

**PENGARUH KONSENTRASI HPMC SEBAGAI POLIMER TERHADAP  
DISOLUSI KAPSUL INDOMETASIN MIKROPARTIKEL DAN  
NANOPARTIKEL**

**Skripsi**

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

**Oleh:**



**Hesti Harianti  
1604015355**

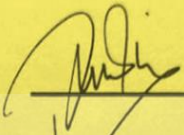







**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF.DR.HAMKA  
JAKARTA  
2021**

Skripsi dengan Judul

**PENGARUH KONSENTRASI HPMC SEBAGAI POLIMER TERHADAP  
DISOLUSI KAPSUL INDOMETASIN MIKROPARTIKEL DAN  
NANOPARTIKEL**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**Hesti Harianti, NIM 1604015355**

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I <b>Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.</b>		<u>5/2/21</u>
<u>Penguji I</u> <b>apt. Fahjar Prisiska, M.Farm.</b>		<u>12/03/2021</u>
<u>Penguji II</u> <b>apt. Nining, M.Si.</b>		<u>24-03-2021</u>
<u>Pembimbing I</u> <b>Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.</b>		<u>3-5-21</u>
<u>Pembimbing II</u> <b>apt. Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc.</b>		<u>4/27/21</u>
<u>Mengetahui:</u>  <b>Ketua Program Studi</b> <b>apt. Kori Yati, M.Farm.</b>		<u>                    </u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal: 25 Februari 2021

## ABSTRAK

### PENGARUH KONSENTRASI HPMC SEBAGAI POLIMER TERHADAP DISOLUSI KAPSUL INDOMETASIN MIKROPARTIKEL DAN NANOPARTIKEL

Hesti Harianti  
1604015355

Ukuran partikel merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kelarutan suatu zat. Indometasin sebagai obat antiinflamasi non steroid memiliki kelarutan dalam air yang rendah serta disolusi yang lambat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ukuran partikel indometasin terhadap profil disolusi kapsul indometasin dengan bantuan polimer HPMC. Indometasin dibagi menjadi 2 ukuran yaitu dengan ukuran mikro dan ukuran nano. Indometasin mikro berasal dari bahan baku awal sedangkan indometasin nano berasal dari indometasin mikro yang diproses dengan metode *wet milling*. Indometasin mikro dan nano diformulasikan menjadi beberapa variasi polimer yaitu F1 dengan HPMC 10%, F2 15% dan F3 20%. Kemudian masing-masing formula dikeringkan dengan menggunakan metode *freeze dry*. Lalu serbuk yang dihasilkan dievaluasi ukuran partikel nya menggunakan PSA. Serbuk dimasukkan ke dalam cangkang kapsul dan dilakukan uji evaluasi kapsul meliputi sifat alir, keseragaman bobot, waktu hancur dan uji disolusi. Hasil profil disolusi kapsul indometasin mikro dan nano yang didapatkan pada menit ke-20 yaitu F1 83,16% : 85,21%, F2 80,33% : 85,34% dan F3 80,17% : 83,16%. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi HPMC yang digunakan maka semakin memperlambat pelepasan obat nya. Sehingga dapat mempengaruhi profil disolusi kapsul indometasin. Akan tetapi kapsul indometasin nanopartikel memiliki profil disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan kapsul indometasin mikropartikel.

**Kata kunci:** ukuran partikel, HPMC, kapsul indometasin, disolusi.

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul: **“PENGARUH KONSENTRASI HPMC SEBAGAI POLIMER TERHADAP DISOLUSI KAPSUL INDOMETASIN MIKROPARTIKEL DAN NANOPARTIKEL”**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi di Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak akan berhasil tanpa bantuan dari beberapa pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak apt. Drs. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
2. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
3. Bapak apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Pembimbing I yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
4. Bapak apt. Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc. selaku Pembimbing II dan Pembimbing Akademik, dan para dosen yang telah memberikan ilmu dan masukan-masukan yang berguna selama penulisan skripsi ini dan juga selama perkuliahan.
5. Bapak Ahmad Jeman dan Ibu Mandu Haeroni selaku orangtua dan juga keluarga saya yang telah memberikan dukungan moril, material serta doa yang selalu diberikan kepada penulis hingga skripsi ini selesai.
6. Fariz Reynaldo Pratama yang telah memberikan dukungan serta semangat kepada penulis hingga skripsi ini selesai.
7. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang telah memberikan semangat kepada saya.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, 25 Februari 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

