skripsi II yang telah banyak memberikan bantuan dan pengarahan serta meluangkan waktu dan ilmunya dalam membimbing penulis
8. Ibu Dra. apt. Mirawati Siregar, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan, nasihat serta ilmu dan masukan-masukan yang berguna selama kuliah.

9. Bapak Iskandar Tamimi dan Ibu Maskana selaku orang tua dan orang paling berharga bagi penulis yang memberikan dukungan, semangat, pengorbanan, serta kasih sayang dan mendoakan penulis menyelesaikan skripsi ini
10. Citra Anggun Suciati yang telah memberikan doa, semangat, dukungan serta motivasi untuk segera cepat menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman-teman Angkatan 2016 yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah memberikan semangat, doa, dukungan, dan motivasi kepada penulis 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, 21 April 2021

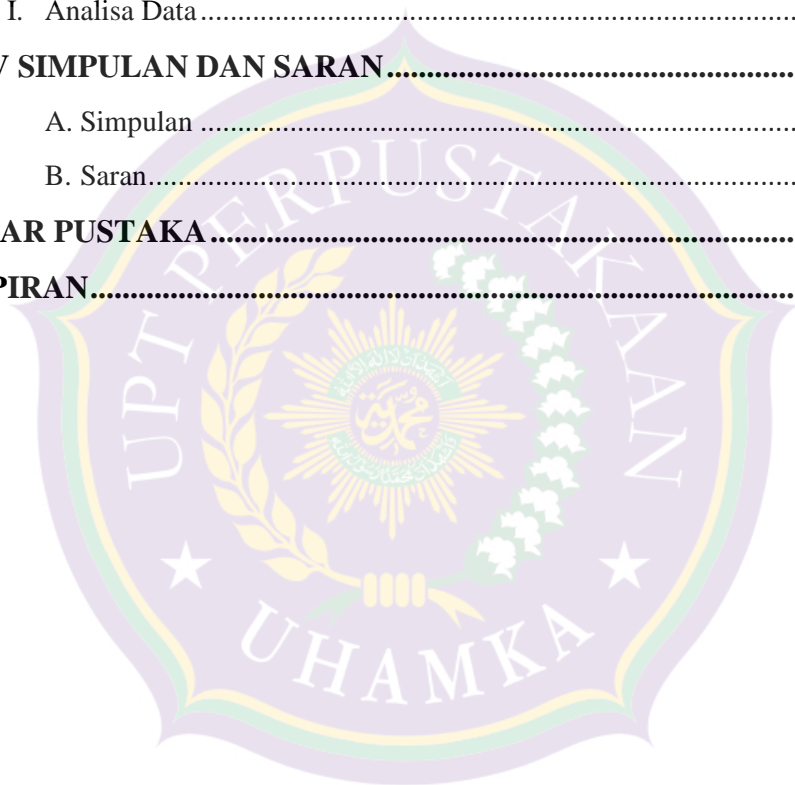
Penulis



DAFTAR ISI

COVER	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Teori.....	5
1. Ibuprofen	5
2. Kapsul	5
3. Disolusi	7
4. <i>Ball Mill</i>	10
5. <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA).....	10
6. Monografi Bahan.....	11
B. Kerangka Berfikir.....	12
C. Hipotesis	12
BAB II METODOLOGI PENELITIAN	13
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	13
1. Tempat Penelitian.....	13
2. Jadwal Penelitian	13
B. Pola Penelitian.....	13
C. Cara Penelitian	13
1. Alat dan Bahan Penelitian	13
2. Prosedur Penelitian.....	14
D. Analisa Data.....	17

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	18
A. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen.....	18
B. Penentuan Kurva Kalibrasi Ibuprofen	18
C. Evaluasi Partikel Ibuprofen	19
D. Evaluasi Sifat Alir Serbuk	20
E. Uji Keseragaman Bobot	21
F. Waktu Hancur	21
G. Penetapan Kadar.....	22
H. Uji Disolusi	23
I. Analisa Data.....	24
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	25
A. Simpulan	25
B. Saran.....	25
DAFTAR PUSTAKA	26
LAMPIRAN.....	29



