

## **PENGARUH PENAMBAHAN POLIETILEN GLIKOL 6000 PADA TABLET IBUPROFEN DISPERSI PADAT TERHADAP ABSORPSI IBUPROFEN SECARA IN SITU**

Antetti Tampubolon

Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Medan

Email korespondensi : [antettitampubolon.apt@gmail.com](mailto:antettitampubolon.apt@gmail.com)

### **ABSTRAK**

Penyerapan obat bisa diputuskan dengan berbagai metode, yaitu metode *in vitro*, metode *in situ*, dan metode *in vivo*. Metode *in situ* merupakan tata cara yang sangat dekat dengan tata cara *in vivo*. Tujuan dari riset ini merupakan buat mengenali pengaruh akumulasi polietilen glikol 6000 (PEG 6000) pada dispersi padat tablet ibuprofen terhadap absorpsi in-situ obat. Penelitian ini dilakukan melalui eksperimen untuk mengetahui pengaruh penambahan polietilen glikol 6000 terhadap absorpsi ibuprofen secara *in situ* dilakukan dengan mengalirkan larutan dari tablet ibuprofen dispersi padat, larutan dari tablet ibuprofen generik dan larutan ibuprofen baku. Sistem dispersi padat dilakukan dengan melebur ibuprofen dan polietilen glikol 6000 dengan perbandingan 1:05. Larutan obat dialiri melalui lumen usus halus tikus jantan. Ibuprofen yang tidak terserap diukur dengan spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang 225, 5 nm. Berikutnya dihitung kadar ibuprofen yang terabsorpsi. Hasil penelitian menunjukkan ibuprofen dari sediaan tablet dispersi padat lebih banyak diabsorpsi dibandingkan ibuprofen dari tablet generik dan ibuprofen baku. Dapat disimpulkan polietilen glikol 6000 mempunyai pengaruh terhadap absorpsi ibuprofen secara *in situ*.

**Kata kunci :** Dispersi padat, Ibuprofen, *in situ*, PEG 6000

## THE EFFECT OF ADDITIONAL POLYETHYLENE GLYCOL 6000 ON SOLID DISPERSION TABLETS IBUPROFEN ON IBUPROFENE ABSORPTION IN SITU

### ABSTRACT

*Drug absorption can be decided by various methods, namely in vitro methods, in situ methods, and in vivo methods. The in situ method is a procedure that is very close to the in vivo method. The aim of this study was to identify the effect of accumulation of polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) on solid dispersion of ibuprofen tablets on the in-situ absorption of the drug. This research was conducted through an experiment to determine the effect of adding polyethylene glycol 6000 to the absorption of ibuprofen in situ by flowing the solution from solid dispersion ibuprofen tablets, solutions from generic ibuprofen tablets and standard ibuprofen solutions. The solid dispersion system was carried out by melting ibuprofen and polyethylene glycol 6000 in a ratio of 1:05. The drug solution was flowed through the lumen of the small intestine of male rats. Unabsorbed ibuprofen was measured by an ultraviolet spectrophotometer at a wavelength of 225.5 nm. Next, the absorbed level of ibuprofen was calculated. The results showed that ibuprofen from solid dispersion tablets was absorbed more than ibuprofen from generic tablets and standard ibuprofen. It can be concluded that polyethylene glycol 6000 has an effect on the absorption of ibuprofen in situ.*

**Keywords :** *Solid dispersion, ibuprofen, in situ, PEG6000*

### PENDAHULUAN

Pemberian oral merupakan cara pengobatan yang sangat lumrah serta nyaman (Griffin, dkk., 2006). Bagi Ansel (1989) obat oral wajib menembus membran alat pencernaan usus (usus halus serta usus besar). Penyerapan obat lewat saluran cerna biasanya berlangsung

melalui pelarutan pasif. Penyerapan obat dari usus halus senantiasa lebih cepat dari pada alat pencernaan, sebab permukaan epitel usus halus jauh lebih besar dari epitel alat pencernaan (Ganiswara, S, 2007).

