

KARAKTERISASI FISIKOKIMIA DAN LAJU DISOLUSI DISPERSI PADAT IBUPROFEN DENGAN PEMBAWA POLIETILENGLIKOL 6000

Erizal dan Salman

Laboratorium Teknologi Farmasi, Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Andalas

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian pembuatan sistem dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ibuprofen. Dispersi padat dibuat dengan metode pelecburan menggunakan pembawa yang mudah larut yaitu PEG 6000. Dispersi padat dibuat dalam beberapa perbandingan berat antara ibuprofen dan PEG 6000 yaitu 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2 dan 9:1. sebagai pembanding dibuat campuran fisika dan serbuk glibenklamida tanpa sistem dispersi padat. Serbuk dispersi Padat yang terbentuk dikarakterisasi sifat fisikokimia meliputi: perolehan kembali zat aktif dalam sistem, jarak lebur, analisa pola difraksi sinar X, analisa thermal HSM dan analisa spektroskopi dan uji laju disolusi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sistem dispersi padat membentuk campuran eutektik sederhana pada komposisi 4:6, dengan titik lebur 51 °C, serta berkontribusi terhadap peningkatan laju disolusi ibuprofen dari sistem dispersi padat. Dari analisa spektroskopi tidak terlibat adanya interaksi secara kimia.

Kata kunci: ibuprofen, PEG 6000, dispersi padat dan campuran eutektik.

PENDAHULUAN

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat (Racz, 1989; Shargel & Yu, 1999; Leuner & Dressman, 2000).

Berbagai metode untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat telah dilaporkan seperti pembentukan prodrugs, kompleks inklusi obat dengan pembawa dan

modifikasi senyawa menjadi bentuk garam dan solvate (Abdou, 1989). Salah satu metode sederhana yang dikembangkan oleh Sekiguchi dan Obi (1962) adalah pembentukan system disperse padat dalam pembawa yang mudah larut, diantaranya yang telah luas digunakan : Polivinilpirolidon, polietilenglikol, urea. System ini dapat dibuat dengan teknik pelarutan, peleburan dan gabungan antara pelarutan dan peleburan. Chiou & Riegelman (1971) mengklasifikasikan system disperse yang terbentuk atas enam tipe yaitu campuran eutektik sederhana, larutan padat, larutan gelas dan suspensi gelas, pengendapan senyawa amorf dalam pembawa kristal, pembentukan kompleks antara obat dan pembawa serta kombinasi dari kelima tipe diatas.

Peningkatan laju disolusi obat yang dibuat dengan sistem dispersi padat disebabkan oleh pengurangan ukuran partikel obat ke tingkat minimum, pengaruh solubilisasi pembawa, peningkatan daya keterbasahan dan pembentukan sistem dispersi yang metastabil (Chiou dan Riegelman, 1971; Leuner & Dressman, 2000).

Dalam penelitian ini digunakan ibuprofen sebagai model obat yang praktis tidak larut air, merupakan golongan obat anti inflamasi nonsteroid derivat asam propionat yang mempunyai efek analgetik antiradang yang cukup kuat dan banyak di pasaran dalam bentuk sediaan padat berupa tablet. Sedangkan Polietilenglikol 6000 (PEG 6000) digunakan sebagai pembawa inert yang mudah larut air. Dari studi terdahulu telah dilaporkan pembentukan kompleks dan interaksi antara ibuprofen dengan polivinil acetate ftalat dan polivinil pirolidon serta interaksi antara ibuprofen dengan Eudragit RL 100 dalam system disperse yang dibuat dengan teknik pelarutan (Kumar, *et al.*, 2001; Pignatello *et al.*, 2004). Pembentukan campuran eutektik ibuprofen dengan setil alcohol juga telah dilaporkan selama proses penyalutan tablet (Schmid, *et al.*, 2000).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkarakterisasi interaksi antara ibuprofen (*poorly soluble drugs*) dan polietilen glikol (PEG) 6000 dalam system disperse padat yang dibuat dengan teknik peleburan. Interaksi dan tipe disperse padat yang terbentuk dikarakterisasi dengan menggunakan pola difraksi sinar-X serbuk, analisis thermal dengan *Hot Stage Microscope* (HSM), analisis spektroskopi Fourier transform infra merah dan penentuan profil disolusi.