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Rumus Bangun Ibuprofen	5
Gambar 2. Skema diagram dari Ball Mill	10
Gambar 3. Kurva Kalibrasi Ibuprofen	18
Gambar 4. Kurva Profil Disolusi Kapsul Ibuprofen	23



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria Penerimaan Hasil Uji Disolusi	9
Tabel 2. Formula Kapsul Ibuprofen	15
Tabel 3. Data Hasil PSA Ibuprofen Ukuran Nanopartikel.....	19
Tabel 4. Analisa FT-IR	20
Tabel 5. Hasil Waktu Alir Serbuk.....	21
Tabel 6. Hasil Keseragaman Bobot Kapsul Ibuprofen.....	21
Tabel 7. Hasil Uji Waktu Hancur Kapsul Ibuprofen.....	22
Tabel 8. Data Penetapan Kadar kapsul Ibuprofen.....	22
Tabel 9. Data % terdisolusi pada menit 60	24
Tabel 10. Penetapan Panjang Gelombang.....	38
Tabel 11. Hasil Kurva kalibrasi	39
Tabel 12. Data Waktu Alir	45
Tabel 13. Hasil Keseragaman Bobot Kapsul	45
Tabel 14. Data Waktu Hancur Kapsul Ibuprofen.....	46
Tabel 15. Data Waktu Hancur kapsul Ibuprofen	46
Tabel 16. Data Penetapan Kadar kapsul Ibuprofen.....	46
Tabel 17. Data Hasil Uji Disolusi Kapsul Ibuprofen	47
Tabel 18. Data % Terdisolusi Kapsul Ibuprofen.....	47
Tabel 19. Data Laju Disolusi Kapsul Ibuprofen	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Pembuatan Kapsul Ibuprofen	29
Lampiran 2. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) Ibuprofen	30
Lampiran 3. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) Ibuprofen BPFI	31
Lampiran 4. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) HPMC	32
Lampiran 5. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) Avicel pH 101	33
Lampiran 6. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) Talkum.....	34
Lampiran 7. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) Mg. Stearat.....	35
Lampiran 8. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) NaOH.....	36
Lampiran 9. CoA (<i>Certificate of Analysis</i>) KH ₂ PO ₄	37
Lampiran 10. Spektrum Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen	38
Lampiran 11. Kurva Kalibrasi Ibuprofen.....	39
Lampiran 12. Hasil PSA Ibuprofen Nanopartikel.....	41
Lampiran 13. Hasil Uji FTIR	43
Lampiran 14. Data Hasil Sifat Alir	45
Lampiran 15. Evaluasi Kapsul	45
Lampiran 16. Hasil Uji Disolusi	47
Lampiran 17. Hasil Profil Disolusi	47
Lampiran 18. Hasil Laju Disolusi	48
Lampiran 19. Uji Statistik % Disolusi Kapsul Ibuprofen	49
Lampiran 20. Gambar Alat-Alat Penelitian	52
Lampiran 21. Gambar Bahan-Bahan Penelitian.....	54
Lampiran 22. Hasil Produksi Kapsul Ibuprofen	56

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Obat didefinisikan sebagai suatu bahan yang ditunjukkan untuk penggunaan diagnosis,mitilgasi,pengobatan, penyembuhan, atau pencegahan penyakit pada manusia atau hewan lainnya (Allen *et al*, 2013). Pemberian obat melalui mulut merupakan cara pemberian yang paling utama untuk memperoleh efek sistemik. Dari obat-obat yang diberikan melalui mulut, maka sediaan padat merupakan bentuk yang paling disenangi (Lachman *et al*, 1994). Salah satu sediaan oral yang sering digunakan adalah kapsul.