Penyerapan obat bisa didefinisikan sebagai cara melewati obat dari tempat pemberian melalui penghalang biologis ke dalam aliran darah ataupun sistem limfatik. Absorpsi obat bisa ditetapkan dengan bermacam metode, ialah tata cara *in vitro*, *in situ*, serta *in vivo*. Absorpsi *in situ* lewat usus halus didasarkan pada determinasi laju kehilangan obat dari lumen usus. Meskipun hewan percobaan telah dibius dan dioperasi, suplai darah ke pusat, saraf, endokrin dan kelenjar getah bening masih utuh, sehingga mekanisme transportasi yang ditemukan dalam biologi masih efektif. Oleh karena itu, laju metode ini lebih realistis daripada hasil yang diperoleh dengan metode *in vitro* (Griffin dan Driscoll, 2006).

Ibuprofen adalah bubuk kristal, putih hingga nyaris putih, dengan bau lemah yang khas. Ibuprofen hampir tidak larut dalam air, sangat larut dalam etanol, metanol, aseton serta kloroform, serta nyaris tidak larut dalam larutan etil asetat (Ditjen POM, 1995). Larut dalam air metal alkali hidroksida serta karbonat. Senyawa ini mempunyai titik cair 75- 77°C dan pKa 4,4; 5,2 log P (oktanol/air) 4,0 (Moffat, dkk., 2005).

Ibuprofen termasuk dalam Model Compound Biopharmaceutical Classification System (BCS) II serta

mempunyai permeabilitas yang besar dan kelarutan yang kecil (Dahan serta Amidon, 2009). Buat obat dengan kelarutan rendah, pembubaran ialah langkah yang menentukan dalam proses penyerapan obat (Shargel serta Yu, 2005; Leuner serta Dressman, 2000). Untuk mengatasi masalah ini, ibuprofen dibuat dengan sistem dispersi padat, dispersi padat dibentuk dalam pembawa yang dapat larut seperti PEG 6000. Sistem dispersi padat memakai ibuprofen selaku materi aktif yang efisien tidak larut dalam air, serta PEG 6000 selaku materi aktif. Pembawa inert, mudah larut dalam air. Hasil riset menunjukkan kalau sistem dispersi padat bisa tingkatan kelarutan serta bioavailabilitas ibuprofen (Newa, dkk., 2008).

Berlandaskan penjelasan di atas, peneliti tertarik untuk mempelajari pengaruh penambahan polietilen glikol 6000 pada tablet dispersi padat terhadap absorpsi ibuprofen secara *in situ*

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini ialah riset eksperimen. Riset dimaksud guna memahami pengaruh penambahan polietilen glikol 6000 pada tablet ibuprofen dispersi padat terhadap absorpsi ibuprofen secara *in situ*.

## **MATERIAL**

Alat yang dipakai pada riset ini ialah: timbangan analitik (vibrator), timbangan hewan, termometer, rangkaian alat infus, sleeve, tee, holder, wool, seperangkat alat bedah hewan, sarung tangan, stopwatch, water bath listrik, gelas ukur alat, pipet volumetrik, pipet maat, pH meter, termos dan alat gelas lainnya, spektrofotometer UV (Shimadzu mini, 1240).

Materi yang dipakai dalam riset ini adalah: ibuprofen (Hubei granules-Biocese Pharmaceutical, Co. Ltd), polietilen glikol 6000 (E. Merck), natrium dihidrogen fosfat pa (E. Merck), dinatrium hidrogen fosfat pa (E. Merck), Potassium phosphate monobasic pa (E. Merck), Ketamin, Selulosa Mikrokrystal, Magnesii Stearat, Talkum.

Pereaksi yang digunakan Air Bebas Carbondioxida, Dapar Fosfat pH 5,9 isotonis, Dapar Fosfat pH 7,2, NaCl 0,9 %, Natrium Hidroksida 0,1 N, Natrium Hidroksida 0,2 N.

Hewan percobaan ialah tikus wistar jantan dengan berat 250-300 gram. Sebelum percobaan, binatang diaklimatisasi di laboratorium selama kurang lebih satu pekan. Selama masa pemberian pakan, tikus diberi makan dan minum sesuai kebutuhan.

