

**OPTIMASI TEPUNG LIDAH BUAYA (*Aloe vera* L.) DAN CARBOPOL 934P
SEBAGAI MUCOADHESIVE AGENT PADA SEDIAAN MIKROGRANUL
RANITIDIN HCl SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

**OPTIMIZATION ALOE VERA POWDER (*Aloe Vera* L.) AND CARBOPOL 934P
AS MUCOADHESIVE AGENT OF RANITIDINE HCl MICROGRANULES
BY *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

**Revita Herdiani¹⁾, Endang Diah Iksari²⁾, Intan Martha Cahyani³⁾.
¹⁾²⁾³⁾Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi” Semarang**

ABSTRAK

Ranitidin Hidroklorida merupakan antagonis reseptor histamin H_2 secara selektif dan reversible dengan waktu paruh yang pendek yaitu 2,5-3 jam, sehingga perlu dikembangkan sediaan lepas lambat dalam bentuk *mucoadhesive*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh tepung lidah buaya dan *carbopol* 934P sebagai *mucoadhesive agent* sediaan mikrogranul ranitidin HCl pada karakteristik fisik (waktu alir dan kandungan lembap), daya *swelling*, *mucoadhesive in vitro*, uji disolusi, uji penetapan kadar dan SEM, serta profil pelepasan obat dan berapa komposisi masing-masing komponen *mucoadhesive agent* yang dapat menghasilkan formula optimum. *Software Design Expert* 9.0.4.1 Trial digunakan dalam menentukan formula awal (tepung lidah buaya : *carbopol* 934P) yaitu F I (30% : 5%), F II (5% : 30%), F III (17,5% : 17,5%), F IV (23,75% : 11,25%), dan F V (11,25% : 23,75%). Hasil pengujian sediaan mikrogranul ranitidin HCl menunjukkan bahwa masing-masing komponen *mucoadhesive agent* berpengaruh meningkatkan waktu alir, kandungan lembap, daya *swelling*, daya *mucoadhesive*, dan disolusi C_{360} . Interaksi keduanya berpengaruh meningkatkan kandungan lembap, daya *swelling*, daya *mucoadhesive*, disolusi C_{360} , dan menurunkan waktu alir. Berdasarkan uji *One Sample T-Test*, komposisi tepung lidah buaya (27,38%) dan *carbopol* 934P (7,62%) pada formula optimum memberikan hasil pengujian yang tidak berbeda signifikan dengan hasil teoretis.

Kata kunci: Ranitidin HCl, tepung lidah buaya, *carbopol* 934P, mikrogranul *mucoadhesive*.

ABSTRACT

Ranitidine Hydrochloride is histamine H_2 receptor antagonist selectively and reversibly with a short half-life is 2.5-3 hours, so it needs to be developed into sustained-release in the form of mucoadhesive. This study aims to determine the effect of aloe vera powder and carbopol 934P as mucoadhesive agent of ranitidine HCl microgranules on the physical characteristics (flow time and moisture content), swelling index, mucoadhesive in vitro, dissolution test, assay test and SEM, as well as drug release profiles and how the composition of each component mucoadhesive agent which can produce the optimum formula. Design Expert 9.0.4.1 Trial software is used to determining the initial formula (aloe vera

powder : carbopol 934P) of F I (30% : 5%), F II (5% : 30%), F III (17,5% : 17,5%), F IV (23,75% : 11,25%), and F V (11,25% : 23,75%). The test results of ranitidine HCl microgranules showed each component mucoadhesive agent increased the flow time, moisture content, swelling index, mucoadhesive in vitro, and dissolution C360. Interaction between two component increased the moisture content, swelling index, mucoadhesive in vitro, dissolution C360, and decreased the flow time. Based on One Sample T-Test, the composition of aloe vera powder (27.38%) and carbopol 934P (7.62%) at the optimum formula of ranitidine HCl microgranules gives experiment results which were not significantly different from the results of the theoretical test.

