

**PENGARUH KONSENTRASI PEG-4000 SEBAGAI POLIMER
TERHADAP DISOLUSI KAPSUL INDOMETASIN
MIKROPARTIKEL DAN NANOPARTIKEL**

Skripsi

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi
pada Program Studi Farmasi**

Oleh :

**Anggi Fuji Salsabila
1604015245**

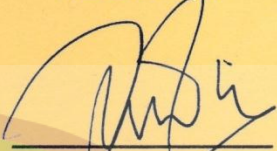

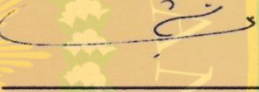
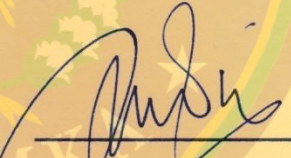

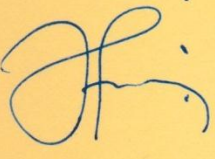


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF.DR.HAMKA
JAKARTA
2021**

Skripsi dengan Judul
**PENGARUH KONSENTRASI PEG-4000 SEBAGAI POLIMER
TERHADAP DISOLUSI KAPSUL INDOMETASIN
MIKROPARTIKEL DAN NANOPARTIKEL**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:

Anggi Fuji Salsabila, NIM 1604015245

	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>03-05-2021</u>

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

ABSTRAK

PENGARUH KONSENTRASI PEG-4000 SEBAGAI POLIMER TERHADAP DISOLUSI KAPSUL INDOMETASIN MIKROPARTIKEL DAN NANOPARTIKEL

Anggi Fuji Salsabila
1604015245

Indometasin merupakan agen antiinflamasi yang memiliki kelarutan rendah. Teknik pengecilan ukuran partikel merupakan metode dalam meningkatkan kelarutan suatu zat. Selain ukuran partikel keberadaan senyawa-senyawa lain dalam suatu formula sediaan akan berpengaruh juga terhadap kelarutan senyawa aktif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ukuran partikel serta konsentrasi PEG-4000 terhadap disolusi kapsul indometasin. Dibuat 2 ukuran partikel yang berbeda yaitu mikropartikel dan nanopartikel dengan campuran PEG-4000 berbeda konsentrasi. Proses pengecilan ukuran partikel indometasin dilakukan dengan metode *wet milling* dan dikeringkan dengan metode *freezy drying* selanjutnya dilakukan evaluasi ukuran partikel dengan PSA. Serbuk kemudian diuji sifat alirnya dan dibuat menjadi kapsul, dilakukan evaluasi meliputi uji keseragaman bobot, waktu hancur, uji disolusi dilanjutkan uji statistik.. Hasil penelitian serbuk nanopartikel memiliki sifat alir yang bagus, kapsul indometasin ukuran nanopartikel memiliki waktu untuk hancur lebih cepat dibandingkan ukuran mikropartikel, seluruh formula kapsul memiliki keseragaman bobot yang sesuai. Hasil disolusi pada menit ke-20 kapsul indometasin dengan ukuran mikro secara berurutan menghasilkan disolusi sebesar 80,83%, 83,06% dan 84,24%. Sedangkan kapsul indometasin ukuran nano menghasilkan disolusi secara berurutan sebesar 86,15%, 90,12%, dan 94,12%. Hasil analisis data menggunakan ANOVA dua arah didapat nilai 0,00 ($<0,05$), maka terdapat perbedaan bermakna antar formula, yaitu ukuran nano yang memiliki disolusi lebih baik dari mikro serta semakin tinggi konsentrasi PEG-400 maka disolusi semakin meningkat.

