

Mikroenkapsulasi Isoniazid Menggunakan *Natrium Carboxymethylcellulose* (NaCMC) sebagai Polimer Dengan Metode Pengeringan Semprot

Adik Ahmadi^{1*}, Auzal Halim¹, Agel Sagreatra¹

¹*Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM), Padang, Indonesia*

^{*}*Email: cinamo165@gmail.com*

Abstrak

Isoniazid merupakan obat antituberkulosis yang memiliki waktu paruh pendek. Penelitian ini bertujuan untuk memperpanjang pelepasan isoniazid dengan membentuk sediaan mikrokapsul menggunakan polimer NaCMC dengan metode pengeringan semprot. Mikrokapsul dibuat dalam 3 formula dengan perbandingan isoniazid dengan NaCMC yaitu 1:1; 1:2; 1:3. Karakterisasi mikrokapsul Isoniazid-NaCMC meliputi Penetapan kadar dan uji disolusi yang ditunjang dengan analisa distribusi ukuran partikel, SEM, XRD, DSC dan FT-IR. Penghambatan pelepasan obat paling baik ditunjukkan oleh formula 3 yaitu terdisolusi 95,33 % pada waktu 2 jam dibanding formula 1 sebesar 100,34% dan formula 2 sebesar 100,18 %. Hasil statistik efisiensi disolusi menggunakan uji ANOVA diperoleh nilai Sig. 0,000 (<0,05) dan menunjukkan bahwa terdapat pengaruh penambahan NaCMC terhadap laju disolusi isoniazid melalui uji Dunnet. Pemeriksaan yang dilakukan telah memenuhi syarat mikrokapsul dan mengkonfirmasi hasil disolusi. ukuran distribusi partikel telah memasuki rentang 5-5000 μm dan Morfologi SEM menunjukkan bentuk sferis. Perlambatan laju disolusi dikonfirmasi melalui pemeriksaan XRD yang menunjukkan penurunan intensitas dan derajat kristalin dari isoniazid dan penurunan nilai entalpi pada pemeriksaan DSC serta tidak adanya interaksi kimia antara isoniazid-NaCMC pada pemeriksaan FT-IR.

Kata Kunci: Antituberkulosis; Isoniazid; NaCMC; Mikroenkapsulasi; Pengeringan Semprot

Abstract

Isoniazid is an anti-tuberculosis with short half-life. The aim of this study was to prolong time release of isoniazid by forming microcapsules preparations using NaCMC as a polymer by spray drying method. Microcapsules were made in 3 formulas F1, F2, F3 with variation of NaCMC concentration then characterized to determined dissolution rate by dissolution tester and physicochemical characteristic by using particle size distribution, SEM, XRD, DSC, and FT-IR in order to support dissolution. The highest delay of drug release was shown in formula 3 which gave 95.33% of dissolution within 2 hours, compared to formula 1 and formula 2 which gave 100.34 % and 100.18 %. The results of statistical dissolution efficiency using ANOVA test obtained Sig value. 0,000 (<0.05) and indicates there was an effect of NaCMC addition to isoniazid dissolution rate. The examination has fullfil requirements of microcapsules and has confirmed the dissolution results. The size particle distribution has entered the range of 5-5000 μm and SEM morphology shows the spherical shape. The dissolution rate delay was confirmed by XRD examination showing decreased of intensity and the crystalline degree of isoniazid, and decrease of enthalpy on DSC and the absence of chemical interaction between isoniazid-NaCMC as shown on spectrum of FT-IR.

Keywords: Antituberculosis; Isoniazid; NaCMC; Microencapsulation; Spray Drying

PENDAHULUAN

Pembuatan sediaan lepas lambat (*sustained release*) bertujuan untuk mencapai efek terapeutik yang diperpanjang serta memperkecil efek samping yang disebabkan fluktuasi kadar obat dalam plasma. Keuntungan sediaan lepas lambat antara lain mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah, sehingga efek farmakologinya lebih stabil, mengurangi frekuensi pemberian, meningkatkan kepuasan dan kenyamanan pasien, meningkatkan bioavailabilitas pada beberapa obat, mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan karena lebih sedikit dosis yang digunakan (Shargel, *et al.*, 2005).

