ISSN(P): 2088-2246
ISSN(E): 2684-7345

KAJIAN EFEK ANALGETIK DISPERSI PADAT IBUPROFEN-PEG 6000 MENGGUNAKAN METODE *WRITHING TEST*

The Study of Analgesic Effect of Ibuprofen-PEG 6000 Solid Dispersion Using Writhing Test Method

Dwi Larasati[1,*], Renny Sulistiani[2]
[1]Prodi DIII Farmasi, STIKes Madani, Yogyakarta, 55792, Indonesia
[2]Prodi SI Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, 55164, Indonesia
Email: dwilarasati.apt@gmail.com
*Corresponding author
Tanggal Submision: 12 Mei 2020, Tanggal diterima : 25 Juni 2020

Abstrak

Ibuprofen merupakan obat yang digunakan sebagai antirematik, antiradang dan analgetik-antipiretik. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air. Dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 yang dibuat dengan metode peleburan terbukti dapat meningkatkan kecepatan disolusi ibuprofen. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui apakah peningkatatan kecepatan disolusi akan diikuti peningkatan efek analgetik ibuprofen. Uji analgetik dilakukan dengan menggunakan 40 ekor mencit yang dibagi ke dalam 5 kelompok. Kelompok kontrol negatif diberikan CMC Na, kelompok kontrol positif diberikan ibuprofen dengan dosis 26 mg/kgBB dan 3 kelompok diberikan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000, masing-masing dengan dosis 52, 104 dan 156 mg/kg BB. Asam asetat 0,5 % v/v diberikan secara intraperitonel untuk semua kelompok, 5 menit setelah pemberian bahan uji. Jumlah geliat diamati tiap 5 menit selama 60 menit dan dilanjutkan dengan perhitungan persen proteksi dengan persamaan Hendershot-Forsaith. Analisis data menggunakan uji statistik nonparametrik yaitu Kruskal Wallis dan Mann Whitney dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pembentukan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dengan perbandingan 1:1 dapat meningkatkan efek analgetik ibuprofen. Dengan peningkatan dosis menunjukkan persen proteksi semakin meningkat secara berturut-turut 82,68%, 91,57% dan 94,23%.

Kata kunci: ibuprofen; PEG 6000; dispersi padat; analgetik

Abstract

Ibuprofen is a drug used as anti-rheumatic, anti-inflammatory and analgesic-antipyretic. Ibuprofen is practically insoluble in water. The dissolution rate of ibuprofen can be increased by preparing a solid dispersion of ibuprofen-PEG 6000 in the melting method. This study aims to find out the dissolution rate increasing would be followed by the increasing of ibuprofen analgesic effect. The analgesic test was conducted by observing 40 mice divided into 5 groups, namely negative control (CMC NA), positive control (ibuprofen dosage of 26 mg/kg body weight), and three groups (solid dispersion of ibuprofen-PEG 6000 dosages of 52, 104, and 156 mg/kg body weight). 5% v / v acetic acid was given intraperitonel to all groups, 5 minutes after administration of the test material. The number of writhes was observed in 5 minutes interval for 60 minutes and followed by calculation the percent of the protection with the Hendershot-Forsaith equation. Data analysis was carried out using nonparametric statistical of Kruskal Wallis and Mann Whitney using a confidence level of 95%. The result shows that the formation of solid dispersion ibuprofen-PEG 6000 using ratio of 1:1 can increase the analgesic

ISSN(P): 2088-2246
ISSN(E): 2684-7345

effect of ibuprofen. The increase in protection capacity indicates protection percentage increase 82.68%, 91.57% and 94.23% respectively.

Keywords: Ibuprofen; PEG 6000; Solid dispersion; Analgesic

PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan obat yang banyak digunakan oleh masyarakat untuk pengobatan nyeri dan demam. Ibuprofen adalah turunan asam fenil propionat sebagai obat anti inflamasi non steroid, analgetik dan antipiretik. Ibuprofen termasuk golongan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II yang mempunyai kelarutan rendah dan permeabilitas membran yang tinggi, sehingga laju disolusi menjadi tahap penentu kecepatan pada proses absorpsi dalam saluran cerna jika diberikan melalui rute peroral (Bushra & Aslam, 2010; Jiang, Han, Zhao, Xie, & Wang, 2012).