modifikasi senyawa menjadi bentuk garam dan solvate (Abdou, 1989). Salah satu metode sederhana yang dikembangkan oleh Sekiguchi dan Obi (1962) adalah pembentukan system disperse padat dalam pembawa yang mudah larut, diantaranya yang telah luas digunakan : Polivinilpirolidon, polietilenglikol, urea. System ini dapat dibuat dengan teknik pelarutan, peleburan dan gabungan antara pelarutan dan peleburan. Chiou & Riegelman (1971) mengklasifikasikan system disperse yang terbentuk atas enam tipe yaitu campuran eutektik sederhana, larutan padat, larutan gelas dan suspensi gelas, pengendapan senyawa amorf dalam pembawa kristal, pembentukan kompleks antara obat dan pembawa serta kombinasi dari kelima tipe diatas.

Peningkatan laju disolusi obat yang dibuat dengan sistem dispersi padat disebabkan oleh pengurangan ukuran partikel obat ke tingkat minimum, pengaruh solubilisasi pembawa, peningkatan daya keterbasahan dan pembentukan sistem dispersi yang metastabil (Chiou dan Riegelman, 1971; Leuner & Dressman, 2000).

Dalam penelitian ini digunakan ibuprofen sebagai model obat yang praktis tidak larut air, merupakan golongan obat anti inflamasi nonsteroid derivat asam propionat yang mempunyai efek analgetik antiradang yang cukup kuat dan banyak di pasaran dalam bentuk sediaan padat berupa tablet. Sedangkan Polietilenglikol 6000 (PEG 6000) digunakan sebagai pembawa inert yang mudah larut air. Dari studi terdahulu telah dilaporkan pembentukan kompleks dan interaksi antara ibuprofen dengan polivinil acetate fialat dan polivinil pirolidon serta interaksi antara ibuprofen dengan Eudragit RL 100 dalam system disperse yang dibuat dengan teknik pelarutan (Kumar, *et al*, 2001; Pignatello *et al*, 2004). Pembentukan campuran eutektik ibuprofen dengan setil alcohol juga telah dilaporkan selama proses penyalutan tablet (Schmid, *et al*, 2000).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkarakterisasi interaksi antara ibuprofen (*poorly soluble drugs*) dan polietilen glikol (PEG) 6000 dalam system disperse padat yang dibuat dengan teknik peleburan. Interaksi dan tipe disperse padat yang terbentuk dikarakterisasi dengan menggunakan pola difraksi sinar-X serbuk, analisis themal dengan *Hot Stage Microscope* (HSM), analisis spektroskopi Fourier transform infra merah dan penentuan profil disolusi.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah timbangan analitik (Mettler), penangas air, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1607), spektrofotometer inframerah (FT-IR/4200TYPEA-JASCO), difraktometer Sinar-X (Philips tipe PW1710), Analisis termal *Hot Stage Microscope*, alat uji disolusi (Pharma Test, Germany), mikroskop polarisasi (Olympus) dan alat alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium.

Bahan yang digunakan Ibuprofen, PEG 6000, natrium hidroksida, dapar posfat, plat KLT, Heksana, etil asetat, etanol dan air suling.

Pembuatan sistem dispersi padat dan campuran fisika

Sistem dispersi padat dibuat dengan teknik peleburan dengan memvariasikan jumlah PEG 6000 dengan perbandingan berat (Ibuprofen-PEG 6000) : 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 3:7, 2:8 dan 9:1. Ibuprofen-PEG 6000 ditimbang sesuai komposisi campuran, kedua bahan dicampur dan dihomogenkan selama 10 menit lalu dilebur di atas *hot plate* pada suhu $\pm 80^{\circ}\text{C}$ sampai melebur sempurna sambil terus diaduk. Kemudian leburan didinginkan dengan cepat menggunakan es, biarkan selama 1 jam. Setelah memadat, simpan dalam desikator selama 24 jam. Padatan yang dihasilkan dikerok lalu digerus sampai halus dan dilewatkan pada ayakan ukuran $425\ \mu\text{m}$. Sebagai pembanding dibuat campuran fisika antara ibuprofen-PEG 6000 dengan perbandingan 4:6, masing-masing bahan dihaluskan terlebih dahulu, dicampur dan dihomogenkan selama sepuluh menit, lalu lewatkan pada ayakan $425\ \mu\text{m}$.

