

Peningkatan Laju Disolusi Ibuprofen Sistem Dispersi Padat Dengan Poloxamer 188-PEG 6000 Metode Peleburan

Doddy Rusli ^{a, 1*}, Kiki Amelia ^{b, 2}

^{a,b} Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi Palembang, Jl. Aryodila III No 22A, Kota Palembang 30128

¹ doddyrusli24@gmail.com*; ² ameliakiki64@gmail.com

*korespondensi penulis

INFO ARTIKEL

Sejarah artikel:
Diterima :
14-05-2023
Revisi :
20-07-2023
Disetujui :
21-07-2023

Kata kunci:

Dispersi padat
Poloxamer I88
PEG 6000
Ibuprofen

Key word:

Solid dispersion
Poloxamer I88
PEG 6000
Ibuprofen

ABSTRAK

Polimer poloxamer I88 PEG 6000 merupakan bahan tambahan yang dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi zat aktif dalam sediaan padat, ibuprofen merupakan obat yang mempunyai kelarutan yang rendah tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi masuk dalam klasifikasi *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui laju disolusi ibuprofen sistem dispersi padat dengan penambahan polimer poloxamer 188-PEG 6000. Pada penelitian ini Sistem dispersi padat dibuat dengan metode peleburan dengan variasi Ibuprofen-Poloxamer 188-PEG 6000 yaitu I : 0,75 : 0,25; I : 0,5 : 0,5; I : 0,25 : 0,75. Sebagai pembandingan dispersi padat dibuat campuran fisik dengan komposisi yang sama. Metode penelitian uji disolusi menggunakan alat disolusi metode dayung (tipe 2) pada medium dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 ml pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan 100 r.p.m selama 60 menit. Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum ibuprofen murni dalam dapar fosfat pH 7,4 adalah 264 nm, dispersi padat Ibuprofen-Poloxamer 188-PEG 6000 dapat meningkatkan laju disolusi ibuprofen dibandingkan dengan campuran fisik dan Ibuprofen murni. Dispersi padat I:0,75 merupakan formula dengan hasil disolusi terbaik

ABSTRACT

Poloxamer I88 PEG 6000 polymer is an additive that can be used to increase the dissolution rate of active substances in solid dosage forms, ibuprofen is a drug that has low solubility but has high permeability included in class II of the biopharmaceutical classification system (BCS). This study aims to determine the dissolution rate of ibuprofen in a solid dispersion system with the addition of poloxamer 188 PEG 6000. In this study, the solid dispersion system was prepared by the melting method with variations of Ibuprofen-Poloxamer 188-PEG 6000, namely I:0, 75: 0.25; I : 0.5 : 0.5; I:0.25:0.75. In comparison, solid dispersions are made from physical mixtures of the same composition. The research method was the dissolution test using dissolution paddle method (type 2) in 900 ml phosphate buffer medium pH 7.4 at $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ at a speed of 100 r.p.m. for 60 minutes. The results of the study showed that the maximum wavelength of pure ibuprofen in phosphate buffer pH 7.4 was 264 nm, the solid dispersion of Ibuprofen-Poloxamer 188-PEG 6000 could increase the dissolution rate of ibuprofen compared to the physical mixture and pure Ibuprofen. Solid dispersion I:0.75 is the formula with the best dissolution results



This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.

Pendahuluan

Kecepatan disolusi dan bioavailabilitas suatu sediaan obat dapat ditentukan dari kelarutan obat dalam air yang dapat mempengaruhi proses absorpsi obat dalam tubuh manusia, terutama apabila zat aktif yang mempunyai kelarutan yang kecil dalam medium gastrik intestinal

(Leuner, Dressman, 2000). Ibuprofen merupakan salah satu obat kelas II dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) dengan karakter permeabilitas tinggi dengan kelarutan yang rendah (Leyva dkk, 2012).