Dalam memformulasi sediaan lepas lambat terdapat beberapa macam metode formulasi salah satunya dengan cara penyalutan. Mikroenkapsulasi merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk penyalutan serbuk bahan aktif, dari proses mikroenkapsulasi diperoleh mikrokapsul sebagai hasil yang memiliki ukuran antara 1-5000 μm . Sehingga, memiliki kelarutan dan stabilitas yang lebih baik. Mikrokapsul memiliki keunikan yaitu kecilnya partikel yang tersalut dan dapat digunakan dalam berbagai bentuk sediaan farmasi (Lachman, *et al.*, 1994).

Isoniazid mudah diabsorbsi pada pemberian oral maupun parenteral. Kadar puncak dicapai dalam waktu 1-2 jam setelah pemberian oral. Waktu paruh pada keseluruhan populasi adalah 1 sampai 4 jam. Waktu paruh pada asetilator cepat rata-rata 70 menit, sedangkan nilai 2-5 jam merupakan khas asetilator lambat (Ganiswarna, *et al.*, 1995)

Penambahan matriks hidrofilik dilakukan untuk memperlambat pelepasan zat aktifnya. Dalam hal ini matriks hidrofilik akan mengembang dan mengalami erosi. Kedua proses ini akan mengontrol pelepasan obat. Matriks yang ditambahkan dalam penelitian ini adalah *natrium carboxymethylcellulose* (Na CMC), merupakan suatu polimer yang mudah terdispersi dalam air membentuk larutan

koloidal dan sistem ini mampu mengembang diikuti oleh erosi dari bentuk gel sehingga dapat terdisolusi dalam media cair. Jika kontak dengan air, maka akan terbentuk lapisan matriks terhidrasi. Lapisan ini bagian besarnya akan mengalami erosi sehingga terlepas pelahan-lahan (Voight, 1994).

Pada pembuatan mikrokapsul ini digunakan metode pengeringan semprot, prinsip dari metoda ini adalah bahan inti didispersikan dalam larutan penyalut kemudian campuran diatomisasikan ke dalam ruangan yang berisi aliran udara panas secara berkesinambungan untuk menghilangkan larutan penyalut dan menghasilkan mikroenkapsulasi (Lachman, *et al.*, 1994).

Berdasarkan uraian di atas, karena isoniazid memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 1-2 jam, guna menahan pelepasan obat agar konsentrasi minimum terapi obat didalam plasma dapat dipertahankan dalam waktu yang diperpanjang, maka penulis tertarik melakukan mikroenkapsulasi senyawa isoniazid menggunakan NaCMC dengan metode pengeringan semprot.

METODE PENELITIAN

A. Alat

Mini Spray Dryer (Buchi/B 290, Japan); Difraktometer sinar-X (X'Pert Prp PANalytical, Netherlands); Spektrofotometer FT-IR (PerkinElmer, USA); *scanning electron microscopy* (Hitachi Type S-3400N, Japan); Spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu 1800, Japan); *Differential Scanning Calorimetri* (Setaram DSC 131 EVO, France). Timbangan digital analitik (Precisa X & B 220 A, Switzerland), alat uji disolusi (Copley Scientific NE4-COPD, United Kingdom), *High performance liquid chromatography* (Hitachi Primaide, Japan), batang pengaduk, pH meter (Hanna Instrument HI 2211, USA), batang pengaduk pipet mikro, membran filter dan alat - alat gelas lainnya yang menunjang pelaksanaan penelitian.

B. Bahan

Bahan yang digunakan antara lain: Isoniazid (Second Pharma CO., LTD), NaCMC (PT. Bratachem), Aquabidestilata (PT. Bratachem), Natrium Hidroksida (PT. Bratachem), Kalium Dihidrogen fosfat

1. Pembuatan Serbuk Campuran Fisik
Campuran fisik isoniazid dan NaCMC dibuat dengan perbandingan 1:1, dicampurkan didalam lumpang menggunakan spatula hingga homogen. Kemudian diayak menggunakan ayakan 60 mesh. Campuran fisik yang sudah dibuat disimpan dalam desikator sebelum digunakan.
2. Pembuatan Mikrokapsul Isoniazid-NaCMC
Mikrokapsul isoniazid dibuat dengan 3 perbandingan yaitu 1:1, 1:2 dan 1:3. *Natrium carboxymethyl cellulose* didispersikan terlebih dahulu di dalam aquadest lalu diaduk menggunakan *hot plate magnetic stirrer* tanpa pemanasan hingga terbentuk larutan koloid, kemudian tambahkan isoniazid lalu diaduk sampai homogen. Selanjutnya campuran tersebut disemprot kering pada suhu inlet 160 °C dan Outlet 85 °C. Lalu lakukan karakterisasi pada mikrokapsul isoniazid-NaCMC yang terbentuk.

