

Formula Mikropartikel Ranitidin Hidroklorida Sistem Mukoadhesif dengan Polimer Lidah Buaya (Aloe vera L.) sebagai Obat Tukak Lambung

by Endang Diyah Ikasari

Submission date: 26-Dec-2018 08:38AM (UTC+0700)

Submission ID: 1060543876

File name: ula_Mikropartikel_Ranitidin_Hidroklorida_Sistem_Mukoadhesif.pdf (777.33K)

Word count: 5047

Character count: 28956

Formula Mikropartikel Ranitidin Hidroklorida Sistem Mukoadhesif dengan Polimer Lidah Buaya ((Aloe vera L.) sebagai Obat Tukak Lambung

MODUL KARYA TEKNOLOGI



Penyusun :

Dr. Endang Diyah Ikasari, M.Si, Apt

**SEKOLAH TINGGI ILMU FARMASI
“YAYASAN PHARMASI SEMARANG”**

2016

Formula Mikropartikel Ranitidin Hidroklorida Sistem Mukoadhesif dengan Polimer Lidah Buaya ((Aloe vera L.) sebagai Obat Tukak Lambung

1. Latar Belakang

Ranitidin HCl merupakan antagonis reseptor H₂, digunakan secara luas dalam pengobatan tukak lambung dan duodenum, sindrom Zollinger-Ellison, gastroesophageal reflux disease dan erosive esophagitis (Tjay *and* Rahardja, 2007).

Gel Lidah buaya memiliki kandungan lektin yang merupakan polimer dari asam D-galakturonat yang mengandung banyak gugus karboksilat sehingga memungkinkan untuk berinteraksi dengan gugus fungsional dalam lapisan mukosa sehingga telah digunakan sebagai polimer *mucoadhesive* (Sriamornsak *et al.*,2010:55). Gel Lidah buaya memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antijamur, meningkatkan aliran darah ke daerah yang terluka serta menstimulasi fibroblast, yaitu sel-sel kulit yang bertanggung jawab untuk penyembuhan luka. Aloe juga dapat digunakan untuk mencegah kerusakan kulit akibat sinar X (Yagi *et al.*, 2002). Fungsi lainnya adalah melindungi dua komponen penyembuh luka yang secara alami ada di dalam tubuh, yaitu super oksida dismutase (enzim antioksidan) dan glutation (asam amino yang menstimulasi sistem kekebalan) (Yagi, 2003).

Asam hialuronat, enzim dan asam amino-nya membantu membuang zat racun, menghilangkan sumbatan pada pori-pori wajah, meningkatkan sirkulasi darah, membuang sel-sel kulit yang mati, mencegah timbulnya jaringan parut dan meningkatkan pertumbuhan sel-sel yang baru sehingga membuat kulit tampak halus dan bercahaya.

Salah satu sediaan lepas lambat dengan sistem *gastroretentive* adalah sediaan mukoadhesif. Sistem penghantaran obat secara mukoadhesif dapat mengikat lebih lama pada cairan mukosa sehingga dapat digunakan untuk menghantarkan obat pada target *sitenya* dalam waktu yang lebih lama (Singh *et.al.*, 2006).

Carbopol 934P merupakan turunan selulosa yang bersifat hidrofilik dan membentuk gel dalam air. Lapisan gel tersebut yang dapat menghalangi lepasnya obat dalam tablet lepas lambat. Polimer hidrofilik seperti *carbopol* 934P secara signifikan dapat meningkatkan mukoadhesif tetapi menurunkan kadar pelepasan obat (Anil *et al.*, 2000). Dalam penelitian ini digunakan kombinasi *Carbopol* 934P dengan *Aloe vera* L. dalam berbagai variasi jumlah dengan tujuan untuk mendapatkan kombinasi yang paling bagus sifat mukoadhesifnya dan dapat mengendalikan kadar pelepasan zat aktif. Salah satu usaha untuk memperlama waktu tinggal obat dalam saluran cerna adalah dengan sistem penghantaran mukoadhesi (Gohel, *et al.*, 2004), sistem ini memanfaatkan sifat-sifat dari fisiologi saluran cerna sendiri.

2. Tinjauan

2.1 Tinjauan tentang Ranitidin Hidroklorida

Ranitidin HCl merupakan antagonis reseptor H₂, digunakan secara luas dalam pengobatan tukak lambung dan duodenum, sindrom Zollinger-Ellison, gastroesophageal reflux disease dan erosive esophagitis (Tjay and Rahardja, 2007). Memiliki nama kimia *N*-(2-[(5-dimetilamino)metil]furan-2-yl)metiltio]etil)-*N'*-metil-2-nitroetena-1,1-diamin. Ranitidin HCl adalah serbuk berwarna kuning sampai abu-abu. Titik leleh 69-70°C. Sangat mudah larut dalam air dan asam asetat, larut dalam metanol, sukar larut dalam etanol, dan praktis tidak larut dalam kloroform.

Data Farmakokinetik menunjukkan bioavailabilitas ranitidin HCl sebesar 39-88%, waktu paroh eliminasi 2-3 jam, ikatan protein plasma 15%, pK_a 2,3, log P 0,3 (Moffat *et al.*, 2011). Pemberian dosis tunggal secara oral adalah 75 mg, konsentrasi dalam plasma adalah 0,477 mg/L dalam waktu 2,5 jam (Ritschel & Kearns, 2004) dan dapat ditentukan konsentrasinya pada spektrum UV pada larutan asam dengan panjang gelombang 313 nm (A₁^{1%} 499a) (Moffat *et al.*, 2011).

2.2 Tinjauan tentang Lidah buaya (*Aloe vera* L.)

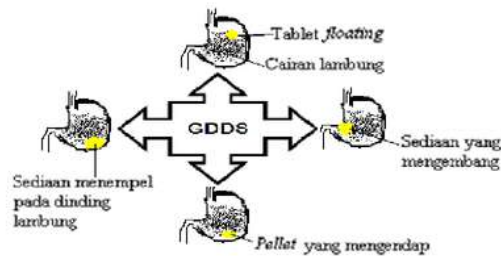
Lidah buaya (*Aloe vera* L.) tergolong ke dalam suku Liliaceae. Aloe berarti “senyawa pahit yang bersinar”. Eksudat (getah) tanaman ini pahit rasanya dan dapat digunakan sebagai obat penyembuh pada berbagai penyakit (Furnawanti, 2002). Sebenarnya ada banyak jenis spesies aloe di dunia, namun tiga jenis aloe yang paling terkenal yaitu *Aloe pernyi* Baker yang menghasilkan *socotrine aloe*, *Aloe barbadensis* Miller (*Aloe vera* Linne), sumber *curacao aloe* dan *Aloe ferox* Miller (*Aloe africana* Miller/ *Aloe spicata* Baker), sumber *cape aloe* (Youngken, 2000). Dari ketiga species aloe tersebut yang mempunyai kandungan antrakinon paling tinggi adalah *Aloe vera* L (Wagner *et al*, 1984).

