

Karakteristik Fisik Dan Stabilitas Mikrogranul Mukoadhesif Ranitidin HCL Dengan Polimer Tepung Lidah Buaya (Aloe Vera L.) Dan Carbopol 934P Pada Penyimpanan Suhu 2°C Dan 50°C

by Aulia Wulandari, Endang Diyah Ikasari, Intan Martha Cahyani

Submission date: 26-Jun-2018 09:18AM (UTC+0700)

Submission ID: 978585354

File name: k_Fisik_Dan_Stabilitas_Mikrogranul_Mukoadhesif_Ranitidin_HCL.pdf (698.59K)

Word count: 2939

Character count: 18502



Bidang Penelitian:
Sains

<http://artikel.snkpk.web.id/>

KARAKTERISTIK FISIK DAN STABILITAS MIKROGRANUL MUKOADHESIF RANITIDIN HCL DENGAN POLIMER TEPUNG LIDAH BUAYA (*Aloe vera* *L.*) DAN CARBOPOL 934P PADA PENYIMPANAN SUHU 2°C DAN 50°C

19

Aulia Wulandari, Endang Diyah Ikasari dan Intan Martha Cahyani

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi "Yayasan Pharmasi" Semarang

Stabilitas obat adalah kemampuan suatu produk obat dalam mempertahankan sifat dan karakteristiknya agar tetap sama pada saat dibuat dengan batasan tertentu selama penyimpanan dan penggunaannya. Ranitidin HCl memiliki stabilitas yang rendah karena sifatnya yang higroskopis. Uji stabilitas perlu dilakukan untuk mengetahui perubahan yang terjadi selama penyimpanan terhadap stabilitas fisik dan kimia. Berdasarkan hal tersebut dilakukan penelitian untuk mengetahui suhu penyimpanan (2° C dan 50° C) pada stabilitas mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl selama periode waktu 3 bulan. Polimer mukoadhesif yang digunakan adalah kombinasi tepung lidah buaya ²⁴ carbopol 934P. Tepung lidah buaya dibuat melalui proses pengeringan menggunakan *freeze dryer* pada suhu -45°C. Metode pembuatan granul yang digunakan adalah granulasi basah. Parameter yang diuji meliputi kandungan lembap, kecepatan alir, daya mengembang, daya mukoadhesif *in vitro*, disolusi, permeasi dan SEM (*Scanning Electron Microscopy*). Analisis data menggunakan *Statistic Product and Service Solution* (SPSS) 16.0 dengan uji ANOVA satu jalan. Hasil pengujian menunjukkan bahwa suhu dan waktu penyimpanan mempengaruhi stabilitas mikrogranul karena konstanta laju pelepasan berbeda signifikan pada seluruh pengujian. Penyimpanan mikrogranul yang stabil pada suhu 2° C, karena dari waktu 0 bulan sampai 3 bulan menunjukkan hasil yang berbeda tidak signifikan.

Kata kunci: Carbopol 934P; mikrogranul mukoadhesif; ranitidin HCl; stabilitas; tepung lidah buaya.

Pendahuluan

Ranitidin HCl merupakan antagonis reseptor histamin H₂ yang digunakan sebagai penghambat sekresi asam lambung saat gastritis dan ulcer duodenum (Sweetman, 2009). Obat ini termasuk dalam kelompok *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas III yang memiliki kelarutan tinggi dan permeabilitas rendah (Brahma *et al.*, 2015). Cara untuk memperbaiki dan meningkatkan bioavailabilit¹ dibuat sediaan mukoadhesif dengan kombinasi polimer tepung lidah buaya 27,34% dan carbopol 934P 7,62% (Revita, 2015). Sediaan ranitidin HCl dengan sistem penghantaran obat yang baru membutuhkan kajian yang mendalam di bidang stabilitas mengingat sifat ranitidin HCl yang higroskopis dan lidah buaya yang sensitif terhadap panas, cahaya, dan u²³a, serta mudah mengalami oksidasi.

Berdasarkan hal tersebut dilakukan penelitian yang bertujuan untuk menentukan pengaruh suhu penyimpanan (2° C dan 50° C) terhadap stabilitas mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl selama periode waktu 3 bulan. Parameter yang diuji adalah kandungan lembap, kecepatan alir, daya mengembang, daya

mukoadhesif *in vitro*, disolusi, permeasi dan formologi permukaan yang diukur dengan SEM (*Scanning Electron Microscope*).