## **Rancangan Penelitian**

### **Pembuatan Dispersi Padat**

Dispersi padat adalah dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam suatu pembawa inert yang mudah larut diantaranya: polietilen glikol, polivinilpirolidon, urea yang dibuat dengan metode peleburan, pelarutan. Dengan tujuan untuk memperkecil ukuran partikel, meningkatkan laju disolusi dan absorpsi obat yang tidak larut dalam air.

Ibuprofen merupakan senyawa (obat) yang praktis tidak larut dalam air. Pembentukan dispersi padat antara ibuprofen dengan polietilen glikol 6000 dengan metode peleburan dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas dari ibuprofen

Sistem dispersi padat terbuat dengan tata cara peleburan, serta perbandingan berat ibuprofen terhadap PEG 6000 merupakan 1: 0, 5. Setiap zat ditimbang secara proporsional dan dilebur di atas penangas air sembari diaduk. Lelehan dicampur, didinginkan serta dipadatkan dengan cepat dalam penangas es dengan pengadukan kuat, serta ditaruh dalam desikator sepanjang 24 jam setelah pemadatan. Padatan yang diperoleh dihaluskan serta lolos saringan 40 mesh.

### **Pembuatan Tablet Ibuprofen Sistem Dispersi Padat**

Dispersi padat setara dengan 200 mg ibuprofen dibuat menjadi tablet. Tablet

R/ Dispersi padat equivalen 200 mg ibuprofen	300 mg
Selulosa mikrokristal	190 mg
Magnesii stearat	5 mg
Talkum	5 mg

Timbang masing-masing bahan, lalu masukkan ke dalam lesung dan aduk rata. Campuran homogen dicetak langsung pada tablet press. Dengan bobot setiap tablet 500 mg

### **Penetapan Kadar Zat berkhasiat**

Timbang 20 tablet dengan hati-hati dan hancurkan menjadi bubuk. Timbang 50 mg ibuprofen dari bubuk, masukkan ke dalam labu ukur 100ml, dan larutkan sampai tanda dengan NaOH 0,1N. Kemudian saring larutan tersebut, buang beberapa tetes filtrat pertama dan kumpulkan filtrat berikutnya. Ambil 11,5 ml dari larutan ini ke dalam labu ukur 25 ml dan tambahkan 0,1 N NaOH sampai tanda. Selain itu, diukur pada panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometri ultraviolet. Tingkat ibuprofen yang dihitung.

Menurut Farmakope Indonesia edisi keempat, zat gizi yang terkandung dalam tablet ibuprofen tidak boleh kurang

dibuat dengan pencetakan langsung menggunakan rumus berikut :

dari 90,0% dari jumlah yang tercantum pada etiket dan tidak lebih dari 110,0%.

### **Absorpsi secara *In Situ* dalam Usus Halus Tikus**

#### **Pembedahan**

Anestesi dan pembedahan dilakukan sesuai dengan metode perfusi usus ortotopik yang telah divalidasi sebelumnya pada tikus (Fagerholm et al., 1996). Tikus dipuasakan selama 18 jam sebelum percobaan perfusi, tetapi air minum diperbolehkan. Ketamin dengan dosis 50 mg/kg BB digunakan untuk anestesi intraperitoneal.

### **Pengujian Absorpsi Secara *In Situ* Teknik Perfusi *Single Pass***

Cara kerja Pengujian Absorpsi secara in situ dengan teknik perfusi single pass sebagai berikut:

- 1) Anestesi mencit dengan injeksi intraperitoneal.

