

Preparasi Mikrosfer Fraksi Etil Asetat Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dengan Metode Semprot Kering

(The Preparation of Ethyl Acetate Fraction Microspheres of Sambiloto Herbs (*Andrographis paniculata* Nees) Using Spray Drying Method)

IDAH ROSIDAH^{1,2*}, WAHONO SUMARYONO^{1,3}, AND SILVIA SURINI²

¹Pusat Teknologi Farmasi dan Medika, Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi (BPPT), Jakarta.

²Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok.

³Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Srengseng Sawah, Jakarta, 12640.

Abstrak: Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) adalah salah satu tanaman obat yang mempunyai aktivitas sebagai antikanker dengan komponen bioaktif utama andrografolid. Andrografolid merupakan seyawa diterpen lakton yang sukar larut dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk membuat mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto dengan mikroenkapsulasi menggunakan metode semprot kering. Mikroenkapsulasi fraksi etil asetat herba sambiloto dibuat menggunakan polimer PVP K30 dan HPMC sebagai bahan penyalut dengan perbandingan 1:5; 1:7,5 dan 1:10. Mikrosfer yang mengandung fraksi etil asetat herba sambiloto kemudian dikarakterisasi meliputi uji perolehan kembali proses, morfologi, distribusi ukuran partikel, kadar air dan efisiensi penjerapan. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto memiliki perolehan kembali 19,50-31,64%, berbentuk bulat dengan permukaan yang halus hingga tidak beraturan, ukuran diameter rata-rata partikel 1,44-19,23 μm , kadar air 5,15-13,44% dan efisiensi penjerapan berkisar antara 94,83-112,15%.

Kata kunci: Mikrosfer, fraksi etil asetat, *Andrographis paniculata* Nees, semprot kering.

Abstract: Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) is a medicinal plant containing andrographolide as its primary bioactive component, which has been shown to inhibit breast cancer cell proliferation. Andrographolide is a diterpene lactone and sparingly soluble in water. The aim of this study is to prepare microspheres of *A. paniculata* ethylacetate fraction by microencapsulation using spray drying method. The ethyl acetate fraction of *A. paniculata* herbs was microencapsulated using PVP K30 and HPMC as the coating polymer in different ratios of 1:5; 1:7,5 and 1:10. Microspheres containing the ethyl acetate fraction of *A. paniculata* herbs were characterized in terms of recovery factor, morphology, particle size distribution, water content and entrapment efficiency. The results showed that the *A. paniculata* microspheres have the recovery factor of 19,50% to 31,64%, spherical shape varies from smooth surface to irregular shape, particles size of 1,44% to 19,23 μm , moisture content of 5,15% to 13,44%, and entrapment efficiency between 94,83 to 112,15%.

Keywords: Microsphere, ethyl acetate fraction, *Andrographis paniculata* Nees, spray drying.

PENDAHULUAN

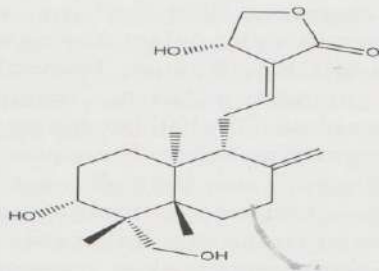
SAMBILOTO (*A. paniculata*) atau yang dikenal king of bitter, famili *Acanthaceae*, merupakan salah satu tanaman obat yang telah banyak digunakan

untuk pengobatan tradisional di Indonesia, Malaysia, Thailand, India, Scandinavia, Japan dan China. Secara empiris tanaman ini digunakan untuk mengobati flu, demam, sakit tengorokan, infeksi saluran pernapasan, malaria, disentri, diare dan berbagai penyakit infeksi lainnya^(1,2). Menurut beberapa hasil penelitian, sambiloto memiliki aktivitas terhadap kultur sel

* Penulis korespondensi, Hp. 081315524949
e-mail: idah_rosidah@gmail.com

kanker seperti kanker servik, payudara, leukemia, kolon, paru-paru, melanoma, ovarium, prostat dan ginjal^(3,4).