Efek obat tidak hanya tergantung pada faktor farmasetisnya saja, obat-obat yang sangat sukar larut seperti ibuprofen, kecepatan pelarutan sering kali merupakan faktor penentu bagi absorpsi obat tersesbut. Oleh karena itu, perlu dilakukan usaha-usaha untuk meningkatkan kecepatan pelarutan obat tersebut. Berbagai metode untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat telah dilaporkan seperti pembentukan *micelle* dengan menggunakan polimer yang larut air yaitu polietilenglikol (PEG) dan model obat yang sukar larut air (Nanda, Sulaiman, Larasati, Nugroho, & Choiri, 2019).

Metode sederhana lain yang dapat dilakukan yaitu pembentukan dispersi padat antara obat dan zat pembawa yang mudah larut, seperti menggunakan PEG dan polivinilpirolidon (PVP). Kenaikan kecepatan pelarutan pada dispersi padat, dicapai oleh efek kombinasi, yang paling bermakna adalah pengurangan ukuran partikel dan faktor pendukung lain adalah naiknya kemampuan membasahkan dari bahan pembawa (Gilani et al., 2014; Saquib Hasnain & Nayak, 2012).

Polimer PEG merupakan polimer yang paling banyak digunakan untuk memperbaiki sistem penghantaran obat, dikarenakan polimer ini tidak mahal, tidak toksik dan sudah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dan memiliki karakteristik biodegradabel (Verhoef & Anchordoquy, 2013).

Pembentukan dispersi padat telah banyak digunakan untuk meningkatkan kecepatan disolusi pada obat yang memiliki kelarutan dalam air rendah. Dari penelitian Zaini et al. (2010) menyatakan bahwa pembentukan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dapat meningkatkan kecepatan disolusi ibuprofen.

Ibuprofen merupakan salah satu obat yang banyak digunakan sebagai analgetik, tetapi belum ada penelitian mengenai modifikasi formulasi menggunakan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 yang diujikan sebagai analgetik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 terhadap efek analgetik ibuprofen.

ISSN(P): 2088-2246
ISSN(E): 2684-7345

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan kuantitatif. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta selama dua bulan. Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini adalah ibuprofen yang diperoleh dari PT. Phapros (Semarang, Indonesia), PEG 6000 diperoleh dari Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Padat Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, CMC Na dan asam asetat glasial yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan. Alat yang digunakan adalah spuit injeksi oral, *stopwatch*, alat-alat gelas, *waterbath*, neraca analitik dan timbangan mencit.

Serbuk sistem dispersi padat dibuat dengan komposisi ibuprofen dan PEG 6000 dengan perbandingan berat 1:1. Dispersi padat ibuprofen dan PEG 6000 dibuat dengan metode peleburan yaitu ibuprofen dan PEG 6000 dipanaskan sampai lebur di atas *waterbath* pada suhu 80 °C, kemudian leburan didinginkan dengan cepat menggunakan es, biarkan selama 1 jam. Massa padat ini kemudian dihaluskan dalam mortir dan diayak dengan ayakan mesh 40.

Penelitian ini menggunakan hewan uji berupa mencit putih jantan galur Deutschland Denken Yoken (DDY) dengan berat 20-30 g, umur 1,5 bulan sejumlah 40 ekor. Hewan uji yang digunakan terlebih dahulu diadaptasikan selama satu minggu sebelum diberi perlakuan untuk mengetahui mencit yang digunakan merupakan mencit sehat, dilihat dari tidak adanya kelainan fisik yang muncul dan penurunan berat badan mencit. Hewan uji dikelompokkan secara acak menjadi lima kelompok dan dipuasakan selama 24 jam dengan tetap diberi minum. Pembagian kelompok hewan uji, yaitu sebagai berikut:

1. Kelompok I merupakan kelompok kontrol pensuspensi CMC Na 0,5%.
2. Kelompok II diberi suspensi ibuprofen dosis 26 mg/kgBB dalam CMC Na 0,5% sebagai kontrol positif.
3. Kelompok III merupakan kelompok perlakuan diberi suspensi dispersi padat ibuprofen–PEG 6000 dosis 52,0 mg/kgBB dalam CMC Na 0,5%.
4. Kelompok IV merupakan kelompok perlakuan diberi suspensi dispersi padat ibuprofen–PEG 6000 dosis 104,0 mg/kgBB dalam CMC Na 0,5%.
5. Kelompok V merupakan kelompok perlakuan diberi suspensi dispersi padat ibuprofen–PEG 6000 dosis 156,0 mg/kgBB dalam CMC Na 0,5%.