3. Penetapan Profil Disolusi dari Campuran Fisik dan Mikrokapsul Isoniazid-NaCMC
Penentuan Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat II (metode dayung) dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Medium yang digunakan adalah dapar fospat dengan pH 6,8 sebanyak 900 ml dengan suhu diatur pada 37±0,5°C. Setelah suhu tercapai, dimasukkan sejumlah sampel yaitu setara 100 mg isoniazid ke dalam chamber disolusi selama 60 menit. Larutan disolusi dipipet 5 ml pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 dan 120. Serapan larutan yang telah dipipet dari medium disolusi diukur pada panjang gelombang maksimum isoniazid. Kadar isoniazid yang terdisolusi pada

(Merck), Asetonitril grade HPLC (Merck), Aquabidestilata Grade HPLC (PT. Bratachem)

C. Prosedur Kerja

setiap waktu dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi

4. Analisa Distribusi Partikel
Mikroskop Optilab yang akan digunakan dikalibrasi terlebih dahulu. Lalu sejumlah serbuk didispersikan dalam parrafin cair dan diteteskan pada gelas objek, kemudian diletakkan di bawah mikroskop, amati ukuran partikel serbuk dan hitung jumlah partikelnya sebanyak 1000 partikel.
5. *Scanning Electron Microscopy* (SEM)
Tujuan dari penggunaan *Scanning Electron Microscopy* adalah untuk memperoleh karakterisasi topografi farmasi melalui penggunaan mikroskop elektron. Siapkan dan timbang sampel diatas dudukan yang berukuran 1 cm yang telah dilapisi carbon tab, kemudian ratakan sampel diatas carbon tab. Atur jenis vakum yang dipakai, atur voltase (10 v) setelah itu di vakum dan amati morfologi sampel tersebut pada perbesaran 500x dan 2000x.
6. Difraksi Sinar X
Pola-pola XRD bubuk ditelusuri menggunakan difraksi sinar-X untuk sampel-sampel, menggunakan radiasi *Ni-filtered Cu-K*, voltase 40 kV, arus 30 mA radiasi disebar dalam wilayah kristal sampel, yang diukur dengan goniometer vertikal. Pola-pola diperoleh dengan menggunakan lebar tahapan 0,04 ° dengan resolusi detektor pada 2 θ (sudut difraksi) antara 10 ° dan 80 ° pada temperatur ruangan.
7. *Differential Scanning Calorimeter* (DSC)
Analisis DSC dilakukan dengan cara alat dikalibrasi terlebih dahulu sebelum digunakan sesuai standar kemudian sejumlah sampel ditimbang dan

dimasukkan ke dalam *crusible pan* 30 μ L, dipanaskan dan diukur dengan rentang

8. Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)

Uji dilakukan terhadap sampel yang telah disiapkan. Sampel diambil sebanyak 3 mg setelah itu program alat FT-IR. Lalu putar letak sampel searah dengan jarum jam. Masukan sampel pada tempat sampel yang sudah bersih dan kering kemudian lakukan analisis sampel sambil diputar, tunggu sampai sampel teranalisa dan hasil spektrum akan keluar.

9. Analisa Data

Data hasil efisiensi disolusi diolah secara statistik menggunakan SPSS ANOVA 23 satu arah dan dengan dilanjutkan dengan uji lanjut.

