

Pembuatan Komposit Ketoprofen-Polietilen Glikol dengan Menggunakan Metode *Particle From Gas Saturated Solution*

Mira Widya P., Khairina A., Warlinda E.T., dan Sumarno*

Jurusan Teknik Kimia Fakultas Teknologi Industri
Institut Teknologi Sepuluh Nopember, ITS Sukolilo, Surabaya 60111
Telp. 031-5961317 ; Fax 031-5999282
Email : onramus@chem-eng.its.ac.id

Abstract

Micronization technology provides possibilities to deliver drug in human body other than through oral or gastrointestinal track. Drug delivery performance is the capability of the drug to deliver the therapeutic agents to the appropriate site. This research was aimed to achieve composite therapeutic agents-polymer micro particle using particles from gas saturated solutions (PGSS) and to study the temperature and pressure saturation chamber dependence and composition dependence of the composite therapeutic agents-polymer micro particle structure formation. In this research, ketoprofen and polyethylene glycol was melted by supercritical fluids before sprayed through nozzle. Then micro particles formed was analyzed to identify its morphology and size using SEM (Scanning Electron Microscopy). Pressure and temperature operation will influence the structure variation of composite ketoprofen-polyethylene glycol produced.

Key words : PGSS, supercritical CO₂, micro particle, SEM

Pendahuluan

Obat-obat golongan *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) termasuk golongan obat yang sering digunakan saat ini (Warwick, 2001). Hal ini terkait dengan khasiat dari NSAID yang cukup banyak, yaitu sebagai analgesik, antipretik, dan anti radang (Tjay dan Rahardja, 2002). NSAID memiliki efek samping pada *gastrointestinal*, yaitu dapat menyebabkan terjadinya *gastric ulcer* atau iritasi lambung, dan perdarahan (Wells dkk., 2000). Untuk mengurangi efek samping dari penggunaan NSAID, maka sistem penghantaran obat dalam tubuh perlu ditingkatkan.

Setiap obat mempunyai batas konsentrasi untuk memberikan efek terapeutik yang optimal. Ketika konsentrasi di luar batas (lebih rendah atau lebih tinggi), hal ini dapat menyebabkan terapeutik menjadi tidak efektif bahkan menjadi efek racun. Oleh karena itu, diinginkan obat yang kelarutan dan laju kelarutannya terkontrol, sehingga dosis obat yang diperlukan dapat dikurangi dan efek samping obat dapat berkurang (Wang, 2006).

Beberapa tahun terakhir telah dikembangkan teknologi berbasis fluida superkritis dalam dunia farmasi untuk meningkatkan performa penghantaran obat (*drug delivery*) dalam tubuh. Suatu obat dikatakan mempunyai penghantaran yang unggul jika obat tersebut mempunyai laju pelepasan yang terkontrol (*controlled release drug*) (Wang, 2006). *Controlled release drug* lebih mampu mengontrol pelepasan obat dalam tubuh pada laju yang diinginkan ke *selective target* (bagian tubuh yang

diharapkan), jika dibandingkan dengan obat tradisional dalam bentuk pil dan tablet yang sulit terkontrol karena fluktuasi konsentrasi obat dalam darah. Suatu *controlled release drug* umumnya dapat dibuat dengan pembentukan *microsphere* atau mikropartikel dari komposit obat-polimer (*drug polymer composites*) di mana *active pharmaceutical ingredients* didistribusikan dalam matriks polimer. (Tandya dkk., 2007)

Beberapa teknologi mikronisasi yang telah diaplikasikan secara luas di dunia farmasi antara lain *spray drying* dan *milling*. Teknologi-teknologi seperti ini cukup sederhana secara konsep, tetapi dalam praktiknya memerlukan konsumsi energi yang besar dan pada proses mekanis menghasilkan distribusi ukuran partikel yang luas (Kurniawansyah, 2008). Selain itu, proses pembuatan komposit obat-polimer secara konvensional biasanya dilakukan dengan presipitasi larutan organik menjadi bentuk solid (Pasquali dan Bettini, 2008). Penggunaan larutan organik dan temperatur operasi yang tinggi (dalam proses *spray drying*) tidak diinginkan karena akan mempengaruhi kinerja obat (Davies dkk., 2008). Kekurangan lain dari proses konvensional meliputi perlunya proses tambahan untuk mengekstraksi sisa *solvent* (kelebihan *solvent* organik) yang berbahaya untuk kesehatan dan lingkungan (Tandya dkk., 2007).