Komponen yang terkandung dalam lidah buaya sebagian besar adalah air yang mencapai 99,5 % dengan total padatan terlarut hanya 0,49 %, termasuk lemak 0.067 %, karbohidrat 0.043 %, protein 0.038 %, vitamin A 4,594 mg% dan vitamin C 3,476 mg%. *Aloe vera* berisi lebih dari 75 nutrien dan 20 mineral, 19 jenis asam amino termasuk 8 jenis asam amino esensial dan 11 asam amino non esensial dan 12 vitamin antara lain: A, B1, B6, B12, C dan E. Kandungan senyawa utama adalah glikosida antrakinon, yaitu aloin A (*10 β-D glycopyranosyl-1,8 dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-9(10H) anthracenone*), aloin B, merupakan α dan β stereoisomer. 7-hidroksialoin, 8-metil -7-hidroksialoin, aloinosida A dan B (stereoisomer dari aloin-11-α-L-rhamnosida), aloemodin (bentuk aglikon aloin), aloeresin (senyawa non laksatif): aloesin A (kromon C glikosida), aloesin B (*ester p.coumaric acid* dari aloeresin A), aloesin C (glikosida dari aloesin B) (Sudarsono *et al*, 1996).

2.3 Tinjauan tentang Sistem Gastroretentif

Gastroretentive drug delivery systems (GDDS) dapat diterapkan pada obat-obat yang bereaksi di lambung atau bagian atas usus kecil, misalnya pada penyakit tukak lambung (Dehghan & Khan, 2009). Peningkatan bioavailabilitas diharapkan dapat terjadi pada obat yang dilepaskan di lambung (Rocca *et al.*, 2003).

Sistem *gastroretentive* dapat dicapai dengan mekanisme *mukoadhesive*, *floating* (mengapung), sedimentasi, ekspansi, perubahan ukuran atau pemberian secara simultan yang memperpanjang waktu pengosongan lambung (Singh & Kim, 2000). Berdasarkan mekanisme tersebut, maka sistem *gastroretentive* dapat dibedakan menjadi (Garg & Sharma, 2003): 1) *floating drug delivery systems*, 2) *bioadhesive systems*, 3) *high-density systems*, 4) *large single-unit dosage forms*, dan 5) *co-administration of gastric-emptying delaying drugs*. Teknik yang termasuk dalam *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS) dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Klasifikasi sistem *gastroretentive*

Modifikasi sistem penghantaran obat dengan mekanisme *gastroretentive* cocok untuk obat-obat yang memiliki aksi lokal di lambung, diabsorpsi baik di lambung, tidak stabil dan terdegradasi di dalam saluran intestinal atau kolon, kelarutannya pada pH tinggi, dapat diabsorpsi secara cepat di lambung (Shojaei, 2006).

Sistem penghantaran mukoadhesif adalah suatu sistem penghantaran obat dimana obat bersama-sama polimer bioadhesif didesain untuk dapat berkontak lebih lama dengan membran mukosa dalam saluran pencernaan (Agoes, 2001). Mukoadhesif merupakan salah satu cara untuk memperbaiki ketersediaan hayati obat yang sukar larut, mudah terurai pada pH alkali serta memiliki lokasi absorpsi di lambung dan usus bagian atas (Deshpande *et.al.*, 1997).

Sistem *bio/mucoadhesive* merupakan suatu sistem yang menyebabkan tablet dapat terikat pada permukaan sel epitel lambung atau *mucin* dan memperpanjang

waktu tinggal di lambung dengan peningkatan durasi kontak antara sediaan dan membran biologis. Konsep dasarnya adalah mekanisme perlindungan pada gastrointestinal. Daya lekat epitel dari *mucin* diketahui dan telah digunakan dalam pengembangan GRDDS melalui penggunaan polimer *bio/mucoadhesive*. Perlekatan sistem penghantaran pada dinding lambung meningkatkan waktu tinggal terutama di tempat aksi (Chawla *et.al.*, 2003).

Sistem penghantaran mukoadhesif ini bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi obat di dalam saluran pencernaan sehingga memberikan keuntungan farmakokinetik dan farmakodinamik obat (Klausener *et.al.*, 2003). Pemilihan polimer yang digunakan untuk sistem penghantaran mukoadhesif adalah berdasarkan kekuatan mukoadhesif dan sifat polimer tersebut terhadap pelepasan zat aktif (Llabot *et.al.*, 2008).

Kelekatan waktu mukoadhesi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain massa molekul dari polimer, waktu kontak antara polimer dan mukosa, rata-rata indeks pengembangan polimer dan membran biologi yang digunakan. Kekuatan mukoadhesif akan meningkat dengan meningkatnya jumlah polimer, karena sejumlah polimer tersebut akan menghasilkan gugus fungsi yang terdisosiasi (COOH) yang akan terikat dengan asam sialat pada membran mukosa sehingga akan meningkatkan daya mukoadhesif polimer tersebut (Patel *and* Patel, 2007).

Secara teoritis, fenomena mukoadhesif ini berlangsung melalui dua tahap. Tahap pertama adanya kontak yang erat antara bahan mukoadhesif dengan mukus akibat pembasahan permukaan atau pengembangan bahan mukoadhesif. Tahap kedua yaitu berpenetrasinya bahan mukoadhesif ke dalam celah permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai polimer mukoadhesif dengan mukus. Selanjutnya akan terjadi ikatan kimia yang lemah antara polimer dengan *mucin* (Lenaert *and* Gurry, 1999).

Interaksi antara polimer mukoadhesif dan membran biologis adalah interaksi elektrostatik diikuti dengan sambung silang rantai polimer, oleh karena itu muatan

permukaan pada polimer merupakan faktor penting selama proses adhesi (Mortazavi and Smart, 1993).

3. Metode

3.1 Pembuatan Lidah Buaya

Gel lidah buaya yang digunakan sebagai bahan dalam penelitian ini diambil dari desa Sumberarum, Kec. Tempuran, Kab. Magelang Jawa Tengah. Determinasi dilakukan di Laboratorium Biologi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi” Semarang.

3.1.1 Lidah buaya basah

Lidah buaya yang telah diidentifikasi dikupas dan dibersihkan, kemudian bagian daging lidah buaya direndam dalam air pada suhu 70-80°C selama 3-5 menit untuk mematikan enzim dan untuk mencegah terjadinya reaksi *browning* kemudian dihancurkan dengan menggunakan *blender*. Pemisahan serat dilakukan dengan cara menyaring daging lidah buaya yang telah dihancurkan. Setelah disaring barulah diperoleh gel lidah buaya murni (tanpa serat) (Hambali, *et al.*, 2014).