Metode Penelitian

Bahan yang digunakan adalah gel lidah buaya dari desa Genuk Sari, aqua destilat, bahan dengan *technical grade* (etanol 96%, natrium hidroksida (Merck KGaA), natrium klorida, dan maltodekstrin), *pharmaceutical grade* (ranitidin HCl (SMS Pharmaceuticals), PVP K-30 (BASF The Chemical Company), carbopol 934P (Shree Chemicals) dan laktosa (Leprino Foods), kalium dihidrogen fosfat (Merck KgaA), mukosa usus tikus putih jantan galur Wistar, dan membran selofan.

Alat yang digunakan adalah neraca analitik (Shimadzu), neraca digital, *blender*, *freeze dryer* (Labconco), alat uji kecepatan alir (*Stainless Steel*), *moisturemeter* (Shimadzu), *dissolution tester* tipe basket (Veego VDA 6-DR), spektrofotometer UV-Vis 1280 (Shimadzu), alat difusi Franz, *Stirrer*, pH meter (Hanna Instrument), dan *Scanning Electron Microscope* (Jeol T-300, Japan).

Lidah buaya dicuci hingga bersih lalu dipotong-potong dan dikupas kulitnya hingga diperoleh gel lidah buaya. Gel lidah buaya yang didapat di-*blanching* pada suhu 70° C selama 10 menit. Gel

*Corresponding author: auliawuln@gmail.com

disaring, dan diblender hingga terbentuk bubur lidah buaya. Maltodekstrin 15% ditimbang dari bobot lidah buaya kemudian ditambahkan ke dalam bubur lidah buaya, diaduk hingga homogen. Bubur lidah buaya dikeringkan menggunakan alat *freeze dryer* pada suhu (-45°C). Hasil pengeringan diayak menggunakan ayakan 50 *mesh* sehingga diperoleh tepung lidah buaya. Formula mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl adalah sebagai berikut (Revita, 2015):

Ranitidin HCl	50%
Tepung lidah buaya	27,34%
Carbopol 934P	7,62%
SoL. PVPK-30 1% dalam etanol	0,17 ml
FDC green	0,3%
Laktosa sampai	600 mg.

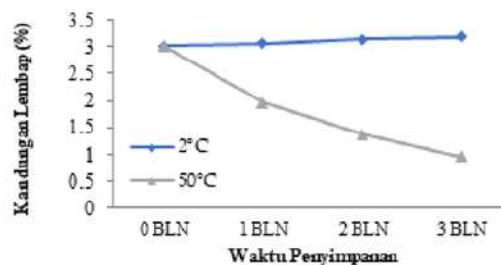
Mikrogranul ranitidin HCl dibuat dengan metode granulasi basah. Ranitidin HCl, tepung lidah buaya, carbopol 934P, PVP K30, FDC green, dan laktosa ditimbang sesuai bobot yang telah dihitung. Larutan PVP K30 1% dibuat dengan cara PVP K30 ditambahkan dengan etanol 96%, diaduk hingga larut dan homogen. Larutan PVP K30 1% ditambahkan FDC green, diaduk hingga homogen. Ranitidin HCl dicampur dengan tepung lidah buaya, Carbopol 934P, dan laktosa, dihaluskan dan diaduk hingga homogen. Campuran serbuk ditambahkan dengan larutan PVP K30 1% sebanyak 0,17 ml sehingga terbentuk massa basah. Massa basah yang terbentuk kemudian diayak dengan ayakan bertingkat 30 dan 40 *mesh*. Granul kemudian dikeringkan dalam almari pengering selama lebih kurang 15 menit.

Mikrogranul yang telah dikeringkan dilakukan pengujian karakteristik fisik (kandungan lembap, kecepatan alir, daya mengembang, daya mukoadhesif *in vitro*, dan morfologi permukaan), disolusi dan permeasi yang dijadikan sebagai data penyimpanan 0 bulan. Sebagian mikrogranul disimpan pada suhu 2° C dan 25° C, kemudian masing masing dilakukan pengujian yang sama pada bulan ke 1, 2 dan 3.