Dengan adanya tinjauan ini, dapat dipertimbangkan penggunaan yang luas dari fluida superkritis dan bertekanan tinggi untuk pengolahan obat tersebut (Davies dkk., 2008). Fluida superkritis didefinisikan sebagai fluida pada kondisi di atas titik kritis. Pada kondisi ini substansi berada pada ko-

eksistensi antara gas dan cair. Seperti halnya gas, fluida superkritis menunjukkan viskositas yang relatif lebih rendah dan difusifitas yang relatif lebih tinggi dibandingkan fase liquidnya. Selain itu fluida superkritis mempunyai densitas yang cukup tinggi yang menyerupai densitas cairan. Sehingga terdapat hubungan antara kekuatan pelarutan dengan densitas, sehingga untuk fluida superkritis dapat diatur kekuatan pelarutannya dengan mengatur tekanan dan temperatur (Pasquali dan Bettini, 2008 ; Hugh dan Krukoni, 1986).

Pemanfaatan fluida superkritis telah banyak dikembangkan dalam berbagai metode, antara lain *Rapid Expansion of Supercritical Solution* (RESS), *Supercritical Anti-Solvent* (SAS/ASES/PCA), *Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids* (SEDS), *Gas Anti-Solvent* (GAS), dan *Particle from Gas Saturated Solutions* (PGSS) (Jung dan Perrut, 2001).

Penentuan metode yang sesuai ditentukan oleh beberapa faktor, seperti kelarutan CO₂ dalam polimer, kelarutan polimer dalam CO₂, kelarutan CO₂ dan polimer dalam *solvent*, dan parameter proses. Karena metode *anti-solvent* menggunakan *solvent* organik, maka metode ini merupakan pilihan alternatif yang paling terakhir. RESS dan PGSS lebih sesuai karena prosesnya tidak melibatkan penggunaan *solvent* organik. Yang membedakan kedua metode ini adalah kondisi kelarutannya. Pada metode RESS, polimer dilarutkan dalam fluida superkritis, sementara PGSS sebaliknya. Karena metode RESS aplikasinya terbatas disebabkan oleh sangat sedikitnya polimer yang dapat larut dalam CO₂ superkritis, metode PGSS merupakan pilihan yang lebih baik.

Pada aplikasi penghantaran obat, PEG sering digunakan untuk melapisi obat di mana laju penghantaran obat itu sendiri dipengaruhi sifat PEG. Hal ini dapat dilakukan dengan pembentukan partikel yang mempunyai sifat berbeda dengan mengatur kondisi proses menggunakan CO₂ superkritis sebagai *solvent* atau *plasticizer*. Dan lagi, proses ini menguntungkan karena tidak adanya penggunaan *solvent* organik yang membantu proses CO₂ superkritis ini untuk membuat partikel PEG yang mengandung obat.

Proses PGSS dipengaruhi oleh beberapa kondisi proses supaya dapat terbentuk partikel komposit obat-polimer yang diinginkan. Oleh karena itu, perlu adanya penelitian yang menitikberatkan pada pengaruh perbedaan tekanan dan temperatur kontak dalam pembentukan struktur komposit obat-polimer.

Landasan Teori

Karbon Dioksida Superkritis. Fluida superkritis adalah gas yang dinaikkan temperaturnya mencapai temperatur kritis (temperatur tertinggi yang dapat mengubah fase gas menjadi fase cair dengan cara menaikkan tekanan), dan memiliki tekanan kritis

(tekanan tertinggi yang dapat mengubah fase cair menjadi fase gas dengan cara menaikkan temperatur) sehingga sifat-sifatnya berada diantara sifat gas dan cairan.

Fluida superkritis memiliki sifat yang unik, antara lain densitasnya bisa berubah mendekati fase cair, tetapi diffusivitas dan viskositas tetap seperti gas. Semua gas bisa dalam bentuk superkritis dengan mengkondisikan di atas daerah kritis. Ketika gas berada di atas daerah kritis, densitas fluida berubah menyerupai densitas cairan. Terdapat hubungan antara kekuatan pelarutan dengan densitas, sehingga untuk fluida superkritis dapat diatur kekuatan pelarutannya dengan mengatur tekanan dan suhu (Hugh dan Krukoni, 1986). Mikronisasi telah menjadi suatu hal yang menarik bagi para peneliti untuk mengembangkan material yang memiliki performa unggul. Upaya tersebut berguna dalam industri makanan, farmasi, *catalyst supports*, dan *adsorbents*. (Kurniawansyah dan Sumarno, 2008). Saat ini pembuatan *microsphere* didasarkan pada pemanfaatan properti gas bertekanan tinggi, seperti fluida superkritis. Aplikasi teknik ini menguntungkan dalam rekristalisasi beberapa material padat yang tidak mudah dihancurkan dan tidak tahan temperatur tinggi.