3.1.2 Lidah buaya kering (tepung).

Lidah buaya dicuci hingga bersih dengan air mengalir di dalam bak pencuci sehingga pelepah lidah buaya terendam. Lidah buaya yang sudah bersih dipotong-potong dan dikupas kulitnya menggunakan pisau *stainless steel* diperoleh gel lidah buaya yang berwarna bening. Dilakukan pemanasan sesaat (*blansing*) pada gel lidah buaya dengan merendam gel di air bersuhu 70°C selama 10 menit. Gel disaring, dan di *blender* hingga terbentuk seperti bubur lidah buaya. Dekstrin ditimbang 15% dari bobot lidah buaya kemudian ditambahkan ke dalam bubur lidah buaya, diaduk hingga homogen. Bubur lidah buaya dikeringkan menggunakan pengeringan beku (*freeze dryer*) pada suhu (0°C) dan tekanan rendah (4,58 torr). Hasil pengeringan diayak

menggunakan ayakan no *mesh* 60 sehingga diperoleh tepung (Latifah and Apriliawan, 2009 : 73).

Tepung lidah buaya yang diperoleh kemudian dihitung rendemennya dengan menggunakan rumus perhitungan seperti persamaan (1) :

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{Bobot Tepung lidah buaya (kg)}}{\text{Bobot lidah buaya yang dikeringkan (kg)}} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

3.2 Pembuatan Mikrogranul Ranitidin HCl

3.2.1 Formula

RanitidinHCl	300 mg
TepungLidahBuaya	4%, 6%, 8%
Karbopol 934P	15%
SolPVP 5%	q.s
FDC Green	0,25%
Laktosa	sampai 100%

3.2.2 Mikrogranul lidah buaya basah

Mikrogranul ranitidin HCl dibuat dengan metode granulasi basah. Ranitidin HCl, gel lidah buaya, Karbopol 934P, PVP K30, *FDC green*, dan laktosa ditimbang sesuai bobot yang telah dihitung (Tabel 1) dicampur homogen. Larutan PVP K30 5% dalam etanol ditambahkan *FDC green*, lalu ditambahkan pada campuran hingga terbentuk massa basah. Massa basah diayak dengan ayakan bertingkat no *mesh* 30 dan 40. Granul kemudian dikeringkan dalam almari pengering selama lebih kurang 25 menit.

3.2.3 Mikrogranul lidah buaya kering

Ranitidin HCl, tepung lidah buaya, Karbopol 934P, PVP K30, *FDC green*, dan laktosa 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 5% ditambahkan *FDC green*, diaduk hingga homogen. Ranitidin HCl dicampur dengan tepung lidah buaya, Karbopol 934P, dan laktosa, dihaluskan dan diaduk hingga homogen. Campuran serbuk ditambahkan dengan larutan PVP K30 5% secukupnya hingga terbentuk massa basah. Massa basah yang terbentuk kemudian diayak dengan ayakan bertingkat no *mesh* 30 dan 40. Granul kemudian dikeringkan dalam almari pengering selama lebih kurang 25 menit.

Tabel 1. Perhitungan Formula

Bahan	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Ranitidin HCL	300mg / 60mg x30g = 15g	300mg / 60mg x30g = 15g	300mg / 60mg x30g = 15g	300mg / 60mg x30g = 15g	300mg / 60mg x30g = 15g	300mg / 60mg x30g = 15g
gel lidah buaya	4% x 30g = 1,2g	6% x 30g = 1,8g	8% x 30g = 2,4g	-	-	-
TepungLidahBuaya	-	-	-	4% x 30g = 1,2g	6% x 30g = 1,8g	8% x 30g = 2,4g
Karbopol 934P	15% x 30g = 4,5g	15% x 30g = 4,5g	15% x 30g = 4,5g	15% x 30g = 4,5g	15% x 30g = 4,5g	15% x 30g = 4,5g
Sol, PVP 5%	11ml / 50ml x 2,5g = 0,55g	11ml / 50ml x 2,5g = 0,55g	11ml / 50ml x 2,5g = 0,55g	11ml / 50ml x 2,5g = 0,55g	11ml / 50ml x 2,5g = 0,55g	11ml / 50ml x 2,5g = 0,55g
FDC Green	0,25% ⁴⁰ x 30g = 0,075g	0,25% x 30g = 0,075g	0,25% x 30g = 0,075g	0,25% x 30g = 0,075g	0,25% x 30g = 0,075g	0,25% x 30g = 0,075g
Laktosa	25,75% x 30g = 7,725g	23,75% x 30g = 7,125g	21,75% x 30g = 6,525g	25,75% x 30g = 7,725g	23,75% x 30g = 7,125g	21,75% x 30g = 6,525g

3.3 Uji Karakteristik Fisik Mikrogranul HCl

1. Kecepatan Alir

Granul ditimbang 100 gram, dimasukkan ke dalam corong yang tertutup ujung tangkainya. Tutup pada ujung tangkai dibuka, dicatat waktu yang dibutuhkan untuk granul mengalir seluruhnya. Syarat kecepatan alir granul yang baik, bila waktu yang

diperlukan 100 gram granul untuk mengalir tidak lebih dari 10 detik (Siregar, 1992 : 39). Kecepatan alir dihitung menggunakan persamaan (2):

$$\text{Kecepatan Alir} = \frac{\text{Bobot granul (g)}}{\text{waktu (det)}} \dots\dots\dots (2)$$

2. Uji Kandungan Lembab (MC)

Kadar lembab granul diukur dengan alat *moisturemeter*. Persyaratan kelembaban granul yang baik yaitu kurang dari 3%. Kandungan lembab granul diukur dengan cara ditimbang 1 gram dimasukkan dalam *moisturemeter* dan diukur pada suhu 80°C (Kohli, 1991 : 71).