Seluruh kelompok diberi rangsang kimia asam asetat 0,5 % secara *intra peritoneal*, kemudian respon geliat diamati dengan selang waktu 5 menit selama 1 jam. Perhitungan % proteksi geliat (efek analgetik) menggunakan persamaan Handerson Forsaith.

% Proteksi geliat = 100 – [(P/K) x 100]

ISSN(P): 2088-2246
ISSN(E): 2684-7345

Keterangan :
P= jumlah kumulatif geliat percobaan
K= jumlah kumulatif geliat kontrol

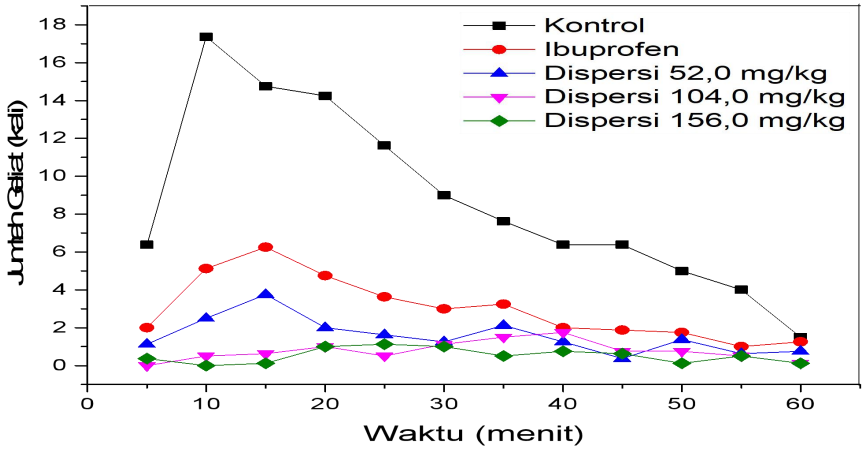
(Kumar & Jain, 2014)

Data yang diperoleh pada penelitian ini berupa jumlah geliat dan dilanjutkan dengan penentuan persentase daya analgetik, kemudian dianalisis secara statistik dengan Kolmogorov-Smirnov untuk melihat kenormalan distribusi data. Data selanjutnya dianalisis dengan menggunakan statistik non-parametrik yaitu dengan Uji Mann Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan untuk mengetahui apakah pembentukan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 pada perbandingan 1:1 yang dibuat dengan metode peleburan dapat meningkatkan efek analgetik ibuprofen. Dispersi ibuprofen dengan PEG 6000 yang dihasilkan berwarna putih, bentuk serbuk licin seperti lilin, tidak berbau dan agak higroskopis.

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah metode *Sigmund* dengan rangsang kimia asam asetat 0,5% sebagai penyebab rasa nyeri. Dosis asam asetat yang digunakan mengacu pada penelitian Winarti & Wantiyah (2011) yang menyatakan bahwa dosis yang cukup baik menggunakan asam asetat 0,5 %. Efek analgetik ditunjukkan dengan berkurangnya jumlah geliat yang terlihat. Hal tersebut ditandai dengan kaki belakang ditarik kebelakang dan perut mengempis (Syamsul et al., 2016). Hasil uji efek analgetik disajikan pada Gambar 1, dalam bentuk jumlah geliat dari kelompok perlakuan selama 60 menit, yang setiap 5 menit dihitung jumlah geliatnya.

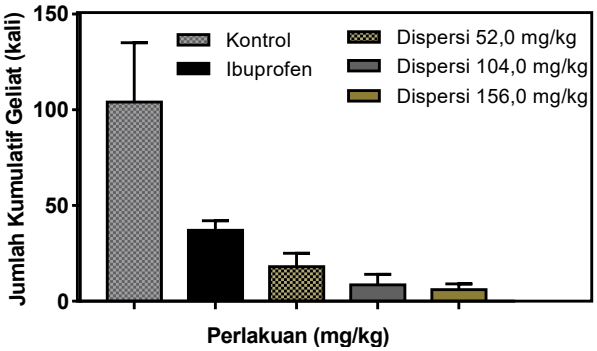


Gambar 1. Geliat mencit setelah perlakuan

Berdasarkan Gambar 1 dapat dilihat pada menit awal yaitu menit ke-5 jumlah geliat mencit masih rendah, hal ini kemungkinan dikarenakan proses pembentukan atau sintesis prostaglandin yang merupakan penginduksi nyeri dari

