

Vol.6 No.1 Maret 2019

P: ISSN 2406-8071  
e: ISSN 2615-8566

*Jurnal Ilmiah*

# PHARMACY



**PUSAT PENELITIAN DAN PENGABDIAN MASYARAKAT  
AKADEMI FARMASI AL-FATAH BENGKULU**

Jl. Indra Giri Gang 3 Serangkai Padang Harapan Bengkulu

Telp/Fax : 0736-27508 Email : [info@akfar-alfatah.ac.id](mailto:info@akfar-alfatah.ac.id)/ [lppmakfar\\_alfatah13@yahoo.com](mailto:lppmakfar_alfatah13@yahoo.com)

Website : <http://jurnal.akfar-alfatah.ac.id/> <http://akfar-alfatah.ac.id/> <http://pppm.akfar-alfatah.ac.id>

# *Jurnal Ilmiah* **PHARMACY**

## ***Reviewer***

Mitra Bastari

Dr. Arif Setya Budi, M.Si.,Apt (Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta)

Dr. Moch. Saiful Bachri, S.Si., M.Si.,Apt (Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta)

Evi Maryanti, M.Si (Universitas Bengkulu, Bengkulu)

M. Adam Ramadhan, M.Sc.,Apt ((Universitas Mulawarman, Kalimantan Timur)

Dr. Awal Isgiyanto, M.Kes (Universitas Bengkulu, Bengkulu)

## ***Penanggung Jawab***

Agung Giri Samudra, S.Farm.,M.Sc.,Apt

## ***Ketua Dewan Redaksi***

Densi Selpia Sopiani, M.Farm.,Apt.

## ***Sekretaris Penyunting***

Marsidi Amin,S.Kom

## ***Anggota Pelaksana***

Yuska Novi Yanti, M.Farm.,Apt

Elmitra,M.Farm.,Apt

Fathnur Sani K,M.Farm.,Apt

Nurfijrin Ramadhani,M.Sc.,Apt

Setya Enti Rikomah, M.Farm.,Apt

Elly Mulyani,M.Farm.,Apt

Sari Yanti, M.Farm.,Apt

Aina Fatkhil Haque,M.Farm.,Apt

Dewi Winni Fauziah, M.Farm.,Apt



**PUSAT PENELITIAN DAN PENGABDIAN MASYARAKAT  
AKADEMI FARMASI AL-FATAH BENGKULU**

**Jl.Indra Giri Gang 3 Serangkai Padang Harapan Bengkulu**

**Telp/Fax : 0736-27508 Email : [info@akfar-alfatah.ac.id](mailto:info@akfar-alfatah.ac.id)/**

**[lppmakfar\\_alfatah13@yahoo.com](mailto:lppmakfar_alfatah13@yahoo.com)**

**Website : <http://jurnal.akfar-alfatah.ac.id/>**

**<http://akfar-alfatah.ac.id/> <http://pppm.akfar-alfatah.ac.id>**

## DAFTAR ISI

|  |                     |
|--|---------------------|
| <p><b>Gambaran Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Ketepatan Kode Diagnosa Dokumen Rekam Medik Pasien Skizofrenia Di RSKJ Soeprapto Bengkulu</b><br/> <sup>1</sup><i>Nova Oktavia, <sup>1</sup>Ici Nur Azmi</i><br/>                     Akademi Kesehatan Sapta Bakti Bengkulu</p>   | <p><b>1-11</b></p>  |
| <p><b>Dentifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Dari Daun Capo (<i>Blumea balsamifera</i> L. DC) Dengan Perbandingan Metode Ekstraksi</b><br/> <sup>1</sup><i>Densi SelpiaSopianti, Devi Novia, Arief Setiawan</i><br/>                     Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu</p>   | <p><b>12-18</b></p> |
| <p><b>Ekstraksi Dan Karakterisasi Ekstrak Zat Warna Rumput Laut Merah <i>Gracillaria salicornia</i> Dari Perairan Pulau Enggano</b><br/> <sup>1</sup><i>Dyah Fitriani, Santi Nurul Kamilah, Nori Wirahmi</i><br/> <sup>1</sup>Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Bengkulu</p>                               | <p><b>19-26</b></p> |
| <p><b>Formulasi dan Evaluasi Mikrokapsul Salut Enterik Asetosal Menggunakan Penyalut Acryl-Eze<sup>®</sup>930 Dengan Metode Ekstrusi Dan Sferonisasi</b><br/> <sup>1</sup><i>Rahmat Santoso, Rahma Ziska, Asri Dwinita Putra</i><br/>                     Sekolah Tinggi Farmasi Bandung</p>                                       | <p><b>27-43</b></p> |
| <p><b>Identifikasi Senyawa Tanin Dari Ekstrak Etanol Kulit Buah Jeruk Kalamansi (<i>Citrus x microcarpa</i> Bunge)</b><br/> <sup>1</sup><i>Yuska Noviyanty<sup>1</sup>, Hepiyansori, Yuni Purwanti Ningsih</i><br/> <sup>1</sup>Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu<br/> <sup>2</sup>Akademi Analisis Kesehatan Harapan Bengkulu</p> | <p><b>44-52</b></p> |
| <p><b>Analisa Kadar Vitamin C Pada Beberapa Varietas Buah Tomat Yang Dikonsumsi Masyarakat Bengkulu</b><br/> <sup>1</sup><i>Nita Anggreani</i><br/>                     Akademi Analisis Kesehatan Harapan Bangsa Bengkulu</p>   | <p><b>53-57</b></p> |
| <p><b>Uji daya Hambat Ekstrak Buah Nanas (<i>Ananas comosus</i>. L) terhadap bakteri <i>escherichia Coli</i></b><br/> <sup>1</sup><i>Gina Lestari, Reschi Dwi Fitri</i><br/>                     Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu</p>   | <p><b>57-66</b></p> |
| <p><b>Analisis Kadar Natrium Benzoat Dalam Saus Sambal Di Pasar Panorama Bengkulu Dengan metode spektrofotometri Ultraviolet</b><br/> <sup>1</sup><i>Nurfijrin Ramadhani, Rina Septi Pratiwi</i><br/>                     Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu</p>  | <p><b>67-76</b></p> |