Evaluasi dan Karakterisasi serbuk system disperse padat

Penetapan kadar Ibuprofen dalam serbuk sistem dispersi padat dan campuran fisika

10 mg serbuk dilarutkan dalam 25 ml larutan NaOH 0,1 N. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum. Tentukan konsentrasi Ibuprofen dalam serbuk dengan menggunakan kurva kalibrasi pada panjang gelombang serapan maksimum 256 nm.

Uji Homogenitas

Diambil masing-masing 5 mg serbuk sistem dispersi padat dan campuran fisika dengan penyamplingan secara acak pada 3 titik dalam lumpang, lalu masing-masing dilarutkan dalam NaOH 0,1 N Diukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum

Analisis mikroskopis

Sejumlah serbuk Ibuprofen, dispersi padat dan campuran fisik didispersikan dalam parafin cair, ditetaskan pada kaca objek, lalu ditutup dengan cover glass dan diletakkan di bawah mikroskop. Diatur sedemikian rupa sehingga serbuk terlihat jelas dan difoto dengan perbesaran tertentu.

Analisis Kromatografi Lapis Tipis

Larutan baku : timbang seksama sejumlah bahan baku ibuprofen. Larutkan dalam etanol, Larutan uji : timbang seksama sejumlah serbuk sistem dispersi padat Larutkan dalam etanol, Fase gerak : menggunakan pelarut heksan : etilasetat (8 : 2).Prosedur : Totolkan secara terpisah pada lempeng silika larutan uji dan larutan baku. Masukkan dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak, dan biarkan fase gerak menguap dan menguap dan amati dibawah cahaya UV 254 nm. Bereak yang diperoleh dari larutan uji pada harga Rf yang sesuai dengan bereak utama dari larutan baku atau intensitas bereak tidak boleh lebih besar dari bereak utama dari larutan baku.

Analisis spektroskopi

Pembuatan spektrum infra merah serbuk dispersi padat ibuprofen dalam PEG 6000 dilakukan dengan mendispersikan sampel pada pelet KBr yang dikempa dengan tekanan tinggi. Kemudian diukur persen transmittan dari bilangan gelombang 400 – 4000 cm.

Analisis pola difraksi sinar X

Penetapan pola difraksi sinar X serbuk dispesi padat dilakukan dengan menggunakan difraktometer. Kondisi pengukuran sebagai berikut, sumber Cu K α , voltase 45 kV, arus 25 mA dan kecepatan scanning 0,05 $^{\circ}$ per detik.

Pembuatan diagram fase dengan Analisis thermal Hot Stage Microscope

Pengamatan jarak lebur sistem dispersi padat dilakukan dengan Analisis thermal *Hot Stage Microscope*, sampel pada kaca objek diletakkan pada hot stage, kemudian

dinaikkan temperatur secara bertahap dengan kecepatan konstan, peristiwa peleburan diamati dibawah mikroskop polarisasi.