Keywords: *Ranitidine HCl, aloe vera powder, carbopol 934P, mucoadhesive microgranules.*

PENDAHULUAN

Ranitidin Hidroklorida merupakan antagonis reseptor histamin H₂ secara selektif dan *reversible* dengan waktu paruh yang pendek yaitu 2,5-3 jam, sehingga perlu dibuat sediaan lepas lambat (Akbar *et al.*, 2012: 30-31). Berdasarkan penelitian Sulaiman *et al* (2011), bioavailabilitas absolut ranitidin HCl 50-60%, sehingga dibuat sediaan lepas lambat dalam bentuk tablet dengan sistem floating. *Mucoadhesive* juga merupakan salah satu jenis sediaan lepas lambat, yang membentuk ikatan dengan membran mukosa sehingga bertahan pada membran mukosa dalam jangka waktu yang lama (Sofiah *et al.*, 2007: 53). Alasan dibuat sediaan mikrogranul *mucoadhesive* ranitidin

HCl, karena ranitidin HCl merupakan BCS kelas III yang mempunyai sifat kelarutan tinggi permeabilitas rendah sehingga dengan dibuatnya mikrogranul maka akan memperbesar luas permukaan granul dan memperbaiki permeabilitas serta meningkatkan bioavailabilitas dari ranitidin HCl.

Mucoadhesive agent yang digunakan adalah tepung lidah buaya dan *carbopol* 934P. Tepung lidah buaya mengandung polisakarida yang berpotensi sangat baik sebagai *mucoadhesive agent* pada sediaan *sustained release* (Hamman, 2008: 1607) dan *carbopol* 934P merupakan *mucoadhesive agent* sintetik yang mempunyai sifat *mucoadhesive* yang baik dan tidak diserap oleh jaringan tubuh dan aman untuk dikonsumsi

secara peroral (Patel *et al.*, 2010: 221). Kombinasi tepung lidah buaya dan *carbopol* 934P bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisik yang baik dan profil pelepasan kadar obat yang optimal pada sediaan mikrogranul *mucoadhesive* ranitidin HCl dengan menggunakan metode *Simplex Lattice Design*.

METODE PENELITIAN

Obyek penelitian ini adalah karakteristik fisik dan profil pelepasan obat sediaan mikrogranul ranitidin HCl dengan tepung lidah buaya (*Aloe vera* L.) dan *carbopol* 934P sebagai *mucoadhesive agent*.

Bahan yang digunakan adalah gel lidah buaya dari daerah Sumberarum Tempuran Kabupaten Magelang, aqua destilata, ranitidin HCl (SMS Pharmaceutical), *carbopol* 934P (Shrec), PVP K30 (Nanhang), laktosa (DEE), etanol 96% dan natrium klorida, asam klorida dan lambung tikus putih jantan galur Wistar.

Alat yang digunakan adalah neraca analitik, neraca digital dan anak timbangan, almari pengering, loyang, ayakan *mesh* no (30 dan 40),

mortir stamper, *mixer*, *blender*, alat-alat gelas, *dissolution tester* tipe keranjang (Electrolab TDT-08L), spektrofotometer UV-Vis *mini* 1240 (Shimadzu), kuvet, *moisture content* (Shimadzu), pH meter (Hanna Instrument), *freeze dryer* (Edward Vacuum-Thermo Savant), *Scanning Electron Microscopy* (Jeol T 300).

Daun lidah buaya dicuci, dipotong dan dikupas untuk memisahkan antara bagian gel dan kulitnya. Gel lidah buaya yang didapat *diblanching* pada suhu 70°C selama 10 menit dan dibuburkan dengan cara diblender. Bubur gel lidah buaya ditambah dengan dekstrin sebanyak 15% dan diaduk hingga homogen. Hasil campuran bubur lidah buaya tersebut dimasukkan ke dalam *freeze dryer*. (Latifah & Apriliawan, 2009: 73).

Formula awal sediaan mikrogranul ranitidin HCl berdasarkan *Simplex Lattice Design* (Tabel 1) dibuat dengan metode granulasi basah. Tepung lidah buaya dicampur dengan ranitidin HCl dan *carbopol* 934P hingga homogen, kemudian ditambahkan laktosa sebagai pengisi dan larutan PVP

sebagai pengikat. Langkah dengan menggunakan ayakan *mesh* selanjutnya dilakukan pengayakan no 30 dan 40.