- Identifikasi Dan Fraksinasi Ekstrak Akar Tebu Hitam (*Saccharum officinarum* L.) Dengan Metode Kromatografi Lapis Tipis** 77-85  
*Devi Novia, Yuska Noviyanti, Yansi Noves Anggraini*  
Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu
- Hubungan Pengetahuan Dan Sikap Petugas Laboratorium Kesehatan Terhadap Penggunaan Alat Pelindung Diri** 86-93  
*Hepiyansori, Iqbal Tamimi*  
Akademi Analisis Kesehatan Harapan Bangsa
- Uji Efektifitas Ekstrak Daun Ciplukan (*Physalis angulata* L.) Terhadap Larva Nyamuk *Aedes Aegypti* L.** 94-104  
*Rindahayeni, Inayah Hayati*  
Akademi Analisis Kesehatan Harapan Bangsa Bengkulu
- Potensi Ekstrak Polisakarida Ganggang Merah (*Gracilaria verucosa*) Kajian In Vivo Pada Mencit Hiperkolesterol** 105-113  
*Fathnur Sani K, Agung Giri Samudra, Ella Triwahyuni*  
Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu
- Uji Kadar Antosianin Ekstrak Buah Jamblang (*Syzygium cumini* (L.) Skeels) Pada Formulasi Yoghurt Sebagai Antioksidan** 114-127  
*Tri Yanuarto, Nurkhasanah, Laela Hayu Nurani*  
<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta,  
<sup>2</sup> Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu
- Formulasi Lotion Ekstrak Wortel (*Daucus carota* L) Metode Maserasi** 128-139  
*Betna Dewi<sup>1</sup>, Nori Wirahmi<sup>2</sup>*  
<sup>1</sup>Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu  
<sup>2</sup>Universitas Bengkulu
- Formulasi Dan Uji Efektivitas Sediaan Gel Antiseptik Ekstrak Daun Cabe Rawit (*Capsicum frutescens* L) Dengan Metode Replika** 140-148  
*Suci Muslikah Fatmawati, Iwan Setiawan, Dwi Saryanti*  
<sup>1</sup>Unit Mikrobiologi Program Studi D3 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional  
<sup>2</sup> Unit Farmasetika dan Tekn. Farmasi Program Studi D3 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional  
<sup>3</sup>Unit Kimia Farmasi Program Studi D3 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional
- Uji Sifat Fisik Formulasi Krim Tipe A/M Dari Ekstrak Daun Singkong (*Manihot utilissima*)** 149-157  
*Elmitra*  
Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu

- Formulasi Sampo Ekstrak Daun Manggga (*Mangifera indica* L.) 158-174**  
*Dewi Winni Fauziah, Galuh Karnia Yamaesa*  
**Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu**
- Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Sawo (*Manilkara Zapota* L) 175-182**  
**Pada Luka Sayat Pada Kelinci Jantan (*Oryctolagus cuniculus*)**  
*Agung Giri Samudra, Fathnur Sani K, Dara Permata Sari*  
**Akademi Farmasi Al - Fatah Bengkulu**
- Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Kulit Buah Pisang Kepok 183-190**  
**(*Musa acuminata x balbisiana*'saga') Pada Mencit Putih Jantan**  
**(*Mus musculus*)**  
*Setya Enti Rikomah, Deah Marlana*  
**Akademi Farmasi Al - Fatah Bengkulu**
- Tingkat Pengetahuan Masyarakat Terhadap Antibiotik Di 191-196**  
**Puskesmas Beringin Raya Kota Bengkulu**  
*Tri Damayanti, Sari Yanti, Hindi Amrullah*  
**Akademi Farmasi Al - Fatah Bengkulu**

## FORMULASI DAN EVALUASI MIKROKAPSUL SALUT ENTERIK ASETOSAL MENGGUNAKAN PENYALUT ACRYL-EZE<sup>®</sup> 930 DENGAN METODE EKSTRUSI DAN SFERONISASI

Rahmat Santoso<sup>1</sup>, Rahma Ziska<sup>1</sup>, Asri Dwinita Putra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sekolah Tinggi Farmasi Bandung, Jalan Soekarno Hatta No.754, Cipadung Kidul, Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat 40164, Indonesia  
Email : rahmat.santoso@stfb.ac.id

### ABSTRAK

Asam asetilsalisilat atau asetosal merupakan obat yang sering digunakan sebagai analgesik, antipiretik, antiinflamasi dan antiplatelet. Asetosal memiliki efek mengiritasi lambung. Enkapsulasi dengan penyalutan enterik merupakan salah satu metode untuk mengurangi efek merugikan yaitu dengan mengendalikan pelepasan asetosal. Tujuan penelitian ini adalah untuk menghindari penggunaan pelarut organik yang cenderung toksik, mengimplementasikan rancang bangun sederhana dan mendapatkan pelepasan lepas tunda. Pada penelitian ini dilakukan metode enkapsulasi sederhana yaitu ekstrusi dan sferonisasi dengan bahan penyalut larut air Acryl-eze<sup>®</sup>930. Ekstrusi dan sferonisasi dilakukan dengan membuat variasi konsentrasi pada pengikat Avicel<sup>®</sup>PH 101 sebesar 55%, 60%, 65%, 70% dan 75%, Evaluasi yang dilakukan yaitu uji organoleptik dan kadar air untuk ekstrudat, evaluasi sferoids meliputi uji organoleptik, kadar air, sudut diam, laju alir, distribusi ukuran partikel, penetapan efisiensi penerapan zat aktif dan penetapan nilai perolehan kembali. Hasil evaluasi menunjukkan F5 sebagai formula terbaik dan dilanjutkan proses penyalutan. Penyalutan dibuat beberapa variasi konsentrasi padatan yaitu 15%, 20% dan 25%. Evaluasi mikrokapsul meliputi uji organoleptik, kadar air dan disolusi. Profil disolusi mikrokapsul menunjukkan bahwa seluruh formula menghasilkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ). Berdasarkan hasil dapat disimpulkan Acryl-eze<sup>®</sup>930 dan teknologi rancang bangun sederhana dapat digunakan dalam memproduksi mikrokapsul salut enterik asetosal namun belum memenuhi persyaratan pelepasan lepas tunda yang tertera padamonografi.

**Kata kunci :** Acryl-eze<sup>®</sup> 930, ekstrusi, eudragit, mikroenkapsulasi, sferonisasi

### PENDAHULUAN

Asetosal (asam asetil salisilat) atau yang lebih dikenal dengan nama Aspirin<sup>®</sup> suatu obat yang biasa digunakan sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi (Wilmana, 1995). Asetosal merupakan ester salisilat hasil sintesis asam organik

dengan substitusi pada gugus hidroksil yaitu asam asetat dan asam salisilat. Asam salisilat diketahui memiliki efek klinis berbahaya atau dapat terjadi keracunan akut apabila tertelan dengan gejala seperti mual muntah, disritmia jantung ataupun dapat menimbulkan keracunan kronis seperti metabolik

asidosis, koma, apabila penggunaan yang berlebihan selama jangka waktu 12 jam atau lebih terutama pada anak-anak (Sikernas, 2018).

Efek samping utama salisilat yaitu dapat mengiritasi lambung. Asetosal merupakan suatu asam dengan nilai pKa 3,5 sehingga pada pH asam asetosal akan terionisasi dan kontak langsung dengan mukosa lambung sehingga menyebabkan kerusakan secara langsung (Mycek, *et al.*, 2001). Dalam rangka melindungi asetosal dari kontak asam lambung maka produk oral asetosal pada saat ini dikembangkan dengan diformulasikan sebagai tablet atau kapsul *delayed release* (salut enterik) yang tahan terhadap asam dan dapat mengurangi gangguan saluran cerna (Katzung and Trevor, 2015).

Pada saat ini telah dikembangkan formulasi sediaan asetosal diantaranya tablet salut enterik, pil, tablet kunyah dan *micropellets*. Salah satu metode pengembangan formulasi adalah pembentukan mikroenkapsulasi untuk melindungi ionisasi asetosal dan sebagai *controlled release*.

Mikroenkapsulasi digunakan untuk meningkatkan stabilitas, untuk menutupi rasa pahit, untuk

memperbaiki sifat pelepasan obat, dan memberikan penghantaran obat spesifik di industri farmasi. Metode yang sering digunakan memiliki kekurangan, seperti alat yang relative mahal, hasil produk yang tidak sferis dan memerlukan pelarut organik yang toksik (Gangurde, 2015). Untuk meminimalisir kekurangan tersebut, dilakukan modifikasi metode antara ekstrusi dan sferonisasi untuk pembentukan mikropkapsul.