Penetapan profil disolusi ibuprofen dari sistem dispersi padat

Penetapan disolusi serbuk sistem dispersi padat menggunakan alat tipe I, medium dapar fosfat pH 7,2 sebanyak 900 ml, kecepatan putaran 100 rpm, serta suhu $37 \pm 0,5$ °C. Sampel diambil setelah 5, 10, 20, 30, 45, dan 60 menit. Setiap pemipetan diganti dengan sebanyak medium yang diambil pada suhu yang sama sehingga volume medium disolusi tetap. Masing-masing larutan yang dipipet diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimumnya. Lalu hitung konsentrasi Ibuprofen terdisolusi dengan menggunakan kurva kalibrasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ibuprofen adalah obat antiinflamasi non steroid yang secara luas digunakan untuk pengobatan demam dan nyeri ringan sampai sedang. Ada korelasi antara kadar plasma ibuprofen dengan aktivitas terapetiknya. Oleh karena itu absorpsi obat yang cepat menjadi prasyarat untuk mulai kerja analgetik ibuprofen. Ibuprofen termasuk senyawa Model BCS kelas II yang mempunyai permeabilitas membran yang tinggi dan kelarutan rendah (absorpsi dapat mencapai 100 %), sehingga Laju disolusi menjadi tahap penentu kecepatan pada proses absorpsi ibuprofen dalam saluran cerna jika diberikan melalui rute peroral (Newa et. al., 2007).

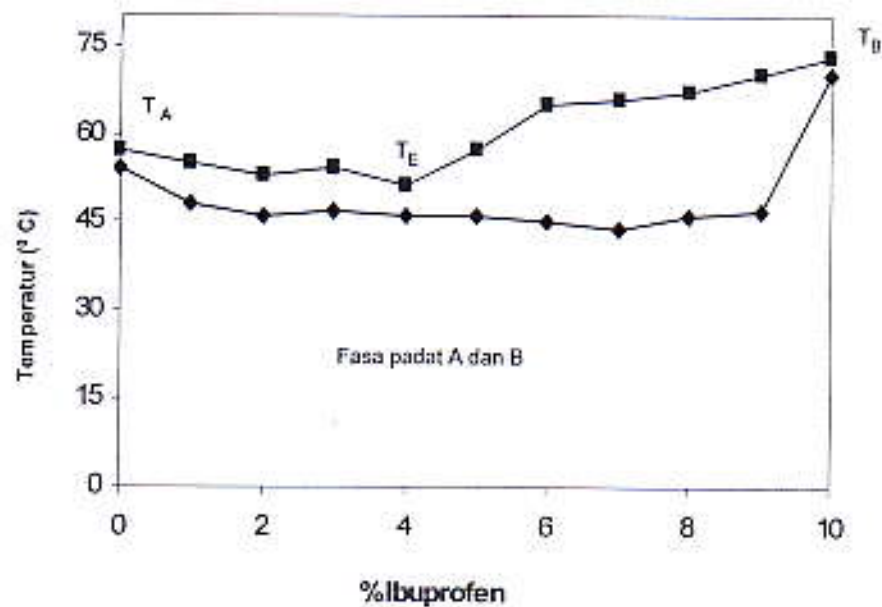


Gambar. 1. Struktur Molekul Ibuprofen (FI IV, 1995)

Salah satu metode yang sering digunakan untuk memodifikasi laju disolusi obat yang sukar larut dalam air adalah dengan pembuatan dispersi padat antara obat dengan polimer yang mudah larut air, polimer yang sering digunakan salah satunya polietilen glikol. Pembuatan dispersi padat dengan PEG paling sederhana dengan teknik peleburan, dengan cara melebur kedua komponen (obat dan polimer) dengan komposisi tertentu, kemudian didinginkan sampai memadat kembali.

Untuk mengkarakterisasi sistem dispersi padat yang terbentuk dan interaksi yang mungkin dilakukan dengan memkonstruksi diagram fase antara obat dan polimer dengan berbagai perbandingan (Gambar. 2). Penentuan titik lebur kesetimbangan padat-cair

ditentukan dengan analisis thermal HSM, kemudian diplot antara jarak lebur dengan perbandingan bahan.