3. Uji Daya Mengembang (*Swelling index*)

Mikrogranul sejumlah 50 mg dimasukkan ke dalam cawan petri yang berisi HCl dengan pH 1,2 sebanyak 10 ml. Perubahan antara berat sebelum pengembangan dan sesudah pengembangan diukur dengan menggunakan kertas saring. Pengukuran dilakukan dengan interval waktu 1 jam selama 6 jam (Rajesh *et al.*, 2013 : 1271). Persen daya mengembang dihitung menggunakan persamaan (3):

$$\% \text{ daya mengembang} = \frac{W_t - W_o(g)}{W_o(g)} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

Keterangan:

W_o = Bobot granul sebelum mengembang

W_t = Bobot granul setelah mengembang

4. Uji Bioadhesif *in vitro*

Lambung dicuci dengan NaCl fisiologis kemudian masing-masing direndam dalam cairan lambung buatan (HCl pH 1,2) . Jaringan lambung dibuka dan dipotong kira-kira 1 x 1 cm. Jaringan lambung diletakkan pada penyokong teflon dengan

bantuan lem akrilat. Sejumlah tertentu granul diletakkan di atas mukosa lambung, dibiarkan kontak selama 20 menit kemudian ditempatkan pada sel silindris dengan kemiringan 45°C. Granul yang telah melekat pada jaringan dielusi dengan cairan lambung buatan selama 10 menit dengan kecepatan 2ml/menit. Granul yang melekat dihitung setiap 5 menit menggunakan persamaan. Granul yang telah melekat pada jaringan dielusi dengan cairan lambung buatan selama 10 menit dengan kecepatan 2ml/menit (Indrawati *et al.*, 2005 : 47). Granul yang melekat dihitung setiap 5 menit menggunakan persamaan (4) :

$$\% \text{ daya bioadhesif} = \frac{X_t}{X_o} \times 100\% \dots\dots\dots (4)$$

Keterangan:

Xo = Jumlah granul mula-mula

Xt = Jumlah granul setelah dielusi

5. Uji disolusi dan Efisiensi Disolusi

a. Pembuatan Larutan Baku

Ranitidin HCl ditimbang seksama 50,0 mg dilarutkan dalam labu takar 500,0 ml dengan HCl pH 1,2 sampai tanda batas sehingga diperoleh kadar 100 ppm.

b. Penetapan Panjang Gelombang Maksimal Ranitidin HCl

Larutan ranitidin HCl dibuat dengan kadar 100 ppm dalam HCl pH 1,2. Larutan HCl pH 1,2 juga digunakan sebagai blanko. Pengukuran serapan menggunakan spektrofotometer UV yang dilakukan pada kisaran panjang gelombang 200-400 nm.

c. Penentuan Kurva Baku

Larutan baku induk ranitidin HCl diambil 0,2 ; 0,6 ; 0,8 ; 1,0 dan 1,2 ml kemudian diencerkan pada labu takar 10,0 ml sehingga diperoleh seri kadar 2, 6, 8, 10 dan 12 ppm. Dari seri kadar tersebut ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimal ranitidin HCl 229 nm dan 315 nm.

d. Uji Disolusi Sampel

Mikrogranul ranitidin HCl dilakukan uji disolusi. Alat uji disolusi yang digunakan adalah *dissolution tester type* kerangjang (*Veego VDA 6-DR*). Medium disolusi menggunakan HCl pH 1,2 sebanyak 900 ml dengan suhu diatur konstan $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan 50 rpm. Sampel diambil 10,0 ml tiap selang waktu tertentu untuk menentukan jumlah obat di dalam cairan yaitu pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 dan 360. Penetapan ranitidin HCl yang terlarut diukur dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimal 229 dan 315 nm.

e. Efisiensi Disolusi

Efisiensi disolusi didefinisikan sebagai luas dibawah kurva disolusi pada waktu tertentu dibagi luas persegi panjang yang menggambarkan disolusi 100% dalam waktu yang sama (pada waktu tertentu). Efisiensi disolusi merupakan ukuran dan laju disolusi secara keseluruhan. Efisiensi disolusi diperoleh dari hasil perhitungan persen terdisolusi ranitidin HCl (USP XXVIII, 2005 : 1702).

f. SEM (*Scanning Electron Microscopy*)

Permukaan, morfologi, ukuran, bentuk mikrogranul, dan lain-lain ditentukan dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (BIOMETRICS: SEM-CS491Q/790Q). Mikrogranul ditempatkan pada mikroskop elektron yang dilapisi dengan emas (ketebalan 200 nm) dalam ion sputter. Gambar mikrogranul diambil oleh secara acak di bawah tekanan (0,001 torr) (Dua and Trivedi, 2013 : 141).

4. Hasil

Gel lidah buaya memiliki sifat sangat mudah teroksidasi karena mengandung enzim oksidase. Akibatnya, kontak bahan dengan udara akan mempercepat proses oksidasi, sehingga gel akan berubah menjadi kuning kecoklatan. Pengeringan lidah buaya menggunakan metode pengeringan beku (*freeze drying*) menggunakan alat *freeze dryer* yang bekerja pada suhu dan tekanan yang sangat rendah yaitu 0°C dan 4,58 torr. Hasil dari pengeringan *freeze drying* berupa lempengan-lempengan yang

kemudian diayak menggunakan ayakan no *mesh* 60 sehingga berbentuk serbuk halus yang lengket, bewarna putih kecoklatan, tidak berbau, dan tidak berasa. Dari 6,6872 kg bubur lidah buaya yang dikeringkan didapatkan 436 gram tepung lidah buaya sehingga rendemen yang dihasilkan sebanyak 6,52%.



Gambar 1. Mikrogranul Ranitidin HCl menggunakan Gel Lidah Buaya (A) dan Tepung Lidah Buaya (B)

Berdasarkan Tabel 2 penggunaan gel lidah buaya pada formula 1-3 dapat dilihat bahwa kecepatan alir granul paling cepat adalah formula 1 yaitu 11,41 g/detik dibandingkan dengan formula 2 (8,99 g/detik) dan formula 3 (8,35 g/detik). Untuk formula yang menggunakan tepung lidah buaya yaitu formula 4 menghasilkan kecepatan alir paling besar yaitu 15,36 g/detik dibandingkan dengan formula 5 (13,85 g/detik) dan formula 6 (12,50 g/detik). Semakin tinggi kadar lembab, maka kecepatan alir granul akan semakin lama karena terhambat oleh kandungan air didalam granul. Formula 1, 4, 5, dan 6 memenuhi persyaratan kecepatan alir granul yang baik yaitu waktu yang diperlukan 100 gram granul untuk mengalir tidak lebih dari 10 detik atau kecepatan alirnya lebih dari 10g/detik, sehingga granul dapat dikatakan *free flowing* (Siregar, 1992 : 39). Formula 2 dan 3 menghasilkan kecepatan alir granul yang tidak memenuhi syarat.