Komponen utama dalam herba sambiloto adalah andrografolid (Gambar 1). Andrografolid merupakan senyawa diterpen lakton, mempunyai rumus molekul $C_{20}H_{30}O_5$ dan berat molekul 350,46. Andrografolid berupa kristal berwarna putih, mempunyai rasa sangat pahit dan sukar larut dalam air. Kelarutan andrografolid dalam air pada suhu 25°C adalah 60 mg/L. Andrografolid banyak terdapat pada bagian daun dan batang. Kadar senyawa andrografolid di dalam daun sebesar 2,5-4,8% dari berat kering^(5,6).



Gambar 1. Struktur molekul andrografolid.

Penelitian terhadap ekstrak dan fraksi-fraksi herba sambiloto yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa tanaman ini memiliki potensi besar untuk digunakan sebagai bahan baku obat. Fraksi etil asetat herba sambiloto memiliki aktivitas terhadap kultur sel kanker payudara dibanding dengan ekstrak total, fraksi etanol, fraksi n-heksan, dan fraksi air. Hasil uji aktivitas sitotoksik fraksi etil asetat herba sambiloto terhadap kultur sel kanker payudara menunjukkan bahwa fraksi tersebut memiliki nilai IC_{50} sebesar 14,32 ppm untuk sel MCF7 dan 17,66 ppm untuk sel T47D⁽⁷⁾.

Berdasarkan aktifitasnya terhadap sel kanker payudara MCF7 dan T47D, fraksi etil asetat herba sambiloto sangat berpotensi untuk dikembangkan menjadi bahan baku obat dalam bentuk sediaan padat. Mikroenkapsulasi merupakan salah satu upaya yang dapat digunakan untuk membuat sediaan menjadi bentuk padat⁽⁸⁾.

Mikroenkapsulasi dengan menggunakan semprot kering (*spray drying*) merupakan salah satu teknik yang tepat karena prosesnya sangat cepat, memberikan hasil berupa partikel berukuran kecil dan homogen sehingga dapat digunakan untuk produksi mikrosfer dalam jumlah besar. Selain itu, metode semprot kering mempunyai beberapa keuntungan yaitu biaya rendah, teknologinya sudah banyak dikuasai dan tersedianya peralatan^(8,9).

Polivinil pirolidon (PVP K30) dan hidroksi-propil metilselulosa (HPMC) merupakan polimer hidrofilik dan telah banyak digunakan sebagai bahan penyalut pada teknik mikroenkapsulasi^(10,11,12). PVP merupakan polimer sintetik, larut dalam air, dan dapat ditemukan pada berbagai sistem penghantaran obat seperti mikrosfer, nanopartikel, liposom, dan polimer konjugasi^(13,14). HPMC merupakan polimer semi sintesis derivat selulosa yang umum digunakan pada matrik sediaan padat, dapat memperbaiki kelarutan, dan menghambat pembentukan kristalisasi obat^(11,12).

Penelitian ini bertujuan untuk membuat mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto dengan metode semprot kering kemudian mikrosfer yang dihasilkan dikarakterisasi. Mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto dibuat dengan menggunakan polimer PVP K30 dan HPMC sebagai bahan matrik dengan rasio fraksi etil asetat herba sambiloto dan polimer 1:5; 1:1,75 dan 1:10. Mikrosfer yang diperoleh kemudian dilakukan karakterisasi meliputi perolehan kembali proses, morfologi, distribusi ukuran partikel, kadar air dan efisiensi penjerapan andrografolid.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan yang digunakan adalah fraksi etil asetat herba sambiloto dengan kadar andrografolid 32,12% (Pusat Teknologi Farmasi dan Medika BPPT, Indonesia), andrografolid (Sigma-Aldrich Inc, Jerman), *Polyvinylpyrrolidone* K30 (PVP, kollidon K30) (BASF, Jerman), hidroksi-propilmetilselulosa 3 mPas (HPMC, *pharmacoat*®) (ShinEtsu, Jepang), metanol untuk KCKT (J.B. Baker, USA), etanol 96% pro analisis (Merck, Jerman), mineral oil (Bratachem, Indonesia).