	Hlm.
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>viii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
A. Latar Belakang.....	1
B. Permasalahan Penelitian.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>4</b>
A. Landasan Teori.....	4
1. Indometasin.....	4
2. Polimer.....	4
3. Nanopartikel.....	5
4. Pembuatan Nanopartikel Metode <i>Milling</i> .....	6
5. <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA).....	7
6. <i>Freeze dry</i> .....	8
7. Kapsul.....	10
8. Uji disolusi.....	13
B. Kerangka Berfikir.....	14
C. Hipotesis.....	15
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	<b>16</b>
A. Tempat dan Jadwal Penelitian.....	16
1. Tempat Penelitian.....	16
2. Jadwal Penelitian.....	16
B. Pola Penelitian.....	16
C. Prosedur Penelitian.....	16
D. Analisa Data.....	21
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>22</b>
A. Hasil dan Pembahasan Penelitian.....	22
1. Evaluasi Ukuran Partikel Indometasin.....	22
2. Panjang Gelombang Maksimum Indometasin.....	25
3. Kurva Kalibrasi Indometasin.....	26
4. Evaluasi Kapsul.....	26
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>33</b>
A. Simpulan.....	33
B. Saran.....	33
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>34</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>38</b>

## DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Rumus Bangun Ruang Indometasin .....	4
Gambar 2. Skema <i>Ball Mill</i> secara Horizontal dan Tipe Alat <i>Ball Mill</i> .....	7
Gambar 3. Hasil <i>Freeze Drying</i> .....	24
Gambar 4. Spektrum Panjang Gelombang Maksimum Indometasin .....	25
Gambar 5. Kurva Kalibrasi Indometasin .....	26
Gambar 6. Kurva Profil Disolusi Kapsul Indometasin .....	30
Gambar 7. Kurva Laju Disolusi Kapsul Indometasin.....	32