Kata Kunci : *freeze dry*, kapsul indometasin, PEG-4000, ukuran partikel, *wet milling*, %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 PEG-4000 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 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 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. Kedua orang tua saya, yang selalu membantu dalam jerih payahnya, keringatnya, doa dan harapannya, semangat yang selalu diberikan yang memotivasi saya untuk dapat menyelesaikan laporan tugas akhir. Teruntuk Ibunda tercinta, Hermayati, yang tak pernah lepas dari doa dalam setiap sujudnya. Tak lupa juga kepada Ayahanda, Atang, yang tak pernah mengeluh membiayai sekolah saya, yang demikian membuat saya semangat menyelesaikan pendidikan saya
9. Seluruh teman-teman angkatan 2016 Prodi Farmasi FFS UHAMKA yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

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

Jakarta, 25 Februari 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
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)	11
5. <i>Freeze drying</i>	12
6. Sifat Alir	13
7. Kapsul	14
8. Evaluasi Kapsul	15
B. Kerangka Berfikir	16
C. Hipotesis	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	18
A. Tempat dan Waktu Penelitian	18
1. Tempat Penelitian	18
2. Jadwal Penelitian	18
3. Pola Penelitian	18
B. Alat dan Bahan Penelitian	18
1. Alat	18
2. Bahan	19
C. Prosedur Penelitian	19
1. Pengukuran serbuk indometasin	19
2. Formula kapsul indometasin	19
3. Penyesuaian ukuran partikel indometasin	20
4. Evaluasi ukuran partikel	20
5. Evaluasi sifat alir	21
6. Pengisian kapsul	21
7. Evaluasi kapsul	21
8. Pembuatan larutan baku indometasin	22
9. Penetapan Panjang gelombang maksimal	22
10. Pembuatan kurva kalibrasi indometasin	22
11. Penentuan laju disolusi	23

D. Analisa Data	23
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	24
A. Pembuatan Nanopartikel Indometasin	24
B. Evaluasi Sifat Alir	29
C. Evaluasi Sediaan Kapsul	30
D. Panjang Gelombang Maksimum Indometasin	31
E. Kurva Kalibrasi Indometasin	32
F. Hasil Uji Disolusi	33
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	37
A. Simpulan	37
B. Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN	43



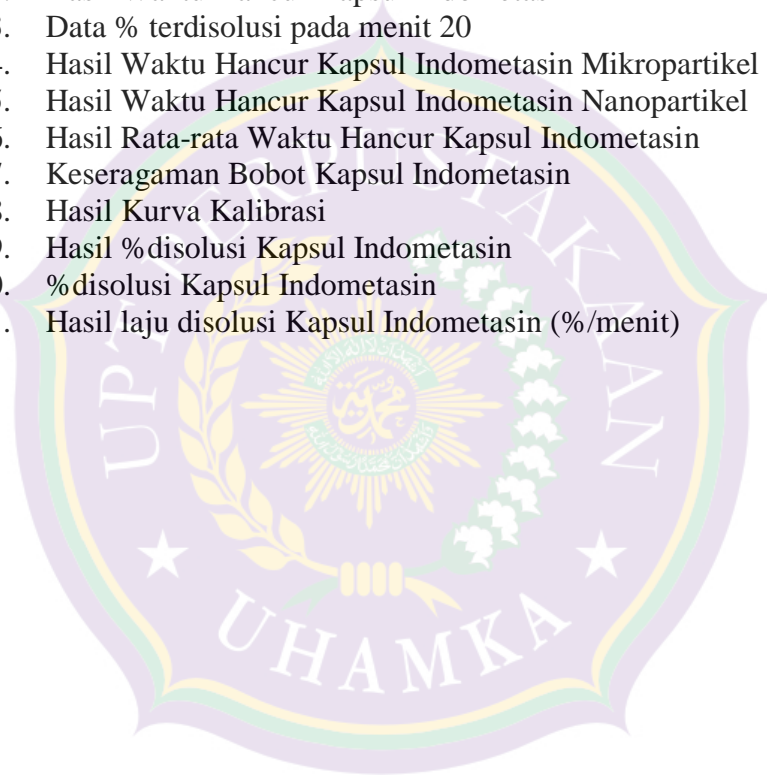
DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Struktur Kimia Indometasin	4
Gambar 2. Struktur Kimia Polietilen Glikol	6
Gambar 3. Representasi skematik ball mill	10
Gambar 4. Representasi skematik instrument milling	11
Gambar 5. (a) Suspensi indometasin, (b) nanosuspensi indometasin	26
Gambar 6. Hasil Proses Freeze Dry	28
Gambar 7. Spektra panjang gelombang indometasin	32
Gambar 8. Kurva Kalibrasi Indometasin	32
Gambar 9. Kurva Profil Disolusi Kapsul Indometasin	33
Gambar 10. Kurva Laju Disolusi Kapsul Indometasin	36