Tabel 1. Formula Sediaan Mikrogranul *Mucoadhesive* Ranitidin HCl

Formula	Ia & Ib	Ila & Ilb	IIIa & IIIb	IV	V
Ranitidin HCl	15	15	15	15	15
Tepung lidah buaya	9	1,5	5,25	7,125	3,375
Carbopol 934P	1,5	9	5,25	3,375	7,125
Sol.PVP 1 %	8,55 mL	8,55 MI	8,55 mL	8,55 mL	8,55 MI
FDC Green	90 mg	90 mg	90 mg	90 mg	90 mg
Laktosa hingga	30 g	30 g	30 g	30 g	30 g

Keterangan :

- F Ia & Ib : Sediaan mikrogranul ranitidin HCl dengan 30% tepung lidah buaya dan 5% *carbopol* 934P
 F Ila & Ilb : Sediaan mikrogranul ranitidin HCl dengan 5% tepung lidah buaya dan 30% *carbopol* 934P
 F IIIa & IIIb : Sediaan mikrogranul ranitidin HCl dengan 17,5% tepung lidah buaya dan 17,5% *carbopol* 934P
 F IV : Sediaan mikrogranul ranitidin HCl dengan 23,75% tepung lidah buaya dan 11,25% *carbopol* 934P
 F V : Sediaan mikrogranul ranitidin HCl dengan 11,25% tepung lidah buaya dan 23,75% *carbopol* 934P

Uji waktu alir dilakukan dengan menempatkan serbuk pada lubang keluar corong, saat penutup corong dibuka, waktu yang dibutuhkan serbuk untuk keluar dicatat (Siregar *et al.*, 2010: 36). Uji kandungan lembap, granul ditimbang sebanyak 1 gram diukur dengan alat *moisture content* pada suhu 70°C, dengan syarat 3-5% (Voigt, 1994: 172). Uji daya *swelling*, granul ditempatkan dalam cawan petri yang berisi larutan asam klorida pH 1,2. Setelah 3 jam mikrogranul dikumpulkan dan dikeringkan untuk menghilangkan kelebihan air (Rajesh *et al.*, 2013: 1271). Uji

mucoadhesive in vitro, sejumlah granul diletakkan di atas jaringan lambung, dibiarkan kontak 20 menit dan dielusi dengan cairan lambung buatan selama 10 menit dengan kecepatan 2mL/menit. Granul yang melekat dihitung setiap 5 menit (Indrawati *et al.*, 2005: 47). Uji disolusi, mikrogranul sebanyak 600 mg dimasukkan ke dalam media larutan asam klorida pH 1,2, dengan kecepatan rotor 50 rpm, larutan cuplikan diambil sebanyak 10,0 mL setiap 30 menit selama 6 jam. Ranitidin HCl yang terdisolusi diukur dengan spektrofotometer UV pada λ maksimal. Uji penetapan

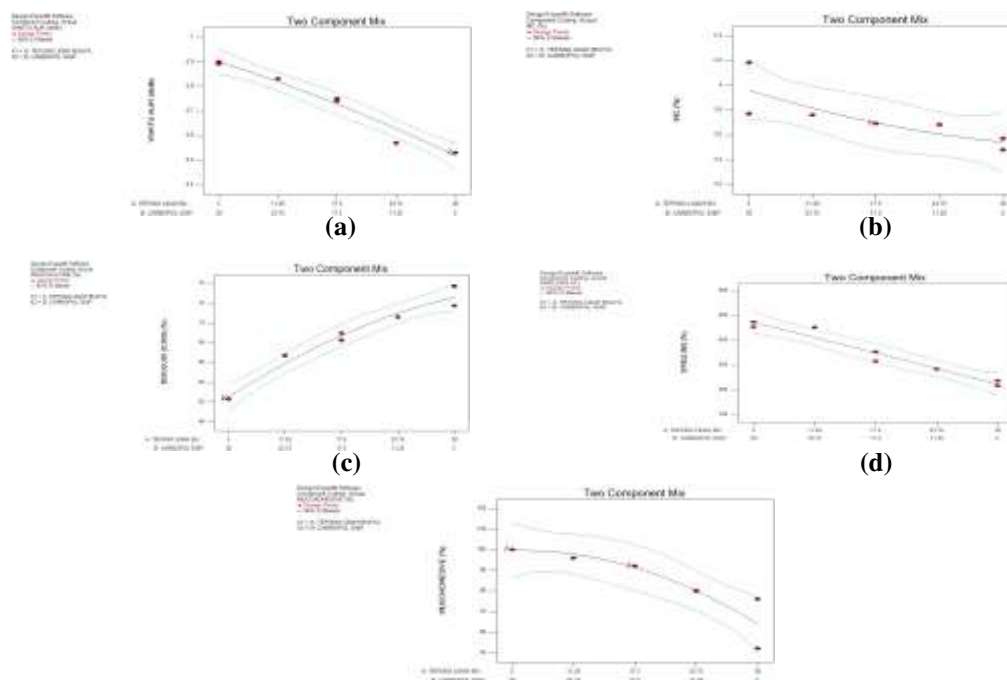
kadar, granul sebanyak 600 mg, dihaluskan, ditimbang 100 mg, dan dilarutkan dengan larutan asam klorida pH 1,2 dalam labu takar 100 mL. Larutan tersebut diencerkan 50x, kemudian diukur absorbansi pada λ maksimal. Uji SEM, mikrogranul ditempatkan pada loyang elektron mikroskop. Gambar mikrogranul diambil secara acak (Mankala *et al.*, 2011: 37).