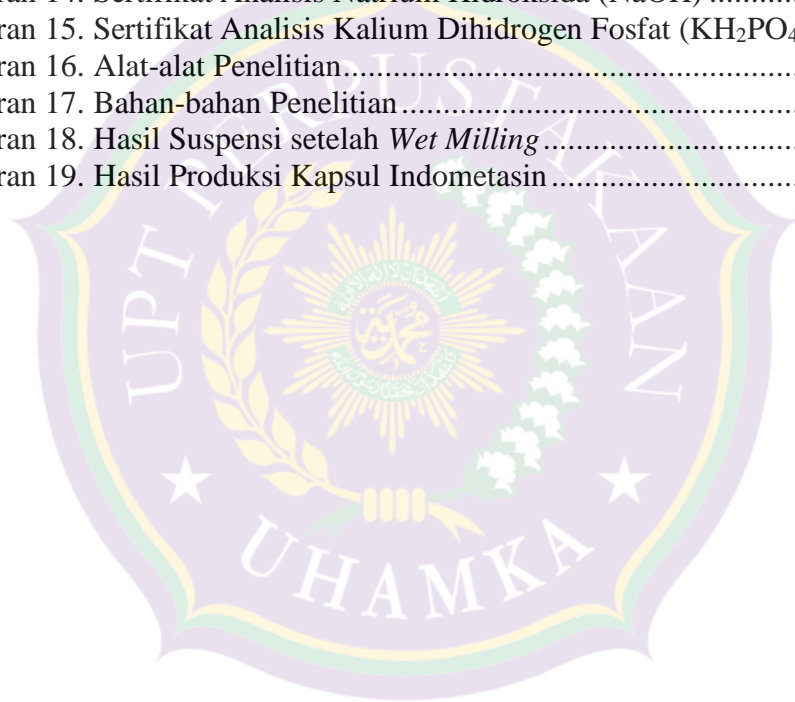


## DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Variasi kapasitas ukuran kapsul .....	11
Tabel 2. Waktu alir dan kategorinya.....	11
Tabel 3. Kategori Indeks Sudut diam .....	12
Tabel 4. Formula Kapsul Indometasin Mikro .....	17
Tabel 5. Formula Kapsul Indometasin Nano.....	17
Tabel 6. Hasil Ukuran Partikel Indometasin Sebelum Perlakuan .....	22
Tabel 7. Hasil Ukuran Partikel Suspensi Indometasin Nano .....	23
Tabel 8. Hasil Ukuran Partikel Serbuk Indometasin Nano .....	24
Tabel 9. Hasil Waktu Alir .....	26
Tabel 10. Hasil Sudut Diam .....	27
Tabel 11. Hasil Keseragaman Bobot Kapsul Indometasin.....	28
Tabel 12. Hasil Uji Waktu Hancur .....	29
Tabel 13. Data Profil Disolusi Kapsul Indometasin Mikro dan Nanopartikel .....	29
Tabel 14. Data % terdisolusi pada Menit ke-20 .....	31
Tabel 15. Hasil Kurva Kalibrasi .....	39
Tabel 16. Uji waktu alir .....	40
Tabel 17. Uji sudut diam.....	40
Tabel 18. Keseragaman Bobot Kapsul Indometasin.....	41
Tabel 19. Data Nilai % Terdisolusi Kapsul Indometasin.....	42
Tabel 20. Laju Disolusi Sediaan Kapsul Indometasin Mikropartikel.....	43
Tabel 21. Laju Disolusi Sediaan Kapsul Indometasin Nanopartikel.....	43
Tabel 22. Hasil Uji Normalitas.....	44
Tabel 23. Hasil Uji Homogenitas .....	45
Tabel 24. Hasil Uji Hipotesis .....	46

## DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Skema Pembuatan Indometasin Nano Partikel.....	38
Lampiran 2. Kurva Kalibrasi Indometasin.....	39
Lampiran 3. Evaluasi Kapsul .....	40
Lampiran 4. Hasil Uji Disolusi.....	42
Lampiran 5. Hasil Laju Disolusi.....	43
Lampiran 6. Uji statistik profil disolusi kapsul indometasin .....	44
Lampiran 7. Hasil PSA Indometasin Sebelum Perlakuan.....	48
Lampiran 8. Hasil PSA Suspensi Indometasin Nanopartikel.....	50
Lampiran 9. Hasil PSA Serbuk Indometasin Nanopartikel .....	53
Lampiran 10. Sertifikat Analisis Indometasin BPFI.....	58
Lampiran 11. Sertifikat Analisis Indometasin.....	59
Lampiran 12. Sertifikat Analisis <i>Hidroxypropyl Methylcellulose</i> (HPMC) .....	60
Lampiran 13. Sertifikat Analisis Laktosa.....	61
Lampiran 14. Sertifikat Analisis Natrium Hidroksida (NaOH) .....	62
Lampiran 15. Sertifikat Analisis Kalium Dihidrogen Fosfat (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ).....	63
Lampiran 16. Alat-alat Penelitian.....	64
Lampiran 17. Bahan-bahan Penelitian .....	65
Lampiran 18. Hasil Suspensi setelah <i>Wet Milling</i> .....	66
Lampiran 19. Hasil Produksi Kapsul Indometasin .....	67





# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Rute pemberian obat secara oral merupakan rute pemberian yang paling nyaman dan umum digunakan. Bentuk sediaan padat oral yang paling dikenal salah satunya yaitu kapsul. Sekitar 50% – 60% bentuk sediaan padat oral banyak disukai karena mudah digunakan secara langsung, dosis sesuai, dapat melakukan pengobatan sendiri, pasien tidak merasakan sakit pada saat menggunakan obat dan juga dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Bhowmik *et al.*, 2009). Akan tetapi tidak dapat digunakan pada pasien yang tidak sadar, zat aktif obat dapat terdegradasi oleh asam lambung, dan juga dibutuhkan waktu yang lama untuk menimbulkan efek terapi (Verma *et al.*, 2010).

Nanoteknologi saat ini sering digunakan untuk berbagai aplikasi, diantaranya serat dan tekstil, pertanian, elektronik, ilmu forensik, antariksa dan terapi medis. Dalam terapi medis umumnya digunakan untuk meningkatkan nilai terapeutik pada obat yang larut atau tidak larut dalam air, dengan cara mengubah ke bentuk nanopartikel sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas, solubilitas, dan waktu retensi obat tersebut (Kumari *et al.*, 2010).

Nanopartikel memiliki partikel bentuk padat dengan ukuran sekitar 1 – 1000 nm (Paramanandana *et al.*, 2016). Sehingga nanopartikel memiliki luas permukaan yang besar dan memiliki energi serta tegangan permukaan yang rendah yang memudahkan partikel menembus ke lapisan membran biologis (Greco *et al.*, 2005). Teknologi nanopartikel ini dapat memperbaiki farmakokinetik bahan aktif obat hidrofobik, meningkatkan bioavailabilitas, memperbaiki farmakokinetik bahan aktif obat, serta melindungi bahan aktif obat dari degradasi fisik, kimia ataupun biologis (Swati Gupta & Kumar, 2012). Penyebab paling umum bioavailabilitas oral rendah dikaitkan dengan kelarutan yang buruk. Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik hingga tercapai kebutuhan respon farmakologis (Edward H & Di, 2008).