- 2) Sesudah dibius, letakkan tikus terlentang di atas sepotong kayu berukuran 20 x 30 cm. Empat kaki tikus diikat ke satu sisi kayu dengan wol. Mencit kemudian ditempatkan dalam waterbath listrik dengan suhu 37°C.
- 3) Kemudian, buka rongga perut tikus dengan instrumen bedah.
- 4) Sesudah dibuka, ukur usus dari bagian bawah perut, lalu buat lubang  $\pm$  3 cm di bagian bawah perut untuk menempatkan kanula pertama. Ukur segmen duodenum dengan benang 10 cm dari ujung kanula pertama, lalu buat lubang untuk memasukkan kanula kedua.
- 5) Kanula pertama terhubung ke tabung infus melalui perangkat tiga arah, yang terhubung ke kantong infus yang berfungsi sebagai larutan natrium klorida fisiologis, buffer fosfat isotonik pH 5,9 dan larutan obat yang akan diperiksa.
- 6) Bersihkan usus halus dengan mengalirkan larutan NaCl fisiologis dengan kecepatan 0, 5 ml/ menit untuk menghilangkan kotoran yang ada di usus halus yang dikenal dari larutan yang dikumpulkan dari kanula kedua.
- 7) Setelah itu ganti larutan NaCl fisiologis dengan larutan dapar fosfat isotonik pH 5,9 dan mengalir dengan kecepatan yang sama seperti di atas. Hentikan aliran setelah 30 menit. Selain itu, larutan dapar fosfat pH 5,9 isotonik dengan larutan 1 mmol ibuprofen dalam larutan dapar fosfat pH 5,9 isotonik.
- 8) Biarkan larutan sampel mengalami refluks selama 90 menit. Waktu pengambilan sampel adalah 10, 20, 30, 45, 60, dan 90 menit, dan volume sampel yang diambil adalah 1 ml.
- 9) Jumlah ibuprofen yang tidak terserap ditentukan dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 225,5 nm. Selain itu, tingkat penyerapan ibuprofen dihitung.
- 10) Ulangi percobaan di atas untuk tablet ibuprofen padat terdispersi dan obat generik.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dari data konsentrasi serapan adalah: konsentrasi awal-konsentrasi tidak terserap. Konsentrasi ibuprofen dihitung menggunakan persamaan regresi dari kurva kalibrasi duodenum tikus jantan dalam buffer fosfat pH 5,9 isotonik.

$$Y = 0,0447x + 0,0102.$$

Sebagai contoh: Pada waktu  $t = 10$  menit, dipipet larutan ibuprofen dari sediaan bahan baku sebanyak 1ml, encerkan dengan larutan dapar fosfat isotonik pH 5,9 ke dalam labu ukur 10 ml

sampai garis tanda. Penyerapan kemudian diukur pada panjang gelombang 225,5 nm sehingga diperoleh absorbansi 0,5870, maka konsentrasi cuplikan pada menit ke 10 adalah:

$$0,5870 - 0,0102/0,0447 \times 10 \text{ ml}/1\text{ml} = 129,0380 \text{ mcg/ml (konsentrasi yang tidak terabsorpsi)}$$

Untuk memperoleh konsentrasi yang diabsorpsi dikurangi dengan konsentrasi awal yaitu:  
 $0,9977\text{mmol} = 205,8000 \text{ mcg/ml}$ .

Maka konsentrasi yang diabsorpsi adalah:

$$205,8000 \text{ mcg/ml} - 129,0380 \text{ mcg/ml} = 76,7620 \text{ mcg/ml}$$

Untuk perhitungan konsentrasi ibuprofen dari ibuprofen yang lain, Yaitu, tablet terdispersi padat dan tablet generik dilakukan dengan cara yang sama.

Informasi hasil kalkulasi diuji memakai program SPSS 16.00 ANOVA dan signifikan ( $p < 0,05$ ), setelah itu dilanjutkan percobaan Duncan buat mengenali perbandingan antar perlakuan.

### **Penetapan Kadar Tablet Ibuprofen dalam dispersi padat**

Menurut hasil penelitian, kandungan ibuprofen dalam formulasi tablet terdispersi padat masih memenuhi