METODE. Pembuatan mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto. Mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto dibuat dengan metode semprot kering. Pembuatan mikrosfer dilakukan dengan cara sejumlah polimer PVP K30 atau HPMC (Tabel 1) dilarutkan ke dalam aquades dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu kamar. Fraksi etil asetat herba sambiloto dilarutkan dalam etanol 96%, kemudian larutan fraksi etil asetat didispersikan ke dalam larutan polimer sambil diaduk hingga homogen. Sambil tetap dalam kondisi pengadukan, campuran dispersi tersebut selanjutnya dialirkan melalui *nozzle* (0,5 mm) ke dalam semprot kering (*spray dryer*, Lab-plant, North Yorkshire England). Kondisi proses yang digunakan untuk formula mikrosfer yang menggunakan polimer PVP K30 yaitu suhu masuk 140°C, suhu keluar 80°C, kecepatan pompa 5 mL/menit dan kipas penyedot 15 (2,25 meter/detik). Kondisi proses yang digunakan

Tabel 1. Formula mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto.

Bahan	Jumlah					
	A	B	C	D	E	F
PVP K30 (g)	5	7,5	10	-	-	-
HPMC (g)	-	-	-	5	7,5	10
Fraksi etil asetat herba sambiloto (g)	1	1	1	1	1	1
Etanol 96 % (ml)	25	25	25	25	25	25
Aquadest (ml)	75	75	75	75	75	75

untuk polimer HPMC yaitu suhu masuk 190°C, suhu keluar 90°C, kecepatan pompa 15 mL/menit dan kipas penyedot 30 (4,5 meter/detik). Mikrosfer yang dihasilkan kemudian dikumpulkan dari tempat pengumpul dan selanjutnya dilakukan karakterisasi.

Penentuan viskositas. Penentuan viskositas masing-masing formula (Tabel 1) dilakukan dengan menggunakan alat viskometer (Brookfield Synchroelectric, Amerika). Formula mikrosfer di buat dalam 400 mL kemudian dimasukan dalam *beakerglass*. *Spindle* yang sesuai diturunkan hingga batas *spindle* tercelup ke dalam gel dan diputar pada kecepatan 5, 10, 20, 50 dan 100 rpm. Nilai viskositas yang ditunjukkan oleh jarum kemudian dikalikan dengan faktor yang dilihat pada tabel yang terdapat pada brosur alat⁽¹⁵⁾.

Penentuan perolehan kembali proses. Penentuan uji perolehan kembali atau rendemen proses (% b/b) dihitung berdasarkan perbandingan antara bobot mikrosfer yang diperoleh terhadap bobot bahan pembentuk mikrosfer yang digunakan.

Pengamatan morfologi. Morfologi mikrosfer diamati dengan alat *scanning electron microscope* (SEM, Joel-JSM-840A, USA). Mikrosfer dilapisi dengan logam emas dan palladium menggunakan *fine coater* (Polaron SC-7610) pada kondisi vakum kemudian dilakukan uji dengan SEM.

Penentuan distribusi ukuran partikel. Distribusi ukuran partikel dari mikrosfer dilakukan dengan alat *particle size distribution analyzer* (Horiba LA-950V2, Japan) menggunakan metode *wet*. Sejumlah tertentu mikrosfer fraksi etil asetat dipersikan ke dalam pelarut yang sesuai kemudian dimasukan dalam *fraction cell*. Distribusi ukuran partikel ditentukan berdasarkan volume diameter permukaan dv_{50} (μm).

Penentuan kadar air. Kadar air mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto ditentukan dengan alat *moisture balance* (Precisa HA60, Swiss). Mikrosfer ditimbang kurang lebih 1 g dan diletakkan di atas wadah aluminium secara merata dalam alat. Nilai kadar air akan terbaca setelah mencapai kadar air yang konstan pada alat.

Penentuan efisiensi penjerapan. Sejumlah lebih kurang 20 mg formula mikrosfer dilarutkan dalam metanol pada labu tentukur, kemudian disonikasi hingga larut. Larutan kemudian disaring menggunakan membran filter 0,45 μm , selanjutnya 20 μL filtrat disuntikan ke dalam Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT, Knauer, Jerman), detektor pada panjang gelombang 224 nm dengan kondisi fase gerak metanol-air (70:30), kecepatan alir 1 mL/menit dan menggunakan kolom Eurospher 100-5C18 150 mm x 4,6 mm. Luas puncak yang diperoleh kemudian digunakan untuk menghitung jumlah andrografolid dalam mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto dengan menggunakan persamaan linier yang di peroleh dari kurva kalibrasi. Kurva kalibrasi dibuat dengan cara ditimbang sejumlah tertentu andrografolid standar kemudian dilarutkan dengan metanol hingga diperoleh konsentrasi 25, 50, 100, 200, 300 dan 400 ppm. Efisiensi penjerapan dihitung dengan membandingkan jumlah andrografolid yang diperoleh atau yang terjerap dalam mikrosfer dengan jumlah teoritis andrografolid.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan viskositas. Hasil pengukuran viskositas masing-masing formula (Tabel 1) diperoleh formula A 10-20 cps; formula B 10-23 cps; formula C 10-29,5 cps; formula D 17,5-36,5 cps; formula E 30-56,5 cps; dan formula F 50-76 cps. Viskositas formula mikrosfer menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi polimer yang digunakan maka viskositasnya semakin meningkat.