Indometasin merupakan salah satu obat anti inflamasi non steroid (AINS) yang memiliki kelarutan rendah. Untuk mempercepat pembasahan indometasin, diperlukan bahan tambahan yang bersifat hidrofilik sehingga dapat mempercepat

kontak dengan medium dan dapat meningkatkan kecepatan pelarutan (Avadi *et al.*, 2010). Kemudian obat-obat dengan kelarutan rendah memiliki disolusi yang rendah pula. Obat-obat dengan disolusi rendah menjadi suatu permasalahan dalam industri farmasi karena pada umumnya obat diabsorpsi dari saluran cerna dengan mekanisme difusi pasif sehingga kecepatan disolusi obat dapat menurun. Apabila ukuran partikel diperkecil ke ukuran nano maka dapat meningkatkan disolusi obat (Liu *et al.*, 2011).

Peningkatan disolusi indometasin, penekanan diberikan pada pengembangan formula baru. Salah satu pendekatan tersebut adalah pengembangan bentuk sediaan padat indometasin dengan ukuran nano. Pada penelitian ini sediaan kapsul indometasin dibuat menjadi 2 ukuran, yaitu ukuran mikro dan nano. Hal ini dilakukan untuk melihat perbedaan terhadap disolusi nya.

Salah satu cara untuk membentuk ukuran partikel nano yaitu dengan penambahan polimer. Polimer yang digunakan yaitu *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) sebagai polimer hidrofilik karena HPMC dapat mempercepat pembasahan pada indometasin sehingga dapat membantu dalam meningkatkan kecepatan kelarutannya. Sedangkan laktosa dipilih sebagai bahan pengisi karena bahan pengisi ini banyak digunakan sebagai bahan pengisi pada kapsul ataupun tablet, stabil secara fisika, kimia dan mikrobiologis serta laktosa mempunyai sifat yang *inert* hampir pada semua bahan obat dan memiliki sifat alir yang baik. Umumnya formula dengan laktosa sebagai bahan pengisi menunjukkan laju pelepasan obat yang baik serta dari segi harga lebih murah dibandingkan dengan bahan pengisi lainnya (Siswanto S & Supomo, 2014). Diharapkan sediaan ini dapat meningkatkan disolusi indometasin sehingga dapat memberikan efek farmakologis yang lebih baik lagi.

Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan membuat beberapa formulasi indometasin dengan membandingkan indometasin ukuran nano (n) dan mikro (m) yang akan dibuat menjadi sediaan kapsul dengan menggunakan berbagai variasi konsentrasi HPMC sebagai polimer hidrofilik yang selanjutnya tiap formula tersebut diuji disolusi nya untuk melihat perbandingan terkait profil disolusinya.

## **B. Permasalahan Penelitian**

Disolusi merupakan suatu proses bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Disolusi dipengaruhi salah satunya oleh ukuran partikel, ukuran partikel seringkali dikaitkan dengan luas permukaan. Semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar luas permukaannya, dengan luas permukaan yang besar maka dapat meningkatkan kelarutannya. Dalam penelitian ini digunakan indometasin karena indometasin memiliki kelarutan yang rendah. Obat-obat dengan kelarutan rendah memiliki disolusi yang rendah pula. Apabila ukuran partikel diperkecil ke ukuran nano maka dapat meningkatkan disolusi obat jika dibandingkan dengan ukuran mikro. Serta digunakan HPMC sebagai polimer yang bersifat hidrofil, kemungkinan HPMC dapat meningkatkan kelarutan dari sediaan tersebut. Maka dapat dilihat apakah berbagai variasi konsentrasi HPMC dapat berpengaruh terhadap disolusi kapsul indometasin mikropartikel dan nanopartikel.

## **C. Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi HPMC sebagai polimer hidrofilik terhadap profil disolusi kapsul indometasin mikropartikel dan nanopartikel.