Kapsul adalah sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut. Cangkang umumnya terbuat dari gelatin, tetapi dapat juga terbuat dari pati atau bagian lain yang sesuai. Ukuran cangkang kapsul keras bervariasi dari nomor paling kecil (5) sampai nomor paling besar (000) (Depkes RI, 1995). Kapsul dapat didefinisikan sebagai bentuk padat, dimana satu macam bahan obat atau lebih dan atau bahan *inert* lainnya yang dimasukkan ke dalam cangkang atau wadah kecil yang umumnya dibuat dari gelatin yang sesuai (Ansel, 2005). Selain mempunyai kelebihan-kelebihan seperti keindahan, kemudahan pemakaian,dan kemudahan dibawa, kapsul telah menjadi bentuk takaran obat yang populer karena memberikan penyalutan obat yang halus, licin, mudah ditelan, dan tidak memiliki rasa, terutama menguntungkan untuk obat-obat yang mempunyai rasa dan bau yang tidak enak (Lachman *et al*, 1994). Selain mengandung zat aktif, sediaan kapsul juga mengandung bahan tambahan atau eksipien. Eksipien pada kapsul umumnya terdiri dari glidan, lubrikan, dan pengisi (Agoes, 2012).

Bahan pengisi adalah suatu zat yang ditambahkan ke dalam suatu sediaan tablet atau kapsul untuk meningkatkan volume atau berat sediaan (Agoes, 2012). Bahan pengisi yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah Avicel pH 101, dengan konsentrasi sebagai bahan pengisi sebesar 20-90% (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009). Avicel pH 101 merupakan bahan pengisi yang berbentuk serbuk yang digunakan secara luas dalam pembuatan tablet kempa langsung. Sebagai bahan pengisi, Avicel memberikan banyak kemungkinan menarik untuk pengendalian kecepatan pelepasan zat aktif jika dikombinasikan dengan laktosa, amilum, dan

kalsium fosfat dibasik (Siregar, 2010). Pada penelitian ini digunakan zat aktif berupa Ibuprofen.

Ibuprofen merupakan Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS). Obat yang bersifat asam lemah termasuk dalam *Biopharmaceutics Clasification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan rendah tetapi sangat permeabel dan mudah diabsorpsi di saluran gastrointestinal. Salah satu masalah yang dimiliki ibuprofen ialah ibuprofen praktis tidak larut dalam air. Upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat telah banyak dikembangkan. Diantaranya dengan mengubah sifat fisika bahan obat, menambah bahan peningkat kelarutan, membentuk senyawa ester atau garam yang larut, dan sistem dispersi padat (Nugroho *et al*, 2010). Karena ibuprofen memiliki kelarutan yang relatif tidak larut dalam air, maka akan berpengaruh pada laju disolusi obat tersebut, oleh karena itu upaya untuk meningkatkan laju disolusi suatu obat penting dilakukan.

Disolusi adalah proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan. Disolusi secara singkat didefinisikan sebagai proses suatu solid melarut. Laju disolusi ialah jumlah zat aktif yang larut per satuan waktu (Siregar, 2010). Uji disolusi merupakan salah satu pengujian karakteristik obat dan kontrol kualitas sediaan farmasi (DF). Studi disolusi jika diaplikasikan pada serbuk, memungkinkan dilakukannya optimisasi variabel formulasi, termasuk ukuran partikel. Uji disolusi memainkan peranan penting dalam beberapa hal, seperti alat kontrol kualitas sediaan, alat pemantau konsistensi pelepasan antarbatch dari sediaan selama produksi dan sebagai pengganti pengujian *in vivo* secara *in vitro*, serta untuk mengetahui kinerja yang akan memandu pengembangan formulasi dan memastikan kebutuhan untuk melakukan uji bioekuivalensi (BE). Pengembangan uji disolusi prediktif ini semakin penting untuk ditingkatkan melihat kenyataan bahwa mayoritas obat yang saat ini diteliti memiliki tingkat kelarutan yang buruk/sangat buruk sehingga merupakan sebuah tantangan dalam pengembangan sediaan farmasi (Agoes, 2012). Langkah yang dapat dilakukan untuk memperbesar laju disolusi salah satunya adalah merubah ukuran partikel suatu obat dalam skala nanopartikel.