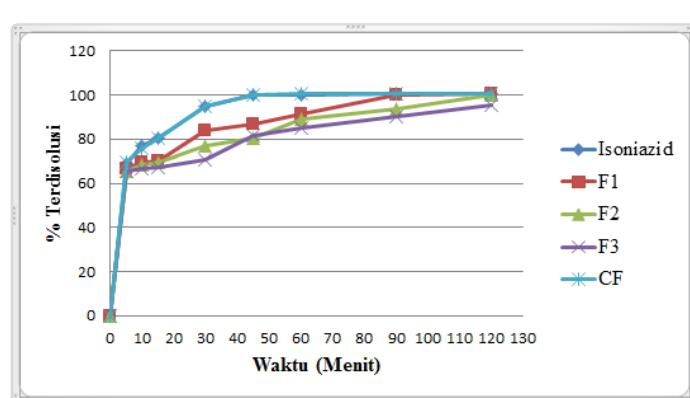
Penentuan profil disolusi dilakukan dengan menggunakan medium dapar fosfat pH 6,8 terlihat bahwa persen zat terdisolusi pada formula 1 yang diamati sampai menit 120 = 100,34 % formula 2 = 100,18 % dan formula 3 = 95,33 %. Sedangkan pada isoniazid murni persen terdisolusi pada menit ke 45 sudah mencapai 100,03 %. Hal tersebut menunjukkan adanya penurunan persen terdisolusi pada isoniazid yang telah melalui proses mikroenkapsulasi menggunakan NaCMC. Penurunan persen terdisolusi tersebut disebabkan karena dalam proses mikroenkapsulasi terjadi penyalutan

pemanasan 30-225 °C. Kecepatan pemanasan konstan 10 °C per menit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Mikroenkapsulasi isoniazid-NaCMC dibuat dengan 3 variasi perbandingan untuk mengetahui kemampuan NaCMC dalam memperlambat pelepasan zat aktif (isoniazid) dalam sediaan mikrokapsul. Dalam pembuatan mikrokapsul ini digunakan air suling sebagai pelarut NaCMC, karena NaCMC sebagai bahan penyalut dapat terdispersi dalam air suling sehingga terbentuk larutan koloid. Air suling juga digunakan sebagai pelarut bahan baku isoniazid karena isoniazid mudah larut dalam air suling (Voight, 1994).

secara tipis pada partikel zat aktif oleh penyalut, untuk terjadi pelepasan zat aktif maka penyalut harus mengalami desintegrasi terlebih dahulu dalam medium disolusi. Proses desintegrasi dari penyalut melibatkan beberapa sifat fisika yaitu difusi obat dari matriks dan erosi dari bahan matriks (Madan P.L, 1985). sehingga dapat dilihat pada Gambar 1 pelepasan sediaan mikrokapsul mengalami perlambatan pada pelepasannya dimana formula 3 menunjukkan perlambatan paling baik karena jumlah polimer yang menyelubungi paling banyak.



Gambar 1. Profil Disolusi Isoniazid dan Mikrokapsul Isoniazid

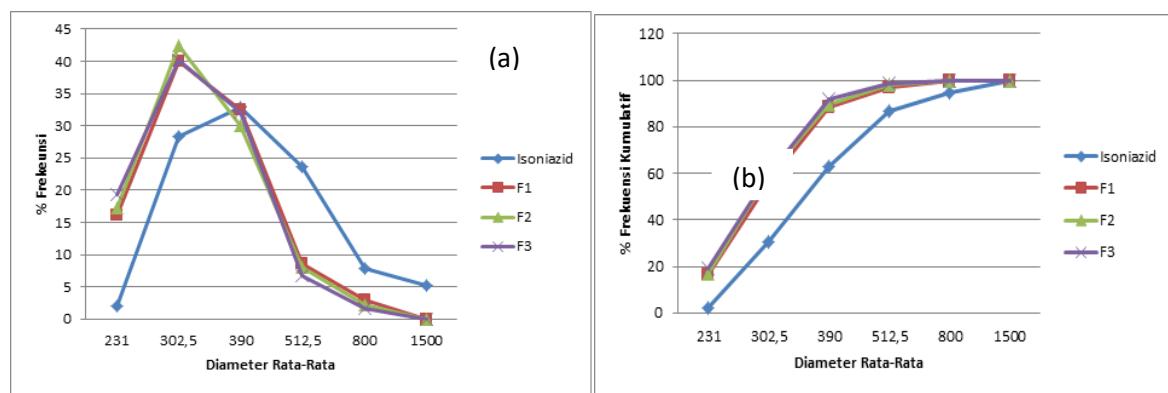
Perlambatan laju disolusi pada sediaan mikrokapsul dikonfirmasi melalui beberapa pemeriksaan, diantaranya analisa distribusi partikel dan SEM untuk melihat

terbentuknya mikrokapsul. Pada evaluasi distribusi ukuran partikel, digunakan mikroskop yang dihubungkan dengan perangkat digital optilab dan laptop.