Ibuprofen merupakan *obat non-steroid anti-inflamatory* (NSAID) yang memiliki aktivitas analgetik dan antipiretik. Mekanisme Ibuprofen

adalah menghambat inhibitor non selektif *cyclooxygenase 1* (COX-1) dan *cyclooxygenase 2* (COX-2) (Tjay & Rahardja, 2007). Ibuprofen praktis tidak larut dalam air (Kementerian Kesehatan RI, 2014). Obat yang mempunyai kelarutan yang rendah atau sukar larut dalam air, kelarutannya dapat ditingkatkan dengan metode sistem dispersi padat(Kemenkes RI, 2020)

Sistem dispersi yang terdiri atas satu atau beberapa zat aktif yang terdispersi dalam keadaan padat dalam suatu zat pembawa (*matrix inert*). Dispersi padat dapat dilakukan dengan menggunakan metode peleburan, metode pelarutan dan metode pelarutan-peleburan (Fudholi, 2013). Metode peleburan dapat dilakukan dengan cara melelehkan zat aktif serta zat pembawa, lalu didinginkan sambil diaduk bertenaga pada suasana temperatur rendah (dalam es) lalu padatan yang diperoleh digerus dan diayak (Fudholi, 2013). Metode peleburan ini lebih hemat dan sederhana (Chiou serta Riegelman, 1971). Zat pembawa yang sering digunakan pada pembuatan sistem dispersi merupakan senyawa polimer seperti Poloxamer PEG 4000 dan PEG 6000 (Fudholi, 2013)

PEG 6000 merupakan polimer dengan daya hambat pembentukan kristal sehingga satabilitas lebih tinggi, higroskopinya lebih baik, suhu nyala, suhu beku, kekentalan dan tekanan uap yang lebih baik (Rowe dkk, 2009), sedangkan Poloxamer 188 merupakan kopolimer nonionik polioksietilen-polioksipropilen dengan gugus polioksietilen bersifat hidrofilik sedangkan gugus polioksipropilen bersifat hidrofobik. Poloxamer digunakan sebagai bahan pendispersi, pengemulsi, penambah kelarutan, lubrikan pada tablet dan pembasah (Rowe dkk, 2009).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Halim dkk, (2013) tentang peningkatan laju disolusi sistem dispersi padat Ibuprofen-PEG 6000 menggunakan metode peleburan diperoleh hasil 82,15% dengan perbandingan 7:3. Pada penelitian yang dilakukan oleh Faruki dkk,(2013) tentang peningkatan kelarutan obat yang sukar larut dalam air (Ibuprofen) dengan menggunakan surfaktan dan pembawa diperoleh hasil 92,52% dengan perbandingan 2.500: 250 : 150 : 100. Berdasarkan uraian tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang peningkatan laju disolusi Ibuprofen dalam sistem dispersi padat dengan polimer Poloxamer 188-PEG 6000 dengan menggunakan metoda peleburan.

Metode

Alat dan bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu timbangan analitik (*HWH BJ203A*), penangas air, lemari pendingin (*Panasonic*), labu ukur (*Pyrex*), beaker gelas (*Pyrex*), seperangkat alat disolusi tipe dayung (*RC-3 Dissolution tester*), alat spektrofotometri UV- Vis (*Bel Photonic*).

Bahan yang digunakan antara lain Ibuprofen (PT. Kimia ARD), Poloxamer 188 (PT. Megasetia Agung Kimia), PEG 6000 (PT. Dexa Medica), NaOH (PT.Brataco), Kalium Dihidrogen Fosfat (PT. Brataco), Aquadest (PT.Brataco).

Campuran fisik dan dispersi padat Ibuprofen - Poloxamer 188 - PEG 6000 dibuat dengan perbandingan yang sama dengan penelitian Faruki dkk, (2013). Dapat dilihat pada tabel I.

Tabel I.Perbandingan Dispersi padat dan Campuran Fisik

Bahan	Campuraan Fisik/Dispersi Padat		
	CF/DPI	CF/DP 2	CF/DP 3
Ibuprofen	1	1	1
Poloxamer 188	0,75	0,5	0,25
PEG 6000	0,25	0,5	0,75

I. Pemeriksaan bahan baku dan bahan tambahan

Meliputi pemeriksaan organoleptis Sesuai dengan yang tertera pada *Farmakope Indonesia edisi V* dan *Handbook of Pharmaceutical Excipient VI*.