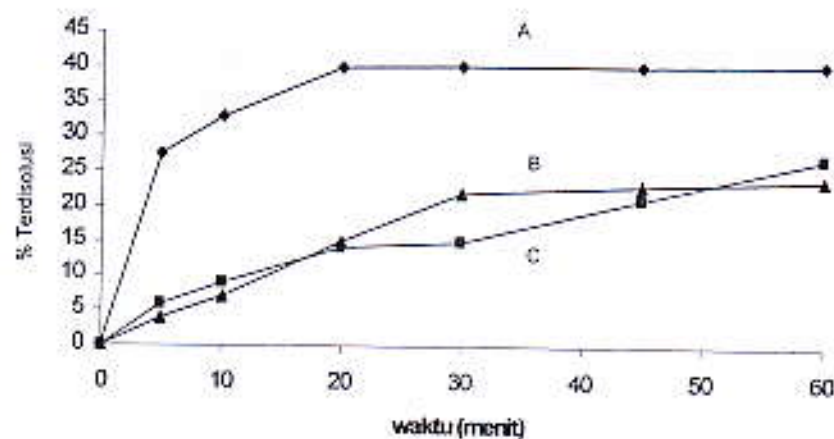


Gambar. 2. Diagram fase campuran biner Ibuprofen dan PEG 6000

Dari hasil analisis diagram fase terlihat bahwa sistem biner ibuprofen dan PEG 6000 menunjukkan fenomena pembentukan eutektik sederhana pada perbandingan obat-polimer 4:6 dengan suhu eutektik 51°C . Campuran eutektik merupakan campuran dua atau lebih senyawa yang melebur secara serentak pada suhu yang sama, dan terendah yang disebut titik eutektik atau suhu eutektik. Konsep campuran eutektik dapat secara jelas dimengerti dengan diagram fase campuran. Gambar 2. menunjukkan diagram fase sistem biner antara Ibuprofen dan PEG 6000 pada tekanan konstan. T_A dan T_B merupakan suhu lebur komponen murni (100%) PEG 6000 dan ibuprofen. Jika kedua komponen dicampur dengan teknik dispersi padat (peleburan) pada komposisi yang bervariasi, dan dilebur hingga semua komponen melebur sempurna, suhu lebur didapatkan akan menurun dibandingkan suhu lebur komponen murni. Jika suhu lebur lebur ini diplot terhadap komposisi campuran komponen akan diperoleh lintasan T_A - T_E - T_B yang disebut kurva likuidus. Diatas kurva likuidus, ibuprofen maupun PEG 6000 berada dalam fasa

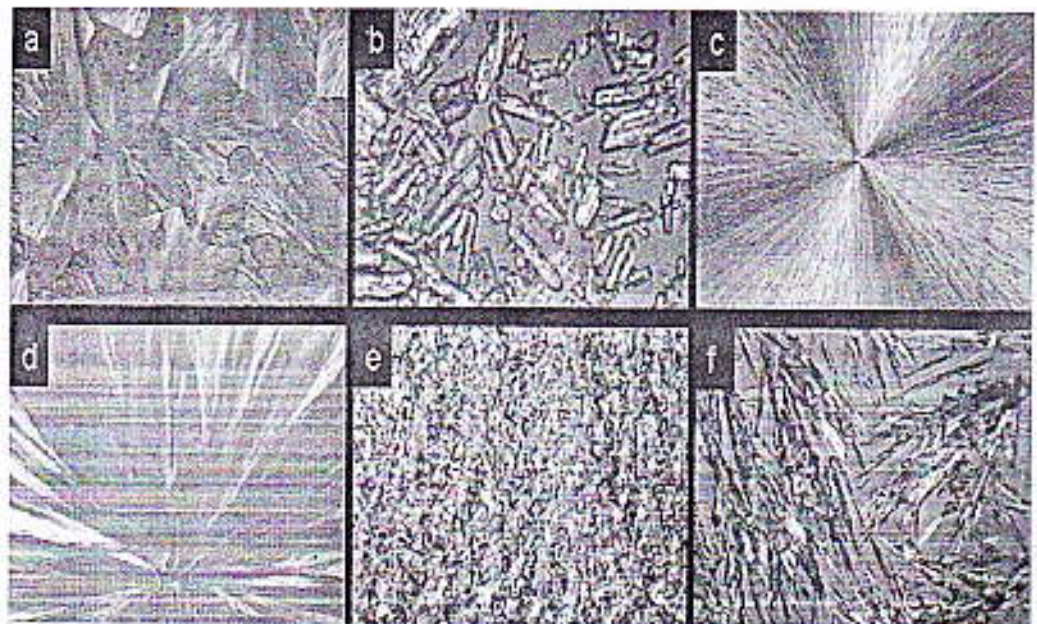
cair dan dua komponen senyawa larut satu sama lain. Titik lebur paling rendah T_E , pada kurva didefinisikan sebagai suhu atau titik eutektik (Carstensen, 2001). Komposisi pada titik T_E disebut campuran eutektik. Pada titik ini komponen A dan B melebur serentak pada suhu sama, dan fase cair berada dalam kesetimbangan dengan fase padat A dan B. Garis horizontal, T_E melewati titik eutektik yang disebut dengan garis padatan (eutetikal). Dibawah garis ini komponen A dan B secara sempurna berada dalam fase padat dan tidak larut satu sama lain. Komposisi non-eutektik A dan B dimulai dari titik eutektik sampai suhu peleburan maksimal tercapai pada kurva likuidus. Tergantung pada komposisi campuran, dalam rentang leburan yang tidak homogen, campuran dapat mengandung fase cair yang kaya fase padatan PEG 6000 atau ibuprofen.