Pemeriksaan distribusi ukuran partikel ini dilakukan dengan menghitung partikel sebanyak 1000 partikel yang bertujuan untuk mendapatkan hasil yang lebih spesifik. Dari penelitian yang telah dilakukan didapatkan data pada formula 1 ukuran partikel dengan persentase frekuensi terbesar berada pada ukuran 425-600 mm yaitu sebesar 40 %. Pada formula 2 ukuran terbesar juga berada pada rentang ukuran 425-600 mm yaitu sebanyak 42,4 %. Pada formula 3 ukuran terbesar pada ukuran 425-600 mm yaitu sebesar 40,2 %.

Pada metode pengeringan semprot ini ukuran partikel yang dihasilkan antara 425-

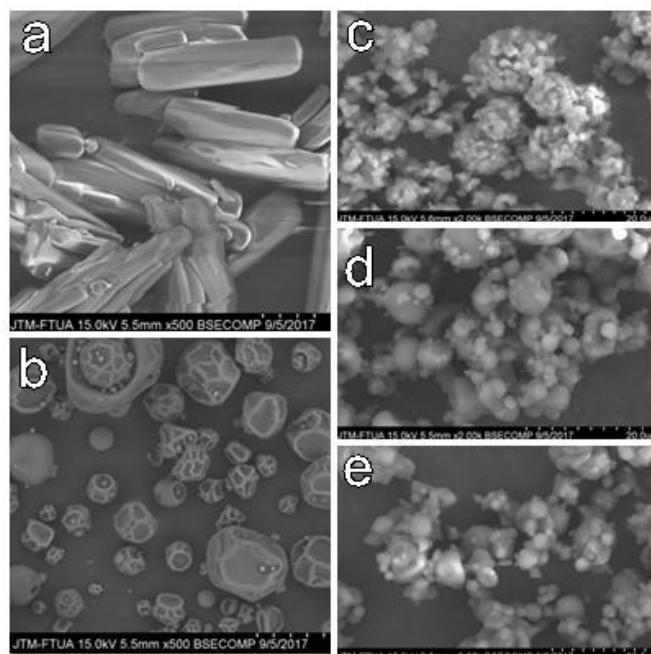
600 mm. Hasil ukuran partikel mikrokapsul isoniazid dengan metode pengeringan semprot ini sudah memenuhi rentang ukuran 5-5000 mm (Lachman *et al.*, 1994). pada Gambar 2(a) terlihat kurva persen frekuensi yang telah berbentuk lonceng yang menandakan distribusi ukuran partikel hampir merata. Sedangkan, pada Gambar b(b) kurva persen frekuensi kumulatif ukuran partikel dapat disimpulkan dari kemiringan kurva yaitu serbuk mikrokapsul mempunyai ukuran partikel yang lebih halus, jika dibanding isoniazid murni, dimana kurvanya lebih tegak ke arah sumbu y yang berarti telah mendekati distribusi normal.



Gambar 2. a. Kurva % frekuensi distribusi ukuran partikel mikroenkapsulasi Isoniazid dan b. Kurva % frekuensi kumulatif distribusi ukuran partikel mikroenkapsulasi Isoniazid

Selanjutnya dilakukan evaluasi terhadap morfologi permukaan dari sampel yang dapat dilihat dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Analisis menggunakan SEM memperlihatkan karakteristik dari isoniazid, NaCMC, dan mikrokapsul yang terbentuk. Hasil SEM pada isoniazid murni terlihat berbentuk batangan, NaCMC terlihat berbentuk tidak beraturan. Sedangkan, hasil analisis sediaan mikrokapsul formula 1 terlihat masih berupa agregat berbentuk hampir sferis disebabkan oleh jumlah polimer yang tidak cukup untuk menyelubungi bahan aktif. Sedangkan,

formula 2 dan formula 3 semakin telah berbentuk sferis. Hal ini disebabkan oleh jumlah polimer yang semakin banyak sehingga bahan aktif dapat tersalut dengan baik. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan telah berbentuk mikrokapsul. Sehingga pemeriksaan ini mengkonfirmasi perlambatan laju disolusi sediaan mikrokapsul isoniazid-NaCMC yang disebabkan oleh telah terbentuknya mikrokapsul yang diselubungi lapisan polimer. Morfologi isoniazid, NaCMC dan sediaan mikrokapsul dapat dilihat pada gambar 3.