Perolehan kembali proses. Tabel 2 menunjukkan bahwa uji perolehan kembali proses formula mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto berkisar antara 19,50-31,64%. Nilai perolehan kembali menunjukkan hasil yang rendah, hal ini dikarenakan viskositas pada masing-masing formula yang digunakan rendah. Viskositas yang rendah menyebabkan proses pengeringan lebih cepat, membutuhkan energi dan tekanan yang lebih kecil sehingga droplet yang dihasilkan dapat lolos dan terbawa keluar dari

Tabel 2. Hasil perolehan kembali proses, diameter rata-rata, kadar air dan efisiensi penjerapan mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto.

Formula mikrosfer	Perolehan kembali proses (%)	Diameter rata-rata (μm)	Kadar air (%)	Efisiensi penjerapan (%)
A	19,50	13,13	13,44	94,83 \pm 0,93
B	24,00	19,23	12,08	97,38 \pm 2,25
C	31,64	12,61	12,95	99,82 \pm 0,32
D	30,84	1,50	6,01	112,15 \pm 2,17
E	29,10	1,44	5,96	111,92 \pm 2,21
F	31,20	1,45	5,15	96,55 \pm 1,93

kamar pengering dan menyebabkan rendahnya nilai perolehan kembali. Hasil perolehan kembali proses yang rendah juga telah dilaporkan oleh Tewa-tagne pada pembuatan nanokapsul dengan menggunakan polimer PVP K90 sebesar 43%⁽¹⁶⁾. Hal yang mirip dilaporkan juga oleh Alanazi pada pembuatan mikropartikel yang menggunakan PVP K15 dan HPMC yaitu perolehan kembali proses kurang dari 50%⁽¹⁰⁾.

Kadar air. Analisa kadar air menunjukkan bahwa formula mikrosfer yang menggunakan polimer PVP K30 berkisar antara 12,08-13,44% dan HPMC berkisar antara 5,15-6,01% (Tabel 2). Formula mikrosfer yang menggunakan polimer PVP K30 memiliki kadar air lebih tinggi dibandingkan polimer HPMC. Hal ini disebabkan oleh sifat dan jenis polimer yang digunakan sebagai pembentuk mikrosfer. Polimer PVP K30 mempunyai sifat lebih higroskopis bila dibandingkan dengan HPMC, sehingga formula yang menggunakan PVP K30 mudah menyerap dan berinteraksi dengan udara dari lingkungan sekitar yang menyebabkan air terperangkap di dalam mikrosfer.