Ekstrusi dan sferonisasi merupakan teknik enkapsulasi sederhana yang seluruh alatnya terdapat di Indonesia dan dapat dimodifikasi. Kedua metode ini dikombinasikan untuk menghasilkan bentuk mikropkapsul yang sferis dan membentuk ukuran yang diharapkan (El- Mahdi and El-Shhibia, 2017).

Bahan penyalut sebaiknya mempunyai karakteristik kompatibel secara kimiawi dan tidak bereaksi dengan bahan inti. Penyalut yang digunakan adalah penyalut yang tahan asam (salut enterik). Industri farmasi sering menggunakan polimer Acryl-eze<sup>®</sup> (Colorcon - Eudragit L100-55), polimer ini efektif untuk penyalutan multipartikulat, dapat melarut dalam media *aqueous* (Colorcon, 2011). Acryl-eze<sup>®</sup> diperuntukkan *delayed*

*release* serta kompatibel dengan asetosal (Colorcon, 2009).

## METODELOGI PENELITIAN

### Alat

Alat yang digunakan antara lain timbangan analitik (Mettler Tuledo), ekstruder, sferoniser, *ultraturax*, *coater* (Erweka AR 400), *moisture balance*, *flow tester*, *sieve shaker*, *dissolution tester*, spektrofotometer UV (Shimadzu-1800), dan alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium.

### Bahan

Bahan yang digunakan antara lain: asetosal, asetosal BPFI, avicel<sup>®</sup> PH 101, Acryl-eze<sup>®</sup> 930 (Colorcon), simetikon, Casprin<sup>®</sup>, *sodium starch glycolate*, tween 80<sup>®</sup>, laktosa, aerosil<sup>®</sup>, HCl, natrium fosfat tribasik, NaOH dan aquadest.

### Prosedur

#### Pembuatan Mikro kapsul

##### Ekstrusi

Zat aktif asetosal dicampurkan dengan Avicel<sup>®</sup> PH 101 dan SSG (*sodium starch glycolate*), laktosa, tween 80<sup>®</sup>, aerosil<sup>®</sup> dengan jumlah yang sesuai dengan formulasi ekstrudat asetosal pada tabel 1. kemudian ditambahkan aquadest sedikit demi sedikit sehingga membentuk masa

lembab dan bisa untuk dikepal. Massa tersebut digiling menggunakan mesh 18 sebagai ekstruder hingga diperoleh ekstrudat yang berbentuk silinder. Evaluasi yang dilakukan meliputi uji organoleptik dan uji kadar air.

##### Sferonisasi

Ekstrudat yang diperoleh dari proses ekstrusi di masukkan kedalam tabung yang terdapat pada sferoniser. Kemudian alat dijalankan dengan kecepatan  $\pm 1700$  rpm hingga diperoleh sferoids. Setelah itu, dipindahkan tabung sferoniser dan diganti dengan penampung. Kemudian dikeluarkan sferoids dan ditampung pada wadah yang bersih. Sferoids dikeringkan didalam oven pada suhu 55°C selama 60 menit. Evaluasi yang dilakukan meliputi uji organoleptik, kadar air, sudut istirahat, laju alir, distribusi ukuran partikel penetapan nilai perolehan kembali dan penentuan efisiensi penyerapan zataktif.

##### Penyalutan

Proses penyalutan speroids ini dilakukan dengan metode penyalutan lapistipis. Cairan penyalut untuk penyalutan enteric adalah polimer Acryl-eze<sup>®</sup> dengan berbagai konsentrasi dicampurkan dengan PEG 6000 sebagai plastisizer dan simetikon sebagai *antifoam* dan didispersikan

dalam aquadest. Sferoids dimasukan ke dalam panci penyalutan, ditiupkan udara hangat ke dalam panci, kemudian disemprotkan cairan penyalut. Mikrokapsul yang diperoleh dikeringkan dalam suhu kamar selama

15 menit. Formulasi penyalutan mikrokapsul salut enterik asetosal dapat dilihat pada table 2. evaluasi yang dilakukan meliputi uji organoleptik dan kadar air.

**Tabel 1. Formulasi ekstrudat asetosal**

| Bahan (mg)    | F1     | F2    | F3    | F4    | F5    |
|---------------|--------|-------|-------|-------|-------|
| Asetosal      | 100    | 100   | 100   | 100   | 100   |
| Avicel PH 101 | 300,3  | 327,6 | 354,9 | 382,2 | 409,5 |
| SSG           | 21,84  | 21,84 | 21,84 | 21,84 | 21,84 |
| Tween 80      | 5,46   | 5,46  | 5,46  | 5,46  | 5,46  |
| Aerosil       | 5,46   | 5,46  | 5,46  | 5,46  | 5,46  |
| Laktosa       | 112,94 | 85,64 | 58,34 | 31,04 | 3,74  |
| Aquadest      | qs     | qs    | qs    | qs    | qs    |
| Total         | 546    | 546   | 546   | 546   | 546   |

**Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

Larutan asetosal dan larutan asam salisilat dalam media asam HCL 0,1 N dan dapar posfat pH 6,8 diukur

serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm untuk mendapatkan panjang gelombang serapan maksimum.

**Tabel 2. Formulasi penyalutan mikrokapsul salutenterik asetosal**

| Bahan (mg)                 | Formulasi |       |       |
|----------------------------|-----------|-------|-------|
|                            | F1        | F2    | F3    |
| Acryl-eze <sup>®</sup> 930 | 13,5      | 13,5  | 13,5  |
| PEG 6000                   | 1,35      | 1,35  | 1,35  |
| Simetikon                  | 0,135     | 0,135 | 0,135 |
| Aquadest                   | 76,5      | 54    | 40,5  |

**Pembuatan Kurva Kalibrasi Asetosal**

Satu seri larutan baku asetosal dibuat dalam media asam dengan konsentrasi 40, 55, 70, 85, 100, dan 115 ppm. Seri larutan baku asetosal

dalam suasana basa (dapar posfat pH 6,8) dibuat dengan konsentrasi 66,5, 93, 119,5, 146, 172,5, dan 199 ppm. Kemudian ditentukan serapan masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum yang

didapat sehingga didapatkan persamaan kurva kalibrasi pada masing-masing media.

### **Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam Salisilat**

Satu seri larutan baku asetosal dibuat dalam media asam dengan konsentrasi 10, 14, 18, 22, 26, dan 30 ppm. Seri larutan baku asetosal dalam suasana basa (dapar fosfat pH 6,8) dibuat dengan konsentrasi 9, 12, 15, 18, 21, dan 24 ppm. Kemudian ditentukan serapan masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum yang didapat sehingga didapatkan persamaan kurva kalibrasi pada masing-masing media.

### **Pengisian Kapsul**

Mikrokapsul dimasukkan ke dalam cangkang kapsul keras sebanyak 600 mg. Lalu dilakukan evaluasi meliputi uji disolusi secara *in vitro*.