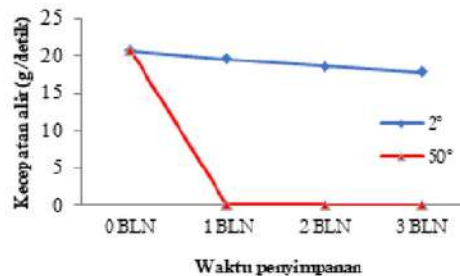
Pengujian yang dilakukan terhadap sediaan mikrogranul meliputi kandungan lembap dengan cara menimbang 500 mg sampel dimasukkan dalam *moisturemeter* diukur pada suhu 70° C (Kohli, 1991). Kecepatan alir dengan cara memasukkan 10 gram sampel ke dalam corong waktu alir. Daya mengembang dengan cara memasukkan 50 mg sampel kedalam cawan petri yang berisi media dapar fosfat pH 7,8 sebanyak 10 ml selama 3 jam, perubahan antara berat sebelum pengembangan dan sesudah pengembangan diukur (Rajesh *et al.*, 2013). Mukoadhesif *in vitro* dengan cara mengelusi sampel yang telah melekat pada jaringan dengan media dapar fosfat selama 10 menit dengan kecepatan 22 ml/menit (Indrawati *et al.*, 2005). Uji disolusi dengan *dissolution tester* tipe basket dengan memasukkan 600 mg sampel ke dalam media dapar fosfat pH 7,8 kemudian rotor dinyalakan dengan kecepatan 50 rpm selama 6 jam. Analisis terhadap formologi permukaan dilakukan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscope*) dengan cara menembakkan permukaan benda yang dilapisi emas menggunakan berkas elektron berenergi tinggi (Abdullah dan Khairurrijal, 2009). Uji permeasi dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz tipe vertikal.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kestabilan mikrogranul ranitidin HCl pada penyimpanan suhu dingin (2° C) dan suhu ruang (50° C) selama periode waktu 3 bulan yang meliputi pengujian kandungan lembap, kecepatan alir, daya mengembang, mukoadhesif *in vitro*, SEM, disolusi dan permeasi.

Pengujian kandungan lembap bertujuan untuk mengetahui kadar air di dalam mikrogranul. Pengujian dilakukan menggunakan *moisturemeter*. Kandungan lembap granul dipengaruhi oleh ukuran partikel granul. Ukuran partikel granul yang kecil maka kecepatan migrasi air akibat pemanasan saat pengeringan akan lebih cepat dibandingkan dengan ukuran partikel granul yang lebih besar (Siregar dan Wikarsa, 2010). Gambar 1 menunjukkan bahwa suhu penyimpanan mempengaruhi hasil kandungan lembap mikrogranul; pada suhu 2° C kandungan lembap mikrogranul relatif stabil dan sesuai dengan persyaratan menurut Lachman *et al.* (1994) yaitu 2-4%. Pada suhu 50° C terjadi penurunan kandungan lembap karena penguapan uap air akan semakin besar jika suhunya ditingkatkan sehingga hasil yang diperoleh tidak sesuai dengan persyaratan.



Gambar 1. Pengaruh waktu penyimpanan pada kandungan lembap mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl.



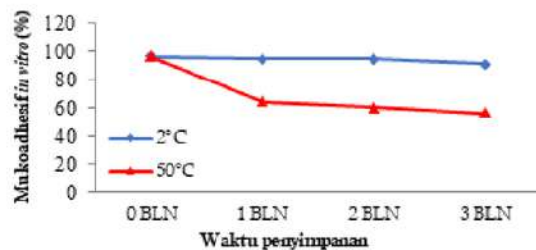
Gambar 2. Pengaruh waktu penyimpanan pada kecepatan alir mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl.

Pengujian kecepatan alir granul bertujuan untuk mengetahui kemampuan yang dibutuhkan sejumlah granul untuk mengalir melalui corong per satuan detik. Pengujian kecepatan alir granul menggunakan metode corong karena metode yang digunakan sederhana, mudah dilakukan dan dapat diketahui langsung waktu yang dibutuhkan sejumlah granul untuk mengalir. Sifat alir