ISSN(P): 2088-2246
ISSN(E): 2684-7345

pemberian asam asetat pada mencit belum selesai. Asam asetat merupakan suatu iritan yang menginduksi respon inflamasi dan peradangan akut lokal pada rongga perut setelah pemberian intraperitoneal (Dzoyem, McGaw, Kuete, & Bakowsky, 2017). Respon nyeri yang ditunjukkan oleh mencit berupa geliat dianggap melibatkan sel peritoneum lokal dan dimediasi oleh jalur prostaglandin (Ribeiro et al., 2000). Kemudian terjadi peningkatan jumlah geliat mencit dapat dilihat pada menit ke-10. Hal ini dimungkinkan pada menit ke-10, prostaglandin sudah banyak dihasilkan. Jumlah geliat semakin menurun dengan bertambahnya waktu hinga menit ke-60. Selanjutnya jumlah total geliat selama 60 menit pada masing-masing kelompok perlakuan dihitung disajikan pada gambar 2.

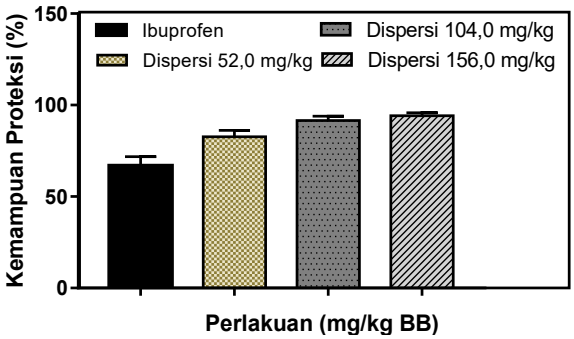


Gambar 2. Jumlah kumulatif geliat rata-rata pada kelompok perlakuan

Berdasarkan gambar 2 pada kelompok I yang merupakan kontrol negatif menunjukkan jumlah kumulatif geliat yang paling besar. Hal ini kemungkinan disebabkan kelompok I diberikan pensuspensi saja yaitu CMC Na yang tidak memiliki daya analgetik sama sekali. Kelompok II (ibuprofen) merupakan kelompok yang memiliki jumlah kumulatif geliat lebih besar dibandingkan kelompok III, IV dan V (dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dosis 52, 104 dan 156 mg/kg BB). Hal ini menunjukkan kelompok ibuprofen mempunyai daya analgetik yang lebih kecil dibandingkan kelompok dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dosis 52, 104 dan 156 mg/kg BB. Untuk kelompok III, IV dan V terjadi penurunan jumlah kumulatif geliat yang berbeda dan daya analgetik yang berbeda-beda pula antara dosis 52, 104 dan 156 mg/kg BB. Data jumlah kumulatif geliat tersebut kemudian diuji statistik. Hasil menunjukkan ada perbedaan jumlah kumulatif geliat yang signifikan antar kelompok perlakuan ($p<0,05$).

Dari data jumlah kumulatif geliat mencit tiap perlakuan, selanjutnya dihitung persen proteksi analgetik kelompok perlakuan dengan persamaan Handerson-Forsaith disajikan pada Gambar 3.

ISSN(P): 2088-2246
ISSN(E): 2684-7345



Gambar 3. Kemampuan Proteksi terhadap asam asetat dari kelompok perlakuan

Persen proteksi pada kelompok CMC Na sama dengan nol sehingga untuk kelompok ini tidak mempunyai kemampuan menghambat nyeri. Kelompok ibuprofen memiliki persen proteksi 68,86 % sedangkan kelompok dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dengan peningkatan dosis dispersi padat menunjukkan persen proteksi yang semakin besar secara berturut-turut adalah 82,68%, 91,57% dan 94,23%. Besarnya persen proteksi dari masing-masing kelompok menunjukkan besarnya kemampuan menghambat nyeri. Jumlah persentase daya analgetik yang diperoleh kemudian dilakukan analisis statistik. Hasil menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok ($p<0,05$).

Dari penelitian yang telah dilakukan ini menunjukkan kelompok dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dosis 56, 104 dan 156 mg/kg BB mempunyai aktivitas mengurangi atau menekan rasa nyeri karena mampu mengurangi geliat ≥ 50% dibandingkan kelompok kontrol. Peningkatan dosis dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 menyebabkan peningkatan persen proteksi. Peningkatan dosis dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 mampu menghambat timbulya nyeri yang lebih besar.

