

Pengaruh Polivinilpirolidon K-30 terhadap Disolusi Ketoprofen dalam Sistem Dispersi Padat

Rieke Azhar, Muslim Suardi, dan Salman Umar
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

Abstract

Effects of polyvinylpyrrolidone K-30 on dissolution characteristics of solid dispersion systems have been studied. Solid dispersions were prepared by solvent method using several ratios of ketoprofen-polyvinylpyrrolidone K-30 as follows 1:9, 3:7, 5:5, 7:3, 9:1. Physical mixtures of ketoprofen-polyvinylpyrrolidone K-30 were used as a comparison. The solid dispersion systems and physical mixtures were evaluated for physicochemical properties and dissolution characteristics. Dissolution tests were measure with modified basket method using pH 7.2 phosphate buffer as dissolution medium. Samples were taken up after 5, 10, 15, 20, 30, 45, and 60 minutes. Results generally showed that solid dispersion system of ketoprofen-polyvinylpyrrolidone K-30 have a different physicochemical properties compared to physical mixtures and pure ketoprofen and exhibited better dissolution rate and dissolution efficiency of ketoprofen. Dissolution efficiency and dissolution rate constant of the solid dispersion system were 59.41%, and 1.66 mg/s, respectively.

Keyword : solid dispersion systems, ketoprofen, polyvinylpyrrolidone K-30

Pendahuluan

Pertimbangan biofarmasetik dalam formulasi sediaan obat tidak lepas dari penelusuran hubungan sifat-sifat fisikokimia bahan obat dengan respon biologis tubuh. Salah satu sifat fisikokimia yang menjadi pertimbangan penting dalam formulasi sediaan obat adalah sifat kelarutan. Suatu obat akan melewati serangkaian proses absorpsi sistemik meliputi desintegrasi yang diikuti pelepasan obat, pelarutan obat di dalam saluran cerna dan absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik sehingga tercapai respon biologis tubuh (Ansel, 1989; Shargel dan Andrew, 1998).

Kecepatan absorpsi obat yang mudah larut dalam air hanya tergantung pada kesanggupannya dalam melintasi membran. Untuk obat-obat yang memiliki karakteristik sangat sukar larut atau praktis tidak larut dalam air, laju disolusi merupakan tahap yang menentukan (*rate limiting step*) dalam proses absorpsi. Semakin baik laju disolusi suatu obat maka laju absorpsinya akan baik sehingga efek farmakologis obat dapat tercapai dengan cepat. Salah satu cara untuk meningkatkan laju disolusi dan absorpsi obat yaitu dengan proses teknologi sistem dispersi padat (Ansel, 1989 ; Voight, 1994).

Teknologi sistem dispersi padat merupakan suatu metoda yang dapat meningkatkan laju pelarutan zat aktif yang

sangat sukar larut atau praktis tidak larut dalam air. Pada teknologi ini, obat terdispersi pada pembawa inert yang larut air dalam keadaan padat yang dibuat dengan metoda peleburan, pelarutan atau gabungan peleburan dan pelarutan. Dengan mengurangi ukuran partikel bahan obat menjadi sangat halus bahkan dalam bentuk molekul sehingga terjadi peningkatan laju disolusi dan absorpsi senyawa obat (Lachman *et al*; 1994).

Ketoprofen merupakan salah satu obat yang efektif sebagai analgesik, antipiretik dan anti inflamasi golongan non steroid (AINS) yang bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin dan juga memblokir enzim siklooksigenase (FKUI, 1995). Obat ini praktis tidak larut dalam air sehingga laju disolusi dan absorpsi obat pada saluran cerna tidak maksimal (Depkes RI; 1995).

Usaha peningkatan disolusi ketoprofen dalam air dilakukan dengan membuat dalam bentuk sistem dispersi padat menggunakan pembawa polimer yang bersifat hidrofil. PVP K-30 merupakan suatu polimer inert yang mudah larut dalam air bekerja menghambat terjadinya pembentukan kristal karena tidak terjadi penggabungan atau agregasi antar partikel-partikel bahan obat sehingga dapat memperbaiki sifat kelarutan di dalam air (Lachman *et al*; 1994).