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.

Pengujian karakteristik terhadap sediaan mikrogranul ranitidin HCl dapat dilihat pada Tabel 2, profil pengujian karakteristik dan disolusi C₃₆₀ dapat dilihat pada Gambar 1, serta Tabel 3 merupakan hasil persamaan masing-masing respon berdasarkan *Design Expert 9.0.4.1 Trial*.

Tabel 2. Formula Sediaan Mikrogranul Mucoadhesive Ranitidin HCl

Formula	Waktu alir (detik)	Kandungan Lembap (%)	Daya Swelling (%)	Mucoadhesive in Vitro (%)	Disolusi C ₃₆₀ (%)
Ia	0,53	3,48	215,53	52	72,72
Ib	0,53	3,57	235,41	76	72,72
IIa	0,89	3,77	453,84	100	62,31
IIb	0,90	4,18	473,20	100	62,31
IIIa	0,74	3,69	352,66	92	68,60
IIIb	0,75	3,69	314,86	92	68,60
IV	0,57	3,68	283,58	80	70,60
V	0,83	3,76	452,06	96	66,70



(e)

Gambar 1. Profil Pengujian Karakteristik dan Disolusi C₃₆₀ Sediaan Mikrogranul Ranitidin HCl: (a) waktu alir, (b) kandungan lembab, (c) daya *swelling*, (d) daya *mucoadhesive*, dan (e) disolusi C₃₆₀

Tabel 3. Persamaan Berdasarkan *Design Expert 9.0.4.1 Trial*

Respon	Persamaan
Waktu Alir (detik)	$Y = 0,42 (A) + 0,96 (B) + 0,14 (A)(B)$
Kandungan Lembab (%)	$Y = 3,51 (A) + 4,10 (B) - 0,42 (A)(B)$
Daya <i>Swelling</i> (%)	$Y = 171,12 (A) + 519,78 (B) + 12,30 (A)(B)$
<i>Mucoadhesive in Vitro</i> (%)	$Y = 47,96 (A) + 97,74 (B) + 73,79 (A)(B)$
Disolusi C ₃₆₀ (%)	$Y = 73,46 (A) + 59,28 (B) + 9,54 (A)(B)$

Keterangan :

Y: Respon tiap parameter

A: Tepung lidah buaya

B: *Carbopol* 934P

Syarat waktu alir yang baik untuk granul adalah 100 g serbuk uji mempunyai waktu alir ≤ 10 detik (Sulaiman, 2007 : 150). Pada Tabel 2, formula IIa dan IIb mempunyai waktu alir paling lama. Formula II mempunyai kandungan lembab paling tinggi, sehingga gaya kohesi atau gaya tarik menarik antar granul menjadi semakin besar dan waktu alir menjadi semakin lama. Pada Tabel 3 diperoleh persamaan tepung lidah buaya (+0,42) dan interaksi antara tepung lidah buaya dan *carbopol* 934P (+0,14) memiliki pengaruh yang lebih kecil dibandingkan *carbopol* 934P (+0,96) dalam meningkatkan waktu alir.