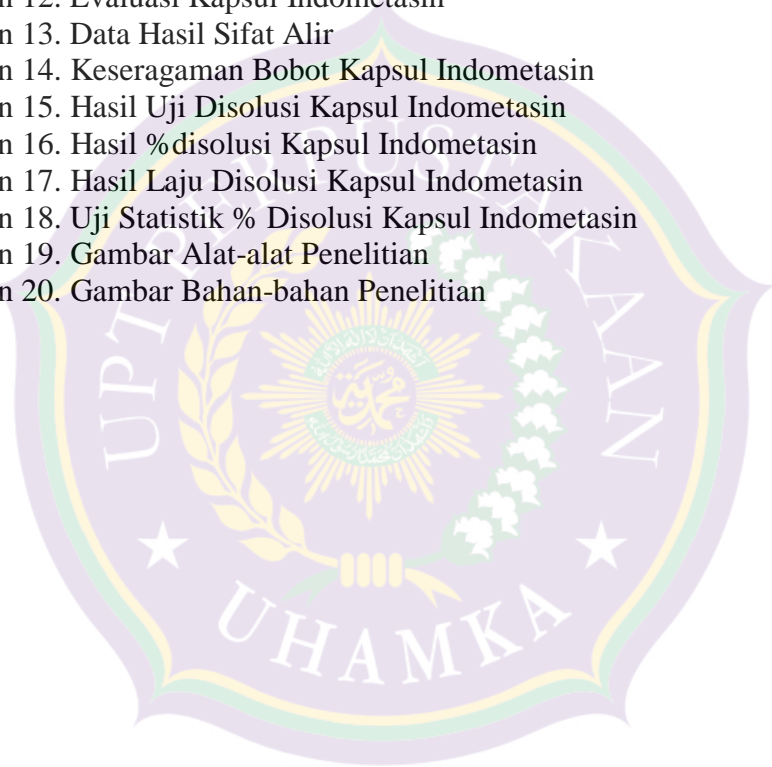
DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Hubungan sifat alir dan sudut diam	14
Tabel 2. Variasi kapasitas ukuran kapsul	14
Tabel 3. Formula Kapsul Indomethasin Micronized	19
Tabel 4. Formula Kapsul Indomethasin Nano	19
Tabel 5. Hasil PSA Indometasin Micronized	24
Tabel 6. Hasil PSA Nanosuspensi Indometasin	27
Tabel 7. Hasil PSA Nanopartikel Indometasin	28
Tabel 8. Hasil Waktu alir Serbuk	29
Tabel 9. Sudut Diam Serbuk	30
Tabel 10. Hasil Keseragaman Bobot Kapsul Indometasin Mikropartikel	30
Tabel 11. Hasil Keseragaman Bobot Kapsul Indometasin Nanopartikel	30
Tabel 12. Hasil Waktu Hancur Kapsul Indometasin	31
Tabel 13. Data % terdisolusi pada menit 20	34
Tabel 14. Hasil Waktu Hancur Kapsul Indometasin Mikropartikel	59
Tabel 15. Hasil Waktu Hancur Kapsul Indometasin Nanopartikel	59
Tabel 16. Hasil Rata-rata Waktu Hancur Kapsul Indometasin	59
Tabel 17. Keseragaman Bobot Kapsul Indometasin	60
Tabel 18. Hasil Kurva Kalibrasi	62
Tabel 19. Hasil %disolusi Kapsul Indometasin	63
Tabel 20. %disolusi Kapsul Indometasin	64
Tabel 21. Hasil laju disolusi Kapsul Indometasin (%/menit)	66