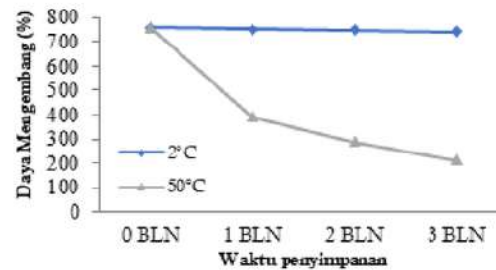
dipengaruhi oleh kelembapan, semakin tinggi kelembapan maka sifat alirnya akan semakin buruk karena daya kohesifitas (ikatan antarpartikel) semakin kuat sehingga kemampuan granul untuk mengalir semakin sulit yang menyebabkan kecepatan alir menjadi rendah. Harga alir yang tinggi dihasilkan melalui pengeringan granul dan peniadaan ukuran partikel yang tidak seragam (Voigt, 1995). Berdasarkan Gambar 2, terlihat bahwa penyimpanan pada suhu 2° C yang sesuai dengan persyaratan kecepatan alir yang baik yaitu melebihi 10 gram/detik (Staniforth, 2002), sehingga dapat disimpulkan bahwa penyimpanan pada suhu 2° C tidak mempengaruhi stabilitas mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl. Pada suhu 50° C tidak dapat dilakukan pengujian karena bentuk fisik mikrogranul yang lengket dan menggumpal tidak memungkinkan untuk dimasukkan kedalam corong alir.

Uji daya mengembang bertujuan untuk mengetahui kemampuan mengembang dari suatu polimer. Daya mengembang berpengaruh terhadap daya mukoadhesif karena tahap pertama dalam proses mukoadhesif adalah pembasahan dan pengembangan polimer yang menyebabkan terjadinya kontak antara polimer dan mukosa. Mekanisme kerja dari *swelling* yaitu saat air masuk ke dalam granul melalui celah antarpartikel atau lewat jembatan hidrofil yang dibentuk oleh polimer, polimer akan kontak dengan cairan dan terbasahi lalu mengembang kemudian membentuk lapisan gel. Lapisan gel ini berfungsi sebagai *barrier* yang mengatur penetrasi cairan ke dalam matriks dan kemudian mengatur disolusi zat aktif (Colombo *et al.*, 2000).

Uji mukoadhesif dimaksudkan untuk melihat kemampuan mikrogranul mukoadhesif melekat pada mukosa usus tikus dalam waktu 10 menit. Usus tikus dipilih karena media yang digunakan adalah dapar fosfat pH 7,8. Menurut Luthfiani (2016) pH 7,8 menghasilkan persentase daya lekat mikrogranul pada mukosa paling besar. Hal ini disebabkan karena pada pH netral atau sedikit basa polimer akan terionisasi dan membentuk gelatan-belitan gugus karboksilat dalam jumlah besar sehingga sebagian besar ikatan berlangsung melalui penetrasi dan interpenetrasi belitan-belitan tersebut pada permukaan mukus serta ikatan sambung silang antara belitan dan musin (Indrawati *et al.*, 2005). Ionisasi tersebut meningkatkan kemampuan polimer dalam menyerap air, sehingga pengembangan gel maksimal. Semakin besar gel yang terbentuk, maka semakin luas bidang perlekatan antara sediaan dan mukosa usus.

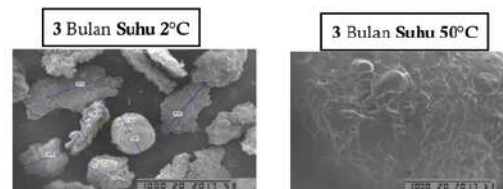


Gambar 3. Pengaruh waktu penyimpanan pada mukoadhesif *in vitro* mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl.



Gambar 4. Pengaruh waktu penyimpanan pada daya mengembang mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl.

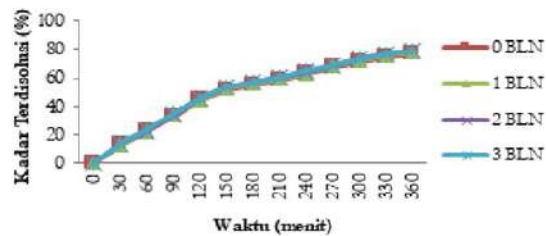
Hasil uji daya mengembang dan mukoadhesif *in vitro* pada Gambar 3 dan 4 saling berhubungan, semakin rendah suhu penyimpanan semakin tinggi daya mengembang mikrogranul hal ini mengakibatkan kemampuan menempel mikrogranul jadi meningkat karena semakin tinggi persentase daya mengembang polimer, semakin banyak air yang terserap sehingga air dari mukus juga ikut terserap. Dehidrasi mukus memperkuat ikatan adhesif antara polimer dengan usus, sehingga daya mengembang dan mukoadhesif pada penyimpanan suhu 2° C lebih tinggi dari pada penyimpanan suhu 50° C.