Fluida superkritis banyak digunakan untuk proses *solvent* pada berbagai polimer, seperti untuk modifikasi polimer, pembentukan komposit polimer, pencampuran polimer, *microcellular foaming*, polimerisasi dan produksi partikel. Karbon dioksida (CO₂) dapat larut dalam banyak polimer, sehingga bisa digunakan sebagai *solvent* atau *plasticizer*. Terpisah dari sifatnya yang inert dan mempunyai kondisi superkritis yang mudah dicapai, diffusivitasnya yang seperti gas dan densitasnya yang seperti liquid membuat fase superkritis dapat menggantikan *solvent* konvensional dengan CO₂.

Karbon dioksida superkritis merupakan *solvent* yang tidak berbahaya dan merupakan alternatif untuk mengganti *solvent* organik dan *chlorofluorcarbon*. Beberapa sifatnya yang menguntungkan antara lain :

1. CO₂ tidak beracun, tidak mudah terbakar, inert, dan relatif tidak mahal. Sejumlah besar tersedia dari hasil samping dari industri etanol dan NH₃.
2. Kondisi superkritisnya mudah dicapai T_c=304 K dan P_c=7,38 Mpa.
3. *Solvent* CO₂ mudah dipisahkan depressurisasi sederhana.
4. Densitasnya dapat diatur dengan mengatur tekanan.

CO₂ merupakan *solvent* yang bagus untuk untuk molekul non-polar dengan berat molekul yang rendah. CO₂ merupakan *solvent* yang lemah untuk polimer dengan berat molekul yang besar. Sangat sedikit polimer yang menunjukkan kelarutan yang baik dalam CO₂ murni pada kondisi biasa, tetapi kelarutan CO₂ dalam polimer cukup baik.

Konsentrasi CO₂ terlarut dalam polimer umumnya dipengaruhi oleh temperatur dan tekanan proses. CO₂ terlarut menyebabkan turunnya viskositas untuk mengisi ruang bebas dalam polimer. Sehingga, energi yang dibutuhkan dalam proses kecil. CO₂ terlarut juga menyebabkan turunnya densitas dan naiknya koefisien diffusivitas. Karena itu, CO₂ terlarut mempunyai potensi sebagai *plasticizer* dalam pemrosesan polimer. (Nalawade, 2005)

Kelarutan CO₂ dalam Polimer. Pengetahuan dalam kelarutan gas dalam lelehan polimer penting untuk keberhasilan proses polimer komersial. CO₂ superkritis terlarut dalam lelehan polimer menimbulkan perubahan sebagian besar pada sifat fisik dari polimer, seperti viskositas, densitas, diffusivitas, dan volume mengembangnya.

Secara umum, peningkatan pada tekanan meningkatkan kelarutan gas dalam *solvent*. Hukum yang sama juga berlaku pada polimer dan CO₂. Densitas CO₂, yang merupakan fungsi dari temperature dan tekanan memainkan peranan besar untuk menentukan kelarutan dalam polimer. Namun, jumlah CO₂ terlarut dalam berbagai polimer berbeda-beda tergantung ikatan kimianya. Perubahan dalam kelarutan dapat dijelaskan dengan interaksi dalam molekul antara CO₂ dan ikatan kimia pada polimer. (Nalawade, 2005)

Teknologi Superkritis. Berdasarkan fungsinya, perkembangan teknologi fluida superkritis dapat dibedakan menjadi tiga, yaitu sebagai *solvent*, *solute* dan *antisolvent* bagi material padat. Bila fluida superkritis digunakan sebagai *solvent*, maka saat larutan disemurkan melalui *nozzle*, fluida superkritis akan terpisahkan langsung dengan *microsphere* yang terbentuk, karena kelarutannya berkurang. Sedangkan bila sebagai *antisolvent*, fluida superkritis akan saling melarut dengan *solvent* menyebabkan penurunan daya larut dan menguap bersama meninggalkan mikropartikel (*microsphere*) yang terbentuk (Jung dan Perrut, 2001).