Campuran eutektik bukan senyawa murni ataupun senyawa baru, melainkan campuran kedua komponen senyawanya. Hal ini terlihat pada pola difraksi sinar-X campuran eutektik, dimana interferensi masing-masing senyawa muncul pada difraktogram, yang berbeda hanya dalam intensitas masing-masing interferensi, tergantung pada komposisi komponen (Socwandhi, 2005). Pembentukan eutektik Ibuprofen dengan eksipien Aquacoat ECD juga telah dilaporkan Schmid and Muller-Goymann (2000) pada proses penyalutan sediaan tablet, yang menyebabkan kesulitan dalam proses penyalutan tablet ibuprofen.



Gambar. 3. Profil disolusi A) dispersi padat 4:6, B) campuran fisika 4:6, C) ibuprofen

Campuran eutektik memberikan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan campuran fisika dan senyawa ibuprofen sendiri (Gambar.3.), hal ini dapat dijelaskan oleh ukuran partikel senyawa ibuprofen hasil rekristalisasi dari leburan menjadi sangat halus (mikrokristalin) seperti terlihat pada (Gambar.4c), yang disebabkan oleh rekristalisasi campuran eutektik dari leburannya berlangsung sangat lambat dan sukar. Inti kristal yang terbentuk tidak dapat berkembang meluas akibat viskositas lingkungan yang tinggi. Kondisi semacam itu menyebabkan ukuran partikel campuran eutektik lebih kecil dari pada ukuran partikelnya semula (Abdou, H.M., 1989).