Kandungan lembab dari granul yang baik adalah yang memenuhi syarat 3-5% (Voigt, 1994: 172). Pada Tabel 2, formula IIa dan IIb mempunyai kandungan lembab

paling besar. Pada Tabel 3 diperoleh persamaan tepung lidah buaya (+3,51) memiliki pengaruh yang lebih kecil daripada *carbopol* 934P (+4,10) dalam meningkatkan kandungan lembab dan interaksi kedua komponen (-0,42) berpengaruh dalam menurunkan kandungan lembab dari granul.

Tabel 2 menunjukkan hasil uji daya *swelling* terbesar dimiliki oleh formula IIb dan IIa, dikarenakan pada formula II kandungan *carbopol* 934P sebesar 30% dan tepung lidah buaya 5%. Menurut penelitian Sharmin *et al.* (2011: 34), *carbopol* mempunyai kemampuan menyerap air sangat baik di dalam cairan lambung. Pada Tabel 3, diperoleh persamaan *carbopol* 934P (+519,78) memiliki pengaruh yang paling besar dalam meningkatkan kemampuan mengembangkannya granul atau daya

swelling dibandingkan tepung lidah buaya (+171,12) maupun interaksi komponen keduanya (12,30).

Uji *mucoadhesive in vitro* dilakukan untuk mengetahui kemampuan melekatnya granul pada mukosa lambung. Persentase daya *mucoadhesive* terbesar yang ditunjukkan pada Tabel 2 dimiliki oleh formula II dengan komposisi tepung lidah buaya 5% dan *carbopol* 934P 30%. Semakin besar kemampuan *mucoadhesive agent* untuk mengembang maka semakin besar pula kemampuan granul untuk melekat pada mukosa lambung. Komponen tunggal tepung lidah buaya (+47,96) dan *carbopol* 934P (+97,74) maupun interaksi komponen keduanya (+73,79) dapat meningkatkan daya *mucoadhesive* dan pengaruh terbesar dalam meningkatkan daya *mucoadhesive* adalah *carbopol* 934P. Hal ini terjadi karena *carbopol* 934P merupakan *mucoadhesive agent* yang memiliki kemampuan *mucoadhesive* sangat baik dibandingkan dengan tepung lidah buaya yang menurut penelitian Hamman (2008: 1607) mengandung polisakarida sebesar 0,5-1% yang berperan sebagai *mucoadhesive agent* dengan

kemampuan *mucoadhesive* yang lemah (Yadav *et al.*, 2010:422).

Uji disolusi bertujuan untuk memperkirakan waktu yang diperlukan oleh sejumlah obat dalam bentuk terdispersi molekuler ke dalam suatu medium di bawah kondisi tertentu. Menurut penelitian Sulaiman *et al.* (2011) kadar terdisolusi ranitidin HCl pada menit 360 berada pada kisaran lebih dari 40% dan kurang dari 80%, sehingga hasil dari uji disolusi kelima formula pada Tabel 2 telah memenuhi persyaratan kadar terdisolusi ranitidin HCl sediaan lepas lambat. Persamaan pada Tabel 3 menunjukkan bahwa komponen tunggal tepung lidah buaya (+73,46) memberikan pengaruh paling besar dalam meningkatkan kadar terdisolusi sediaan mikrogranul ranitidin HCl dibandingkan dengan komponen tunggal *carbopol* 934P (+59,28) maupun interaksi keduanya (+9,54), karena *carbopol* 934P merupakan polimer hidrofilik yang memiliki kemampuan pembentukan gel lebih baik dibandingkan dengan tepung lidah buaya, sehingga *carbopol* 934P dapat menahan pelepasan obat ranitidin HCl lebih lama daripada tepung lidah buaya

yang lebih mudah mengalami erosi dalam suasana asam.

Design Expert 9.0.4.1 *Trial* dengan metode *Simplex Lattice Design* digunakan untuk menentukan formula optimum dari sediaan mikrogranul ranitidin HCl dan

diperoleh komposisi tepung lidah buaya : *carbopol* 934P (27,34% : 7,62%) dengan nilai *desirability* 0,899. Hasil uji karakteristik sediaan mikrogranul dan uji validasi formula optimum pada Tabel 4 dan Tabel 5.