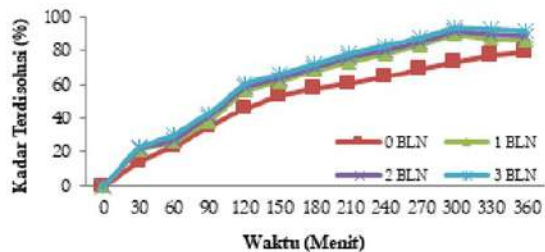
Gambar 5. SEM mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl.

Pengujian SEM dilakukan untuk mengetahui ukuran, bentuk dan gambar dari suatu partikel. Ukuran partikel granul yang kecil dapat meningkatkan luas permukaan sehingga dapat meningkatkan laju disolusi. SEM adalah salah satu jenis mikroskop elektron yang menggunakan berkas elektron untuk menggambar profil permukaan benda. Prinsip kerja SEM adalah menembakkan permukaan benda dengan berkas elektron berenergi tinggi (Abdullah dan Khairurrijal, 2009). Material permukaan harus dilapisi dengan logam (emas) yang berfungsi sebagai konduktor untuk pemantul elektron atau pelepas elektron sekunder sehingga ketika material ditembak dengan berkas elektron menghasilkan gambar permukaan yang tajam dan jelas (Rosyidah, 2012). Berdasarkan literatur, mikrogranul memiliki rentang ukuran 1-1000 µm (Kaurav, *et al.*, 2012), sedangkan hasil pengujian mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl didapatkan ukuran 678,5 µm untuk penyimpanan selama 3 bulan pada suhu 2° C dengan perbesaran 50x. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa penyimpanan suhu 2° C sesuai dengan literatur. Pengujian pada suhu 50° C tidak menghasilkan data

ukuran partikel karena kondisi fisik tidak berupa mikrogranul lagi dan membentuk massa lengket.

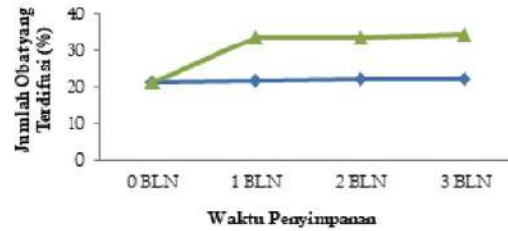


Gambar 6. Profil disolusi mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl suhu 2°C.



Gambar 7. Profil disolusi mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl suhu 50°C.

Pengujian disolusi digunakan untuk mengetahui kemampuan zat aktif yang larut dalam medium asam atau basa (lambung atau usus). Disolusi merupakan parameter yang digunakan untuk memperkirakan bioavailabilitas dan berhubungan dengan aktifitas farmakologinya (Siswanto *et al.*, 2014). Gambar 6 dan Gambar 7 memperlihatkan profil pelepasan sediaan pada suhu 2° C dan 50° C, semakin tinggi suhu dan lama waktu penyimpanan semakin tinggi juga kadar terdisolusi dari mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl karena dengan peningkatan suhu selama 3 bulan penyimpanan, mengakibatkan kerusakan pada polimer lidah buaya dan menurunkan stabilitas polimer *carbopol*. Kerusakan pada polimer menyebabkan pelepasan ranitidin HCl menjadi tidak terkendali dan kadarnya lebih tinggi. Semakin tinggi suhu dan lamanya waktu penyimpanan semakin tinggi juga kadar terdisolusi dari mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl karena dengan peningkatan suhu selama 3 bulan penyimpanan, mengakibatkan kerusakan pada polimer lidah buaya dan menurunkan stabilitas polimer *carbopol*. Kerusakan pada polimer menyebabkan pelepasan ranitidin HCl menjadi tidak terkendali dan kadarnya lebih tinggi.



Gambar 8. Pengaruh waktu penyimpanan pada permeasi mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl.