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. CoA (Certificate of Analysis) Indometasin BPFi	43
Lampiran 2. CoA (Certificate of Anlysis) Indometasin	44
Lampiran 3. CoA (Certificate of Analysis) PEG-4000	45
Lampiran 4. CoA (Certificate of Analysis) Laktosa	46
Lampiran 5. CoA (Certificate of Analysis) NaOH	47
Lampiran 6. CoA (Certificate of Analysis) KH ₂ PO ₄	48
Lampiran 7. Hasil PSA Indometasin Mikropartikel	49
Lampiran 8. Spektrum Panjang Gelombang Maksimum Indometasin	51
Lampiran 9. Kurva Kalibrasi Indometasin	52
Lampiran 10. Skema Pembuatan Indometasi Nanopartikel	55
Lampiran 11. Gambar Sediaan Kapsul Indometasin	58
Lampiran 12. Evaluasi Kapsul Indometasin	59
Lampiran 13. Data Hasil Sifat Alir	60
Lampiran 14. Keseragaman Bobot Kapsul Indometasin	62
Lampiran 15. Hasil Uji Disolusi Kapsul Indometasin	63
Lampiran 16. Hasil %disolusi Kapsul Indometasin	64
Lampiran 17. Hasil Laju Disolusi Kapsul Indometasin	66
Lampiran 18. Uji Statistik % Disolusi Kapsul Indometasin	67
Lampiran 19. Gambar Alat-alat Penelitian	69
Lampiran 20. Gambar Bahan-bahan Penelitian	71



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pemberian obat secara oral merupakan metode paling digemari karena memiliki kenyamanan dan kemudahan dalam pemakaiannya. Jika dilihat dari sudut pandang pasien, menelan obat dalam bentuk oral merupakan hal yang nyaman dan biasanya meningkatkan kepatuhan pasien terhadap obat (Nugroho *et al.*, 2010). Salah satu bentuk sediaan yang diberikan secara oral adalah kapsul. Kapsul merupakan sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut (Depkes RI, 2014). Kemampuan kapsul dalam melepaskan zat aktif lebih cepat dibanding sediaan tablet (Ansel, 1989). Kapsul seperti bentuk sediaan lainnya dapat digunakan sebagai sistem pengantaran obat (*drug-delivery system*) karena berdasarkan pilihan eksipien serta prinsip-prinsip yang terlibat dalam pembentukan sediaan dapat mempengaruhi laju serta jumlah obat yang didistribusikan (Augsburger, 2002).

Indometasin merupakan agen antiinflamasi yang memiliki kelarutan yang buruk. Indometasin biasa digunakan untuk mengurangi bengkak atau rasa sakit yang biasanya disebabkan oleh osteoarthritis, rheumatoid arthritis, gout serta ankylosing spondylitis (El-Badry *et al.*, 2009). Indometasin merupakan agen inflamasi yang memiliki kelarutan yang buruk. Hal ini mempengaruhi terhadap efek samping yang tidak diinginkan, dimana semakin lama melarut maka akan meningkatkan resiko akibat waktu kontak yang lama dengan mukosa (Saeedi *et al.*, 2011). Berdasarkan kelarutannya indometasin termasuk kelompok obat yang mempunyai kelarutan rendah dan memiliki sifat alir yang sangat buruk (Jain, 2011). Sehingga dibuat sediaan dalam bentuk nanopartikel untuk memperbaiki kelarutan agar dapat menghasilkan efek terapeutik yang maksimal.