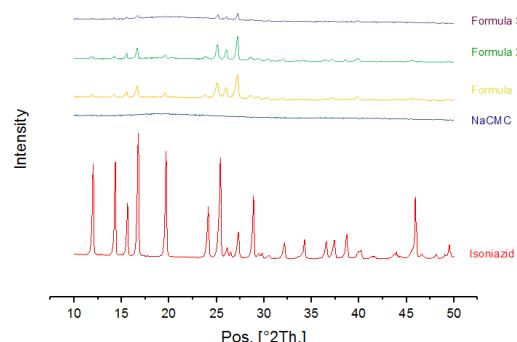


Gambar 3. Morfologi SEM a. isoniazid murni, b. NaCMC, c. formula 1, d. formula 2, e. formula 3.

Pemeriksaan yang dilakukan berikutnya yaitu analisis difraksi sinar-X yang merupakan metode handal untuk karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat, untuk melihat terbentuknya fase kristalin baru atau tidak (Zaini et al., 2011). Jika terbentuk fase kristalin baru dari hasil interaksi antar kedua komponen maka akan teramat secara nyata dari difraktogram sinar-X yang berbeda dari kedua komponen.

Pada isoniazid murni menunjukkan intensitas kristalinitas yang tinggi dibandingkan dengan sediaan mikrokapsul isoniazid pada formula 1, formula 2 dan formula 3 yang menunjukkan intensitas yang semakin menurun. Adapun hal tersebut

dipengaruhi oleh perbandingan jumlah polimer yang berbentuk amorf yang semakin banyak, polimer tersebut membentuk lapisan yang menyelubungi bahan aktif isoniazid. Serta adanya proses pelarutan yang diikuti pengeringan dapat merubah struktur kristal dari isoniazid sehingga terjadi penurunan intensitas pada sediaan mikrokapsul, hal tersebut juga mempengaruhi persen terdisolusi dimana pada formula 1, formula 2 dan formula 3 menunjukkan penurunan persen terdisolusi karena telah diselubungi oleh polimer (Davis et al., 2004). Difraktogram isoniazid, NaCMC dan sediaan mikrokapsul dapat dilihat pada Gambar 4.

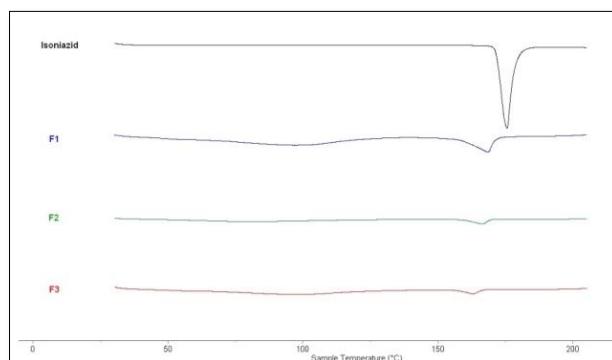


Gambar 4. Difraktogram isoniazid murni, NaCMC, formula 1, formula 2 dan formula 3

Pemeriksaan untuk mengkonfirmasi perlambatan laju disolusi selanjutnya adalah analisis termal menggunakan DSC. Termogram isoniazid murni menunjukkan puncak endotermik tunggal yang merupakan peristiwa peleburan padatan dengan puncak endotermik pada 175,552 °C. Sedangkan, serbuk hasil mikroenkapsulasi isoniazid menunjukkan penurunan puncak endotermik yaitu pada 168,649 °C pada formula 1, 165,447 °C pada formula 2 dan 162,907 °C pada formula ketiga..