Teknologi nanopartikel saat ini telah menjadi tren baru dalam pengembangan sistem penghantaran obat. Partikel atau globul pada skala

nanometer memiliki sifat fisik yang khas dibandingkan dengan partikel yang lebih besar terutama dalam meningkatkan kualitas penghantaran senyawa obat (Martien *et al*, 2012). Nanoteknologi adalah teknologi yang mampu menyiapkan bahan aktif obat dalam partikel dengan ukuran nano dengan ketepatan lebih kecil dari satu mikrometer. Bentuk dan ukuran partikel merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi efektifitas obat, karena ukuran partikel sangat berpengaruh dalam proses kelarutan, absorpsi, dan distribusi obat (Prasetyorini *et al*, 2011).

Berdasarkan uraian di atas maka perlu dilakukannya penelitian mengenai pengaruh perbedaan ukuran partikel mikro dan nano ibuprofen terhadap laju disolusi kapsul Ibuprofen yang mana penelitian ini merupakan pengembangan dari ibuprofen yang beredar di masyarakat..

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas yaitu diduga adanya perbedaan profil disolusi kapsul ibuprofen pada ukuran mikro dan nano maka akan dibuktikan apakah kapsul yang dibuat dengan ukuran mikro dan nano menghasilkan profil disolusi kapsul yang sama atau berbeda. Pada penelitian ini digunakan Avicel pH 101 sebagai bahan pengisi. Sehingga masalah pada penelitian ini, yaitu apakah dengan adanya perbedaan ukuran partikel ibuprofen mikro dan nano dengan Avicel pH 101 sebagai bahan pengisi berpengaruh secara signifikan terhadap laju disolusi dan apakah semakin kecil ukuran partikel ibuprofen maka dapat meningkatkan laju disolusi kapsul ibuprofen.

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui karakteristik fisik ibuprofen ukuran partikel mikro dan nano.
2. Untuk mengetahui pengaruh ukuran partikel mikro dan nano ibuprofen terhadap laju disolusi kapsul ibuprofen dan membandingkan hasil uji disolusi kapsul ibuprofen yang memiliki ukuran partikel bervariasi.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan bahwa pengecilan ukuran partikel dari bentuk mikropartikel ke bentuk nanopartikel serta lamanya proses milling dapat meningkatkan laju disolusi kapsul ibuprofen.



DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. (2008) *Pengembangan Sediaan Farmasi*. Bandung: Penerbit ITB.
- Agoes, G. (2012) *Sediaan Farmasi Padat*. Bandung: Penerbit ITB.
- Allen, L. V, Popovich, N. G. and Ansel, H. C. (2013) *Ansel Bentuk Sediaan Farmasetis & Sistem Penghantaran Obat*. 9th edn. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Ansel, H. C. (1989) *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi edisi IV, American Journal of Pharmacology and Toxicology*.
- Ansel, H. C. (2005) *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi Keempat*. Jakarta: UI Press.
- Depkes RI (1979) *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Depkes RI (1995) *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Depkes RI (2014) *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dur, S. (2017) 'Zeolite Processing As Heavy Material', *ZERO: Jurnal Sains, Matematika dan Terapan*, 1(1), pp. 33–45. doi: 10.30829/zero.v1i1.1457.
- Eka Putri, S. A. (2014) 'Pengaruh ukuran partikel mikro dan nano ibuprofen terhadap laju disolusi tablet ibuprofen yang dibuat dengan cara granulasi basah', *skripsi*, (Universitas Muhammadiyah Prof.Dr.HAMKA).
- Fatmawaty, A., Nisa, M. and Rezki, R. (2015) *Teknologi Sediaan Farmasi*. Yogyakarta: Deepublish.
- Lachman, L., Lieberman, H. A. and Kanig, J. L. (1994) *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. 3rd edn. Jakarta: UI Press.
- Loh, Z. H., Samanta, A. K. and Sia Heng, P. W. (2014) 'Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs', *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(4), pp. 255–274. doi: 10.1016/j.ajps.2014.12.006.
- Mansouri, M. (2011) 'Preparation and Characterization of Ibuprofen Nanoparticles by using Solvent/ Antisolvent Precipitation', *The Open Conference Proceedings Journal*, 2(1), pp. 88–94. doi: 10.2174/2210289201102010088.
- Martien, R. *et al.* (2012) 'Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat Technology Developments Nanoparticles As Drug