2. Pembuatan campuran fisik ibuprofen-poloxamer 188-PEG 6000

Ibuprofen, Poloxamer 188 dan PEG 6000 ditimbang sesuai perbandingan yang telah ditentukan (1 : 0,75 : 0,25), (1 : 0,5 : 0,5), (1 : 0,25 : 0,7) (dibuat dalam 5 gram). Kemudian Ibuprofen, Poloxamer 188 dan PEG 6000 diaduk sampai homogen. Campuran fisik yang terbentuk dimasukkan dalam wadah lalu disimpan dalam desikator (Zainidkk, 2010).

3. Pembuatan dispersi padat ibuprofen-poloxamer 188-PEG 6000

Ibuprofen, Poloxamer 188 dan PEG 6000 ditimbang sesuai perbandingan yang telah ditentukan (1 : 0,75 : 0,25),(1 : 0,5: 0,5), (1

: 0,25 : 0,75) (dibuat dalam 5 gram). Ibuprofen, Poloxamer 188 dan PEG 6000 secara terpisah dengan suhu Ibuprofen 75-77°C, Poloxamer 52-57°C dan PEG 6000 50- 61°C sampai lebur sempurna. Setelah Ibuprofen, Poloxamer 188 dan PEG telah melebur sempurna dicampur dan diaduk sampai homogen kemudian masukkan dalam lemari pendingin sampai kering kembali. Setelah kering dispersi padat dikumpulkan, digerus dan diayak pada ayakan 20 µm agar ukuran partikelnya seragam. Dispersi padat yang terbentuk dimasukkan dalam wadah lalu disimpan dalam desikator (Zaini dkk, 2010).

4. Perolehan kembali ibuprofen

a. Pembuatan Larutan Induk Ibuprofen Murni dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Timbang ibuprofen 100mg, masukkan kedalam labu ukur 100ml, larutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 kemudian cukupkan sampai tanda batas dan dikocok sampai homogen. Sampai diperoleh larutan dengan konsentrasi 1000 ppm (Prabowo, 2016)

b. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Ibuprofen Murni dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Larutan induk dipipet sebanyak 2,5ml, masukkan kedalam labu ukur 10ml tambahkan larutan dapar fosfat 7,4 sampai tanda batas, kocok sampai homogen sehingga konsentrasi menjadi 250ppm. Ukur serapannya pada panjang gelombang 200-300 nm menggunakan alat spektrofotometri UV-Vis (Prabowo, 2016).

c. Pembuatan Kurva Kalibrasi dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Pipet larutan induk sebanyak 1ml: 2ml: 3ml: 4ml: 5ml. Masing-masing dimasukkan dalam labu ukur 10ml tambahkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sampai tanda batas. Kocok sampai homogen sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 100ppm, 200ppm, 300ppm, 400ppm dan 500ppm. Kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dengan menggunakan alat

Spektrofotometri UV-Vis (Bestari dkk, 2017).

5. Penentuan kadar ibuprofen dalam campuran fisik dan dispersi padat

Masing-masing formulasi ditimbang setar dengan 400mg, kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur 500ml sampai tandabatas, sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 800ppm. Larutan tersebut dipipet kembali sebanyak 2,5ml masukkan kedalam labu ukur 10ml ditambah dapar fosfat sampai tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi 200ppm. Ukur serapan pada panjang gelombang maksimumnya. Penetapan kadar masing-masing sampel dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali. Konsentrasi Ibuprofen dalam serbuk ditentukan menggunakan kurva kalibrasi ($Y = ax + b$) (Bestari dkk, 2017).

6. Prosedur kerja uji disolusi

a. **Pembuatan Medium Disolusi** Timbang kalium hidrogen fosfat 27,218 gram, masukkan dalam beaker glass 1000ml larutkan dengan aquadest sampai tanda batas. Timbang natrium hidroksida 8 gram, masukkan ke dalam beaker glass larutkan dengan aquadest kemudian masukkan ke dalam labu ukur 1000 ml tambahkan sampai tanda batas. Kemudian dipipet sebanyak 250 ml kalium dihidrogen fosfat dan masukkan ke dalam labu ukur 1000 ml tambahkan 18 ml natrium hidroksida lalu add kan dengan aquadest sampai tanda batas (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

b. **Uji Disolusi yang dilakukan pada Ibuprofen Murni, Campuran Fisik (Ibuprofen-Poloxamer 188-PEG 6000) dan Dispersi Padat ((Ibuprofen-Poloxamer 188-PEG 6000))**