Selain itu, termogram isoniazid murni menunjukkan entalpi sebesar 170,647 J/g sementara pada sediaan mikrokapsul terjadi penurunan entalpi pada formula 1 sebesar 55,363 J/g, formula 2 sebesar 38,913 J/g dan formula 3 sebesar 21,12 J/g. Penurunan puncak endotermik dan penurunan nilai entalpi ini disebabkan oleh jumlah polimer pada formula 1, formula 2 dan formulai 3 yang semakin banyak dibanding isoniazid

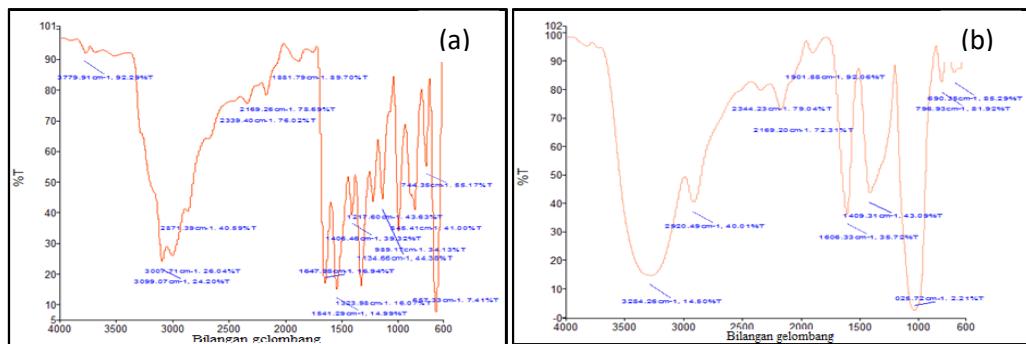
sehingga panas yang dibutuhkan untuk meleburkan semakin rendah. Penurunan nilai entalpi ini mengkonfirmasi XRD yaitu adanya penurunan derajat kristalinitas dari formula 1, formula 2 dan formula 3 disebabkan isoniazid diselubungi oleh NaCMC. Semakin banyak NaCMC yang ditambahkan dan perlakuan mikroenkapsulasi yang dibuat dengan metode pengeringan semprot maka semakin sedikit panas yang dibutuhkan untuk zat melebur. Hal ini juga mengkonfirmasi, semakin menurunnya persen disolusi dari formula 1, formula 2 dan formula 3 dimana sediaan mikropkapsul telah diselubungi oleh polimer yang berbentuk amorf yang membentuk dinding mikrokapsul dengan jumlah polimer yang semakin banyak sehingga laju disolusinya menurun (Rastogi, *et al*). Termogram isoniazid, NaCMC dan sediaan mikrokapsul dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Termogram isoniazid murni, formula 1, formula 2 dan formula 3

Analisis spektroskopi FT-IR (*fourier transformation infra red*) dilakukan untuk mengidentifikasi apakah terjadi interaksi antara zat aktif isoniazid dengan penyalut NaCMC. Setiap serapan pada bilangan gelombang tertentu menggambarkan adanya suatu gugus fungsi spesifik. Hasil analisa berupa signal kromatogram hubungan

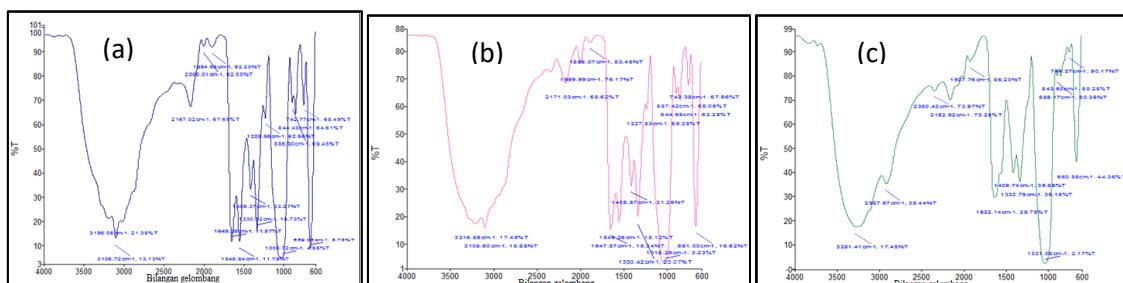
intensitas IR terhadap bilangan gelombang. Munculnya puncak-puncak yang menunjukkan adanya gugus fungsi yang dimiliki isoniazid dan NaCMC menunjukkan bahwa tidak terdapat interaksi antara isoniazid dengan NaCMC. Spektrum FT-IR isoniazid dan NaCMC dapat dilihat pada Gambar 8.