### **Evaluasi Sediaan Pengamatan**

#### **Organoleptik**

Pengamatan dilakukan terhadap bentuk dan warna dan dilakukan pada suhu kamar (28-30°C). Ekstrudat yang dihasilkan diharapkan berbentuk silinder dan berwarna putih. Sferoids yang dihasilkan diharapkan berbentuk bulat dan berwarna putih. Mikrokapsul

yang dihasilkan diharapkan berbentuk bulat dan berwarna (Aulton, 2013).

### **Uji Kadar Air**

Penentuan kadar air dilakukan dengan cara dikeringkan menggunakan alat *moisture balance*. Pemeriksaan ini dilakukan pada suhu kamar (28-30°C) (Kurniawan and Rahmat, 2016). Kadar air ekstrudat yang dapat diterima adalah 50-55% (optimasi) dan sferoid adalah 1 sampai 3% (Voight, 1994).

### **Uji Sudut Istirahat**

Penentuan sudut istirahat dilakukan untuk mengetahui sifat alir. Dilakukan dengan cara ditimbang 50 gram granul dan dimasukkan dalam corong yang bagian bawahnya ditutup. Kemudian tutup dibuka dan dibiarkan granul mengalir seluruhnya dari corong dimana granul ditampung menggunakan kertas grafik. Lalu diukur diameter dasar granul dan tinggi kerucut yang terbentuk dengan penggaris. Kemudian diukur sudut istirahatnya dengan rumus :

$$Tg \alpha = h/r$$

Sudut istirahat yang dihasilkan harus kurang dari 40° (Sunil *et al.*, 2012)

### **Uji Laju alir**

Penentuan laju alir dilakukan untuk melihat sifat alir. Dilakukan dengan cara ditimbang 50 gram

granul dan masukkan ke dalam corong yang bagian bawahnya ditutup. Pada saat yang bersamaan tutup dibuka dan stopwatch dihidupkan. Dicatat waktu yang dibutuhkan granul untuk mengalir seluruhnya dari corong dan dihitung kecepatan alirnya dengan rumus :

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{Berat granul (gram)}}{\text{waktu (detik)}}$$

Laju alir yang dihasilkan lebih dari sama dengan 5 gram/detik (Fitzpatrick *et al.*,2004).

#### **Distribusi Ukuran Partikel**

Pengukuran ukuran sferoids dilakukan untuk mengetahui keseragaman ukuran sferoids yang dihasilkan dalam formula yang dibuat serta mengetahui jumlah rentang ukuran mikrokapsul. Evaluasi dilakukan dengan menggunakan alat *sieve shaker*. Pengayak ditumpuk dari atas mesh paling besar menuju mesh nomor kecil. Sferoids di masukkan ke mesh paling atas. Mesin dioperasikan selama 5 menit. Diukur bobot sferoids yang tertampung disetiap mesh dan panci penampung. Dihitung persentase distribusi ukuran partikel. Ukuran mikrokapsul sebesar 2 – 2000  $\mu$ m, sehingga tidak boleh ada partikel yang tersaring pada mesh 10 (Singh *et*

*al.*,2010).

#### **Penetapan Nilai Perolehan Kembali**

Penetapan nilai perolehan kembali sferoids dilakukan untuk mengetahui apakah metode sferosisasi yang dilakukan dapat diproduksi secara ekonomis. Penetapan dilakukan dengan cara membagi jumlah mikrokapsul yang diperoleh (gram) dengan jumlah bahan yang digunakan (gram) lalu dikalikan 100% (Kurniawan and Rahmat, 2016).

#### **Penetapan Efisiensi Penjerapan Zat Aktif**

Penetapan efisiensi penjerapan zat aktif dilakukan untuk mengetahui jumlah zat aktif yang terjerat di dalam mikrokapsul. Jumlah zat aktif tersebut akan digunakan dalam perhitungan untuk menghitung persentase jumlah zat aktif yang terdisolusi dalam pengukuran pelepasan zat aktif secara *in-vitro*. Penetapan efisiensi penjerapan zat aktif dilakukan dengan cara menggerus 10 mg mikrokapsul di dalam lumping dan ditambahkan 5 mL metanol untuk melarutkan asetosal, dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml kemudian ditambahkan larutan daparfosfatpH 6,8 hingga

tanda batas. Larutan disentrifugasi lalu diambil supernatan. Supernatan diukur pada  $\lambda_{\max}$ . Efisiensi dihitung dengan cara membagi persen kandungan yang diperoleh dengan persen kandungan secara teoritis kemudian dikalikan 100 % (Kurniawan and Rahmat, 2016).

### Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan saat mikrokapsul salut enterik asetosal telah dimasukkan ke dalam kapsul keras (Kemenkes RI, 2014).

#### a. Tahan Asam (Gastroresistensi)

Tahap awal pengujian disolusi merupakan preparasi bahan-bahan yang diperlukan, seperti pembuatan larutan asam klorida 0,1 N sebagai larutan media asam. Alat yang digunakan merupakan alat disolusi tipe 1 yaitu keranjang dengan kecepatan putar 100rpm selama 120 menit dan suhu  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Media yang digunakan pada setiap tabung adalah 750 ml dan dilakukan pengambilan sampel pada menit ke 120 sebanyak 10 ml lalu cuplikan diukur pada panjang gelombang maksimum. Cuplikan diganti dengan larutan asam klorida 0,1 N untuk kondisi sink. Media asam yang tersisa

digunakan untuk pembuatan media dapar untuk tahap disolusi tahan basa. Disolusi dinyatakan baik atau gastroresisten apabila zat aktif tidak larut lebih dari 10% asetosal yang tertera dietiket (USP).

#### b. Tahan Basa (Lepas di Usus)

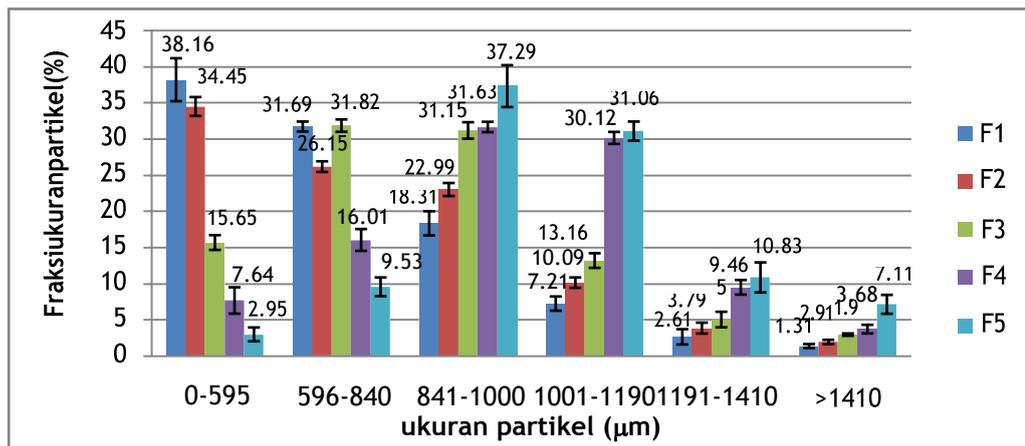
Uji disolusi dilanjutkan dengan melihat pelepasannya di media basa. Dibuat larutan dapar fosfat pH 6,8 stok yaitu dengan membuat larutan natrium fosfat tribasik dalam air 0,2M. Lalu media disolusi tahap inidibuat dengan mencampurkan media asam sisa dengan larutan dapar fosfat sampai 1000 ml ke dalam tabung disolusi (3:1). Alat yang digunakan merupakan alat disolusi tipe 1 yaitu keranjang dengan kecepatan putar 100 rpm dan suhu  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Pengukuran dilakukan selama 90 menit, pengambilan cuplikan dilakukan interval 10 menit sebanyak 10 ml lalu cuplikan diukur pada panjang gelombang maksimum. Cuplikan diganti dengan larutan dapar campuran HCl dan larutan natrium fosfat tribasik 0,2M (3:1) 10 ml untuk kondisi sink. Disolusi dinyatakan baik apabila zat aktif larut lebih dari 75% asetosal yang tertera dietiket (USP).