## **D. Manfaat Penelitian**

Diharapkan dapat memberikan informasi tentang hasil profil disolusi kapsul indometasin mikro dan nano pada variasi konsentrasi HPMC 10%, 15% dan 20% sebagai polimer hidrofilik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. (2009). Nanopartikel dengan Gelasi Ionik. *Farmaka*, 15(1), 45–52.
- Ansel, H. C. (1989). Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. In *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (IV, pp. 255–271). UI Press.
- Augsburger, L. L. (2002). Hard and Soft Shell Capsules. In *Drug and The Pharmaceutical Science* (Issue 57, p. 11). School of Pharmacy, University of Maryland.
- Aulton, E. M. (2002). Pharmaceutic : The Science of Dosage Form Design. In *Pharmaceutic : The Science of Dosage Form Design* (pp. 200–210). Longman Group Churchill Livingstone.
- 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(2010), 58–63.
- Bhowmik, D., Chiranjib, B., & Chandira, R. M. (2009). Fast Dissolving Tablet : An Overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 1(1), 163–177.
- C Rowe, R., J Sheskey, P., & C Owen, S. (2006). Handbook of Pharmaceutical Excipients. In R. C Rowe, P. J Sheskey, & S. C Owen (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5th ed., pp. 346, 385). Pharmaceutical Press.
- Das, U. K., Bordoloi, R., & Ganguly, S. (2014). Freeze-Drying Technique and Its Wide Application in Biomedical and Pharmaceutical Sciences. *Research Journal of Chemical and Environmental Sciences*, 2(3), 1–4.
- Depkes RI. (2014). Farmakope Indonesia Edisi V. In *Departemen Kesehatan Republik Indonesia* (V, pp. 59, 556-558, 1436, 1439, 1527). Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Depkes RI. (2020). Farmakope Indonesia Edisi VI. In *Farmakope Indonesia* (VI, pp. 53, 750–753). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Diana, F. N. (2010). *Simulasi dengan Metode Monte Carlo untuk Proses Pembuatan Nanomaterial menggunakan Ball-Mill*. Universitas Indonesia.
- Edward H, K., & Di, L. (2008). Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization. In *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization* (pp. 56–65). Elsevier.
- El Yahya, I. R., & Abdassah, M. (2019). Review : Matriks Polimer yang Digunakan pada Tablet Sustained Release. *Farmasetika.Com*, 4(3), 78–85.

- Elisabeth, V., Yamlean, P., & sri supriati, H. (2018). Formulasi Sediaan Granul Dengan Bahan Pengikat Pati Kulit Pisang Goroho (*Musa acuminata* L.) dan Pengaruhnya pada Sifat Granul. *Pharmacon*, 7(4), 1–11.
- Fudholi, A. (2013). Disolusi dan Pelepasan Obat *In Vitro*. In *Disolusi dan Pelepasan Obat In Vitro* (p. 115). pustaka pelajar.
- Greco, R. S., Prinz, F. B., & Smith, R. L. (2005). Nanoscale Technology in Biological Systems. In *Nanoscale Technology in Biological Systems* (p. 77). CRC Press.
- Gupta, Sudeep, Gaur, P., Soam, K., Suyal, R., Rana, V., & Dabral, P. (2012). Formulation and evaluation of indomethacin biomicroparticles. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4(1), 27–28.
- Gupta, Swati, & Kumar, P. (2012). Drug Delivery Using Nanocarriers: Indian Perspective. *The National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*, 1(1), 1–40.
- Haryono, A., Restu, W. K., & Harmami, S. B. (2012). Preparasi dan karakterisasi nanopartikel aluminum fosfat. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 14(1), 51–55.
- Khairunnisa, R., Nisa, M., Riski, R., Fatmawaty, A., Tinggi, S., Makassar, I. F., Perintis, J., Km, K., Makassar, D., Selatan 90242, S., Farmasi, A., & Makassar, K. (2016). Evaluasi Sifat Alir Dari Pati Talas Safira (*Colocasia esculenta* var *Antiquorum*) Sebagai Eksipien Dalam Formulasi Tabet. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 1(1), 24.
- Kumari, A., & Yadav, S. K. (2011). Cellular interactions of therapeutically delivered nanoparticles. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(2), 141–151.
- Kumari, A., Yadav, S. K., & Yadav, S. C. (2010). Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 75(1), 1–18.
- 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), 215–222.
- Lucas, S. (2016). The Pharmacology of Indomethacin. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56(2), 436–446.
- Martien, R., Adhyatmika, Farida, V., Sari, D. P., & K, D. I. (2012). Perkembangan Teknologi Nanopartikel dalam Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 133–146.