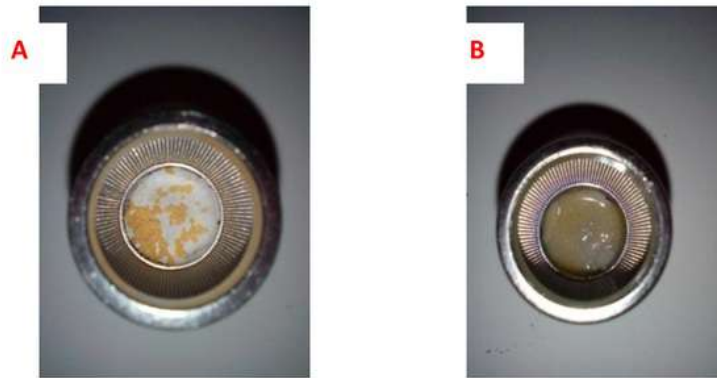
Tabel 2. Hasil Uji Karakteristik Fisik Mikrogranul Ranitidin HCl

Pengujian	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Kecepatan Alir (g/det)	11,41 ± 0,08	8,99 ± 0,08	8,35 ± 0,03	15,36 ± 0,61	13,85 ± 0,25	12,50 ± 0,28
Kandungan Lembab (%)	3,43 ± 0,13	3,82 ± 0,12	4,40 ± 0,12	0,48 ± 0,03	0,63 ± 0,03	0,70 ± 0,04
Daya Mengembang (%)	380,05 ± 12,55	446,22 ± 18,09	552,01 ± 17,81	297,20 ± 87,72	414,80 ± 35,34	555,60 ± 44,44
Bioadhesif <i>in vitro</i> (%)						
Menit ke-5	98 ± 2,74	98 ± 2,74	99 ± 2,24	81,6 ± 2,19	86,4 ± 2,19	90,4 ± 2,19
Menit ke-10	96 ± 2,24	97 ± 2,74	98 ± 2,74	71,2 ± 3,35	80 ± 2,8284	86,4 ± 2,19
Efisiensi Disolusi (%)	72,26 ± 0,42	74,79 ± 0,66	77,47 ± 1,19	75,59 ± 9,04	77,89 ± 6,25	79,50 ± 9,53
SEM (µm) Perbesaran 50x	566,14	679,57	732	789,75	681	826,67

Keterangan:

- F1 = Mikrogranul Ranitidin HCl dengan konsentrasi gel lidah buaya 4%
- F2 = Mikrogranul Ranitidin HCl dengan konsentrasi gel lidah buaya 6%
- F3 = Mikrogranul Ranitidin HCl dengan konsentrasi gel lidah buaya 8%
- F4 = Mikrogranul Ranitidin HCl dengan konsentrasi tepung lidah buaya 4%
- F5 = Mikrogranul Ranitidin HCl dengan konsentrasi tepung lidah buaya 6%
- F6 = Mikrogranul Ranitidin HCl dengan konsentrasi tepung lidah buaya 8%

Uji daya mengembang (Gambar 2) dilakukan dalam medium HCl pH 1,2 karena mikrogranul ranitidin HCl ditunjukkan sebagai sistem penghantaran mukoadhesif di lambung. Untuk mempermudah proses pengamatan, digunakan alat disolusi tipe 1 (keranjang). Daya mengembang granul dipengaruhi oleh kemampuan polimer dalam penyerapan air. Karena tahap awal dari proses mukoadhesif adalah pembasahan dan pengembangan polimer sehingga terjadi kontak antara polimer dengan mukosa. Daya mengembang granul diamati berdasarkan perubahan bobot granul pada interval waktu yang ditentukan.



Gambar 2. *Swelling index* mikrogranul ranitidine HCl (A= awal, B= akhir)

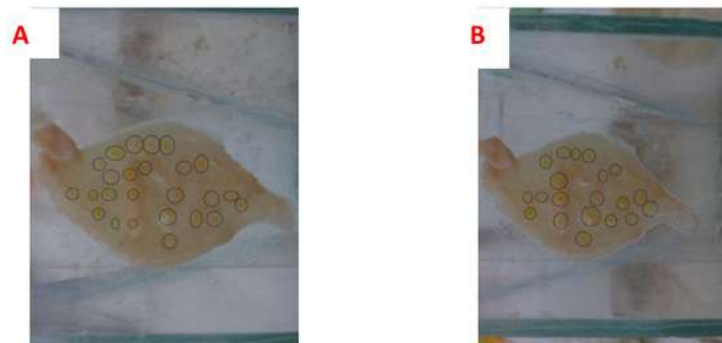
Pada semua formula ditambahkan karbopol 934P (15%) yang memiliki daya bioadhesif yang baik, sehingga diharapkan dapat memberikan daya mengembang yang lebih besar. Pada kondisi asam, sifat mengembang karbopol 934P dipengaruhi oleh gugus-gugus karboksilatnya yang tidak bermuatan saat terhidrasi membentuk ikatan hidrogen dengan air yang diserap sehingga merelaksasi rantai polimer karbopol 934P.

Formula 6 yang mengandung konsentrasi tepung lidah buaya 8% memiliki daya mengembang yang paling besar yaitu 555.6 %. Hal ini dikarenakan konsentrasi tepung lidah buaya yang tinggi dalam keadaan kering memiliki daya penyerapan air yang lebih besar.

Uji bioadhesif *in vitro* bertujuan untuk melihat kemampuan perlekatan granul pada mukosa lambung dalam 10 menit. Pengujian dilakukan menggunakan mukosa lambung dengan medium cairan lambung buatan yaitu HCl pH 1,2 (tanpa enzim) karena granul yang dibuat ditunjukkan sebagai sediaan mukoadhesif di lambung. Semua formula menunjukkan daya bioadhesif yang baik (Gambar 3). Formula 3 dan 6 memiliki daya bioadhesif yang lebih tinggi dibandingkan formula lain dimenit ke-5 maupun ke-10. Peningkatan perlekatan ini dikarenakan peningkatan konsentrasi gel

dan tepung lidah buaya yang semakin tinggi memiliki jumlah gugus karboksilat lebih banyak untuk membentuk ikatan hidrogen dengan mukus..

Mekanisme perlekatan mikrogranul ranitidin HCl pada musin diawali dengan adanya kontak antara sediaan dengan mukus yang dilanjutkan dengan adanya penetrasi polimer (tepung lidah buaya dan karbopol 934 P) ke dalam mukus. Ikatan ini diperkuat dengan adanya ikatan kimia yang lemah seperti ikatan hidrogen. Tepung lidah buaya dan karbopol 934 P mengandung gugus karboksilat apabila dalam suasana asam akan menjadi bentuk asamnya yang membentuk ikatan hidrogen dengan asam sialat, rantai oligosakarida atau pada protein dari musin. Pada suasana netral atau sedikit basa akan terionisasi dan terjadi relaksasi belitan-belitan gugus karboksilat dalam jumlah besar yang disebabkan karena adanya gaya tolak menolak diantara muatan ion sejenis dari gugus karboksilat. Oleh karena itu pada suasana netral atau sedikit basa seperti di usus sebagian besar ikatan berlangsung melalui penetrasi dan interpenetrasi belitan-belitan tersebut pada permukaan mukus serta ikatan sambung silang antara belitan dengan musin, mengingat ranitidin HCl juga diabsorpsi sebagian kecil di usus bagian atas.