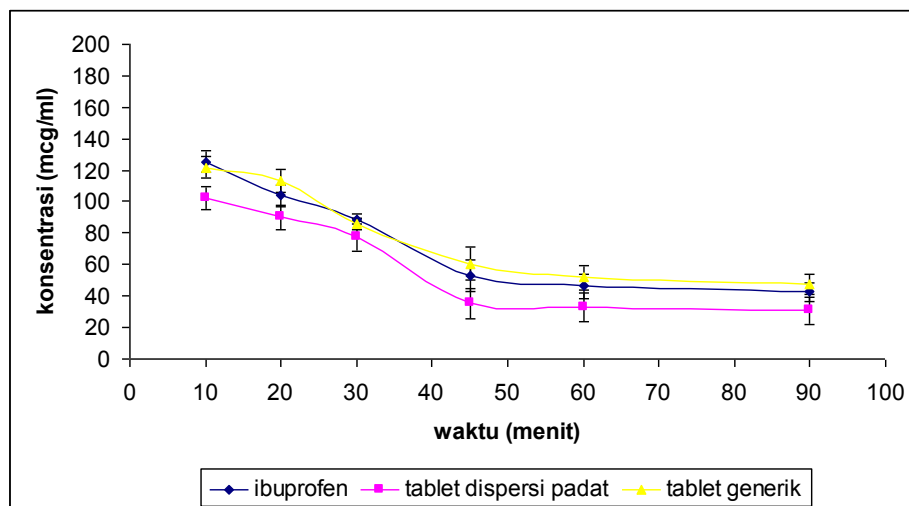
persyaratan Farmakope Indonesia versi IV yaitu  $100,54\% \pm 0,47$ .

### **Pengujian Absorpsi Secara In Situ Teknik Perfusi Single Pass**

Hasil uji Ibuprofen yang tidak terabsorpsi (Tabel I) perfusi single-pass in-situ dari sistem dispersi padat tablet ibuprofen, tablet generik dan bahan baku ibuprofen dapat ditunjukkan pada Gambar I

Tabel I. Data uji konsentrasi tak terabsorpsi ibuprofen, tablet terdispersi padat dan obat generik *in situ* pada duodenum tikus jantan Wistar

Nama Sediaan	Waktu (menit)	Konsentrasi (mcg/ml)						Jumlah	Rata rata	Standar Deviasi
		I	II	III	IV	V	VI			
Ibuprofen	10	129,0380	135,2796	121,9687	114,6532	140,8725	109,9776	751,7896	125,2983	11,9607
	20	96,7114	113,1320	91,8395	95,1902	135,2796	89,9776	622,1253	103,6876	17,5305
	30	81,6555	90,1119	82,6846	85,0559	110,9400	83,5123	533,9602	88,9934	11,1543
	45	41,1186	65,2575	37,4500	43,8926	95,7494	34,9217	318,3898	53,0650	23,5392
	60	32,9978	66,1298	32,0805	42,8635	72,8412	31,1633	278,0761	46,3460	18,5349
	90	33,8031	54,0716	29,9105	40,8277	67,4944	29,0157	255,1230	42,5205	15,3452
Tablet Dispersi Padat	10	92,3490	94,4965	102,6398	105,5928	108,1879	111,2304	614,4964	102,4161	7,5527
	20	84,5414	86,0179	88,0089	87,3154	89,1499	105,6152	540,6487	90,1081	7,7629
	30	63,3781	78,3445	72,7517	79,5973	79,7763	93,0425	466,8904	77,8151	9,7287
	45	26,2192	29,6197	30,5817	36,0850	35,8389	52,8859	211,2304	35,2051	9,4563
	60	24,2058	28,9262	29,2617	31,2975	32,5727	50,2685	196,5234	32,7554	9,0425
	90	21,4541	27,0917	26,5772	29,2617	33,8479	45,5705	183,8031	30,6339	8,3497
Tablet Generik	10	125,1454	127,0694	127,2931	109,9553	116,3535	123,9150	729,7317	121,6220	6,9768
	20	119,4407	107,6734	124,0045	104,8546	112,0805	110,9172	678,9709	113,1618	7,2433
	30	80,2461	86,9575	88,2988	85,5928	84,8550	90,6264	516,5776	86,0963	3,5253
	45	59,7987	68,9709	63,5570	41,7226	59,8658	70,3803	364,2953	60,7159	10,3143
	60	51,5660	57,9642	62,1029	39,1946	49,2841	50,9172	311,0290	51,8382	7,8765
	90	44,8546	57,4497	44,7651	39,3776	20,1342	49,0828	285,6600	47,6100	6,1463