Pengurangan ukuran partikel dapat menyebabkan peningkatan yang signifikan terhadap laju disolusi (Kesisoglou *et al.*, 2007). Pada proses pengecilan ukuran partikel ada beberapa cara yang dapat dilakukan, salah satunya adalah proses *milling*. *Milling* adalah teknik penggilingan standar yang telah banyak digunakan dalam aplikasi nanopartikel (Vijaykumar *et al.*, 2010).

Pada formulasi sediaan bahan obat serta eksipien yang digunakan akan mempengaruhi disolusi. Disolusi merupakan proses melarut suatu zat padat hingga menghasilkan suatu larutan. Secara singkat disolusi disebutkan sebagai kecepatan melarut dari suatu zat padat. Sedangkan, disolusi merupakan jumlah zat aktif yang larut persatuan waktu (Siregar, 2010).

Disolusi dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti sifat fisika kimia serta hal yang berhubungan dengan formulasi sediaan. Ukuran partikel merupakan faktor yang mempengaruhi laju disolusi dari suatu obat. Jika ukuran partikel obat dikurangi sampai menjadi partikel yang lebih kecil maka luas permukaan total akan semakin meningkat dan laju disolusi pun meningkat (Ansel, 2005). Seiring dengan berkembangnya zaman maka terbentuknya nanoteknologi. Nanoteknologi adalah suatu cabang ilmu yang mempelajari ukuran partikel dalam rentang ukuran 1 - 1000 nm (Buzea *et al.*, 2007).

Pada proses *wet milling* dibutuhkan polimer untuk *stabilizer*. Polimer ikut berperan serta dalam mempengaruhi uji disolusi suatu sediaan. Salah satu eksipien yang digunakan adalah *polyethylene glycol* (PEG-4000) (Kesisoglou *et al.*, 2007). PEG-4000 dipilih karena mempunyai hidrofilisitas yang tinggi, tidak toksik, inert, ekonomis, mempunyai titik lebur rendah dan berbentuk kental pada suhu leburnya sehingga mampu menahan kristalisasi (Nuzully *et al.*, 2013). Berdasarkan penelitian sebelumnya PEG-4000 menunjukkan profil disolusi lebih baik dibandingkan PEG-6000, selain itu pemakaian PEG-6000 tidak menunjukkan hasil yang baik pada pembuatan nanopartikel (Liu *et al.*, 2011).

Berdasarkan uraian diatas perlu diteliti tentang pengaruh ukuran partikel mikro dan nano serta pengaruh konsentrasi polimer yang digunakan terhadap disolusi kapsul indometasin.

B. Permasalahan Penelitian

Disolusi merupakan proses suatu zat padat atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Salah satu yang mempengaruhi disolusi suatu obat adalah ukuran partikel. Semakin kecil ukuran partikel maka akan semakin besar luas permukaannya, dengan luas permukaan yang besar akan meningkatkan kelarutan. Dalam penelitian ini digunakan indometasin yang merupakan obat dengan kelarutan yang rendah sehingga menghasilkan disolusi yang rendah. Proses