Gambar 8. a. Spektrum FT-IR Isoniazid, b. Spektrum FT-IR NaCMC

Pada formula 1 dengan perbandingan isoniazid-NaCMC (1:1) menunjukkan spektrum yang mirip dengan isoniazid (Gambar 9(a)), walaupun pada puncak tertentu masih terdapat gugus fungsi yang mirip dengan NaCMC, begitu pula halnya dengan formula 2 isoniazid-NaCMC (1:2) tetap menunjukkan spektrum yang mirip dengan isoniazid (Gambar 9(b)), sedangkan pada formula 3 dengan perbandingan isoniazid-NaCMC (1:3) menunjukkan spektrum yang mirip dengan isoniazid dan

juga NaCMC dengan perbandingan yang hampir sama (Gambar 9 (c)). Berdasarkan data yang telah didapatkan, hilangnya sebagian puncak isoniazid pada formula 1, 2, dan juga 3 dipengaruhi oleh perbandingan zat aktif dan polimer, namun tidak ada terbentuk tambahan yang berarti tidak terjadi interaksi kimia antara isoniazid dengan NaCMC. Hal ini mengindikasikan bahwa bahan aktif isoniazid hanya diselubungi oleh lapisan polimer NaCMC.



Gambar 9. a. Spektrum FT-IR Formula 1, b. Spektrum FT-IR Formula 2 dan c. Spektrum FT-IR Formula 3

Analisa data dilakukan dengan menggunakan SPSS 23. Analisa data menggunakan anova satu arah. Dari hasil analisa diketahui bahwa perbedaan jumlah NaCMC yang digunakan pada masing-masing formula mempengaruhi persentase

kadar isoniazid yang terdisolusi. Dari hasil analisa data terlihat perbedaan bermakna pada ketiga formula yang dipengaruhi oleh perbedaan jumlah polimer yang digunakan yaitu (0,000) pada level 0,05.

mikroskop optilab, morfologi permukaan zat dengan SEM, derajat kristalinitas dengan difraksi sinar X, dan analisa spektroskopi FT-IR. Selain itu pembentukan mikrokapsul isoniazid-NaCMC yang dibuat dengan metode pengeringan semprot ini dapat memperpanjang waktu pelepasan dari isoniazid.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa mikroenkapsulasi dapat mengubah sifat-sifat fisikokimia isoniazid yang terlihat dari evaluasi sifat fisikokimia pada serbuk mikrokapsul dan campuran fisika meliputi analisa distribusi ukuran partikel dengan

DAFTAR PUSTAKA

- Davis, R. E., Lorimer, K. A., Wilkowski, M. A., & Rivers, J. H. (2004). Studies of Relationship in Cocrystal Systems. *ACA Transactions*, 39, (2), 41-61.
- Ganiswarna, S. G., Setiabudy, R., Nafrialdi, N., & Elysaeth, H. (1995). *Farmakologi dan Terapi*. (Edisi V). Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Lachman, L.H.A, Lieberman & Kanig, J.L. (1994). *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. (Edisi II). Penerjemah: S. Suryatmi. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Madan, P.L (1985). Sustained Release Drug Delivery Systems. *Pharmaceutical Manufacturing*, 2, (4), 28-30
- Rastogi, R., Sultana, Y., Aqil, M., Ali, A., Kumar, S., Chuttani, K., & Mishra, K. (2007). Alginate microspheres of isoniazid for oral sustained drug delivery: *International Journal of Pharmaceutics*, 334, 71–77.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. (Edisi V). London: The Pharmaceutical Press.
- Shargel, L., Wupong, S., Yu, A. B. C. (2012). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. (Edisi V). Penerjemah: Dr. Fasich, Apt dan Dra. Siti Sjamsiah, Apt. Surabaya: Airlangga University Press.
- Srifiana, Y. (2013). Mikroenkapsulasi Ketoprofen dengan Metode Koaservasi dan Semprot Kering Menggunakan Pragelatinisasi Pati Singkong Ftalat sebagai Eksipien Penyalut. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 12, (2), 162-169.
- Voight, R. (1994). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. (Edisi V). Penerjemah Soewandi Noerono. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S.N., Setyawan, D. (2011). Peningkatan Laju Pelarutan Trimetropin melalui Metode Ko-kristalisasi dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5, (4), 205-212.