Gambar I. Grafik ibuprofen yang tidak terabsorpsi

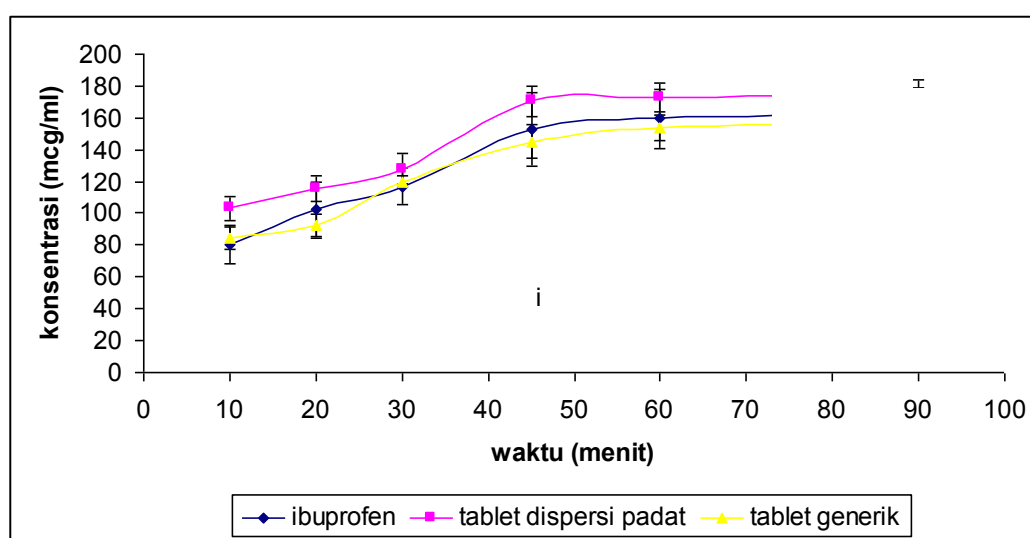
Sedangkan hasil uji ibuprofen yang terabsorpsi (tabel II) dari tablet dispersi padat, tablet generik dan bahan baku ibuprofen dapat ditunjukkan pada gambar II

Tabel 2. Data uji penyerapan *in situ* ibuprofen, tablet terdispersi padat dan obat generik di duodenum tikus jantan Wistar

Nama Sediaan	Waktu (menit)	Konsentrasi (mg/ml)						Jumlah	Rata-rata	Standar Deviasi
		I	II	III	IV	V	VI			
	10	76,7620	70,5209	83,8313	91,1468	64,9275	95,8224	483,0109	80,5018	11,9606
	20	109,0880	92,6680	113,9605	110,6098	70,5204	115,8224	612,6697	102,1116	17,5298
	30	124,1445	115,6881	123,1154	120,7441	94,8600	122,2877	700,8398	116,8066	11,5430



Ibuprofen	45	164,6814	140,5425	168,3500	161,9074	110,0506	170,8783	916,4102	152,7350	23,5392
	60	172,8022	139,6702	173,7195	162,9365	132,9588	174,6367	956,7239	159,4540	18,5349
	90	171,9969	151,7284	175,8895	164,9723	138,3056	176,7843	979,6770	163,2795	15,3452
Tablet Dispersi Padat	10	113,4510	111,3035	103,1602	100,2072	97,6121	94,5696	620,3036	103,3839	7,5527
	20	121,2586	119,7821	117,7911	118,4846	116,6501	100,1848	694,1513	115,6919	7,7629
	30	142,4219	127,4555	133,0483	126,2027	126,0237	112,7575	767,909	127,9849	9,7287
	45	179,5808	176,1803	175,2183	269,7150	170,4110	152,9141	1024,0195	170,6698	9,4529
	60	181,5942	176,8738	176,5383	174,5025	173,2273	155,5315	1038,3133	173,0522	9,0427
Tablet Generik	90	184,3459	178,7083	179,2228	176,5383	171,2295	160,2295	1050,9965	175,1662	8,3497
	10	80,6546	78,1306	78,5069	95,8447	89,4465	81,8850	504,4683	84,6781	7,0741
	20	86,3593	98,1266	81,7955	100,9454	93,7195	94,8828	555,8291	92,6382	7,2433
	30	125,5539	118,8425	117,5002	120,2072	120,9450	115,1736	718,2224	119,7037	3,5253
	45	146,0013	136,8291	142,2430	164,8774	145,9342	135,4197	870,5047	145,0841	10,3143
Tablet Generik	60	154,2340	147,8358	143,6971	166,6054	156,5159	154,8828	923,7710	153,9618	7,8765
	90	160,9454	148,3503	161,0349	166,4264	155,6658	156,7172	949,1400	158,1900	6,1463