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Hasil pengamatan organoleptik ekstrudat formula 1 sampai dengan formula 5 menunjukkan bahwa semua formula menghasilkan ekstrudat berbentuk silinder dan berwarna putih. Bau yang dimiliki sferoid berasal dari asetosal, asetosal diketahui memiliki pemerian bau asam seperti vinegar disebabkan oleh asam asetat (Connors, 1986). F4 dan

F5 memiliki organoleptik yang diharapkan dengan konsistensi ekstrudat yang kompak dan padat.

Hasil pengukuran kadar air ekstrudat formula 1 sampai dengan formula 5 menunjukkan bahwa formula 1, formula 2 dan formula 3 memiliki kadar air di bawah 50%, dan formula 4 dan 5 memiliki kadar air yang memasuki rentang yang dipersyaratkan sesuai hasil optimasi yaitu 50-55%.



**Gambar 1. Histogram distribusi ukuran partikel sferoid**

Hasil pengamatan organoleptik sferoid formula 1 sampai dengan formula 5 menunjukkan bahwa semua formula menghasilkan sferoid berbentuk sferis dan berwarna putih. Bau yang dimiliki sferoid berasal dari asetosal, asetosal diketahui memiliki pemerian bau asam (vinegar) yang disebabkan oleh asam asetat

(Connors, 1986).

Hasil pengukuran kadar air sferoid formula 1 sampai dengan formula 5 menunjukkan bahwa Seluruh formula memiliki kadar air yang memenuhi syarat. Kadar air pada sferoid akan mempengaruhi pada kehalusan permukaan sferoid, semakin kering sferoid maka

permukaannya semakin kasar, dan semakin lembab sferoid akan menjadi halus permukaannya. Sferoid yang terlalu kering dikhawatirkan pada saat proses penyalutan akan mudah terkikis atau rapuh.

Sferoid dilakukan pengujian distribusi ukuran partikel. Hal ini menjadi salah satu faktor penting dalam pemilihan formula yang baik untuk proses penyalutan. Proses penyalutan diperlukan sferoid dengan ukuran partikel yang tertahan pada mesh 18 dan 20 sferoid dengan

ukuran yang lebih kecil dikhawatirkan akan banyak yang berterbangan disebabkan oleh tekanan udara panas. Pada hasil uji ini dapat dilihat bahwa F4 dan F5 yang memiliki fraksi ukuran partikel besar pada mesh 18 dan 20 atau sekitar 0,84 mm-1,00 mm., dengan fraksi penampung yang sedikit sehingga tidak banyak partikel yang tidak digunakan. Akan tetapi pada F5 distribusi ukuran partikelnya jauh lebih merata dibanding F4.

**Tabel 3. Data evaluasi ekstrudat dan sferoid seluruh formula**

| Ekstrut                            |        |                          |                          |                  |                         |                         |
|------------------------------------|--------|--------------------------|--------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|
| Formula                            |        | F1                       | F2                       | F3               | F4                      | F5                      |
| Uji Organoleptik                   | Bentuk | Silinder , sedikit rapuh | Silinder , sedikit rapuh | Silinder, kompak | Silinder , kompak padat | Silinder , kompak padat |
|                                    | Warna  | Putih                    | Putih                    | Putih            | Putih                   | Putih                   |
|                                    | Bau    | Asam                     | Asam                     | Asam             | Asam                    | Asam                    |
| Kadar Air (%)                      |        | 45,53                    | 48,12                    | 48,65            | 51,54                   | 52,76                   |
| Sferoid                            |        |                          |                          |                  |                         |                         |
| Uji Organoleptik                   | Bentuk | Sferis                   | Sferis                   | Sferis           | Sferis                  | Sferis                  |
|                                    | Warna  | Putih                    | Putih                    | Putih            | Putih                   | Putih                   |
|                                    | Bau    | Asam                     | Asam                     | Asam             | Asam                    | Asam                    |
| Kadar Air (%)                      |        | 1,94                     | 1,99                     | 2,15             | 2,36                    | 2,86                    |
| Laju alir (g/s)                    |        | 7,56                     | 8,3                      | 6,81             | 5,95                    | 8,45                    |
| Sudut Diam (°)                     |        | 33,05                    | 32,13                    | 34,89            | 37,16                   | 28,66                   |
| %Recovery                          |        | 89,12                    | 90,6                     | 93,96            | 96,32                   | 97,43                   |
| Efisiensi penjerapan zat aktif (%) |        | 88,31                    | 90,21                    | 92,6             | 93,91                   | 96,17                   |

Hasil pengamatan sifat alir sferoid formula 1 sampai dengan formula 5 menunjukkan bahwa semua formula menghasilkan laju alir >5 g/s dan sudut diam <40° yang sesuai

persyaratan dengan F5 memiliki laju alir dan sudut diam terbaik yaitu 8,45 g/s dan 28,66°.

Penetapan nilai perolehan kembali dilakukan untuk melihat

apakah metode yang digunakan itu menghasilkan nilai ekonomis yang baik atau tidak sehingga layak apabila akan dilakukan penelitian selanjutnya. Dari hasil pengamatan didapatkan F5 sebagai formula dengan nilai perolehan kembali yang tinggi yaitu sebesar 97,43%. F5 merupakan formula dengan konsentrasi avicel yang tertinggi, sehingga kemampuan untuk mengikat antar partikel semakin besar dan partikel tidak turun kebawah dan terbuang.

Penetapan efisiensi penjerapan zat aktif dilakukan untuk melihat

apakah adanya perubahan jumlah zat aktif asetosal yang terkandung dalam sferoid. Hasil pengamatan didapatkan hasil bahwa F5 yang memiliki nilai efisiensi penjerapan zat aktif yang paling tinggi yaitu sebesar 96,17%, hal ini disebabkan F5 mengandung konsentrasi avicel tertinggi sehingga kemampuan untuk mengikat partikel semakin besar.

Dari hasil pengamatan ekstrudat dan sferoid dapat ditarik kesimpulan bahwa F5 merupakan formula terbaik, maka dilanjutkan pada proses penyalutan.

**Tabel 4. Data evaluasi mikrokapsul salut enteric asetosal**

| Formula          |        | F1            | F2            | F3            |
|------------------|--------|---------------|---------------|---------------|
| Uji Organoleptik | Bentuk | Sferis, halus | Sferis, halus | Sferis, halus |
|                  | Warna  | Putih Merata  | Putih Merata  | Putih Merata  |
|                  | Bau    | Sedikit asam  | Sedikit asam  | Sedikit asam  |
| Kadar Air (%)    |        | 2,97          | 2,94          | 2,9           |

Hasil uji organoleptik mikrokapsul dapat disimpulkan bahwa proses penyalutan tidak dapat menutup bau asam secara sempurna. Bentuk partikel menjadi lebih halus disebabkan oleh plastisizer yang terkandung dalam larutan penyalut. Plastisizer berfungsi untuk membuat permukaan partikel tampak halus dan mengkilap serta berfungsi sebagai peningkat proteksi salut enterik.