Metode Penelitian

Alat

Peralatan gelas standar laboratorium, timbangan digital (Metler PM 2000), spektrofotometer IR, spektrofotometer UV, shaker, ayakan 250 µm, alat-alat uji disolusi (Pharma test), mikroskop, alat uji daya penyerapan air (Enslin), magnetic stirrer, oven vakum, piknometer.

Bahan

Ketoprofen (PT. Kalbe Farma), PVP K-30 (Nanhang Industrial CO., LTD), etanol 96%, dapar fosfat pH 7,2; metanol 75%.

Pembuatan serbuk sistem dispersi padat

Sistem dispersi padat ketoprofen-PVP K-30 dibuat dengan metoda pelarutan berdasarkan perbandingan formula di atas. Serbuk ketoprofen dan PVP K-30 dilarutkan dalam etanol hingga terbentuk larutan jernih, lalu pelarutnya diuapkan pada oven vakum pada suhu 40°- 50°C. Padatan yang dihasilkan dikerok dan digerus, kemudian dilewatkan pada ayakan 250 µm dan disimpan dalam desikator.

Tabel I. Perbandingan bahan

BAHAN	Perbandingan bahan				
	D	D	D	D	D
	P	P	P	P	P
	1	2	3	4	5
KETOPROFEN	1	3	5	7	9
PVP K-30	9	7	5	3	1

Evaluasi serbuk sistem dispersi padat dan campuran fisik

Uji sifat fisikokimia serbuk yang dibuat secara campuran fisik dan dispersi padat dari Ketoprofen ini dilakukan meliputi bobot jenis benar, jarak lebur, analisis mikroskopis, daya penyerapan air, distribusi ukuran partikel, uji kelarutan, analisis spektroskopi inframerah, dan penetapan perolehan kembali ketoprofen.

- Bobot jenis benar** (Lachman *et al*, 1994; Depkes RI, 1995)
Piknometer kosong yang telah diketahui volumenya (a), ditimbang (b) kemudian piknometer diisi dengan parafin cair, ditimbang (c), bobot jenis parafin cair dihitung dengan persamaan :

$$\rho_{\text{parafin}} = \frac{c - b}{a}$$

Serbuk sebanyak 1 gram dimasukkan ke dalam piknometer, kemudian ditimbang (d). Parafin cair ditambahkan ke dalam piknometer sampai kira-kira setengahnya, ditutup dan dibiarkan 15 menit sambil digoyang-goyang setelah itu ditambahkan lagi parafin cair hingga piknometer penuh dan ditimbang kembali (e).

Bobot jenis benar dihitung dengan persamaan :

$$B_j \text{ benar} = \frac{(d - b)}{(d - b) + (c - e)}$$

- Daya penyerapan air** (Voight, 1996; Halim, 1991)

Daya penyerapan air ditentukan dengan menggunakan alat *Enslin*. Serbuk yang akan diukur dikeringkan terlebih dahulu hingga bobot konstan, kemudian ditimbang sebanyak 1 gram yang diletakkan di atas corong Hirsch. Jumlah air yang diserap tiap selang tertentu dicatat dengan membaca skala pada alat. Kurva hubungan jumlah air yang diserap terhadap waktu dibuat.

- Jarak lebur** (Depkes RI, 1979)
Sejumlah zat diletakkan pada *cover glass* pada alat penentu jarak lebur. Alat dihidupkan, kemudian peleburan diamati melalui mikroskop dan suhu dicatat pada awal peleburan hingga serbuk melebur seluruhnya.

- Distribusi ukuran partikel** (Lachman *et al*, 1994)

Distribusi ukuran partikel ditentukan dengan metoda mikroskop okulumikrometer. Okulumikrometer sebelum digunakan dikalibrasi terlebih dahulu. Lalu sejumlah serbuk didispersikan dalam parafin cair dan diteteskan pada kaca objek. Partikel diamati di bawah mikroskop sebanyak 300 partikel.