Tabel 4. Hasil Pengujian Formula Optimum Sediaan Mikrogranul *Mucoadhesive* Ranitidin HCl

Pengujian	Hasil Uji
Waktu alir (detik)	0,57 ± 0,01
Kandungan Lembap (%)	3,55 ± 0,07
Daya <i>Swelling</i> (%)	247,20 ± 4,48
<i>Mucoadhesive In Vitro</i> (%)	71,33 ± 3,01
Disolusi C ₃₆₀ (%)	72,40 ± 0,55

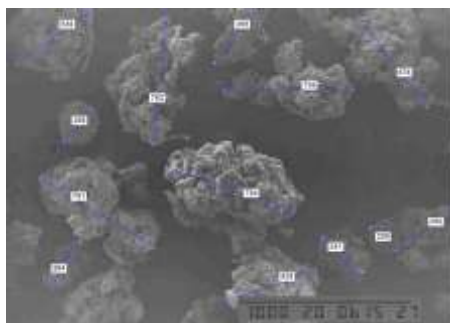
Tabel 5. Hasil Uji Validasi Formula Optimum Sediaan Mikrogranul *Mucoadhesive* Ranitidin HCl

Pengujian	Hasil Teoretis	Hasil Pengujian	Nilai Signifikansi	Kesimpulan
Waktu alir (detik)	0,57	0,57	0,363	TBS
Kandungan lembap (%)	3,57	3,55	0,468	TBS
Daya <i>swelling</i> (%)	249,13	247,20	0,338	TBS
<i>Mucoadhesive in vitro</i> (%)	71,37	71,33	0,977	TBS
Disolusi C ₃₆₀ (%)	71,99	72,40	0,131	TBS

Keterangan : TBS (Tidak Berbeda Signifikan)

Berdasarkan hasil pada Tabel 5 diketahui bahwa hasil teoretis dan hasil pengujian formula optimum yang divalidasi dengan uji *One Sample T-Test* menunjukkan nilai signifikansi > 0,05 atau tidak berbeda signifikan yang menjelaskan bahwa persamaan dari masing-masing parameter uji dinyatakan valid.

Pada formula optimum sediaan mikrogranul ranitidin HCl ditambahkan uji penetapan kadar dan uji SEM (*Scanning Electron Microscopy*). Bentuk dan ukuran mikrogranul formula optimum dapat dilihat pada Gambar 2, sedangkan hasil uji penetapan kadar dan uji SEM formula optimum terdapat pada Tabel 6.



Gambar 2. Uji SEM Formula Optimum Sediaan Mikrogranul Ranitidin HCl

Tabel 6. Hasil Uji Penetapan Kadar Formula Optimum

Formula Optimum		
Repetisi	% Kadar Sampel	Ukuran Mikrogranul (μm)
1	96,74	784
2	98,04	782
3	95,25	781
4	95,14	736
5	96,59	678
6	94,06	539
7	100,74	538
8	100,91	395
9	97,24	350
10	99,89	341
11	-	294
12	-	258
13	-	205
X $\pm$ SD	97,46 $\pm$ 2,405	513,92 $\pm$ 218,67

Tujuan dilakukan uji penetapan kadar adalah untuk mengetahui apakah formula optimum sediaan mikrogranul ranitidin HCl memenuhi persyaratan keseragaman kandungan menurut Farmakope Indonesia edisi IV dan uji SEM untuk mengetahui bentuk dan ukuran mikrogranul ranitidin HCl. Data pada Tabel 6 menunjukkan bahwa hasil uji penetapan kadar formula optimum sediaan mikrogranul ranitidin HCl memenuhi persyaratan sesuai dengan Farmakope Indonesia yaitu 90-110% (Depkes RI., 1995: 734).

Berdasarkan Gambar 6 dan Tabel 6 diketahui bahwa formula optimum mempunyai bentuk mikrogranul tidak beraturan dan ukuran partikel yang bervariasi, namun hasil masing-masing mikrogranul maupun rata-rata ukuran mikrogranul yang terlihat pada Gambar 1 memenuhi persyaratan ukuran mikrogranul yaitu 1-1000 μm (Swarbrick, 2007:2328).