Gambar II. Grafik Ibuprofen yang Terabsorpsi

Dari hasil ini terlihat bahwa ibuprofen dari sediaan tablet dispersi padat lebih banyak terabsorpsi dibandingkan dengan sediaan tablet generik dan ibuprofen. Sementara ibuprofen yang terabsorpsi dari sediaan tablet generik berbeda-beda setiap waktu, kadang kadang menunjukkan lebih besar atau lebih kecil dari ibuprofen. Hal ini mungkin disebabkan tablet dispersi padat mengandung bahan tambahan yang berbeda dengan tablet generik. Tablet dispersi padat

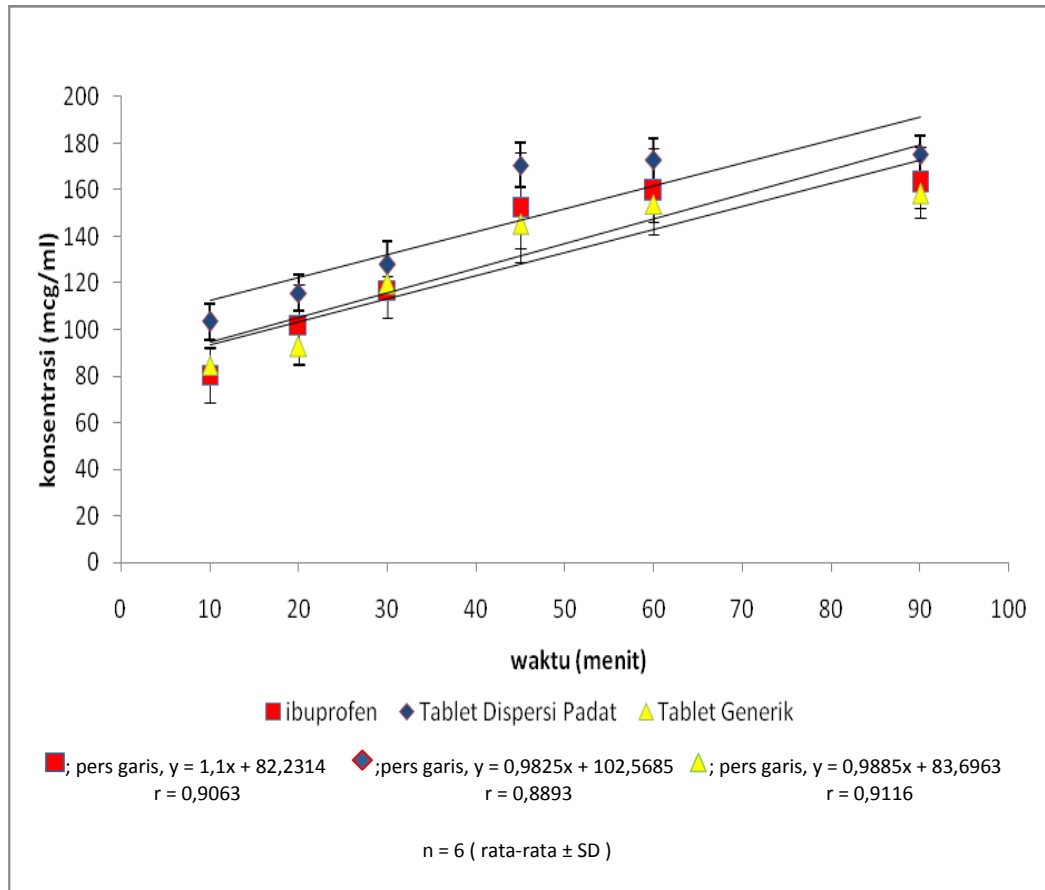
mengandung PEG 6000 yang dapat berinteraksi kompleks dengan obat-obatan tertentu. Selain itu, akan mempengaruhi permeabilitas membran absorpsi (Karim, 2008; Florence dan Attwood, 1988).