- Analisis mikroskopis**

Serbuk didispersikan dalam parafin cair, kemudian diteteskan pada kaca objek, lalu ditutup dengan *cover glass* dan diletakkan di bawah mikroskop. Lensa fokus diatur sedemikian rupa sehingga didapatkan serbuk yang jelas, dan difoto dengan mikroskop foto dengan perbesaran tertentu.

- f. *Penentuan luas permukaan spesifik* (Halim, 1991)

Luas permukaan spesifik (S_w) ditentukan dengan alat "Fisher model 95 subsieve sizer". Serbuk ditimbang sebanyak bobot jenis benar serbuk (ρ), lalu dimasukkan ke dalam tabung, alat dihidupkan sehingga pompa akan mengalirkan udara pada tekanan tertentu melalui serbuk yang ada dalam tabung, kemudian tekanan aliran udara yang telah melewati serbuk diukur menggunakan manometer yang telah dikalibrasi. Tinggi cairan pada manometer sebanding dengan diameter rata-rata partikel serbuk (D_m) (dapat langsung dibaca pada grafik). Luas permukaan spesifik serbuk dapat ditentukan menggunakan rumus :

$$S_w = \frac{6 \cdot 10^4}{\rho \cdot D_m}$$

- g. *Penentuan kadar zat aktif* (Depkes RI, 1995)

Sejumlah dispersi padat yang setara dengan lebih kurang 50 mg ketoprofen ditimbang seksama, dikocok dengan 300 mL metanol P 75% selama 10 menit, dan diencerkan dengan metanol P 75% hingga 500 mL, didiamkan, dan diencerkan 5 mL beningan dengan metanol P 75% hingga 100 mL. Serapan larutan diukur pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 258 nm. Kadar ketoprofen dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

- h. *Analisis spektroskopi inframerah* (Depkes RI, 1995)

Analisis inframerah dilakukan dengan cara mendispersikan sampel dalam KBr yang kemudian dikempa dengan tekanan tinggi. Spektrum IR ditentukan pada bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} . Analisis spektroskopi IR dilakukan terhadap bahan baku, dispersi padat dan campuran fisik ketoprofen-PVP K-30.

- i. *Uji Kelarutan* (Martin; 1961)

Kelarutan ditentukan dengan melarutkan sejumlah serbuk dispersi padat ketoprofen-PVP K-30 setara dengan 50 mg ketoprofen dalam 10 ml air suling di dalam labu Erlenmeyer. Labu Erlenmeyer ditutup dan digoyang pada shaker selama 24 jam pada temperatur yang konstan untuk mendapatkan kelarutan jenuhnya. Kemudian larutan yang diperoleh disaring dengan kertas Whatman dan serapannya diukur pada panjang gelombang serapan maksimum. Kadar ketoprofen pada setiap pemipetan dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

3. **Uji disolusi serbuk dispersi padat** (Shargel *et al*, 1998; Depkes RI, 1995)

- Penentuan panjang gelombang serapan maksimum ketoprofen dalam dapar fosfat pH 7,2.
- Pembuatan kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,2.
- Penetapan kadar zat yang terdisolusi dan penetapan profil disolusi bahan baku, dispersi padat ketoprofen-PVP K-30 dan campuran fisik.

Uji disolusi serbuk dilakukan menurut metoda "Rotating Basket" pada USP XXI. Wadah labu silinder diisi dengan medium disolusi dapar fosfat pH 7,2 sebanyak 900 mL kemudian dipanaskan hingga suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan bantuan penangas air. Serbuk uji yang setara dengan 50 mg ketoprofen dimasukkan ke dalam keranjang yang telah dilapisi filter, dicelupkan ke dalam wadah silinder, dan diputar dengan kecepatan 150 rpm. Kemudian larutan disolusi dipipet 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30, 45, dan 60.