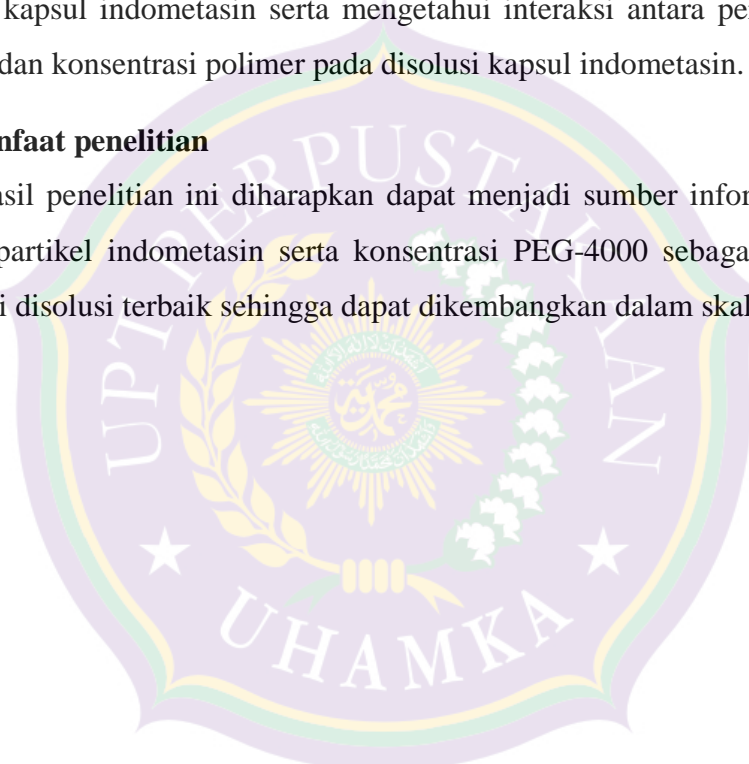
pegecilan ukuran partikel dengan metode *wet milling* membutuhkan polimer untuk kestabilan. Polimer yang digunakan merupakan PEG-4000 dengan konsentrasi berbeda. Adanya perbedaan ukuran partikel serta penambahan PEG-4000 dengan konsentrasi yang berbeda dapat menaikkan disolusi pada sediaan kapsul. Sehingga masalah penelitian ini adalah pengaruh ukuran partikel serta perbedaan konsentrasi PEG-4000 terhadap disolusi kapsul indometasin.

C. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ukuran partikel mikro dan nano serta perbedaan konsentrasi PEG-4000 sebagai polimer terhadap disolusi kapsul indometasin serta mengetahui interaksi antara perbedaan ukuran partikel dan konsentrasi polimer pada disolusi kapsul indometasin.

D. Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi mengenai ukuran partikel indometasin serta konsentrasi PEG-4000 sebagai polimer yang memiliki disolusi terbaik sehingga dapat dikembangkan dalam skala industri.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdelwahed, W., Degobert, G., Stainmesse, S., & Fessi, H. (2006). Freeze-drying of nanoparticles: Formulation, process and storage considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(15), 1689–1713.
- Abdullah, M., Virgus, Y., Nirmin, & Khairurrijal. (2008). Review: Sintesis Nanomaterial. *Jurnal Nanosains & Nanoteknologi*, 1(2), 33–56.
- Ali, K. F., Rasool, A., Albakaa, M., & Ali, Z. H. (2015). New assay method UV spectroscopy for determination of Indomethacin in pharmaceutical formulation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(4), 1591–1596.
- Anastas, P., & Agency, E. P. (2007). Mechanical Milling as a technology to produce structural and functional bio-nanocomposites. *Green Chemistry*, 12(3), 1–38.
- Andani, D., & Puryanti, D. (2015). Pengaruh PEG-2000 terhadap Ukuran Partikel Fe₃O₄ yang Disintesis dengan metode Kopresipitasi. *Jurnal Fisika Unand*, 4(2), 193–199.
- Andronic, L., Perniu, D., & Duta, A. (2013). Synergistic effect between TiO₂ sol-gel and Degussa P25 in dye photodegradation. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 66(3), 472–480.
- Ansel, H. C. (1989). Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi edisi IV. In *Jakarta : Universitas Indonesia Press* (pp. 201–262).
- Augsburger, L. L. (2002). Hard and Soft Shell Capsules chapter 11. In *university of Maryland* (Issue 57, p. 46).
- Bolourchian, N., Mahboobian, M. M., & Dadashzadeh, S. (2013). The effect of PEG molecular weights on dissolution behavior of simvastatin in solid dispersions. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12(13), 11–20.
- Buzea, C., Pacheco, I. I., & Robbie, K. (2007). Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*, 2(4), MR17–MR71.
- Cahyana, A. H., Nurhayati, Utomo, B. S. B., & Ardiansah, B. (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 A. *International Symposium on*

Current Progress in Functional Materials, 188(1), 1–7.