Perbedaan ibuprofen yang terabsorpsi selain disebabkan oleh pembawa PEG 6000 kemungkinan juga dapat disebabkan oleh luas permukaan usus tempat absorpsi, Fluiditas atau saturasi usus dari sistem transportasi, yang dapat membatasi lewatnya

membran (Shargel dan Yu, 2005; Aiache,1982).

Hasil uji statistik ANOVA menunjukkan bahwa daya serap tablet terdispersi padat, ibuprofen dan obat

generik pada menit ke 20, 30, 45, 60 dan 90 tidak berbeda nyata ( $p > 0,05$ ).



Gambar III. Grafik Ibuprofen Yang Terabsorpsi Dengan Persamaan Garis Linear

Dari grafik dapat dilihat, makin lama waktu yang diberikan konsententrasi ibuprofen yang terabsorpsi semakin meningkat. Demikian juga untuk ibuprofen dari stok tablet dispersi padat dan tablet generik. Hal ini menunjukkan mekanisme absorpsi dilakukan dengan cara linear. Nilai koefisien korelasi

untuk ibuprofen = 0,9063, tablet dispersi padat = 0,8893, tablet generik = 0,9116. Berdasarkan uraian diatas dapat dilihat bahwa ibuprofen ditranspor melalui membrane dengan mekanisme difusi sederhana.

## KESIMPULAN

Polietilen glikol 6000 mempunyai pengaruh terhadap absorpsi ibuprofen secara in situ, tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik ( $p > 0,05$ ) pada menit ke 20, 30, 45, 60 dan 90.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini, peneliti ingin mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu terwujudnya penelitian ini :

1. Direktur Poltekkes Kemenkes Medan
2. Ketua Pusat Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Poltekkes Kemenkes Medan
3. Ketua Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Medan
4. Tim Peneliti

## DAFTAR PUSTAKA

- Aiache, J.M. (1982). *Farmasetika 2. Biofarmasi*. Edisi Kedua. Penerjemah: Widji Soeratri. Surabaya: Penerbit Airlangga University Press. Hal. 8, 32-41, 153-154.
- Ansel, C.H. (1989). *Bentuk Sediaan Farmasi*. Penerjemah: Farida Ibrahim. Cetakan Pertama. Edisi IV. Penerbit UI Press. Jakarta: Hal. 112-115
- Dahan, A.S., dan Amidon, G.L. (2009). *Gastrointestinal Dissolution and Absorption of Class II Drugs. Methods and Principles in Medicinal Chemistry*. in: Mannhold, R., Kubinyi, H., dan R. Folkers. Drug Bioavailability. Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability 2(40): 34-45
- Ditjen POM ( 1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan R.I. Hal. 450-451, 1124, 1144, 1165, 1210.
- Fagerholm, U., Johansson, M., dan Lennernas, H. (1996). Comparison between Permeability Coefficients in Rat and Human Jejunum. *Pharm. Res.* 13: 1336-1342.
- Florence, A.T., dan Attwood, D. (1988). *Physicochemical Principles of Pharmacy*. Edisi 2. New York: Published Chapman and Hall, Inc. Hal. 170-180, 283-290.
- Gasniswara, G.S. (2007). *Farmakologi dan Terapi*. Edisi V. Universitas Indonesia Press: Jakarta. Hal. 5.

- Griffin, B.T., dan O'Driscoll, C.M. (2006). A Comparison of Intestinal Lymphatic Transport and Systemic Bioavailability of Saquinavir from Three Lipid-Based Formulation in the Anaesthetised Rat Model. *J. Pharm. Pharmacol* 58(3): 917-925.
- Leuner, C., dan Dressman, J. (2000). Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersion. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50(3): 47-60.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D., dan Widdop, B. (2004). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. Edisi III. London: Pharmaceutical Press. Hal. 911
- Newa, M., Bhandari, K.H., Kim, O.J., Im, S.J., Kim, J.A., Yoo, B.K., et al. (2008). Enhancement of Solubility, Dissolution and Bioavailability of Ibuprofen in Solid Dispersion Systems. *Chem. Pharm. Bull.* 56(4): 569-574.
- Shargel, L., dan Yu, A.B.C. (2005). *Biofarmasetika and Farmakokinetika Terapan*. Edisi II. Jakarta: Airlangga University Press. Hal. 86-95