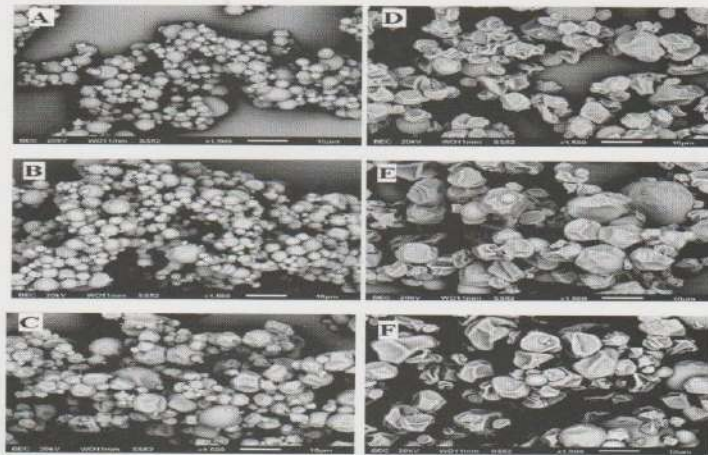
Morfologi. Gambar 2 memperlihatkan hasil pemeriksaan mikrosfer dengan SEM pada perbesaran 1.500x. Hasil SEM dari keenam formula memperlihatkan bahwa mikrosfer memiliki bentuk bulat dengan permukaan halus hingga tidak beraturan. Mikrosfer yang terbuat dari polimer PVP K30 memiliki tekstur yang khas yaitu berbentuk bulat dengan permukaan yang halus hingga sedikit cekung sedangkan mikrosfer yang terbuat dari polimer HPMC memiliki bentuk bulat dengan permukaannya cekung dan tidak beraturan. Mikrosfer yang terbuat dari HPMC memiliki bentuk dan morfologi yang berbeda dengan mikrosfer yang terbuat dari PVP K30. Hal ini menunjukkan bahwa sifat dan jenis polimer yang berbeda memberikan bentuk dan morfologi yang berbeda. HPMC merupakan polimer semi sintesis derivat selulosa yang banyak mengandung gugus hidroksi sehingga lebih mudah mengikat air daripada PVP K30. Pada saat proses pengeringan berlangsung terjadi pengurangan volume air yang lebih banyak,

sehingga struktur seluler dari HPMC mengalami penyusutan bentuk partikel dan mengakibatkan air yang semula terperangkap dalam matrik meninggalkan bekas yakni berupa permukaan yang cekung⁽¹⁶⁾.

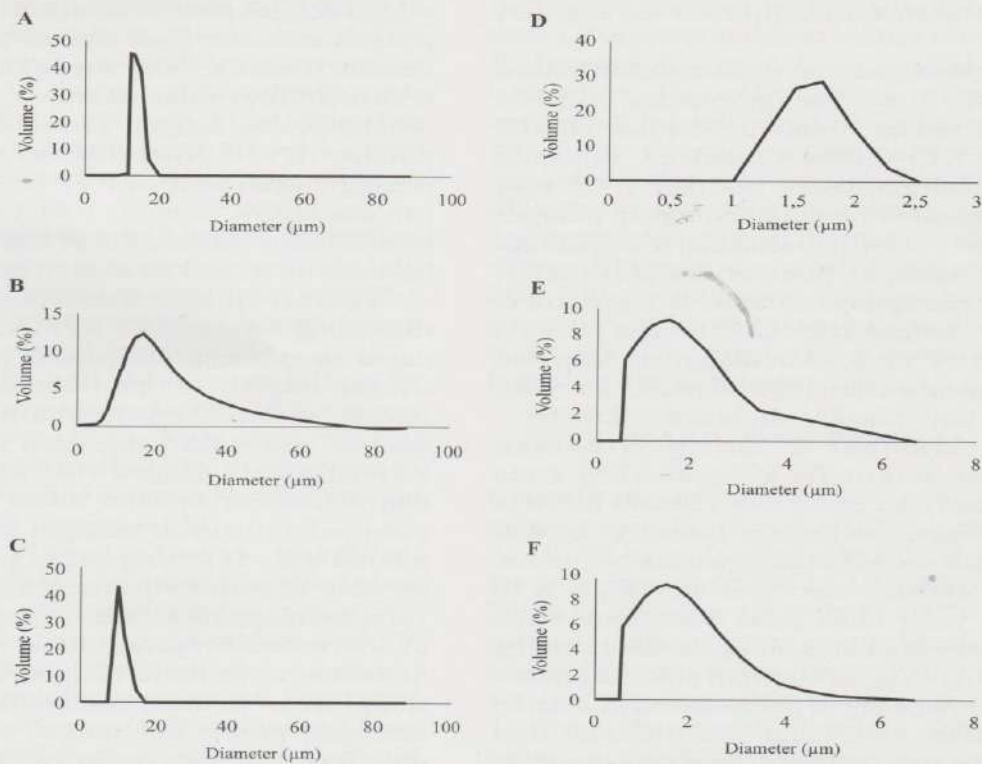
Distribusi ukuran partikel. Penentuan distribusi ukuran partikel dinyatakan berdasarkan perbedaan diameter volume partikel. Distribusi ukuran partikel diukur dengan particle size distribution analyzer. Hasil pengamatan distribusi ukuran partikel menunjukkan bahwa formula yang menggunakan polimer PVP K30 memiliki nilai diameter rata-rata lebih besar dibandingkan dengan formula yang menggunakan polimer HPMC. Nilai diameter rata-rata formula yang menggunakan polimer PVP K30 sebesar 12,61-19,24 μm dan HPMC sebesar 1,44-1,51 μm (Tabel 2). Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa jenis polimer yang berbeda memberikan ukuran partikel yang berbeda.