Teknik RESS (*Rapid Expansion of Supercritical Solution*) adalah teknik yang pertama kali dikembangkan dengan karbondioksida superkritis sebagai *solvent* bagi polipropilen, menghasilkan *microsphere* berukuran 1-5 µm. Pada teknik ini, larutan polimer dijenuhkan dengan fluida superkritis, kemudian larutan polimer diekspansikan (melalui *nozzle* yang dipanasi) ke dalam *vessel* bertekanan rendah. Kondisi ini menyebabkan partikel polimer ternukleasi sangat cepat dan membentuk *microsphere* (Krukoni, 1984). Teknik ini mempunyai kelemahan karena kebanyakan polimer mempunyai kelarutan yang kecil ke dalam fluida superkritis. Namun banyak dikembangkan dalam pembuatan *microsphere* bahan organik (Jung dan Perrut, 2001). Teknik *Particles From Gas Saturated Solution/Suspensions* (PGSS) adalah teknik yang

menggunakan fluida superkritis sebagai *solute*. Fluida superkritis yang digunakan harus mempunyai kelarutan yang tinggi dalam suspensi polimer, dimana kelarutannya tergantung dari suhu dan tekanan. Larutan tersebut diekspansikan ke dalam *vessel* (melalui *nozzle*) sehingga larutan berubah menjadi supersaturasi, dan *microsphere* akan terbentuk (Rantakyla, 2004).

Teknik SAS (*Supercritical Antisolvent*) adalah teknik yang menggunakan fluida superkritis sebagai *antisolvent*. Sampai kini teknik ini berkembang menjadi beberapa teknik, antara lain *Precipitated With a Compressed Fluid Antisolvent* (PCA), *Gas Anti-Solvent* (GAS), *Aerosol Solvent Extraction System* (ASES), dan *Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids* (SEDS). Pada keempat teknik ini, polimer dilarutkan terlebih dahulu ke dalam pelarut organik kemudian dikontakkan dengan fluida superkritis untuk menghasilkan *microsphere* (Yeo dan Kiran, 2005).

Komposit obat-polimer. Salah satu aplikasi teknologi fluida superkritis dalam bidang farmasi adalah *drug delivery system* (sistem penghantaran obat) untuk meningkatkan performa penghantaran obat, yaitu menghantarkan *therapeutic agents* (penyembuh) ke bagian tubuh yang diharapkan. Salah satu strateginya adalah memformulasikan *active pharmaceutical ingredients* (API) dengan polimer sebagai *drug excipients*. (Yeo dan Kiran, 2005).

Tujuan dari formulasi ini adalah untuk memenuhi beberapa hal berikut:

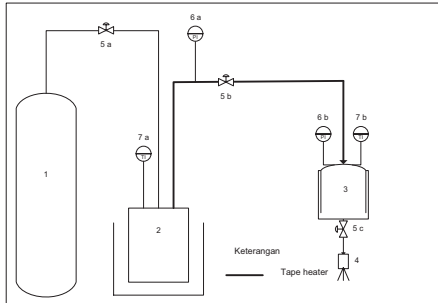
1. Mempercepat pelepasan obat dengan kelarutan yang rendah dalam air.
2. Menunda pelepasan obat dengan kelarutan yang tinggi dalam air.
3. Melindungi bagian *active pharmaceutical ingredients* (API).
4. Meminimalisasi konsentrasi hematik untuk mencegah efek samping.
5. Mengurangi frekuensi konsumsi obat.

Hasil tersebut dapat diperoleh dengan memproduksi partikulat berdiameter mikro (*microspheres*). (Reverchon, 2008, Wang, 2006).

Untuk mengetahui disolusi produk, digunakan analisa *high performance liquid chromatography* (HPLC), kristalinitas diuji dengan menggunakan *powder X-ray diffraction* (PXRD) dan *differential scanning calorimetry* (DSC), interaksi *drug-excipient* diketahui dengan menggunakan *Fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR), dan morfologi digunakan analisa *scanning electron microscopy* (SEM). (Bandi dkk., 2004).