Berdasarkan gambar 3 peningkatan dosis dispersi padat ibuprofen-PEG menyebabkan terjadinya peningkatan persen proteksi, akan tetapi peningkatan tersebut tidak linear. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh kondisi dan respon fisiologis dari hewan uji yang digunakan. Penelitian yang dilakukan oleh Alatas et dkk (2006) secara in vitro tanpa menggunakan hewan uji menunjukkan bahwa laju disolusi obat meningkat sebanding dengan banyaknya PEG dalam sistem dispersi padat tersebut. Hal ini disebabkan semakin besar konsentrasi PEG dalam sistem dispersi padat, maka semakin banyak obat yang terdispersi molekular dalam PEG, sehingga obat menjadi semakin amorf.

Proses penekanan nyeri ini dicapai dengan cara menghambat enzim siklooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin sebagai mediator nyeri dihambat (Syamsul et al., 2016). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Saquib Hasnain & Nayak (2012) tentang pembentukan dispersi padat meloksikam dengan pembawa PVP dan PEG 6000, yang menunjukkan terjadi peningkatan efek analgetik dan anti inflamasi dari meloksikam. Hal ini dikarenakan adanya

ISSN(P): 2088-2246
ISSN(E): 2684-7345

perbaikan kelarutan dari obat yang disebabkan antara lain adanya pengecilan ukuran partikel yang dapat meningkatkan luas permukaan obat, efek pelarutan pembawa peningkatan pembasahan oleh pembawa dan perubahan kristal obat menjadi amorf (Patil & Gaikwad, 2011).

Penelitian yang dilakukan oleh Khairinnisa (2007) menyimpulkan bahwa dispersi padat ibuprofen menggunakan PEG 6000 sebagai polimer pembawa dapat meningkatkan kecepatan disolusi ibuprofen, dimungkinkan karena adanya pengurangan ukuran partikel yang terdispersi merata pada pembawa sehingga permukaan yang bersinggungan dengan medium semakin besar. Hasil uji inframerah menunjukkan terjadinya pembentukan komplek antara molekul ibuprofen dengan molekul PEG 6000 yang ditunjukkan adanya perubahan spektra.

Penelitian menunjukkan bahwa pelepasan obat ritonavir lebih cepat dalam bentuk dispersi padat dibandingkan dengan tanpa modifikasi. Hal ini mungkin disebabkan oleh ukuran dispersi padat menjadi ukuran nano (Sinha et al., 2010). Peningkatan laju disolusi obat dengan sistem dispersi juga diperkirakan terjadi karena adanya pengurangan agregasi partikel obat dan perubahan sifat permukaan partikel obat (Damian et al., 2000). Beberapa keuntungan dari sistem dispersi padat antara lain yaitu terjadinya peningkatan luas permukaan obat karena pengurangan ukuran partikel kemungkinan sampai tingkat molekuler, perubahan bentuk kristal, peningkatan daya pembasahan obat dan partikel pada dispersi padat memiliki porositas yang tinggi, sehingga akan mempercepat profil pelepasan obat (Siahi-Shadbad et al., 2014; Vasconcelos, Sarmento, & Costa, 2007).

SIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pembentukan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dengan perbandingan 1:1 dapat meningkatkan daya analgetik ibuprofen. Semakin tinggi dosis dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 pada perbandingan 1:1, maka persen proteksi semakin tinggi. Persen proteksi dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dengan kontrol pensuspensi CMC Na dosis 52, 104 dan 156 mg/kg BB berturut-turut adalah 82,68%, 91,57% dan 94,23%. Saran yang dapat diberikan yaitu perlu dilakukan kajian mengenai *drug loading*, karakterisasi dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dengan spektrofotometer *Fourier transform infrared* (FTIR), analisis thermal dengan *differential scanning calorimetry* (DSC), pola kristalinitas menggunakan powder X-*ray diffraction* (PXRD), ukuran partikel dan uji disolusi.

DAFTAR PUSTAKA

Alatas, F., Nurono S, S., & Asyarie, S. (2006). Pengaruh konsentrasi PEG 4000 terhadap laju disolusi ketoprofen dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000, *17*(2), 57–62.