Siapkan alat disolusi tipe II (dayung) yang akan digunakan, timbang masing-masing bahan sesuai dan kesetaraan bahan aktif (Ibuprofen) 400 mg, pasang alat pengaduk berbentuk dayung lalu dimasukkan medium disolusi ke dalam 3 wadah dayung sebanyak 900 ml, hidupkan alat dan atur suhu $37^{\circ}C \pm 0,5^{\circ}C$ dengan laju kecepatan 100 rpm. Pipet 5 ml pada interval waktu 5, 10, 15, 30, 45 dan 60 menit masukkan ke dalam vial, 5

ml yang dipipet diganti dengan medium disolusi (volume dan kecepatan masih sama). Masing- masing larutan yang dipipet diukur absorbansi menggunakan alat spektrofotometri UV (Retnowati danSetiawan, 2010).

7. Analisa Data

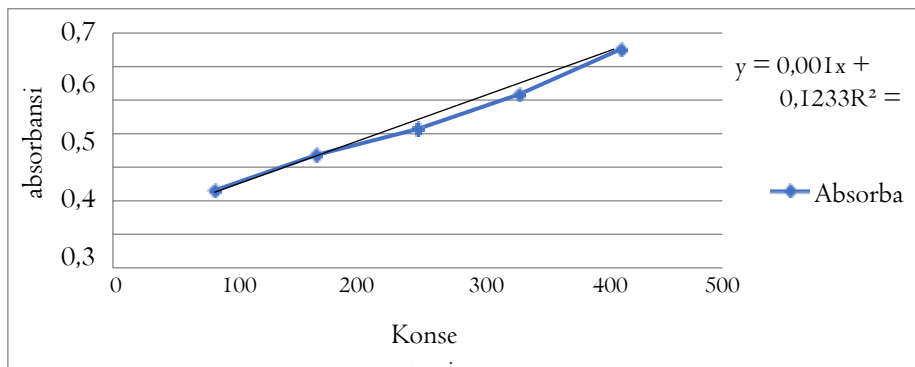
Data yang diperoleh berupa absorbansi, kemudian dihitung kadar obat terdisolusi. Selanjutnya dilakukan uji statistik menggunakan uji one way ANOVA.

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini diawali dengan pemeriksaan bahan baku zat aktif dan pembawa. Pemeriksaan bahan baku Ibuprofen dan PEG 6000 dilakukan dengan cara yang tertera pada *Farmakope Indonesia edisi V* dan pemeriksaan Poloxamer 188 dilakukan dengan cara yang tertera pada *Handbook of Pharmaceutical Excipient edisi VI*. Secara organoleptis. Ibuprofen berbentuk serbuk hablur, putih, berbau khas lemah dan tidak

berasa, PEG 6000 berbentuk serbuk, putih gading, tidak berbau dan tidak berasa sedangkan Poloxamer 188 berbentuk granul, putih, tidak berbau dan tidak beras. Penentuan panjang gelombang menggunakan pelarut dapar fosfat pH 7,4 dilakukan menggunakan alat spektrofotometri UV dengan konsentrasi 250 ppm pada range 200-300, diperoleh panjang gelombang Ibuprofen 264 nm.

Kurva kalibrasi Ibuprofen dengan pelarut dapar fosfat pH 7,4 dibuat dengan konsentrasi 100 ppm, 200 ppm, 300 ppm, 400 ppm dan 500 ppm (Bestari dkk, 2017). Persamaan garis yang didapat dari kurva kalibrasi adalah $y=0,001x + 0,1233$ dan nilai korelasi (r) =0,9918. Persamaan kurva kalibrasi merupakan hubungan antara sumbu x dan sumbu y dimana sumbu x adalah konsentrasi yang diperoleh sedangkan sumbu y adalah absorbansi atau serapan. Nilai kurva kalibrasi yang dihasilkan dikatakan baik apabila nilai koefisien korelasi (r) mendekati 1, dimana peningkatan nilai absorbansi berbanding lurus dengan peningkatan konsentrasinya (Uno dkk, 2015)