4. **Analisis data**

Data hasil disolusi dispersi padat ketoprofen-PVP K-30 dibandingkan dan dianalisis menurut persamaan kinetika Korsemeyer-peppas dan secara statistik menggunakan ANOVA satu arah dan korelasi Pearson.

Hasil dan Pembahasan

Hasil

Tabel II. Hasil evaluasi bobot jenis benar dan luas permukaan spesifik serbuk bahan baku dan dispersi padat ketoprofen – PVP K-30

Formula	Bj Benar (g/mL)	Luas permukaan spesifik (cm ² /gram)
DP 1	1,4334	2,8751 x 10 ⁸
DP 2	1,2390	2,0683 x 10 ⁸
DP 3	1,2787	2,0904 x 10 ⁸
DP 4	1,2967	1,9045 x 10 ⁸
DP 5	1,2816	2,1333 x 10 ⁸
ketoprofen	0,9737	1,3071 x 10 ⁸
PVP K-30	1,5899	4,7581 x 10 ⁸

Keterangan:

DP 1 = dispersi padat dengan perbandingan ketoprofen : PVP K-30 = 1 : 9

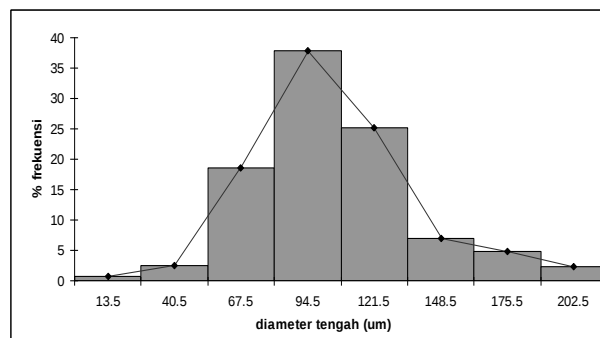
DP 2 = dispersi padat dengan perbandingan ketoprofen : PVP K-30 = 3 : 7

Tabel III. Hasil evaluasi jarak lebur serbuk dispersi padat ketoprofen-PVP K-30.

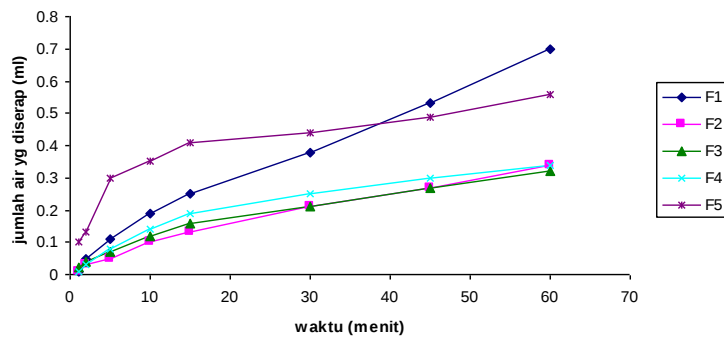
Formula	Jarak lebur (°C)
DP 1	120 – 178 °C
DP 2	117 – 173 °C
DP 3	115 – 171 °C
DP 4	117 – 175 °C
DP 5	122 – 176 °C

Tabel IV. Hasil pemeriksaan kadar ketoprofen dalam serbuk dispersi padat ketoprofen-PVP K-30

Formula	kadar ketoprofen (%)
DP 1	95,8 % ± 0,66
DP 2	95,5 % ± 1,47
DP 3	97,8 % ± 1,29
DP 4	96,7 % ± 0,92
DP 5	97,0 % ± 1,91



Gambar 1. Kurva distribusi ukuran partikel serbuk DP 1



Gambar 2. Kurva daya penyerapan air serbuk dispersi padat ketoprofen-PVP K-30

Tabel V. Hasil uji kelarutan serbuk dispersi padat dan campuran fisik ketoprofen-PVP K-30 dalam aquadest