Gambar 3. In vitro bioadhesive mikropartikel ranitidine HCl (A= awal, B=akhir)

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 *bioekuivalensi* suatu obat. Sifat disolusi berhubungan dengan aktifitas farmakologinya. Disolusi dipengaruhi oleh ukuran partikel granul. Dengan granul dalam ukuran mikro diharapkan dapat meningkatkan luas permukaan sehingga dapat meningkatkan kelarutan dari ranitidin HCl.

Profil disolusi dilakukan dengan mengukur serapannya pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, dan 360 menit. Media yang digunakan adalah HCl pH 1,2 karena ranitidin HCl sebagian besar diabsorpsi di lambung sehingga dibuat cairan lambung buatan.

Menurut Welling, persyaratan persen pelepasan pada menit ke-120 yaitu 20-50%, sedangkan berdasarkan hasil pengujian tiap formula menunjukkan bahwa mikrogranul ranitidin HCl tidak memenuhi syarat. Pada menit ke-240, persyaratan persen pelepasan yaitu 45-75%.

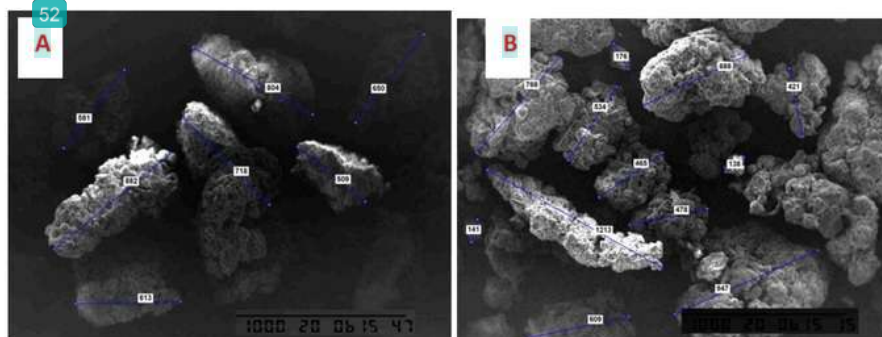
Pelepasan obat ranitidin HCl dipengaruhi oleh polimer yang terkait dengan bahan aktif obat. Tepung lidah buaya dan karbopol 934P ditambahkan sebagai polimer yang bersifat hidrofilik dengan penghantaran sistem matrik yaitu apabila polimer tersebut kontak dengan air akan membentuk lapisan matriks terhidrasi tetapi dalam kurun waktu tertentu bagian luar lapisan akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut. Sebelum polimer terlarut akan membentuk gel dalam air yang dapat menghalangi lepasnya obat.

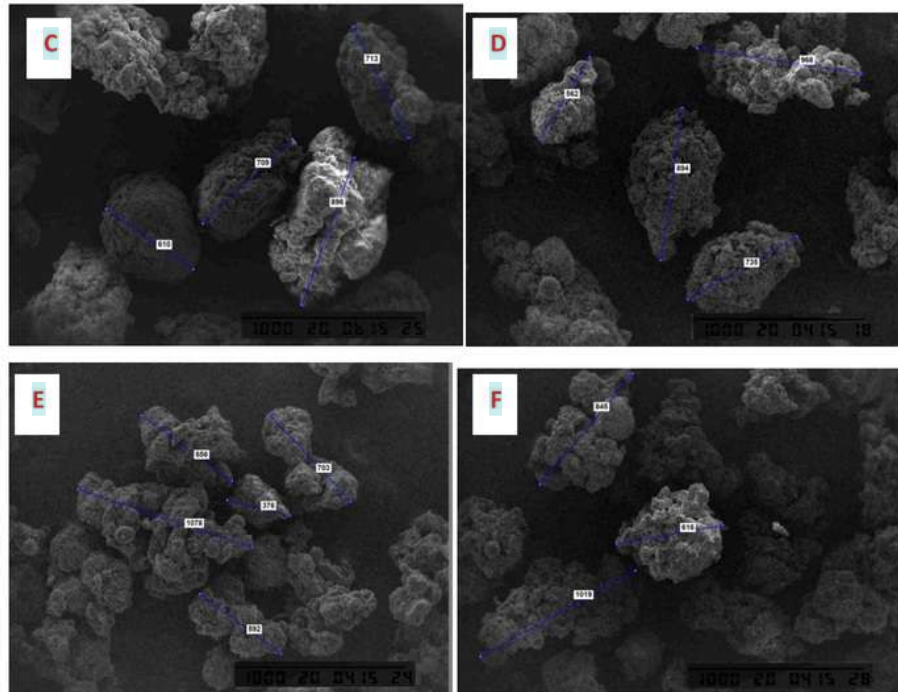
Mikrogranul yang mengandung pektin memiliki laju pelepasan lambat karena pembentukkan barrier gel di sekitar mikrogranul dan memiliki laju erosi terendah. Semakin tinggi konsentrasi tepung lidah buaya dalam mikrogranul maka semakin tebal barrier gel dan laju erosi akan semakin berkurang.

Sediaan lepas lambat diharapkan sesuai dengan mekanisme orde nol, yang berarti kecepatan pelepasan obat tidak tergantung pada jumlah. Menurut Higuchi (1963), bila banyaknya obat lepas dari matriks proposional dengan akar waktu maka

dikatakan mengikuti orde nol. Lapidus *and* Lordi (1968) menyatakan bahwa hubungan antara jumlah obat lepas dan waktu adalah linier bila pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan hubungan antara jumlah obat lepas dan akar waktu adalah linier bila pelepasan obat dikontrol oleh difusi obat melewati matriks.

Berdasarkan hasil pengamatan (Gambar 4), mikrogranul ranitidin HCl pada perbesaran 50x memiliki ukuran partikel 566,14 μm (formula 1), 679,57 μm (formula 2), 732 μm (formula 3), 789,75 μm (formula 4), 681 μm (formula 5), dan 826,67 μm (formula 6). Menurut Sutriyo *et al.* (2008 : 01), rentang ukuran mikrogranul sebesar 425-850 μm , sehingga keenam formula memenuhi persyaratan. Masing-masing formula mikrogranul ranitidin HCl memiliki bentuk *amorf*. Faktor penting dalam formulasi adalah bentuk kristal atau bentuk *amorf* dari zat obat. Energi yang dibutuhkan untuk suatu molekul obat untuk bebas dari suatu serbuk *amorf* lebih kecil daripada yang dibutuhkan untuk bebas dari suatu kristal. Oleh karena itu, bentuk *amorf* dari suatu senyawa selalu lebih mudah larut dibandingkan dengan bentuk kristal (Ansel, 2005 : 152).





Gambar 4. Ukuran mikrogranul ranitidin HCl dengan SEM ³⁷ F1 (A), F2 (B), F3 (C), F4 (D), F5 (E), dan F6 (F)

Model kinetika pelepasan obat dapat dilihat pada Tabel 3 untuk masing-masing formula.