Tujuan pengujian permeasi adalah untuk mengetahui kemampuan ranitidin HCl dalam melewati membran pada sediaan mikrogranul mukoadhesif. Terdapat dua kompartmen dalam sel difusi, yaitu kompartmen donor dan kompartmen reseptor. Kompartmen donor merupakan analogi kondisi tempat sediaan, sedangkan kompartmen reseptor merupakan analogi dari kondisi di dalam tubuh setelah obat terpermeasi melewati membran. Efektifitas terapi sediaan tergantung pada pelepasan obat dari pembawanya yang kemudian akan berdifusi secara pasif agar masuk ke sistemik. Gambar 8 menunjukkan bahwa pada suhu 2° C jumlah obat yang terdifusi relatif stabil selama penyimpanan 3 bulan, sedangkan pada suhu 50° C semakin lama waktu penyimpanan semakin tinggi persentase permeasi. Peningkatan persentase permeasi mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl disebabkan oleh kemampuan polimer yang berfungsi sebagai *barrier* kurang optimal karena pengaruh udara, cahaya dan panas, sehingga ranitidin HCl dapat menembus membran. Semakin rusak polimer mikrogranul kemampuan untuk mengembangnya menjadi lebih kecil, sehingga tidak dapat menahan pelepasan zat aktif.



Gambar 9. Tampilan fisik mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl.

Pengaruh penyimpanan pada stabilitas fisik mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl dapat diamati dari adanya perubahan warna yang terlihat pada Gambar 9. Pada penyimpanan suhu 2°C tidak mengalami perubahan warna dan bentuk, sedangkan pada penyimpanan suhu 50° C terjadi perubahan warna dari hijau muda menjadi coklat muda dan coklat tua serta tekstur mikrogranul menjadi lengket dan menggumpal. Perubahan warna yang terjadi diakibatkan oleh ketidakstabilan polimer tepung lidah buaya terhadap panas, cahaya, dan udara serta mudah mengalami oksidasi karena adanya senyawa logam (magnesium) dalam tepung lidah buaya, adanya kontak dengan udara (oksigen) juga akan mempercepat terjadinya proses oksidasi yang mengakibatkan tepung lidah buaya berwarna coklat dan dikenal

dengan istilah "Browning reaction" (Wulandari, 2017). Tabel 1 merupakan hasil analisis statistika dari konstanta laju perubahan pada suhu 2°C dan 50°C, dapat disimpulkan bahwa suhu penyimpanan mempengaruhi stabilitas mikrogranul mukoadhesif ranitidine HCl karena konstanta laju pelepasan pada pengujian statistika menunjukkan hasil yang berbeda signifikan pada seluruh pengujian.

Tabel 1. Hasil analisis statistika pengujian mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl.

Pengujian	Assymp. 20 g	Syarat	Kesimpulan
Kandungan Lembap	0,000		Berbeda signifikan
Kecepatan Alir	0,000		Berbeda signifikan
Daya Mengembang	0,000	Data Signifikan bila Assymp. Sig ≤ 0,05	Berbeda signifikan
Mukoadhesif <i>in vitro</i>	0,001		Berbeda signifikan
Disolusi	0,000		Berbeda signifikan
Permeasi	0,000		Berbeda signifikan

Kesimpulan

Suhu penyimpanan mempengaruhi stabilitas mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl, karena konstanta laju pelepasan pada pengujian statistika menunjukkan hasil yang berbeda signifikan pada seluruh pengujian baik karakteristik fisik, disolusi dan permeasi. Waktu mempengaruhi stabilitas mikrogranul mukoadhesif ranitidin HCl, karena pada semua pengujian menunjukkan hasil yang berbeda signifikan antar waktu penyimpanan.

Daftar Pustaka

Abdullah, M., and Khairurrijal. 2009. Review : Karakterisasi Nanomaterial. *Jurnal Nanosains & Nanoteknologi*. 2. (1) : 1.

Brahma, C.K., Gunda, R.k., Kumar, J.N., Saryanarayana, V., and Prashant, K.N. 2015. Design Formulation and Evaluation of Ranitidine HCl Gastro Retentive Floating Tablets. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*.3. (5) : 864.

Colombo, P. Bettini, R., Santi, P., and Peppas, N.A. 2000. Swellable Matrices for Controlled Drug Delivery : Gel-Layer Behaviour, Mechanisms and Optimal Performance : *Pharmaceutical Science and Technology*. Volume 03 (06) : 199.

Indrawati, T., Agoes, G., Yulinah, E., and Cahyati, Y. 2005. Uji Daya Lekat Mukoadhesif secara In Vitro Beberapa Eksipien Polimer Tunggal dan Kombinasinya pada Lambung dan Usus Tikus. *Jurnal Matematika dan Sains*. Vol. 10. (2): 45 - 47.