Metodologi

Penelitian ini menggunakan *polyethylene glycol* ($C_{16}H_{14}O_3$) /PEG 6000 (Merck) dan ketoprofen 99,85% (PT. Kimia Farma). Sebagai Antisolvent digunakan karbondioksida (CV. Trigases).



Gambar 1. Gambar peralatan rekristalisasi mikropartikel dengan teknik PGSS

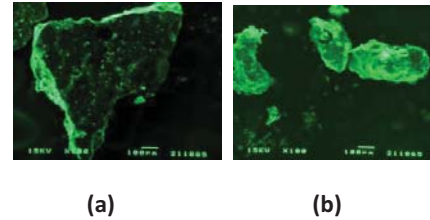
Campuran Ketoprofen dan PEG ditimbang dengan komposisi sesuai variabel (1:7) kemudian dimasukkan ke dalam *saturation chamber*. Fluida superkritis dialirkan ke dalam *saturation chamber* dan menjaga tekanan *saturation chamber* sesuai variabel (80,90,100,110,120) bar *gauge* selama 2 jam dan suhu dijaga konstan sesuai dengan variabel (50 dan 55). Lelehan campuran ketoprofen-PEG diekspansikan dari *saturation chamber* ke tekanan atmosferik melewati *nozzle*. Mikropartikel komposit yang terbentuk ditampung dan selanjutnya dianalisa morfologi pertikelnya dengan menggunakan SEM (*Scanning Electron Magnetic*).

Hasil dan Pembahasan

Dalam dunia farmasi, teknologi superkritis banyak dimanfaatkan dalam pembentukan mikropartikel. Penelitian ini menggunakan teknologi PGSS (*Particle from Gas Supersaturated Solution*) untuk memproduksi mikropartikel komposit ketoprofen-PEG. Fluida Superkritis di sini memberikan efek *plasticizing* terhadap campuran polimer, selanjutnya cairan polimer diekspansikan melalui *nozzle* sehingga teratomisasi membentuk droplet dan tersolidifikasi menjadi solid partikulat. Kecepatan atomisasi dan solidifikasi ini dipengaruhi oleh tekanan dan temperatur proses dimana akan mengasilkan variasi pada morfologi komposit mikropartikel (J.Hao dkk, 2004). Dalam penelitian ini juga dipelajari pengaruh komposisi PEG dan ketoprofen terhadap karakteristik disolusi ketoprofen dari komposit mikropartikel yang dihasilkan.

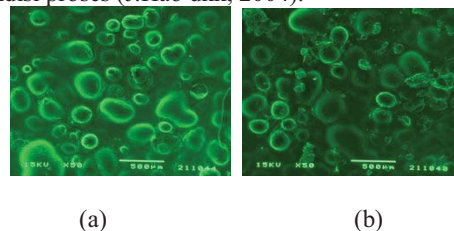
Gambar 2, foto SEM dari ketoprofen dan PEG sebelum diproses, menunjukkan partikel *raw material* ketoprofen dan PEG berukuran masing-masing sekitar 850 μm dan 2150 μm . Pemrosesan

komposit ketoprofen-PEG menghasilkan partikel berukuran mikron dan berbentuk *sphere*.



Gambar 2. PEG 6000 (a) dan Ketoprofen (b) sebelum diproses

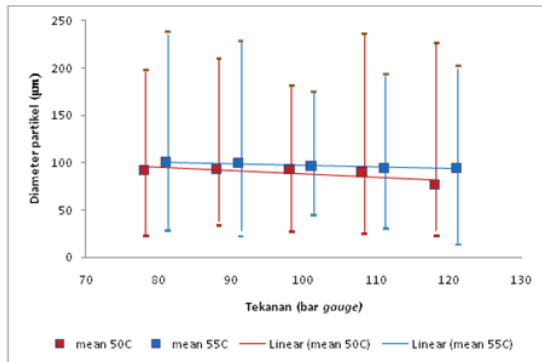
Pengaruh Temperatur dan Tekanan *Saturation Chamber* Terhadap Komposit Mikropartikel
Temperatur dan Tekanan operasi mempengaruhi banyaknya CO_2 superkritis yang terlarut di dalam PEG. Semakin tinggi tekanan dan semakin rendah suhu, massa CO_2 terlarut akan semakin banyak dan menurunkan viskositas campuran Ketoprofen-PEG (Kukova dkk, 2003). Viskositas campuran yang dihasilkan akan mempengaruhi proses atomisasi dan solidifikasi. Viskositas dan temperatur campuran berubah drastis seiring perubahan kondisi lingkungan pada saat ekspansi melalui *nozzle*. Perubahan ini mengakibatkan solidifikasi pada campuran. Jika campuran tersolidifikasi lebih cepat sebelum dropletnya teratomisasi sempurna, maka morfologi solid partikulat yang dihasilkan akan buruk (tidak terbentuk partikel yang *encapsulated*). Sebaliknya, jika campuran yang diekspansikan tidak cukup cepat tersolidifikasi, maka partikel yang terbentuk akan teraglomerasi dan partikel yang diskrit tidak terbentuk. Proses yang ideal untuk pembentukan solid partikel yang baik adalah diantara kondisi ekstrim yaitu droplet tersolidifikasi tepat setelah campuran tersebut teratomisasi sempurna. Kecepatan atomisasi dari campuran yang diekspansikan ditentukan oleh besarnya flowrate campuran ketika melewati *nozzle* dan tidak dipengaruhi oleh kondisi proses. Namun, kecepatan solidifikasi dari droplet yang diekspansikan dapat diatur dengan mengubah kondisi proses (J.Hao dkk, 2004).