- Depkes, R. (2014). Farmakope Indonesia Edisi V. In *Departemen Kesehatan Republik Indonesia* (Vol. 5). (pp. 44, 785-789)
- Dwi, S., Febrianti, S., Zainul, A., & Retno, S. (2018). PEG 8000 increases solubility and dissolution rate of quercetin in solid dispersion system. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 2(22), 259–266.
- El-Badry, M., Fetih, G., & Fathy, M. (2009). Improvement of solubility and dissolution rate of indomethacin by solid dispersions in Gelucire 50/13 and PEG4000. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 17(3), 217–225.
- Emami, F., Vatanara, A., Park, E. J., & Na, D. H. (2018). Drying technologies for the stability and bioavailability of biopharmaceuticals. *Pharmaceutics*, 10(131), 1–22.
- Fahlefi Nur Diana. (2010). Simulasi Dengan Metode Monte Carlo untuk Proses Pembuatan Nanomaterial Menggunakan Ball-mill. In *Universitas Indonesia*. (pp. 4-5)
- Gloria, M., & Yetri, E. (2018). Teknologi Sediaan Solid. In *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia* (pp. 55–79, 113–125).
- Jain, J. (2011). In-vitro Dissolution Rate Enhancement of Indomethacin with PEG 4000 , Sodium benzoate , Niacinamide by solid Dispersion technique . *Journal of Pharmacy Research*, 4(10), 3386–3389.
- Kesisoglou, F., Panmai, S., & Wu, Y. (2007). Nanosizing - Oral formulation development and biopharmaceutical evaluation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 631–644.
- Kho, H. X., Bae, S., Bae, S., Kim, B.-W., & Kim, J. S. (2014). Planetary Ball Mill Process in Aspect of Milling Energy. *Journal of Korean Powder Metallurgy Institute*, 21(2), 155–164.
- 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.
- Lestari, P. M., Yati, K., & Savira, N. (2018). Comparison of carbopol 934 and 941 as thickeners on ketoconazole microemulsions based on physical stability.

Pharmaciana, 8(1), 63.

- 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), 215–222.
- Maheshwari, R. K., Rathore, A., Agrawal, A., & Gupta, M. A. (2011). New spectrophotometric estimation of indomethacin capsules with niacinamide as hydrotropic solubilizing agent. *Pharmaceutical Methods*, 2(3), 184–188.
- Mansouri, M., Pouretedal, H. R., & Vosoughi, V. (2011). Preparation and Characterization of Ibuprofen Nanoparticles by using Solvent/ Antisolvent Precipitation. *The Open Conference Proceedings Journal*, 2(1), 88–94.
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, I. D. K., Farida, V., & Sari, D. P. (2012). Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 133–144.
- Martien, R., Mada, U. G., Adhyatmika, A., Mada, U. G., Farida, V., & Sari, D. P. (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(004), 2029–2046.
- Moffat, A. C., Osselton, M. D., & Widdop, B. (2011). Clarke's Analysis of Drug and Poisons. In *Pharmaceutical Press* (pp. 1519-1520)
- Moosakazemi, F., Tavakoli Mohammadi, M. R., Mohseni, M., Karamoozian, M., & Zakeri, M. (2017). Effect of design and operational parameters on particle morphology in ball mills. *International Journal of Mineral Processing*, 165(5), 41–49.
- Newa, M., Bhandari, K. H., Kim, J. A., Yoo, B. K., Choi, H. G., Yong, C. S., Woo, J. S., & Lyoo, W. S. (2008). Preparation and evaluation of fast dissolving ibuprofen-polyethylene glycol 6000 solid dispersions. *Drug Delivery*, 15(6), 355–364.
- Nugroho, B. H., Dewi, S., & Syukri, Y. (2010). Karakterisasi Dispersi Padat Ibuprofen-SSG (Sodium Starch Glycolat) Dengan Teknik Kneading. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(1), 1–10.