Formula	Perbandingan kelarutan
DP 1	1 : 2644
DP 2	1 : 5165
DP 3	1: 6224
DP 4	1 : 6399
DP 5	1 : 6494
CF 1	1 : 7144
CF 2	1 : 13725
CF 3	1 : 13612
CF 4	1 : 12228
CF 5	1 : 12402
Ketoprofen	1 : 17000

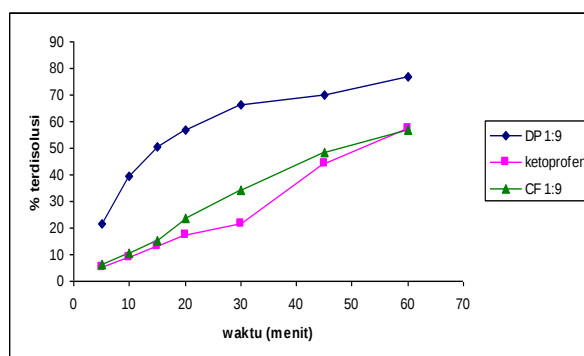
keterangan :

DP 1 = dispersi padat dengan perbandingan ketoprofen:PVP K-30 = 1:9,dst

CF 1 = campuran fisik dengan perbandingan ketoprofen:PVP K-30 = 1:9,dst

Tabel VI. Tabel hasil disolusi ketoprofen dari serbuk dispersi padat

Waktu (menit)	DP 1	DP 2	DP 3	DP 4	DP 5
5	21,47 ± 5,7	11,48 ± 3,0	9,26 ± 1,1	10,13 ± 1,0	30,37 ± 2,0
10	41,00 ± 1,3	15,84 ± 1,5	18,11 ± 2,1	17,30 ± 1,3	39,41 ± 6,0
15	50,56 ± 9,8	20,26 ± 2,6	32,44 ± 1,2	35,73 ± 2,8	45,14 ± 1,4
20	56,82 ± 9,9	29,90 ± 5,7	44,86 ± 4,7	43,09 ± 3,0	50,64 ± 4,9
30	68,25 ± 6,6	40,21 ± 8,2	59,37 ± 5,5	54,45 ± 1,3	61,77 ± 3,3
45	69,86 ± 6,2	44,00 ± 9,0	64,32 ± 3,1	62,19 ± 3,8	66,74 ± 2,3
60	76,98 ± 3,9	51,02 ± 8,2	77,84 ± 1,5	75,25 ± 5,6	76,36 ± 3,1



Gambar 3. Kurva profil disolusi serbuk dispersi padat 1 :9, campuran fisik 1 : 9 , dan serbuk ketoprofen

Tabel VII. Tabel efisiensi disolusi serbuk ketoprofen, dispersi padat, dan campuran fisik ketoprofen-PVP K-30

Formula	Efisiensi disolusi
DP 1	59,41 ± 6,7
DP 2	34,22 ± 6,5
DP 3	45,33 ± 0,4
DP 4	47,05 ± 0,5
DP 5	54,93 ± 1,2
Ketoprofen	28,58 ± 4,8

Pembahasan

Dari hasil pemeriksaan bahan baku ketoprofen dan PVP K-30 yang digunakan untuk pembuatan serbuk dispersi padat, setelah dibandingkan diperoleh kesesuaian antara hasil pengamatan dengan persyaratan yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi IV untuk ketoprofen dan Handbook of Pharmaceutical Excipients 2th Edition untuk PVP K-30 (Depkes RI, 1995; Save dan Venkitachalam,1992).

Pemeriksaan bobot jenis benar serbuk dispersi padat dengan menggunakan piknometer diperoleh bahwa serbuk dispersi padat memiliki bobot jenis benar yang berada di antara bobot jenis benar serbuk ketoprofen dan PVP K-30 yaitu 0,9737 – 1,5899 cm³/gram. Hal ini karena adanya perbedaan volume yang dipengaruhi oleh besar pori-pori serbuk dan ukuran partikel. (Martin et al,1990).