Gambar 3. Komposit Ketoprofen-PEG yang telah diproses pada kondisi temperatur 50 °C dan tekanan (a) 80 bar *gauge* dan (b) 90 bar *gauge*

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan akan diketahui pengaruh kondisi proses yakni perbedaan temperatur dan tekanan terhadap morfologi dan

ukuran komposit mikropartikel yang dihasilkan. Pada penelitian ini tekanan pada *saturation chamber* atau tekanan liquidifikasi divariasikan sebesar 80 sampai 120 bargauge sedangkan temperatur pada 50°C dan 55°C. Komposit mikropartikel yang didapat pada semua variabel berbentuk *sphere* dan diskrit. Gambar 3. menunjukkan salah satu hasil penelitian yang berbentuk *sphere*.



Gambar 4. Grafik ukuran dan distribusi partikel komposit ketoprofen-PEG dengan perbandingan komposisi bahan baku ketoprofen:PEG = 1:7

Dari gambar 4. menunjukkan diameter rata-rata partikel serta distribusi ukuran mikropartikel pada komposisi ketoprofen:PEG 1:7, di mana pada temperatur yang tetap, ukuran partikel yang dihasilkan cenderung semakin kecil seiring makin naiknya tekanan proses. Pada tekanan yang tetap, ukuran diameter partikel rata-rata pada temperatur 50°C relatif lebih kecil daripada pada temperatur 55°C. Distribusi ukuran partikel pada temperatur 50°C cenderung lebih besar daripada pada temperatur 55°C dengan tekanan yang tetap. Namun, kondisi yang sebaliknya terjadi pada tekanan yang lebih tinggi.

Hal ini dapat disebabkan oleh terbentuknya aglomerasi saat pembentukan partikel. Partikel yang teraglomerasi merupakan permasalahan yang sering kali muncul dalam pemrosesan PGSS. Selama pembentukan partikel, dapat terjadi hubungan antara partikel yang terbentuk, sehingga menimbulkan perbedaan yang besar pada ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel. Dan lagi, partikel yang dihasilkan biasanya berukuran di atas 100 µm dan cenderung berbentuk tidak sama satu sama lain (bentuknya berbeda-beda).

Masalah lain yang timbul adalah campuran senyawa-senyawa bahan cenderung terpisah ketika mengalami *pressure drop*. Fenomena terpisahnya dua zat ini dapat mempersulit pembentukan partikel komposit yang seragam, dan bahkan dapat berakibat pencampuran yang tidak seperti yang diinginkan karena partikel yang terbentuk terdiri dari satu material atau material yang lain, tetapi bukan keduanya. *Microsphere* partikel komposit

obat/polimer dengan ukuran yang sama sering sulit dicapai dengan menggunakan metode PGSS.