Polimer HPMC memiliki viskositas lebih rendah dibanding dengan PVP K30. Viskositas yang rendah dapat mempengaruhi proses pembuatan mikrosfer dengan metode semprot kering yaitu menghasilkan tetesan mikrosfer yang lebih kecil dibandingkan dengan viskositas yang lebih tinggi. Hal ini karena ketika formula dengan viskositas yang lebih rendah dan disemprot melalui udara panas, maka bagian yang paling banyak terdapat pada tetesan mikrosfer adalah air. Selama proses pengeringan, tetesan tersebut akan menyusut seiring dengan hilangnya air yang meninggalkan tetesan sehingga menyebabkan ukuran mikrosfer yang dihasilkan menjadi lebih kecil. Sebaliknya, formula dengan viskositas yang lebih tinggi akan mampu mempertahankan bentuknya, sehingga proses kehilangan air yang terjadi tidak diikuti dengan menyusutnya tetesan mikrosfer⁽¹⁷⁾.

Sementara itu, pada formula yang menggunakan polimer PVP K30 dan HPMC menunjukkan fenomena yang tidak sama. Pada formula yang menggunakan PVP K30 mungkin telah terjadi peningkatan ukuran partikel. Hal ini bisa dilihat dari bentuk dan morfologi partikel pada formula PVP K30 lebih kecil dibandingkan dengan formula yang menggunakan HPMC (Gambar 2). Partikel-partikel yang berukuran kecil ini lebih



Gambar 2. Mikrofotograf dari mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto pada perbesaran 1.500x. (A) formula A, (B) formula B, (C) formula C, (D) formula D, (E) formula E dan (F) formula F.



Gambar 3. Distribusi ukuran partikel mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto. (A) formula A, (B) formula B, (C) formula C, (D) formula D, (E) formula E dan (F) formula F.

memungkinkan untuk terjadinya kohesi antara partikel sehingga menyebabkan terjadinya agregasi. Agregasi atau penggumpalan dapat dengan mudah terjadi pada partikel yang berukuran sangat kecil⁽²²⁾. Pada saat

uji distribusi ukuran partikel dilakukan maka ukuran partikel yang terukur adalah hasil agregasi dari partikel-partikel yang berukuran kecil. Kemungkinan untuk terjadinya agregasi, lebih besar pada formula

yang menggunakan polimer PVP K30 dibandingkan dengan polimer HPMC. Hal ini dikarenakan PVP K30 mempunyai sifat yang lebih higroskopis sehingga dapat mempercepat terjadinya agregasi.

Efisiensi penjerapan. Tabel 2 memperlihatkan semua formula memiliki nilai efisiensi penjerapan yang tinggi. Nilai efisiensi penjerapan formula A, B dan C yang menggunakan polimer PVP K30 masing-masing sebesar 94,83; 97,38 dan 99,82%. Nilai efisiensi penjerapan formula D, E, dan F yang menggunakan polimer HPMC masing-masing sebesar 112,15%; 111,92% dan 96,55%. Hasil ini menunjukkan bahwa semprot kering dapat menjadi salah satu metode yang efisien dalam pembuatan mikrosfer. Tingginya efisiensi penjerapan dengan metode semprot kering adalah akibat penguapan dari fase larutan sehingga serbuk yang tersisa segera menjerap obat dan obat yang berada di luar matrik jumlahnya menjadi kecil⁽¹⁸⁾.