Tabel 3. Harga R dan slope mikrogranul ranitidin HCl

Formula	Harga R			Harga slope		
	Orde nol	Orde 1	Higuchi	Orde nol	Orde 1	Higuchi
F1	0,8819	0,6697	0,9228	0,4204	0,0053	9,8331
F2	0,8868	0,7506	0,9289	0,5209	0,0045	12,2249
F3	0,8707	0,7436	0,9095	0,6617	0,0046	15,6082
F4	0,9154	0,8350	0,9613	0,8637	0,0039	22,9366
F5	0,9052	0,8590	0,9438	0,7636	0,0034	20,1354

F6	0,8244	0,7824	0,8905	0,5999	0,0029	16,3889
----	--------	--------	---------------	--------	--------	---------

5. DAFTAR PUSTAKA

- Ahuja, ARK, Khar, and Ali, J, 1997, Mucoadhesive Drug Delivery Sistem, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23 (5), 489 -515
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Dirjen POM, Jakarta
- Arora, S., Ali, J., Ahuja, A., Khar, R.K. & Baboota, S. 2005, Floating Drug Delivery System: A Review, *AAPS PharmSciTech.* 6(3)47: 1-19.
- Baumgartner, S., Kristel, J., Vreer, F., Vodopivec, P. & Zorko, B. 2000, Optimization of Floating Matrix Tablet and Evaluation of their Gastric Residence Time, *J. Int. Pharm.*, 195: 125-135.
- Bolton, S. & Bon, C. 2004, *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications*, 4th Ed., Marcel Dekker, Inc., New York.
- Berner, B & Shojaei, HA, 2006, Gastric retentive Dosage Form. Dalam Xiaolin Li & J Bhaskara (eds). *Design of controlled Release Drug Delivery Sistem.* The McGraw Hill Companies Inc. United States of America
- Cai, T, Zhu, L, Yu, L, 2011, Crystallization of Organic Glasses: Effects of Polymer Additives on Bulk and Surface Crystal Growth in Amorphous Nifedipine, *Pharm.Res*
- Chowdary, KPR, & Kamalakara, 2003, *Controlled Release of Nifedipin from mucoadhesive tablets of its inclusion complexes with beta-cyclodextrin*, Industrial Pharmacy Division, Andhra University, India
- Chowdary, KPR, & Kamalakara, 2002, *Sustained Release of Nifedipin from Mucoadhesive tablets of its solid dispersion in HPMC an HPC*, Indian Drug Manufacture's Assosiation.

- 22
Dehghan, M.H.G and Khan, F.N., 2009, Gastroretentive Drug Delivery Systems: A Patent Perspective, *Int. J. of Health Research*, **2(1)**: 23-44
- 33
Garg, S, and Sharma, S, 2003, Gastroretentive Drug Delivery Systems, *Business Briefing pharmatech*, 160-164, <http://www.touchbriefings.com>
- 12
Gohel, MC, Mehta, PR, Dave, RK, Bariya, NH, 2004, A More Relevant Dissolution Method For Evaluation of Floating Drug Delivery System, *Dissolution Technologies*, Vol. 11, Issue 4, 22-26
- Hardjono, S, 2000, Hubungan Struktur Aktivitas Obat Kardiovaskular , dalam Siswado & Soehardjo, B, Airlangga University Press, Surabaya.
- 27
Indrawati, T, Agoes, G, Yulianah, E, Cahyati, Y, 2005, Uji Daya Lekat Beberapa Mukoadhesif In Vitro Beberapa Tipen Polimer Tunggal dan Kombinasinya Pada Lambung dan Usus Tikus, *Jurnal Matematika dan Sains*, Vol 10, No. 2 , 45 - 51
- 32
Kamath, KR, and Park, K, 1992, Muchosal adhesive Preparation, In. Swarbick J and J.C Boylan (Eds), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* Vol X, Marcel Dekker, New York.
- Kibbe, AH, 2000, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 3th Edition, The Pharmaceutical Press. London
- Katzung, BG, 2002, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi III, Volume 2, Universitas Airlangga, Surabaya: Salemba Medika
- 35
Kavitha, K., Yadav, S.K. & Mani, T. 2010, The Need of Floating Drug Delivery System : A Review, *Research J. of Pharm. Bio and Chem. Sci.* **Vol.(1)** Issue 2: 396.
- 42
Martin, AP, Bustamante, AHC, and Chun, 1993, *Physical Pharmacy. Phisical Chemical Principles In The Pharmaceutical Science*, 4nd Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.
- 18
Marsac, PJ, Konno, H, and Taylor, LS, 2006, A Comparison of the Physical Stability of Amorphous Felodipine and Nifedipine System, *Pharmaceutical Research*, Vol 23 (10), 2306-2316

- 5 Marsac, P.J., Konno, H., Rumondor, ACF, and Taylor, LS, 2008, Recrystallization of Nifedipine and Felodipine from Amorphous Molecular Level Solid Dispersions Containing Poly(vinylpyrrolidone) and Sorbed Water, *Pharmaceutical Research*, Vol 25 (3)
- 17 Moffat, A.C., Osselton, M.D and Widdop, B, 2011, *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Fourth Edition*. Pharmaceutical Press, London.
- 50 Rhodes, 1992, *Nifedipin-containing Pharmaceutical Composition and Process for The Preparation Thereof*, 1-10
- 26 Ritschel, W.A and Kearns, G.L., 2004, *Handbook of Pharmacokinetics including Clinical Application, Sixth Edition*. American Pharmacist Association Washington DC. United States of America.
- 41 Rocca, JG, Omidin, H, Shah, K, 2003, Progresses in Gastro Drug Delivery Systems, *Business Briefing pharmatech*, 152, <http://www.touchbriefings.com>
- 14 Rowe, R.C., Sheskey, P.J and Quinn, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipient, Sixth Edition*. Washington DC: The Pharmaceutical Press and The American Pharmacist Association.
- Siregar, CJP, dan Wikarsa, S, 2008, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*, Jakarta : Buku Kedokteran EGC
- 1 Shah, S.H., Patel, J.K and Patel, N.V., 2009, Stomach Specific Floating Drug Delivery System : A Review, *Int. J. of PharmTech Research*, 3 : 623-633.
- 25 Shargel, L., Wu-Pong, S. & Yu, A.B.C. 2004, *Applied Biopharmaceutical and Pharmacokinetics*, 5th Ed., The McGraw-Hill Companies.Inc. New York.
- 7 Singh, B.N. & Kim, K.H. 2000, Floating Drug Delivery System : An Approach to Oral Controlled Drug Delivery Via Gastric Retention, *J. Cont. Rel.*, 63:235-259.
- 21 Singh, L.P., Rajesh, K.S., Umalkar, D.G., Chauhan, V.K., Rana, V. & Vasava, K.S. 2011, Floating Effervescent Tablet : A Review, *J. Pharm and Bio. Sci.* 5(5) : 1 - 6.
- 29 Sreekanth,SK, Palanichamy,S, Sekharan, TR, Thirupathi, AT, 2010, Formulation and Evaluation Studies of Floating Matrix Tablets of Nifedipine, *International Journal of Pharm and Bio Sciences*, Vol VI (2)