Gambar I. Kurva kalibrasi ibuprofen dalam dapar fosfar pH 7,4

Hasil penetapan kadar Ibuprofen yang didapatkan dari campuran fisik, dispersi padat dengan menggunakan larutan dapar fosfat pH 7,4

Tabel 2. Hasil Peroehan Kembali

Perbandingan	Perolehan Kembali(%)
Dispersi Padat 1	59,35
Dispersi Padat 2	70,52
Dispersi Padat 3	105,01
Campuran Fisik 1	40,51
Campuran Fisik 2	56,68
Campuran Fisik 3	86,68

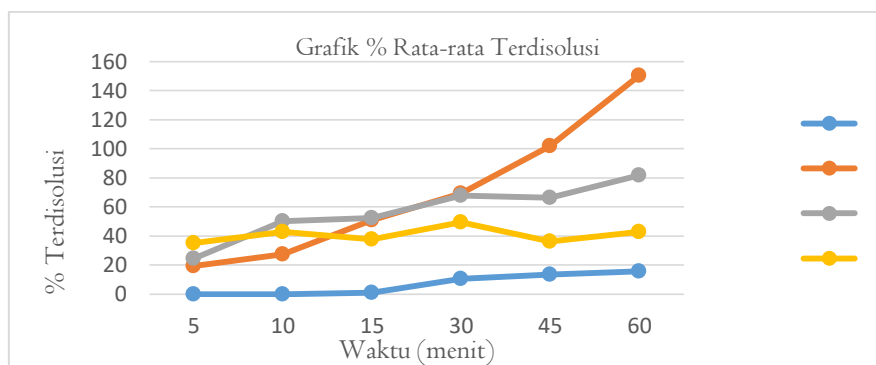
Penetapan kadar Ibuprofen dalam dispersi padat dan campuran fisik. Hasil yang didapat dari DP 1 = 59,35 %, DP 2 = 70,52 %, DP 3 =

105,01 %, CF 1 = 40,51 %, CF 2 = 56,68 %, CF 3 = 86,68 % menunjukkan kadar perolehan kembali Ibuprofen yang didapat tidak memenuhi persyaratan yang tercantum dalam *Farmakope Indonesia edisi V* yaitu tidak kurang dari 97,0 % dan tidak lebih dari 103,0 %, hal ini mungkin kurangnya faktor penggocokkan sebelum larutan sampel hendak diukur juga mempengaruhi hasil yang didapatkan dalam pengujian, sebab larutan harus benar-benar homogen agar didapatkan hasil yg maksimal dalam pengujian (Werner dkk, 2010 dalam Sayuti dan Kurniawan dkk, 2017). Faktor-faktor lain yang mungkin mempengaruhi hasil penetapan kadar yaitu cahaya dan suhu pada saat penyimpanan (Primadiamanti dkk, 2017).

Hasil keseluruhan % terdisolusi Ibuprofen murni, dispersi padat 1,2,3 dan campuran fisik 1,2,3 dalam medium dapar fosfat pH 7.

Tabel 3. Hasil keseluruhan rata-rata % zat terdisolusi

Waktu	% Rata-rata terdisolusi ± SD			
	Ibuprofen	DP 1	DP 2	DP 3
5	0 ± 0	19,34 ± 0,020	24,73 ± 0,015	35,14 ± 0,015
10	0 ± 0	27,66 ± 0,020	50,21 ± 0,015	42,97 ± 0,01
15	0,91 ± 0,01	50,96 ± 0,142	52,5 ± 0,040	37,8 ± 0,015
30	10,62 ± 0,015	69,28 ± 0,01	67,93 ± 0,015	49,49 ± 0,015
45	13,55 ± 0,01	101,93 ± 0,005	66,48 ± 0,020	36,34 ± 0,02
60	15,89 ± 0,01	150,26 ± 0,01	81,94 ± 0,015	42,98 ± 0,01