SIMPULAN

Fraksi etil asetat herba sambiloto yang mengandung andrografolid sebesar 32,13% telah berhasil dibuat mikrosfer dengan metode semprot kering menggunakan polimer PVP K30 dan HPMC. Mikrosfer fraksi etil asetat herba sambiloto memiliki perolehan kembali proses berkisar antara 19,50-31,20%, berbentuk bulat dengan permukaan halus hingga tidak beraturan, kadar air 5,15-13,44%, ukuran diameter rata-rata (dv_{50}) 1,44-19,23 μm , dan efisiensi penjerapan berkisar antara 94,83-112,15%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih disampaikan kepada Pusat Teknologi Farmasi dan Medika, Deputy Bidang Teknologi Agroindustri dan Bioteknologi BPPT dan Kementerian Riset dan Teknologi (KNRT) yang telah menyediakan tempat dan fasilitas serta dukungan bahan-bahan untuk penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wijayakusuma H. Atasi kanker dengan tanaman obat. Jakarta: Puspa Swara; 2008. 55-6
2. Mishra KS, Neelam SS, Sangwan RS. *Andrographis paniculata* (Kalmegh): A review. *Pharmacognosy Reviews*. 2007.1(2):283-98.
3. Syarifah SMM, Ilham AM, Asiah O, Nurhanan OAM, Norhayati I, Shaira HL, et al. Proteomic assesment of bioactive constituent from selected Malaysian plant species with anti-breast cancer and anti-ovarian cancer potentials. Selangor Darul Ehsan: Highlights of Forest Reseach Institute Malaysian (FRIM) Projects; 2007.158-62.
4. Jada SR, Subur GS, Matthews C, Hamzah AS, Lajis NH, Saad MS, et al. Semi synthesis and *in Vitro* anticancer activities of andrographolide analogues. *Phytochemistry*. 2007.68(6):904-12.
5. Kumar RA, Sridevi K, Kumar NJ, Nanduri S, Rajagapol S. Anticancer and immunostimulatory compounds from *Andrographis paniculata*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004.92:291-5.
6. Prapanza I, Marianto LA. Khasiat dan manfaat sambiloto. Jakarta: Argomedia Pusaka; 2003. 1-10.
7. Rosidah I, Surini S, Sumaryono W. Aktivitas sitotoksik fraksi etil asetat herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Terhadap Kultur Sel Kanker Payudara Galur MCF7 dan T47D. *Jurnal Bahan Alam Indonesia*. 2011.7(6):316-20.
8. Deasy PB. Microencapsulation and related drug process. New York: Marcel Dekker Inc; 1984. 21-37.
9. Thies C. A Survey of microencapsulation processes. In: Benita S. Microencapsulation methods and industrial applications. New York: Marcel Dekker, Inc; 1996. 1-19.
10. Alanazi FK, El-Badry M, Ahmed MO, Alsarra IA. Improvement of albendazole dissolution by preparing microparticle using spray-drying technique. *Scientia Pharmaceutica (Sci Pharm)*. 2007.75: 63-79
11. Leuner C, Jennifer D. Review Article. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000.50:47-60
12. Rowe RC, Shesky PL, Owen SC. Handbook of pharmaceutical excipients. 5th ed. London: The Pharmaceutical Press and The American Pharmacists Association; 2006. 611-6.
13. Garrec DL, Gori S, Luo L, Lessard D, Smith DC, Yessine MA et al. Poly(N-vinylpyrrolidone)-block-poly(D,L-lactide) as a new polymeric solubilizer for hydrophobic anticancer drugs: *In vitro* and *in vivo* evaluation. *Journal of Controlled Release*. 2004.99:83-101.
14. Wanawongthai C, Pongpeerapat A, Higashi K, Tozuba Y, Moribe K, Yamamoto K. Pharmaceutical nanotechnology. Nano-particle formation from probucol/PVP /sodium alkyl sulphate co-ground mixture. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009.376(1-2):167-75.
15. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Buku petunjuk praktikum farmasi fisik. Depok: Universitas Indonesia; 2009.
16. Tewa-Tagne P, Brianc S, Fessi H. Preparation of redispersible dry nanocapsules by means of spray-drying: Development and characterization. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007. 30: 124-35.
17. Surini S, Anggriani V, Anwar E. Study of Mucoadhesive Microspheres based on praelatinized cassava starch succinate a new carrier for drug delivery. *J. Med Sci*. 2009.6:249-56.
18. Rathananand M, Kumar DS, Shirwaikar A, Kumar R, Prasad RS. Preparation of mucoadhesive microspheres for nasal delivery by spray drying. *Indian J Pharm Sci*. 2007.69(5):651-7.