Bushra, R., & Aslam, N. (2010). An overview of clinical pharmacology of

ISSN(P): 2088-2246
ISSN(E): 2684-7345

ibuprofen. *Oman Medical Journal*, *25*(3), 155–161. https://doi.org/10.5001/omj.2010.49

Damian, F., Blaton, N., Naesens, L., Balzarini, J., Kinget, R., Augustijns, P., & Van Den Mooter, G. (2000). Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 and Gelucire 44/14. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *10*(4), 311–322. https://doi.org/10.1016/S0928-0987(00)00084-1

Dzoyem, J. P., McGaw, L. J., Kuete, V., & Bakowsky, U. (2017). *Anti-inflammatory and Anti-nociceptive Activities of African Medicinal Spices and Vegetables*. *Medicinal Spices and Vegetables from Africa: Therapeutic Potential Against Metabolic, Inflammatory, Infectious and Systemic Diseases*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809286-6.00009-1

Gilani, K., Daman, Z., Moazeni, E., Ghaffari, A., Pourasgari, M., & Barghi, M. A. (2014). Preparation and characterization of various solid dispersion formulations of itraconazole to enhance the drug dissolution profile. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *24*(6), 659–664. https://doi.org/10.1016/S1773-2247(14)50133-5

Jiang, T., Han, N., Zhao, B., Xie, Y., & Wang, S. (2012). Enhanced dissolution rate and oral bioavailability of simvastatin nanocrystal prepared by sonoprecipitation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *38*(10), 1230–1239. https://doi.org/10.3109/03639045.2011.645830

Khairinnisa, I. (2007). Peningkatan Kecepatan Disolusi Intrinsik Ibuprofen melalui Pembentukan Dispersi Padat dengan Ibuprofen. Ahmad Dahlan Yogyakarta.

Kumar, T., & Jain, V. (2014). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of bridelia retusa methanolic fruit extract in experimental animals. *Scientific World Journal*, *2014*. https://doi.org/10.1155/2014/890151

Nanda, T., Sulaiman, S., Larasati, D., Nugroho, A. K., & Choiri, S. (2019). Assessment of the Effect of PLGA Co-polymers and PEG on the Formation and Characteristics of PLGA-PEG-PLGA Co-block Polymer Using Statistical Approach. *Tabriz University of Medical Sciences*, *7*(3), 113–117. https://doi.org/10.15171/jcvtr.2015.24

Patil, M. P., & Gaikwad, N. J. (2011). Characterization of gliclazide-polyethylene glycol solid dispersion and its effect on dissolution. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *47*(1), 161–166. https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000100020

Ribeiro, R. A., Vale, M. L., Thomazzi, S. M., Paschoalato, A. B. P., Poole, S., Ferreira, S. H., & Cunha, F. Q. (2000). Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. *European Journal of Pharmacology*, *387*(1), 111–118.

ISSN(P): 2088-2246
ISSN(E): 2684-7345

https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00790-6

Saquib Hasnain, M., & Nayak, A. K. (2012). Solubility and dissolution enhancement of ibuprofen by solid dispersion technique using peg 6000-PVP K 30 combination carrier. *Chemistry*, *21*(1), 118–132.

Siahi-Shadbad, M. R., Ghanbarzadeh, S., Barzegar-Jalali, M., Valizadeh, H., Taherpoor, A., Mohammadi, G., … Adibkia, K. (2014). Development and characterization of solid dispersion for dissolution improvement of furosemide by cogrinding method. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, *4*(4), 391–399. https://doi.org/10.5681/apb.2014.058

Sinha, S., Ali, M., Baboota, S., Ahuja, A., Kumar, A., & Ali, J. (2010). Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir. *AAPS PharmSciTech*, *11*(2), 518–527. https://doi.org/10.1208/s12249-010-9404-1

Syamsul, E. S., Andani, F., & Soemarie, Y. B. (2016). Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanolik Daun Kerehau (Callicarpa longifolia Lamk .) Pada Mencit Putih. *Traditional Medicine Journal*, *21*(2), 99–103.

Vasconcelos, T., Sarmento, B., & Costa, P. (2007). Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today*, *12*(23–24), 1068–1075. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.09.005

Verhoef, J. J. F., & Anchordoquy, T. J. (2013). Questioning the use of PEGylation for drug delivery. *Drug Delivery and Translational Research*, *3*(6), 499–503. https://doi.org/10.1007/s13346-013-0176-5

Winarti, L., & Wantiyah. (2011). Uji Efek analgetika Ekstrak Rimpang Temu Kunci (Boesenbergia pandurata (Roxb) Schlechter Pada Mencit Jantan Galur Swiss. *Majalah Obat Tradisional*, *16*(1), 26–33.

Zaini, E., Nofita, R., Salman, & Kurniati, I. (2010). Karakterisasi Fisikokimia Dan Laju Disolusi Dispersi Padat. *J. Ris. Kim.*, *4*(1), 25–31.