Kaurav, H., HariKumar, S. L., and Kaur, A. 2012. Mucoadhesive Microspheres as Carriers in Drug Delivery : A Review. *International Journal of Drug Development and Research*. 4 (2) : 23.

Kohli. 1991. *Drug Formulation Manual*. New Delhi : Eastern Publishers.

Lachman, L., Lieberman, H. A., and Kanig, J. L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri Bagian Pertama*. Edisi Ketiga. Jakarta : Universitas Indonesia Press.

Lutfiani, F. Y. 2016. Pengaruh pH Media pada Profil Disolusi dan Mekanisme Pelepasan Mikrogranul Mukoadhesif Ranitidin HCl Dengan Kombinasi Polimer Tepung Lidah Buaya (*Aloe vera L.*) dan *Carbopol 934P*. *Skripsi*. Semarang: Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi "Yayasan Pharmasi" Semarang.

Rajesh K.S., Srilakshmi N., Kumar, D.A., Pavani A., and Reddy R., R. 2013. Preparation, Characterization and Evaluation of Ranitidine Mucoadhesive Microspheres For Prolonged Gastric Retention. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*.3 (12): 1271 - 1274.

Revita, H. 2015. Optimalisasi Tepung Lidah Buaya (*Aloe vera L.*) dan *Carbopol 934P* Sebagai Mukoadhesif Agent Pada Sediaan Mikrogranul Ranitidin HCl Secara *Simplex Lattice Design*. *Skripsi*. Semarang: Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi "Yayasan Pharmasi" Semarang.

Rosyidah, S. 2012. Pengaruh Preparasi Permukaan Pada Modifikasi Plastik Menggunakan Nanopartikel Emas Untuk Sensor Oksigen. *Skripsi*. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Kimia Universitas Indonesia.

Siregar, C. J. P., and Wikarsa, S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.

Siswanto, A., Fudholi, A., Nugroho, A. K., and Martono, S. 2014. Pengaruh Medium Disolusi dan Penggunaan Sinkor Terhadap Profil Disolusi Tablet Floating Aspirin. *PHARMACY*. 11 (2): 3.

Staniforth, J. 2002. Powder Flow, in Aulton, M.E. (Ed.). *Pharmaceutic: The Science of Dosage Form Design*. 2nd Edition. Edinburg London New York: Churchill Livingstone.

Sweetman, S.C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical Press.

Voigt, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

Wulandari, A. 2017. Uji Stabilitas Mikrogranul Mukoadhesif Ranitidin HCl dengan Kombinasi Polimer Tepung Lidah Buaya (*Aloe vera L.*) dan *Carbopol 934P*. *Skripsi*. Semarang: Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi "Yayasan Pharmasi" Semarang.

Karakteristik Fisik Dan Stabilitas Mikrogranul Mukoadhesif Ranitidin HCL Dengan Polimer Tepung Lidah Buaya (Aloe Vera L.) Dan Carbopol 934P Pada Penyimpanan Suhu 2°C Dan 50°C

ORIGINALITY REPORT

17%

SIMILARITY INDEX

17%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

7%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	journal.stifar.ac.id Internet Source	3%
2	media.neliti.com Internet Source	2%
3	ml.scribd.com Internet Source	1%
4	eprints.ums.ac.id Internet Source	1%
5	ocs.usu.ac.id Internet Source	1%
6	abstrak.ta.uns.ac.id Internet Source	1%
7	doras.dcu.ie Internet Source	1%
8	Submitted to University of Birmingham Student Paper	1%

9	indonesianjpharm.farmasi.ugm.ac.id Internet Source	1%
10	scholar.unand.ac.id Internet Source	1%
11	Submitted to King's College Student Paper	1%
12	eprints.umm.ac.id Internet Source	1%
13	Submitted to Central Queensland University Student Paper	1%
14	a-research.upi.edu Internet Source	1%
15	www.lontar.ui.ac.id Internet Source	<1%
16	jstf.ffarmasi.unand.ac.id Internet Source	<1%
17	journal.uad.ac.id Internet Source	<1%
18	etheses.uin-malang.ac.id Internet Source	<1%
19	jurnal.akfarsam.ac.id Internet Source	<1%
20	ejournal.stikesmukla.ac.id	

Internet Source

<1%

21

repository.uinjkt.ac.id

Internet Source

<1%

22

www.scribd.com

Internet Source

<1%

23

id.portalgaruda.org

Internet Source

<1%

24

blogkesehatan.net

Internet Source

<1%

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography Off