Hasil penamatan kadar air pada mikrokapsul didasarkan oleh penggunaan aquadest pada setiap formula, F1>F2>F3 merupakan urutan penggunaan aquadest terbanyak sehingga mempengaruhi kadar air mikrokapsul.

Hasil pengukuran panjang gelombang asetosal dalam media HCl 0,1N menghasilkan serapan pada panjang gelombang 276,2 nm. Hasil

pengukuran ini mendekati dengan puncak serapan teoritik asetosal dalam HCl yaitu 276 nm (Kemenkes, 2014). Hasil pengukuran panjang gelombang asetosal dalam media dapar fosfat pH 6,8 menghasilkan serapan pada panjang gelombang 265 nm. Hasil pengukuran ini sesuai dengan puncak serapan teoritik asetosal dalam dapar fosfat pH 6,8 pada petunjuk uji disolusi asetosal yaitu 265 nm (USP, 2017). Hasil pengukuran panjang gelombang asam salisilat dalam media HCl 0,1N menghasilkan serapan pada panjang gelombang 302 nm. Hasil pengukuran ini mendekati dengan puncak serapan asam salisilat dalam HCl yaitu 302,5 nm (Rehana, 2016). Hasil pengukuran panjang gelombang asam salisilat dalam media dapar fosfat pH 6,8 menghasilkan serapan pada panjang gelombang 295 nm. Hasil pengukuran ini sesuai dengan puncak serapan asam salisilat dalam dapar fosfat yang dilakukan oleh Rehana (2016) yaitu 295 nm (Rehana, 2016).

Pengukuran serapan pada seri konsentrasi asetosal dalam media asam dan media basa menghasilkan masing-masing persamaan kurva kalibrasi  $y = 0,1329 + 0,0049x$  dengan koefisien korelasi  $r = 0,9979$  dan  $y =$

$0,1784 + 0,0028x$  dengan koefisien korelasi  $r = 0,9982$ . Pengukuran serapan pada seri konsentrasi asam salisilat dalam media asam dan media basa menghasilkan masing-masing persamaan kurva kalibrasi  $y = 0,1696 + 0,0238x$  dengan koefisien korelasi  $r = 0,9976$  dan  $y = -0,1389 + 0,0394x$  dengan koefisien korelasi  $r = 0,9977$ .

Uji disolusi dilakukan pada 2 media, media asam untuk melihat proteksi polimer terhadap suasana asam lambung dan basa untuk melihat pelepasannya. Formula uji dibandingkan dengan Casprin<sup>®</sup> yang merupakan sediaan mikrokapsul salut enterik asetosal yang beredar dipasaran (kelompok positif) dan mikrokapsul tanpa penyalutan (kelompok negatif).

Data disolusi asetosal pada media asam diuji secara statistika dengan hipotesa  $H_0$  tidak terdapat perbedaan profil disolusi media asam formula penyalut Acryl-eze<sup>®</sup> mikrokapsul salut enterik asetosal terhadap kontrol negatif. Hasil uji menggunakan Anova menghasilkan bahwa setiap kelompok memiliki perbedaan ( $p < 0,05$ ) atau  $H_0$  ditolak yang berarti terdapat perbedaan profil disolusi media asam formula penyalut Acryl-eze<sup>®</sup> mikrokapsul salut enterik

asetosal terhadap kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan penyalut pada formula mikrokapsul menambah proteksi mikrokapsul terhadap media asam. Kelompok yang memasuki kriteria penerimaan pada tabel IV.3 hanya kelompok positif, F2 dan F3 yaitu nilai  $Q_{120} < 10\%$  zat aktif yang terlarut Acryl-eze® mempunyai kelarutan pada pH 5,5 dan tahan terhadap larutan asam oleh karena itu cocok digunakan sebagai penyalut enterik. Data disolusi pada media asam dianalisa dengan Duncan menjadi pembagian *subset* dan didapatkan hasil bahwa formula 2 yang mendekati *subset* kontrol positif. Hal ini dikarenakan pada formula 2 terkandung 20% konsentrasi padatan yang dimana menurut literatur merupakan konsentrasi optimal Acryl-eze® sebagai penyalut enterik (Colorcon, 2018).

Pengamatan dilanjutkan dengan menguji disolusi pada media basa. Disolusi dilakukan selama 90 menit dengan interval pengambilan cuplikan 10 menit. Menurut hasil pengamatan kelompok yang memenuhi kriteria penerimaan pada tabel IV.4 hanya kontrol positif yaitu nilai  $Q_{90} > 80$  zat aktif yang terlarut. Kelompok dengan nilai Q terbesar

berturut-turut adalah kelompok negatif, formula 1, formula 3 dan formula 2. Profil disolusi pada media basa ini menunjukkan hasil yang terus meningkat secara terkontrol ditandai dengan tidak adanya lonjakan peningkatan. Hal ini kemungkinan dikarenakan penggunaan Acryl-eze® sebagai polimer penyalut yang berisikan eudragit memiliki pelepasan erosi dan memiliki pelepasan terkontrol sebagaimana penelitian yang dilakukan oleh Reddy (2012) yang membuat lansoprazol *controlled release* menggunakan eudragit sebagai polimernya.

Pada profil disolusi menit ke 90 asetosal yang dilepas belum pada konsentrasi maksimal ditandai dengan masih terdapatnya mikrokapsul pada keranjang disolusi. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh penggunaan avicel sebagai pengikat yang sangat kuat. Telah banyak penelitian untuk mengurangi masalah pelepasan karena penggunaan avicel seperti yang dilakukan Thommes, Blaschek and Kleinebudde, (2007) meneliti tentang pengaruh penggunaan kappa-karagenan kering sebagai pengganti selulosa mikrokristalin (Avicel), menghasilkan bahwa kappa-karagenan kering dapat

meningkatkan disintegrasi serta avicel. pelepasan pelet dibandingkan dengan

**Tabel 5. Data disolusi asetosal dan asam salisilat pada media asam**

| Kelompok | Waktu (menit) |                |
|----------|---------------|----------------|
|          | 120           | 120            |
|          | Asetosal      | Asam salisilat |
| Negatif  | 25,37         | 4,7            |
| Positif  | -13,09        | -4,53          |
| F1       | 11,1          | 2,55           |
| F2       | 6,38          | 1,13           |
| F3       | 8,72          | 2,29           |