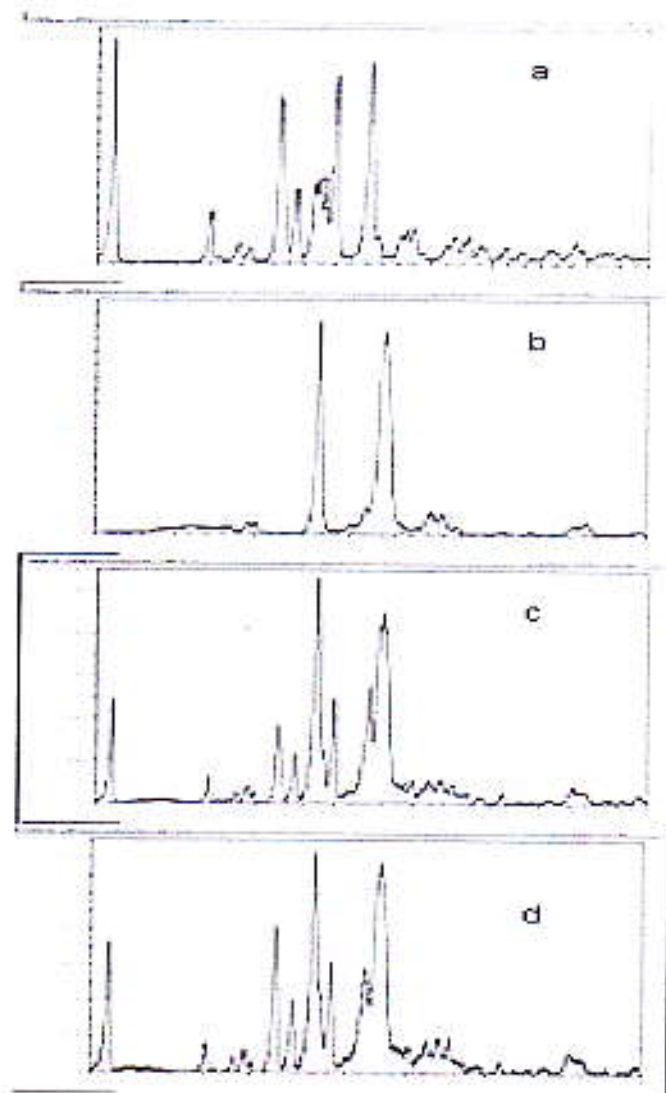


Gambar. 4. Mikrofotograf habit kristal a) PEG 6000, b) ibuprofen, c) dispersi padat 1:9, d) dispersi padat 3:7, e) dispersi padat 4:6, f) dispersi padat 9:1, semua gambar perbesaran 200 kali.

Kristal hasil leburan PEG 6000 dan Ibuprofen tampak beraneka warna ketika diamati dibawah mikroskop polarisasi. Perbedaan warna dan intensitasnya dipengaruhi oleh orientasi fragmen, ketebalan dan sinar yang diabsorpsi atau diteruskan oleh fragmen kristal. Hasil leburan PEG 6000 (Gambar. 4a) mengkristal kembali dengan bentuk khas mozaik sperulit, yang tersusun dari kristal berbentuk jarum dan membentuk satu pusat pertumbuhan. Sedangkan kristal ibuprofen berbentuk batang pipih dengan distribusi

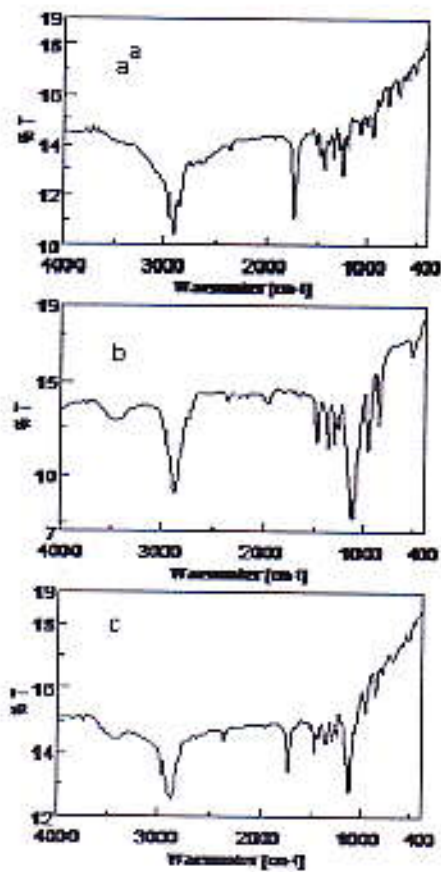
ukuran partikel yang sempit (Gambar. 4b). Hasil leburan sistem biner Ibuprofen dan PEG 6000 teramati pada gambar (4c-4f), pada dispersi padat komposisi 1:9, terlihat sifat kristalin PEG 6000 yang dominan dengan membentuk habit sferulit yang sangat teratur. Hal yang sama juga teramati pada perbandingan dispersi padat 3:7, pada perbandingan 4:6, titik eutektikal terjadi perubahan struktur hasil leburan sistem biner, terlihat mikrokristal-mikrokristal senyawa ibuprofen terdispersi dalam PEG 6000, dan pada perbandingan 9:1 habit kristal ibuprofen yang lebih dominan.