Masalah aglomerasi partikel biasanya muncul jika lelehan dari salah satu material mempunyai viskositas yang tinggi. Polimer yang digunakan dalam campuran, biasanya cenderung mempunyai viskositas yang tinggi untuk lelehannya. Karena hal ini, dispersi partikel yang baik sulit dicapai. Kondisi proses yang tidak melakukan *mixing* mengurangi efisiensi *coating* dan dapat menimbulkan partikel produk yang tidak homogen.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil beberapa kesimpulan sebagai berikut :

1. Mikropartikel komposit ketoprofen-PEG dapat dihasilkan dengan menggunakan metode PGSS (*Particle from Gas Saturated Solution*).
2. Diameter mikropartikel komposit yang dihasilkan berukuran 70-100 µm.
3. Diameter rata-rata partikel serta distribusi ukuran mikropartikel pada komposisi ketoprofen:PEG 1:7, di mana pada temperatur yang tetap, ukuran partikel yang dihasilkan cenderung semakin kecil seiring makin naiknya tekanan proses.
4. Distribusi ukuran partikel pada temperatur 50°C cenderung lebih besar daripada pada temperatur 55 °C dengan tekanan yang tetap. Namun, kondisi yang sebaliknya terjadi pada tekanan yang lebih tinggi.

Daftar Notasi

P_c = tekanan kritis, MPa
 T_c = temperatur kritis, K

Daftar Pustaka

- Bandi, N., William W, dan Christopher B.R., 2004, Preparation of Budesonide- and Indomethacin-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin (HPBCD) Complexes Using a Single-Step, Organic-Solvent-Free Supercritical Fluid Process, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23, 159–168.
- Davies, Owen R., Andrew L. Lewis, Martin J. Whitaker, Hongyun Tai, Kevin M. Shakesheff, Steven M. Howdle, Applications of Supercritical CO₂ in The Fabrication of Polymer Systems for Drug Delivery and Tissue Engineering, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, 373-387.
- Hugh, M.A. dan V.J. Krukonis, 1986, *Supercritical Fluid Extraction, Principles and Practice*, 2nd ed., Butterworth-Heinemann, Boston.
- Jung, Jennifer dan Michel Perrut, 2001, Particle Design Using Supercritical Fluids: Literature and Patent Survey, *J. of Supercritical Fluids*, 20, 179-219.

- Krukonis, V.J., 1984, Supercritical Fluid Nucleation of Difficult to Comminute Solids, *Paper at Annual Meeting AIChE*, San Fransisco.
- Kurniawansyah, Firman, 2008, Supercritical Fluid Based Technology for Pharmaceutical Processing, *Master Thesis*, Department of Chemical Engineering, ITS, Surabaya, Indonesia.
- Kurniawansyah, F dan Sumarno, 2008, The Study of of Micron-Size Polystyrene Production Using Antisolvent Technology, *Proceedings of 15th Regional Symposium On Chemical Engineering*, Kuala Lumpur.
- Nalawade, Sameer P., 2005, Polymer Melt Micronisation using Supercritical Carbon Dioxide as Processing Solvent, *Doctoral Thesis*, University of Groningen, Groningen, Netherland.
- Pasquali, Irene dan Ruggero Bettini, 2008, Are Pharmaceutics Really Going Supercritical?, *International Journal of Pharmaceutics*, 364, 176-187.
- Rantakyla, M., 2004, Particle Production by Supercritical Antisolvent Processing Techniques, *Plant Design Report Series*, No 76.
- Reverchon, E. dan Antonacci A., 2008, Cyclodextrins Micrometric Powders Obtained by Supercritical Fluid Processing, *Biotechnology and Bioenergy*, 94, no 4: 753.
- Tandya, Andrian, R. Mammucari, F. Dehghani, N.R. Foster, 2007, Dense Gas Processing Of Polymeric Controlled Release Formulations, *International Journal of Pharmaceutics*, 328, 1-11.
- Tjay, T. H. dan Rahardja, K., 2002, *Obat-Obat Penting : Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya*, Edisi kelima, Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Wang, Yulu, Y. Wang, J. Yang, R. Pfeffer, R. Dave, B. Michniak, 2006, The Application of a Supercritical Antisolvent Process for Sustained Drug Delivery, *Powder Technology*, 164, 94-102.
- Warwick, B., Dehghani F., Foster N.R., 2001, Synthesis, Purification and Micronization of Pharmaceuticals Using The Gas Anti Solvent Technique, *IEC Research*, 39, 4571-4579.
- Wells, B. G., Dipiro, J. T., Schwinghammer, T. L., Hamilton, C. W., 2000, *Pharmacotherapy Handbook*, Second edition, McGraw-Hill, New York.
- Yeo, S. dan Kiran E., 2005, Formation of Polymer with Supercritical Fluids: A Review, *Journal of Supercritical Fluids*, 34, 287-308.