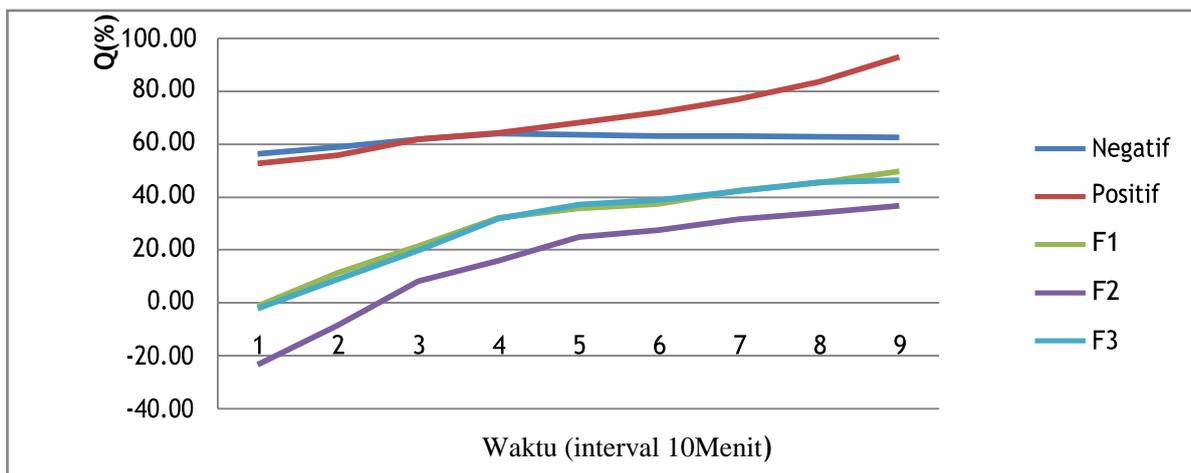
Pelepasan zat aktif dari matriksnya dipengaruhi oleh berbagai hal. Pada penelitian ini, kemungkinan dipengaruhi oleh konsentrasi avicel sebagai pengikat yang terlalu besar (75%) sehingga kemampuan untuk bersatu dan tidak mau pecah itu tinggi. Hal lainnya dipengaruhi oleh konsentrasi padatan larutan penyalut. Dari ketiga formula F1 (15%) yang memiliki nilai Q tertinggi pada menit ke 90. F1 mengandung 15% padatan sehingga kemampuan proteksinya lebih lemah dibanding F2. Formula selanjutnya adalah F3, F3 mengandung konsentrasi padatan paling tinggi yaitu 25%, seharusnya ini membuat semakin lama lepas akan tetapi tidak. Hal ini mungkin disebabkan oleh jumlah aquadest yang sedikit menyebabkan hasil penyalutan kurang

optimal karena semakin tinggi viskositas larutan penyalut maka kemungkinan membentuk hasil orange peel semakin besar dan mengakibatkan hasil kurang optimal serta menyebabkan padatan tersisa pada alat dan menyebabkan penyalutan tidak optimal. Formula akhir yang sulit release adalah F2, F2 menandung 20% padatan, konsentrasi ini disebutkan merupakan konsentrasi optimum Acryl-eze® untuk penyalutan enterik (Colorcon, 2018). Faktor lain adalah peningkatan bobot. *Weight gain* pada penelitian ini 9%, konsentrasi ini memasuki rentang (7-12%), teori mengatakan semakin besar kenaikan bobot semakin besar proteksinya karena semakin banyak pula polimer yang digunakan

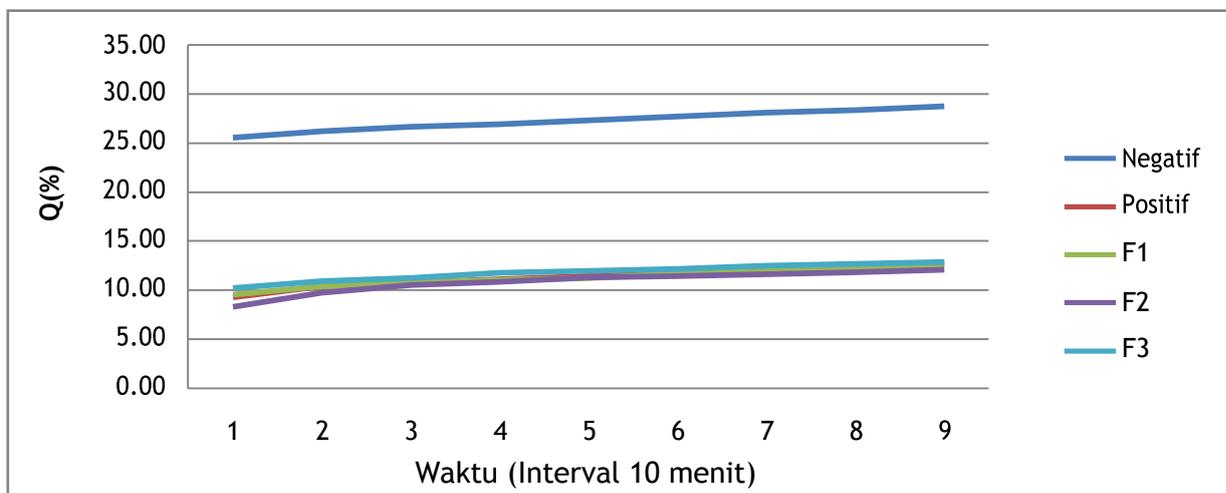
Asetosal rentan terhidrolisis menjadi produk awalnya yaitu asam

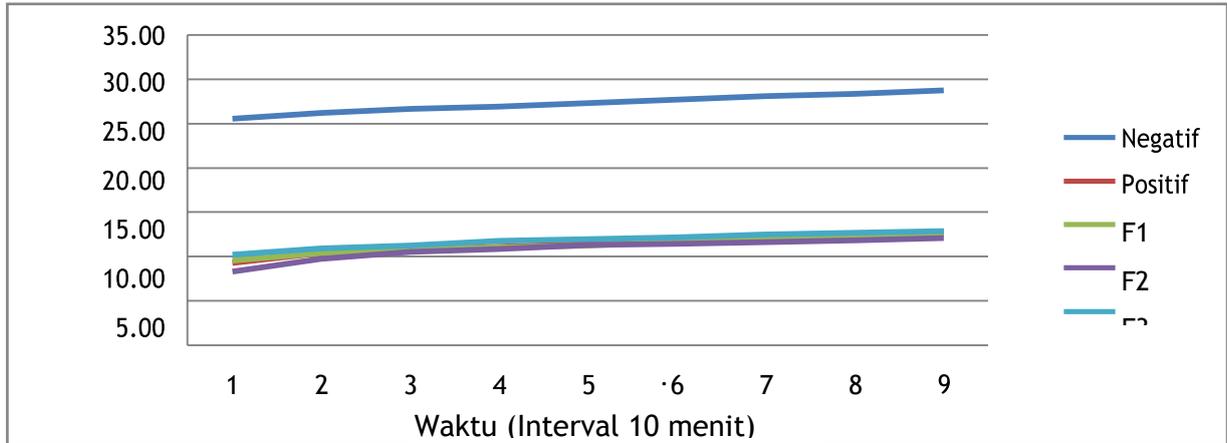
salisilat sehingga asetosal cenderung berbau asam. Asam salisilat diketahui dapat menimbulkan keracunan atau mengiritasi jika tertelan, terhirup atau kontak dengan tubuh, penelitian ini diharapkan dapat menimalisir jumlah asetosal yang terhidrolisa menjadi asam salisilat sehingga kemungkinan efek berbahaya bagi tubuh dimimalisir pula. Hasil yang didapatkan menunjukkan kelompok yang paling

besar kandungan asam salisilatnya adalah kelompok negatif, hal ini dikarenakan kontrol negatif yang merupakan sferoid tanpa disalut tidak memiliki polimer sebagai proteksi dari media asam. Proses enkapsulasi yang digunakan juga memiliki fungsi sebagai pelindung zat dari lingkungan contohnya asam lambung.