Pada titik eutektik terjadi penurunan suhu lebur sistem secara drastis, hal ini disebabkan pada tertentu, komponen molekul-molekul dalam kisi kristal PEG 6000 (suhu lebur yang lebih rendah) secara dinamis melakukan pertukaran tempat. Akibatnya, gerakan-gerakan molekul tersebut dapat menyebabkannya berdifusi masuk dan merusak kisi-kisi kristal ibuprofen. Pada suhu eutektik tersebut sistem tampak melebur. Secara termodinamika sistem ini dianggap sebagai suatu campuran dua komponen kristal. Hal ini dapat dijelaskan oleh analisa difraksi sinar-X serbuk, pada Gambar 5. ibuprofen padatan kristalin, yang memberikan puncak puncak interferensi khas. Sedangkan PEG 6000 juga merupakan polimer kristalin dengan tingkat kesimetrian yang tinggi, seperti terlihat dari pola difraksi sinar-X serbuk.



Gambar. 5. Difraktogram sinar-X a) ibuprofen, b) PEG 6000, c) campuran fisika 4:6, dan d) dispersi padat 4:6.

Difraktogram sistem dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 (4:6), menunjukkan munculnya masing-masing puncak interferensi dari kedua komponen dengan sedikit penurunan pada intensitas relatif puncak, hal ini dapat disebabkan pembentukan cacat pada kristal (*crystal defect*) yang juga berkontribusi terhadap peningkatan laju disolusi dispersi padat ibuprofen-PEG. Begitu juga pada campuran fisika pada gambar. 5c. Hal ini memperkuat data analisis termal dengan *hot stage microscope* yang menjelaskan terbentuknya titik eutektik.



Gambar. 6. Spektrum FT-IR a). Ibuprofen, b). PEG 6000, dan c). Dispersi padat 4:6.

Spektrum inframerah sangat sensitif terhadap perubahan struktur dan konformasi molekul, sehingga dapat digunakan untuk membandingkan struktur senyawa dalam fase padat yang berbeda. Seperti terlihat pada gambar. 6, pita-pita absorpsi yang utama pada ibuprofen dan PEG 6000 tetap muncul pada bilangan gelombang yang sama, hal ini menunjukkan tidak terjadi interaksi kimia antara PEG 6000 dan ibuprofen.

KESIMPULAN

Studi ini secara jelas menunjukkan sistem dispersi padat ibuprofen dan PEG 6000 membentuk campuran eutektik sederhana pada perbandingan 4:6, yang melebur pada suhu 51 ° C. Pembentukan eutektikal ini secara signifikan meningkatkan laju disolusi ibuprofen dari sistem dispersi padat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M., (1989), *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.
- Chiou, W.L. and S. Riegelman., (1971), Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System, *J. Pharm. Sci.*, 60 (9), 1281-1302.
- Carstensen, J.T., (2001), *Advanced Pharmaceutical Solid*, Taylor & Francis, 172-177.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (1995), *Farmakope Indonesia*, edisi IV. Jakarta.
- Kumar., V., and Yang, T., (2001), Interpolymer complexation. II. Entrapment of Ibuprofen by in-situ complexation between polyvinyl acetate phthalate (PVAP) and polyvinylpyrrolidone (PVP) and development of a chewable tablet formulation, *Pharm. Dev. Technol.*, 6 (1), 71-81.
- Leuner., C and Dressman., J., (2000), Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 47-60.
- Newa, M., Bhandari, K.H., et al., (2007), Preparation, Characterization and In Vivo Evaluation of Ibuprofen Binary Solid Dispersion with Poloxamer 188, *Int. J. Pharm.*, 343, 228-237.
- Pignatello., R, Spadaro, D., Vandelli, M.A., Forni, F., and Puglisi, G., (2004), Characterization of the Mechanism of Interaction in Ibuprofen-Eudragit RL 100 coevaporates, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 30, (3), 277-288.
- Racz, I., (1989), *Drug Formulation*, John Wiley and Sons, New York.
- Schmid, S., Muller-Goymann, C.C, and Schmidt, P.C., (2000), Interactions during Aqueous Film Coating of Ibuprofen with Aquacoat ECD, *Int. J. Pharm.*, 197, (1-2), 35-39.

Shargel, L., dan Yu, A., (1999), *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 4th Ed., Appleton & Lange.

Soewandhi, N. S., (2005), *Kristalografi Farmasi I*, Sekolah Farmasi ITB, Bandung.