SIMPULAN DAN SARAN

Komponen tunggal tepung lidah buaya dan *carbopol* 934P berpengaruh dalam meningkatkan kandungan lembap, waktu alir, daya *swelling*, daya *mucoadhesive*, dan disolusi C₃₆₀. Interaksi antara tepung lidah buaya dan *carbopol* 934P berpengaruh dalam meningkatkan kandungan lembap, daya *swelling*, daya *mucoadhesive*, disolusi C₃₆₀, dan menurunkan waktu alir. Perbandingan *mucoadhesive agent* pada formula optimum sediaan mikrogranul ranitidin HCl berdasarkan program *Design Expert* 9.0.4.1 *Trial* adalah tepung lidah buaya (27,38%) dan *carbopol* 934P (7,62%).

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut ke uji *in vivo* dengan menggunakan *mucoadhesive agent* tepung lidah buaya dan *carbopol* 934P. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan tepung lidah buaya dan polimer lain yang termasuk golongan polimer hidrofilik, seperti: *Methyl Cellulose*, *Hydroxyl Ethyl Cellulose*, HPMC, CMC Na, dan chitosan. Perlu dilakukan repetisi pada masing-masing replikasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi yang turut berperan serta sebagai penyandang dana tunggal dalam menyelesaikan penelitian hibah bersaing ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, H.F., Sugiyartono., & Setiawan, D. 2012. Pengaruh Penambahan Manitol Terhadap Pelepasan Ranitidin Hcl Dari Tablet Floating Dengan HPMC K100M Sebagai Matriks. *Pharma Scientia*. Vol. **1**. (1): 30-31.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. 736.
- Hamman, J.H. 2008. Composition & Application of *Aloe vera* Leaf Gel. Review. *Molecules*. (13): 1607.
- Indrawati, T., Agoes, G., Yulinah, E., & 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): 47.
- Latifah & Apriliawan, A. 2009. Pembuatan Tepung Lidah Buaya Dengan Menggunakan Berbagai Macam Metode Pengeringan. *Jurnal Teknologi Pangan*. Vol. **3**. (2): 73.
- Mankala, S.K., Korla, A.C., & Gade, S. 2011. Development and Characterization of

- Mucoadhesive Microcapsules of Nateglinide: Ionic Orifice Gelation Technique. *Journal of Advanced Scientific Research*. Vol. **2**. (4): 37.
- Patel, J., Patel, D., & Patel, J. 2010. Formulation and Evaluation of Propranolol Hydrochloride-Loaded Carbopol-934P/Ethyl Cellulose Mucoadhesive Microspheres. *Iran J Pharm Res*. Vol. **9**. (3): 221.
- Rajesh, K.S., Srilakshmi, N., Kumar, D.A., Pavani, A., & Reddy, R.R., 2013. Preparation, Characterization And Evaluation Of Ranitidine Mucoadhesive Microspheres For Prolonged Gastric Retention. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. Vol. **3**. (12): 1271.
- Sharmin, N., Al-mamun, M.e., Islam, M.S., & Ul-jalil, R. 2011. Preparation And Characterization Of Lidocaine Double Layer Buccal tablet Using Mucoadhesive Carbopol Polymers. *Dhaka Univ J Pharm Sci*. Vol. **10**. (1): 34.
- Siregar, C., Wikarsa, S., & Dea. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta : EGC. 36.
- Sofiah, S., Faizatun., & Riyana, Y. 2007. Formulasi Tablet Matriks Mukoadhesif Diltiazem Hidroklorida Menggunakan Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Carbopol 940. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol. **5**. (2): 53.
- Sulaiman, T.N.S. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta : Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. 150.
- Swarbrick, J. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3th Ed. USA: Informa Healthcare USA. 2328.
- Voigt, R., 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. diterjemahkan oleh Soendani Noerono Soewandhi. Yogyakarta : UGM Press. 172.
- Yadav, V.K., Gupta, A.B., Kumar, R., Yadav, J.S., & Kumar, B. 2010. Mucoadhesive Polymers: Means Of Improving The Mucoadhesive Properties Of Drug Delivery System. *J Chem Pharm Res*. Vol. **2**. (5): 422.