- Mašková, E., Kubová, K., Raimi-Abraham, B. T., Villasaliu, D., Vohlídalová, E., Turánek, J., & Mašek, J. (2020). Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 324, 695–727.
- Mudit, D., Parthasarathi Keshavarao, K., Vamsi Krishna, N., Lavanya, D., & Anil, G. (2011). Enhancing Solubility and Dissolution of Indomethacin by Freeze Drying. *International Research Journal of Pharmacy*, 2(6), 69–74.
- Murtini, G., & Yetri, E. (2018). Teknologi Sediaan Solid. In *Bahan Ajar Farmasi* (2018th ed., pp. 5–6, 59–62, 71). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Nafchi, M. Z., Hassanzadeh, S. M., Kaghazian, H., & Yaghoobi, R. (2018). Using some lyoprotectants for shelf life improvement of a lyophilized intravesical immune BCG. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*, 8(4), 6–12.
- Paramanandana, A., Sari, R., Erika A, P., Novarinandha, & Soeratri, W. (2016). Pengaruh Lioprotectant Terhadap Karakteristik Nanopartikel Artesunat-Kitosan Yang Dibuat Dengan Gelasi Ionik-Pengeringan Beku. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 3(2), 74–81.
- Penmetsa, S. H., & Sundararajan, R. (2019). Method development and validation of ivacaftor in bulk and pharmaceutical dosage form by UV spectrophotometry. *International Journal of Research and Analytical Review*, 6(2), 394–402.
- Piras, C. C., Fernández-Prieto, S., & De Borggraeve, W. M. (2019). Ball milling: A green technology for the preparation and functionalisation of nanocellulose derivatives. *Nanoscale Advances*, 1(8), 937–948.
- Pisano, R., Fissore, D., & A., A. (2011). Heat Transfer in Freeze-Drying Apparatus. In R. Pisano, D. Fissore, & A. A Barresi (Eds.), *Developments in Heat Transfer* (p. 91). Dipartimento di Scienza dei Materiali e Ingegneria Chimica.
- Pujihastuti, I. (2009). Teknologi Pengawetan Buah Tomat Dengan Metode Freeze Drying. *Metana*, 6(1), 1–8.
- Rathod, S. B., Salunke, P. A., Kulkarni, V. C., Chavhan, B. R., & Barhate, S. D. (2017). Spectroscopic Quantitation and analytical validation of Indomethacin in bulk drug and capsule formulation. *Journal of Pharmacy Research*, 11(2), 124–127.
- Rizaldy, R., Saptari, S. A., & Adi, W. A. (2018). Sintesis dan Karakterisasi Barium Heksiferit dengan Variasi Pengurangan Massa Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. *Al-Fiziya: Journal of Materials Science, Geophysics, Instrumentation and Theoretical Physics*, 1(2), 61–66.
- Rosidah, I., Sumaryono, W., & Surini, S. (2012). Preparasi Mikrosfer Fraksi Etil Asetat Herba Sambiloto dengan Metode Semprot Kering. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 10(2), 133.

- Sadikoglu, H., Ozdemir, M., & Seker, M. (2006). Freeze-drying of pharmaceutical products: Research and development needs. *Drying Technology: An International Journal*, 24(7), 849–861.
- Sagala, R. J. (2019). Review: Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan. *Jurnal Farmasi Galenika*, 5(1), 84–92.
- Setiyana, B., & Putra Perdana, R. (2007). Karakterisasi Material Ball Mill Pada Proses Pembuatan Semen Dengan Metoda Pengujian Kekerasan, Mikrografi Dan Sem. *Rotasi*, 9(4), 27–32.
- Siregar, C. J. P., & Wikarsa. (2010). Teknologi Farmasi Sediaan Tabelt Dasar Dasar Praktis. In *Teknologi Farmasi Sediaan Tabelt Dasar Dasar Praktis* (pp. 54–55). Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Siswanto S, E., & Supomo. (2014). Formulation of Effervescent Powder of Water Extract of Bawang Tiwai (*Eleuterine palmifolia*) as a Healthy Drink. *Traditional Medicine Journal*, 19(3), 113–117.
- Verma, S., P, V., A.S. Thakur, K. Deshmukh, & Jha, D. A. K. (2010). Routes of drug administration. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, I(I), 54–59.
- Voigt, R. (1984). Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. In *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi* (pp. 337–338). Gadjah Mada University Press.