Gambar 2. Profil disolusi asetosal pada media dapar fosfat pH 6,8





Gambar 3. Profil disolusi asam salisilat pada media dapar fosfat pH 6,8

Data disolusi asam salisilat dalam media basa dianalisis secara statistika, dihasilkan bahwa setiap kelompok memiliki perbedaan ( $p < 0,05$ ) atau  $H_0$  ditolak yang berarti terdapat perbedaan profil disolusi asam salisilat media asam formula penyalut Acryl-eze®930 mikrokapsul salut enterik asetosal terhadap kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan penyalut pada formula mikrokapsul menambah proteksi mikrokapsul terhadap media asam sehingga asam asetosal tidak mudah terhidrolisa menjadi asam salisilat. Pengujian dilanjutkan dengan analisa *Post Hoc*, hasil menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang sangat signifikan persen disolusi seluruh formula terhadap kontrol negatif dan positif ( $p < 0,05$ ). Data disolusi asam

salisilat pada media asam di analisa dengan Duncan menjadi pembagian *subset* dan didapatkan hasil bahwa formula 2 yang mendekati *subset* kontrol positif. Hal ini dikarenakan pada formula 2 terkandung 20% konsentrasi padatan yang dimana menurut literatur merupakan konsentrasi optimal Acryl-eze®930 sebagai penyalut enterik (Colorcon, 2018). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Rahmania, (2011) asetosal dalam tubuh dimetabolisme dan diekskresikan melalui urin dalam bentuk inaktif asam salisilat dan bentuk aktif asam salisilat. Peningkatan jumlah salisilat terjadi saat urin subjek uji memiliki pH yang basa. Pada penelitian ini dibuktikan bahwa pada media basa salisilat yang release meningkat setiap menitnya.

Kelompok positif, F1, F2 dan F3 memiliki hasil yang tidak berbeda signifikan, berbeda dengan kelompoknegatif.

## KESIMPULAN

Acryl-eze® sebagai polimer salut larut air (*aqueous*) dapat digunakan dalam formulasi mikrokapsul salut enterik asetosal menggunakan metode ekstrusi dan sferonisasi guna menghindari penggunaan pelarut organik yang cenderung toksik. Teknologi sederhana (ekstruder, sferoniser, *coater*) dapat diaplikasikan dalam memproduksi mikrokapsul salut enteric asetosal. Mikrokapsul salut enteric asetosal menggunakan acryl-eze®930 tidak menghasilkan pelepasan sistem *delayed release* yang sesuai dengan persyaratan monografi dan pengujian profil disolusi belum menunjukkan tahapeliminasi.

## DAFTAR PUSTAKA

Aulton, Michael dan Kevin M.G. Taylor. (2013) *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicine*. Elsvier.

Colorcon (2009) 'ACRYL-EZE® Enteric Coated Stabililty', 2009, pp. 0–1. Available at: [www.colorcon.com](http://www.colorcon.com).

Colorcon (2011) 'Preparation and Use Guidelines Acryl-EZE®', (Figure 1), pp. 1–20. doi:10.1093/bioinformatics/7.2.277.

Colorcon (2016) 'ACRYL- EZE® Product Brochure'. Available at: [www.colorcon.com](http://www.colorcon.com).

Connors, K. A. (1986) *Drug stability Handbook*. Canada: Jon Wiley & Sons

El-Mahdi, I. M. and El-Shhibia, S. A. (2017) 'Effect of spheronizer plate design on the spheronization of ketoprofen', *Future Journal of Pharmaceutical sciences*. Elsevier Ltd, 3(2), pp. 153–157. doi: 10.1016/j.fjps.2017.05.004.

Fitzpatrick, J. J., Barringer, S. A. and Iqbal, T. (2004) 'Flow property measurement of food powders and sensitivity of Jenike's hopper design methodology to the measured values', *Journal of Food Engineering*, 61(3), pp. 399–405. doi: 10.1016/S0260-8774(03)00147-X.

Gangurde, Avinash Bhaskar, etal. (2015) 'Modified Extrusion-Spheronization as a Technique of Microencapsulation for Stabilization of Choline Bitartrate Using Hydrogenated Soya Bean Oil', *Int J Pharm Investig*. 275-283.

Katzung, B. G. and Trevor, A. J. (2015) *Basic & Clinical Pharmacology*. 13th editi. United State: McGraw-Hill Education.

Kemenkes RI. 2014. *Farmakope*

*Indonesia edisi V.* Jakarta: KemenkesRI.

at:ik.pom.go.id/v2014/katalog/Asam Salisilat.pdf.

- Kurniawan, R. and Rahmat, D. (2016) 'Mikroenkapsulasi Controlled Release Lansoprazol dengan Kombinasi Hydroxy Propyl Methyl Cellulose Phthalate dan Natrium Alginat secara Gelasi Ionotropik ( Microencapsulation of Controlled Release Lansoprazol by The Combination of Hydroxy Propyl Methyl Cell', *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14(1), pp. 86–92.
- Rahmania, H. (2011) *Pengaruh pH Urin Terhadap Jumlah Kumulatif AsamSalisilat Yang Diekskresikan Melalui Saluran Kemih Pada Tikus Putih Jantan Yang Diberikan Asetosal Secara Oral.* Skripsi. UI
- Reddy, B. R. L., Raju, K. N. and Eswaraia, M.C. (2012) 'Formulation and Evaluation of Controlled Release Microspheres of Lansoprazole', *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied*, 2(6), pp.90–96.
- Rehana, A. M. (2016) 'Perbandingan Stabilitas Aspirin dalam Asam Klorida dan Dalam Dapar Fosfat Sebagai Parameter Pemilihan Medium Disolusi Aspirin Stability Comparison In Hydrochloric Acid and In Phosphate Buffer As Critical Parameter At Dissolution Medium Choices', *Acta Pharmaciae Indonesia*, 4(1), pp.43–48.
- Sikernas (2018) 'ASAM SALISILAT', (1).Available
- Singh, M. N., Hemant, K. S. Y., Ram, M., & Shivakumar, H. G. (2010). 'Microencapsulation: A promising technique for controlled drug delivery'. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 5(2),65–77.
- Sunil, S. A. *et al.* (2012) 'Design and evaluation of lornoxicam bilayered tablets for biphasic release', *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48(4), pp.609–619. doi: 10.1590/S1984-82502012000400004.
- Thommes, M., Blaschek, W. and Kleinebudde,. (2007) 'Effect of drying on extruded pellets based on □ -carrageenan', *Pharmaceutical Sciences*, 31, pp. 112– 118. doi: 10.1016/j.ejps.2007.02.010.
- United State Pharmacopeia. (2009) *USP 32 NF 27: United State Pharmacopeia and National Formulary.* 32nd Edition.
- Voight, Rudolf. (1994). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi.* Edisi V. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Wilmana, P.F. dan Sulistia Gan. (2012). Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti- inflamasi Nonsteroid. Dalam Farmakologi dan Terapi. Jakarta: Balai penerbitFKUI.