Pada evaluasi luas permukaan spesifik serbuk dispersi padat diperoleh luas permukaan spesifik yang berbeda-beda dari DP 1 hingga DP 5, dimana nilai yang terbesar adalah pada DP 1, hal ini

dipengaruhi oleh bobot jenis benarnya. Semakin kecil bobot jenis benar suatu serbuk maka akan semakin luas permukaan spesifik serbuk (Abdou, 1989).

Berdasarkan evaluasi jarak lebur serbuk dispersi padat diperoleh jarak lebur dengan rentang yang sangat besar. Hal ini disebabkan karena serbuk tersebut mengandung dua zat dengan perbedaan jarak lebur yang besar yaitu ketoprofen memiliki jarak lebur 90–96°C dan PVP K-30 sebesar 159°C. Dengan diperolehnya jarak lebur yang baru menunjukkan bahwa telah terbentuk suatu sistem dispersi padat antara ketoprofen dengan PVP K-30 (Swabrick dan James, 1990).

Hasil penetapan kadar zat aktif diperoleh kadar ketoprofen dalam sistem dispersi padat berkisar antara 95,5 hingga 97,8%. Dari persyaratan yang tertera dalam Farmakope Indonesia edisi IV kadarnya antara 92,5 hingga 107,5%, artinya kadar zat aktif dalam serbuk sistem dispersi padat ini memenuhi persyaratan (Depkes RI, 1995).

Distribusi ukuran partikel serbuk sistem dispersi padat menggunakan mikroskop

okulomikrometer pada perbesaran 100x sebanyak 300 partikel diperoleh distribusi partikel yang tidak terlalu luas, artinya serbuk dispersi padat memiliki ukuran partikel 13,5 – 216 μm . Pada serbuk dispersi padat ketoprofen-PVP K-30, peningkatan ukuran partikel serbuk sebanding dengan peningkatan persentase PVP K-30. Hal ini disebabkan PVP K-30 memiliki ukuran partikel yang lebih besar dibandingkan dengan ketoprofen sehingga semakin banyak persentase PVP K-30 akan semakin besar ukuran partikel serbuk (Martin *et al*,1990).

Uji daya penyerapan air dari serbuk sistem dispersi padat terlihat kecenderungan tingginya jumlah air yang diserap pada DP 1 dan DP 5, sedangkan pada DP 2, 3 dan 4 terjadi penurunan daya serap air dimana volume air yang diserap tidak berbeda jauh. Seharusnya terjadi peningkatan daya serap air dengan bertambahnya jumlah PVP K-30 karena adanya kenaikan daya keterbasahan serbuk oleh PVP K-30. Hal ini terjadi karena PVP K-30 bersifat hidrofil.

Pada penentuan uji kelarutan dengan aquadest terlihat bahwa serbuk dispersi padat memiliki kelarutan yang lebih besar dibandingkan campuran fisik dan ketoprofen. Serbuk dispersi padat yang memiliki kelarutan yang paling besar pada perbandingan 1:9. Peningkatan kelarutan ini terjadi karena pada serbuk dispersi padat ketoprofen telah terdispersi dalam bentuk molekul di dalam PVP K-30 sebagai matrik pembawa dan memiliki luas permukaan yang jauh lebih besar dibandingkan dengan serbuk ketoprofen (Martin *et al*,1990).

Hasil disolusi serbuk ketoprofen, dispersi padat, dan campuran fisik menunjukkan bahwa sistem dispersi padat dapat meningkatkan efisiensi disolusi dan laju disolusi ketoprofen bila dibandingkan dengan campuran fisik dan ketoprofen murni. Hal ini disebabkan karena kemungkinan terbentuknya larutan padat sisipan dimana molekul zat terlarut menempati ruang antar kisi-kisi pelarut. Efisiensi disolusi yang paling baik ditunjukkan oleh DP 1. Dari data terlihat bahwa terjadi penurunan efisiensi disolusi dari DP 2 sampai DP 4. Hal ini disebabkan karena ada keterbatasan kelarutan zat terlarut dalam matrik pembawa (Chiou dan Riegelman,1971).