- ¹³ Srinarong, P, Kouwen, S, Visser, MR, Hinrichs, WLLJ, and Frijlink, HW, 2009, Effect of Drug-Carrier Interaction on The Dissolution Behavior of Solid Dispersion Tablets, *Pharmaceutical Development and Technology*, Vol 1, 1-9
- ¹⁶ Shidaye, SS, Kulkarm, AS, Sutar, SB, and Kada, VJ, 2009, Sustained Release Floating Drug Delivery System of In-Situ Gelling Suspension of Cinnarizine, *Journal of Pharmacy Research*, Vol.2, Issue 3
- ²⁴ Tripathi, GK, and Sigh, S, 2011, Formulation and In Vitro Evaluation of pH Sensitive Oil Entrapped Buoyant Beads of Amoxicillin, *International Journal of Drug Delivery*, Vol 3
- ²⁰ Varshosaz, J, Dehghan, Z, 2002, Development and Charaterization of Buccoadhesive Nifedipine Tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol 54, 135-141

Formula Mikropartikel Ranitidin Hidroklorida Sistem Mukoadhesif dengan Polimer Lidah Buaya ((Aloe vera L.) sebagai Obat Tukak Lambung

ORIGINALITY REPORT

19%

SIMILARITY INDEX

17%

INTERNET SOURCES

10%

PUBLICATIONS

9%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	Submitted to University of Reading Student Paper	1%
2	daftar-produk.blogspot.com Internet Source	1%
3	isti-yoso.blogspot.co.id Internet Source	1%
4	www.astrodigi.com Internet Source	1%
5	kuscholarworks.ku.edu Internet Source	1%
6	aloeveracompany.blogspot.com Internet Source	1%
7	centaur.reading.ac.uk Internet Source	1%
8	hendromuntarjo.wordpress.com Internet Source	1%

9

Iqbal, Waleed S., and K. L. Chan. "FTIR Spectroscopic Study of Poly(Ethylene Glycol)-Nifedipine Dispersion Stability in Different Relative Humidities", Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014.

Publication

1%

10

Kurnia Sari Setio Putri, Silvia Surini, Bambang Sulistomo. "Kompleks Polielektrolit Kitosan-Xanthan sebagai Matriks Sediaan Mukoadhesif", Pharmaceutical Sciences and Research, 2017

Publication

1%

11

Marilyn N. Martinez. "Factors influencing the gastric residence of dosage forms in dogs", Journal of Pharmaceutical Sciences, 03/2009

Publication

<1%

12

www.cibtech.org

Internet Source

<1%

13

Srinarong, Parinda, Bao T. Pham, Maru Holen, Afke van der Plas, Reinout C.A. Schellekens, Wouter L.J. Hinrichs, and Henderik W. Frijlink. "Preparation and physicochemical evaluation of a new tacrolimus tablet formulation for sublingual administration", Drug Development and Industrial Pharmacy, 2012.

Publication

<1%

14

Internet Source

<1%

15

jurnalakafarmajogja.files.wordpress.com

Internet Source

<1%

16

Submitted to Institute of Technology, Nirma University

Student Paper

<1%

17

Submitted to University of Westminster

Student Paper

<1%

18

dspace2.creighton.edu

Internet Source

<1%

19

rara87.wordpress.com

Internet Source

<1%

20

Marcos Luciano Bruschi. "Oral Bioadhesive Drug Delivery Systems", Drug Development and Industrial Pharmacy, 3/1/2005

Publication

<1%

21

nopr.niscair.res.in

Internet Source

<1%

22

Eisenächer, Friederike, Grzegorz Garbacz, and Karsten Mäder. "Physiological relevant in vitro evaluation of polymer coats for gastroretentive floating tablets", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2014.

Publication

<1%

23	eprints.undip.ac.id Internet Source	<1%
24	Foster, Kimberly A., Huadong Sun, Roderick Marcus Fancher, Mirek Proszynski, George Dixon, Kenneth Ford, Georgia Cornelius, Olafur S. Gudmundsson, and Michael J. Hageman. "Utility of gastric-retained alginate gels to modulate pharmacokinetic profiles in rats", <i>Journal of Pharmaceutical Sciences</i> , 2013. Publication	<1%
25	www.go-isop.org Internet Source	<1%
26	aptfi.or.id Internet Source	<1%
27	www.fa.itb.ac.id Internet Source	<1%
28	Mani Kandasamy. "Differential outcomes from metabolic ratios in the identification of CYP2D6 phenotypes—focus on venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine", <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> , 05/06/2010 Publication	<1%
29	Submitted to October University for Modern Sciences and Arts (MSA) Student Paper	<1%

30	etd.eprints.ums.ac.id Internet Source	<1%
31	abassubagyo.blogspot.com Internet Source	<1%
32	www.opbpak.com Internet Source	<1%
33	actapharmasciencia.org Internet Source	<1%
34	Submitted to Maryville University Student Paper	<1%
35	Submitted to University of Auckland Student Paper	<1%
36	repository.nwu.ac.za Internet Source	<1%
37	www.ptfarm.pl Internet Source	<1%
38	Submitted to Universitas Brawijaya Student Paper	<1%
39	apoteker.farmasi.ugm.ac.id Internet Source	<1%
40	www.berlin-boerse.de Internet Source	<1%
41	Waterman, Kenneth C.. "A Critical Review of	

Gastric Retentive Controlled Drug Delivery",
Pharmaceutical Development and Technology,
2007.

Publication

<1%

42

www.acad.bg

Internet Source

<1%

43

laporanakhirpraktikum.blogspot.com

Internet Source

<1%

44

Letitia Tania, Eme Stepani Sitepu, Yahdiana Harahap. "Validasi Metode Analisis Ofloksasin dalam Plasma In Vitro secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi-Fluoresensi Mengacu pada European Medicines Agency Guideline",
Pharmaceutical Sciences and Research, 2016

Publication

<1%

45

www.pharmcast.com

Internet Source

<1%

46

rudhieanto12.blogspot.com

Internet Source

<1%

47

jelajahanakpharmacist.blogspot.com

Internet Source

<1%

48

repository.ubaya.ac.id

Internet Source

<1%

49

mettidagger.blogspot.co.id

Internet Source

<1%

50 www.mtakpa.hu Internet Source <1%

51 www.sith.itb.ac.id Internet Source <1%

52 ar.scribd.com Internet Source <1%

53 dosen.narotama.ac.id Internet Source <1%

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography Off