Gambar 2. Grafik persentasi rata-rata terdisolusi

Hasil yang didapat dari jumlah persentase terdisolusi serbuk dispersi padat pada menit ke-60 DP 2 = 81,94%, DP 3 = 42,98%, CF 1 = 82,24 %, CF 2 = 65,46%, CF 3 = 24,08% dan Ibuprofen murni = 15,89%. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa poloxamer 188 dan PEG 6000 dapat meningkatkan laju disolusi Ibuprofen. Hasil persen terdisolusi DP 1 memenuhi syarat sedangkan hasil persen terdisolusi Ibuprofen murni, DP 2, DP 3, CF 1, CF 2 dan CF 3 tidak memenuhi syarat yang ada dalam *Farmakope Indonesia edisi V* dimana dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80 %. Penurunan disolusi obat dapat terjadi dengan banyaknya jumlah polimer yang digunakan. Hal ini dapat terjadi karena matriks polimer yang hidrofili dapat menjadi gel dalam medium disolusi yang kemudian bisa saja dapat membentuk suatu lapisan penghalang atau barrier layer antarmuka yang sangat kental antar obat dengan medium disolusi.

(Rane dkk, 2007 dalam Nugroho dkk, 2010). Hal ini mungkin dikarenakan ukuran partikel dari sediaan yang lebih besar dan kurang homogen sehingga dapat menurunkan laju disolusi obat (Waard dkk, 2008)

Hasil perhitungan luas daerah bawah kurva (AUC) dari setiap sediaan yang dianalisis dengan metoda ANOVA satu arah menunjukkan bahwa data homogen, dimana dari data didapat nilai (lebih besar 0,05) yaitu sebesar 0,105. Apabila nilai lebih kecil dari 0,05 maka data tersebut dinyatakan tidak homogen dan apabila nilai lebih besar dari 0,05 maka data tersebut dinyatakan homogen. Kemudian dilanjutkan dengan uji duncan dimana tidak ada perbedaan yang nyata antara sediaan dengan terbentuknya 3 subset pada tabel dengan nilai lebih besar dari 0,05 sehingga tidak terlalu menimbulkan perbedaan yang nyata karena antara CF 1 dan DP 1 terdapat dalam satu kolom, Ibuprofen murni dan CF 3 tidak ada perbedaan karena terdapat dalam satu kolom dan pada DP 2 dan DP 3 juga tidak terdapat perbedaan karena terdapat dalam satu kolom. DP 1 memiliki nilai rata-rata AUC paling tinggi. Semakin besar nilai AUC yang dimiliki maka semakin baik obat yang terabsorpsi dalam tubuh. (Keswara dan Handayani, 2019).

Simpulan

Dari hasil yang diperoleh pada penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa Hasil

penelitian menunjukkan bahwa Poloxamer 188 dan PEG 6000 dapat meningkatkan laju disolusi Ibuprofen dalam sistem dispersi padat. Pada laju disolusi menunjukkan bahwa dispersi padat formula I

Saran

Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk membuat dispersi padat Ibuprofen dengan menggunakan polimer dan perbandingan yang berbeda

Ucapan terima aksih

Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi Palembang yang telah mendukung penelitian ini melalui Hibah Penelitian Kompetitif Tahun Anggaran 2021- 2022 Tahap I, serta Civitas Akademika STIFI Bhakti Pertiwi Palembang.