- Delivery Systems', *Majalah Farmaseutik*, 8(1), pp. 133–144. doi: 10.5530/pj.2016.5.8.
- Nugroho, B. H., Dewi, S. and Syukri, Y. (2010) 'Karakterisasi dispersi padat ibuprofen-SSG (Sodium starch glycolat) dengan teknik kneading', *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(Jurusan Farmasi FMIPA UII).
- Nuraeni, W. *et al.* (2013) 'Verifikasi Kinerja Alat Particle Size Analyzer (PSA) Horiba Lb-550 Untuk Penentuan Distribusi Ukuran Nanopartikel', *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir*, pp. 268–269.
- Patterson, J. E. *et al.* (2007) 'Preparation of glass solutions of three poorly water soluble drugs by spray drying, melt extrusion and ball milling', *International Journal of Pharmaceutics*, 336(1), pp. 22–34. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.11.030.
- Pavia, D. L., M.Lampman, G. and Kriz, G. S. (2020) *Introduction to Spectroscopy, Measurement and Detection of Radiation*. Bellingham,. doi: 10.1201/9781439894651-21.
- Prasetyorini, Hasan, A. Z. and Siregar, R. (2011) 'Penerapan Teknologi Nanopartikel Propolis Trigona Spp Asal Bogor Sebagai Antibakteri Escherchia Coli Secara In-Vitro', 11(1), pp. 36–43.
- Rowe, R. C., Sheskey, J. P. and Quinn, M. E. (2009) *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Sari, D. P., Sulaiman, T. N. S. and Mafruhah, O. R. (2017) 'Uji Disolusi Terbanding Tablet Metformin Hidroklorida Generik Berlogo Dan Bermerek', *Pharmaceutics Journal*, 9(1), pp. 254–258. Available at: <https://jurnal.ugm.ac.id/majalahfarmaseutik/article/view/24106>.
- Siregar, C. J. . (2010) *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Siswanto, A. *et al.* (2016) 'Pemodelan Pelepasan In Vitro Tablet Floating Teofilin Dengan Program Ddsolver', *Pharmacy*, 13(Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto), p. 30.
- Syofyan, S., Yanuarto, T. and Octavia, M. D. (2015) 'Pengaruh Kombinasi Magnesium Stearat dan Talkum sebagai Lubrikan terhadap Profil Disolusi Tablet Ibuprofen', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 1(2), p. 195. doi: 10.29208/jsfk.2015.1.2.35.
- Syukri, Y. (2017) *Teknologi Sediaan Obat Dalam Bentuk Solid*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Taurina, W. *et al.* (2017) 'OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN TERHADAP UKURAN NANOPARTIKEL KITOSAN-

EKSTRAK ETANOL 70 % KULIT JERUK SIAM (*Citrus nobilis* L . var *Microcarpa*) OPTIMIZATION OF STIRRING SPEED AND STIRRING TIME TOWARD', *Traditional Medicine Journal*, 22(April), pp. 16–20.

Uno, N. R., Sudewi, S. and Lolo, W. A. (2015) 'Validasi Metode Analisis Untuk Penetapan Kadar Tablet Asam Mefenamat Secara Spektrofotometri Ultraviolet', *Pharmacon*, 4(4), pp. 156–167. doi: 10.35799/pha.4.2015.10204.