- Nuraeni, W., Daruwati, I., W, E. M., Sriyani, E., Distribusi, P., & Nanopartikel, U. (2013). Verifikasi Kinerja Alat Particle size analyzer (Psa) Horiba Lb-550 Untuk Penentuan Distribusi Ukuran. *PTNBR- BATAN Bandung*, 266–271.
- Nuzully, S., Kato, T., & Suharyadi, E. (2013). Pengaruh Konsentrasi Polyethylene glycol (PEG) pada Sifat Kemagnetan Nanopartikel Magnetik PEG-Coated Fe₃O₄. *Jurnal Fisika Indonesia*, 17(51), 35–40.
- Paramanandana, A., Sari, R., Pawahid, 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.
- Piras, C. C., Fernández-Prieto, S., & De Borggraeve, W. M. (2019). Ball milling: A green technology for the preparation and functionalisation of nanocellulose derivatives. *The Royal Society of Chemistry*, 1(3), 937–947.
- Psimadas, D., Georgoulas, P., Valotassiou, V., & Loudos, G. (2009). Cryoprotectants for Freeze Drying of Drug Nano-Suspensions: Effect of Freezing Rate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(12), 4808–4817.
- Roger Imboden, M., Eric Rothenbuhler, O., & Juerg Lutz, B. (2017). Pharmaceutical Composition Containing Indometacin and/or Acemetacin. *United States Patent Application Publication*, 1(19), 1–8.
- Rowe, R. C., And, P. J. S., & Owen, S. C. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth edition* (Vol. 6). Pharmaceutical Press. (pp. 385-480)
- Saeedi, M., Katayoun M, Jabar A, & Reza E. (2011). Enhancement of Dissolution Rate of Indomethacin Using Liquisolid Compacts. *Irianian Journal of Pharmaceutical Research*, 10(1), 25–34.
- Sembiring, R. S. (2001). Penyediaan Nanokomposit Karet Alam-g-Glysidil Metacrilate/Bentonit. In *Universitas Sumatera Utara*. (pp.7-37)
- Siregar, C. P. (2010). Teknologi Sediaan Solid : Dasar-dasar Praktis. In *Jakarta-EGC*. (pp. 55-79, 113-125)
- Sitar, A., Škrlec, K., Voglar, J., Avanzo, M., Kočevár, K., Cegnar, M., Irman, Š., Ravnik, J., Hriberšek, M., & Golobič, I. (2018). Effects of controlled nucleation on freeze-drying lactose and mannitol aqueous solutions. *Drying*

Technology, 36(10), 1–10.

- Sud, S., & Kamath, A. (2013). Methods of Size Reduction and Factors Affecting Size Reduction in Pharmaceutics. *International Research Journal of Pharmacy*, 4(8), 57–64.
- Taurina, W., Sari, R., Hafinur, U. C., Wahdaningsih, S., & Isnindar. (2017). Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan Terhadap Ukuran Nanoartikel Kitosan-ekstrak etanol 70% Kulit Jeruk Siam (*Citrus nobilis L . var Microcarpa*). *Traditional Medicine Journal*, 22(1), 16–20.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (CDER). (2015). Guidance for Industry: Size, Shape and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules. In *Pharmaceutical Quality/CMC* (Issue 2) (pp. 5-6)
- Vijaykumar, N., Venkateswarlu, V., & Raviraj, P. (2010). Research Journal of Pharmaceutical , Biological and Chemical Sciences Development of oral tablet dosage form incorporating drug nanoparticles. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1(4), 952–956.
- Vishvesh, K. B., Doshi, S. M., & Patel, V. P. (2015). Duocap: the Capsule in Capsule Technology. *International Research Journal of Pharmacy*, 6(2), 86–89.