Hal ini karena semakin cepat ketoprofen terlepas ke dalam medium maka akan semakin banyak jumlah ketoprofen yang terdisolusi pada awal waktu disolusi sehingga didapatkan nilai konstanta yang tinggi pada awal-awal waktu. Pada DP 3 diperoleh harga konstanta laju disolusi paling tinggi dari masing-masing perbandingan serbuk ketoprofen, hal ini disebabkan adanya matrik yang bersifat hidrofil dengan persentase yang sama banyak dengan ketoprofen sehingga laju pelepasan ketoprofen dari sistem dispersi padat lebih cepat dibandingkan dispersi padat dengan jumlah matrik yang lebih banyak dari ketoprofen.

Dari hasil analisis statistik ANOVA satu arah terhadap serbuk dispersi padat, campuran fisik dan serbuk ketoprofen murni diperoleh hasil persen ketoprofen terdisolusi pada masing-masing perbandingan berbeda nyata. Dari hasil uji lanjut berganda Duncan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada persen ketoprofen terdisolusi pada masing-masing formula dari dispersi padat maupun campuran fisiknya.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Sistem dispersi padat ketoprofen-PVP K-30 menunjukkan laju disolusi dan efisiensi disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan campuran fisik dan serbuk ketoprofen murni.
2. Dari penetapan profil disolusi diperoleh bahwa serbuk dispersi padat ketoprofen-PVP K-30 dengan perbandingan 1:9 merupakan formula dengan profil disolusi paling baik dengan efisiensi disolusi 59,41% dengan konstanta laju disolusi pada menit ke-10 adalah 1,66 mg/detik.

Daftar Pustaka

- Abdou. HM, *Dissolutions Bioavailability and Bioequivalence*, Mark Publishing Co, 1989
- Ansel, H. C., *Intoduction to Pharmaceutical Dosage Form, 4th Ed*, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, UI Press, Jakarta, 1989
- Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, *Farmakologi dan Terapi*, Gaya Baru, Jakarta, 1995
- Banakar, U. V., *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker, INC, USA, 1992
- Ben, E. S., Salman, & Y. Syukri, Studi Sistem Dispersi Padat Furosemid-Urea, *J. Sains & Tek Far*, 3(1), 1998 : 12
- Blacow, Norman W, *Martindale the Extra Pharmacopoeia, 26th Ed*, The Pharmaceutical Press, London, 1972
- Chiou, W. L. & S.Riegelman., *Pharmaceutical Aplication of Solid Dispersion System*, *J. Pharm, Sci.*, 60 (9), 1281, 1971
- Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 1979
- Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 1995
- Halim, A., *Teknologi Partikel*, Univesitas Andalas, Padang, 1991
- Lachman, L.H.A., Lieberman & J.L Kanig, *Teori dan Praktek Farmasi Industri Ed III*, UI Press, Jakarta, 1994
- Martin, E.W., E.F. Cook., E.E. Leuallen., A. Osol., Linwood, F.T., & T.V.M Clarence, *Remington's Practice of Pharmacy, 12th Ed*, Mack Publishing Company, Pensylvania, 1961
- Martin, A., J. Swabrick & A. Cammarata, *Farmasi Fisik*, diterjemahkan oleh Yoshita, Edisi III., Universitas Indonesia Press, Jakarta, 1990
- Save, T. & P. Venkitachalam., *Studies on Solid Dispersions of Nipedipine*, *Drug Dev. & Ind. Pharm.*, 18 (15), 1992 : 1663-1679
- Swabrick, J., & C.B. James, "Copresipitates and Melt", *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Volume 3, Marcel Dekker Inc, New York, 1990
- Shargel, L. & B.C. Yu, Andrew, *Biofarmasetika dan Farmakokinetik Terapan* Edisi kedua, diterjemahkan oleh Fasich, Unair Press, Surabaya, 1998
- Voight, R., *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi* ed V, diterjemahkan oleh Soendari Noerono, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, 1994
- Wade, A & Paul J. W., *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 2nd Ed. The Pharmaceutical Press, London, 1994