Daftar Pustaka

- Bestari, A. N., Sulaiman, T., N.S., dan Purnamasari, D. A. (2017). Pengaruh pengecilan ukuran partikel pada kasus pembuatan pulveres dari tablet ibuprofen terhadap kecepatan dan profil disolusi serta stabilitasnya. *Jurnal Majalah Farmaseutik*, 13(1), 45-55.
- Chiou, W. L., dan Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical applications of solid dispersion system. *Journal of Pharmaceutical Science*, (60)9, 1281-1302.
- Dachriyanus. (2004). *Analisis struktur senyawa organik secara spektroskopi*. Padang : Andalas University Press.
- Faruki, M. Z., Razzaque, R. E., dan Bhuiyan, M.A. (2013). Improving of solubility of badly water solubke drug (ibuprofen) by using surfactants and carriers. *International Pharmaceutical of Sciences and Research*, (4)4, 1569- 1574.
- Fudholi, A. (2013). *Disolusi dan pelepasan obatin vitro*. Edisi pertama. Yogyakarta :Pustaka Pelajar.
- Gholib, I.G., dan Abdul, R. (2012). *Analisis obat secara spektrofotometri dankromatografi*. (Edisi I). Yogyakarta : Pustaka Pelajar.
- Gunawan, S. G., Setiabudy, R., Nafrialdi., dan Elysbeth. (2017). *Farmakologi dan terapi*. (Edisi 5). Jakarta : Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI.
- Halim, A., Yulisman, E. R., dan Zaini, E. (2013). Peningkatan laju disolusi sistem dispesi padat ibuprofen-peg 6000. *Jurnal Farmasi Higea*, (5)2, 116-126.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (Edisi V). (2014). *Farmakope Indonesia*: Jakarta.
- Keswara, Y. D., dan Handayani, S. R. (2019). Uji aktifitas ekstrak etanol daun inggu (ruta angustifolia [1] pers) pada tikus putih jantan. *Juournal Syifa Sciences and Clinical Research*, 1(2), 57-69.
- Lacy, C. F., Armstrong, I. I., Goldman, M. P., dan Lance, L. L., (2012). *Drug Information Handbook*. (21th ed). Amerika : Lexicomp.
- Leuner, C., dan Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutic*, (50), 47-60.
- Leyva, J. C.R., Flores, M. G., Mendez, A. F, Castellanos, L. M.O., dan Alfaro, M. M. (2012). Comparative studies on the dissolution profiles of oral ibuprofen suspension and commercial tablets using bioparmaceutic classification system criteria. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, (74)4, 312- 318.
- Nugroho, B. H., Dewi, S., dan Syukri, Y. (2010). Karakterisasi dispersi padat ibuprofen- ssg sodium starch glycolat) dengan teknik kneading. *Jurnal Ilmiah farmasi*, 7(1),I 10.
- Prabowo, S. D., Ibrahim, A., dan Sulistiarini, R. (2016). Perubahan profil farmakokinetika yang diberikan dengan kombinasi vitamin c pada tikus putih (rattus norvegicus I). *Jurnal Trop Pharm Chem*, 3(3), 170-178.
- Primadiamanti, A., Nofit., dan Muslim, M. D. (2017). Stabilitas asetosal bentuk sediaan tablet dan tablet salut enterik. *Jurnal Analisis Farmasi*, (2)3, 206-213.
- Retnowati, D., dan Setyawan, D. (2010). Peningkatan disolusi ibuprofen dengan sistem dispersi padat ibuprofen-pvp k90. *Jurnal Majalah Farmasi Airlangga*, 8(1), 24-28.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M. P. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients*. (Edisi VI). London : Publishing organisation of the royal

- pharmaceutical society of great britain.
Hal 506-509, 517-522, 542
- Sayuti, M. I., dan Kurniawati, P. (2017). Validasi metode analisis dan penetapan kadar parasetamol dalam sediaan tablet secara spektrofotometri UV. *Prosiding Seminar Nasional Kimia FMIPA UNESA, 190-201*.
- Sukandar, E. Y., Andrajati, R., Sigit, J. I., Adnyana, K. I., Setiadi, A. P., dan Kusnandar. (2009). *Iso Farmakoterapi*. Edisi 2. Jakarta : PT. ISFI Penerbitan.
- Tjay, T. H., dan Rahardja, K. (2007). *Obat-obat penting*. Edisi 6. Jakarta : PT. Elex Media Komputindo.
- Uno, N. R., Sudewi, S., dan Lolo A. A. (2015). Validasi metode analisis untuk penetapan kadar tablet asam mefenamat secara spektrofotometri ultraviolet. *Jurnal Ilmiah Farmasi, 4(4)*, 159-167.
- Waard, H. D., Hinrichs, W. I.J., Visher, M. R., Bologna, C., dan Frijlink, H. W. (2008). Unexpected differences in dissolution behavior of tablets prepared from solid dispersion with a surfactant physically mixed or incorporated. *International Journal of Pharmaceutics(234)*, 66-73.
- Zaini, E., Novita, R., dan Kurniat, I. (2010). Karakterisasi fisikokimia dan laju disolusi dispersi padat ibuprofen dengan pembawa polietilenglikol 6000. *Jurnal Ris Kim, 4(1)*, 25-31