

# OPTIMASI TABLET IBUPROFEN MENGUNAKAN SIMPLEX LATTICE DESIGN

*by* Lannie Hadisoewignyo

---

**Submission date:** 15-May-2021 10:48AM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1586475453

**File name:** 03-\_Optimasi\_tablet\_ibuprofen.pdf (5.98M)

**Word count:** 2840

**Character count:** 16060

## OPTIMASI TABLET IBUPROFEN MENGGUNAKAN *SIMPLEX LATTICE DESIGN*

Lannie HADISOEWIGNYO<sup>1\*)</sup>, Elisabet PUJANTO<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya  
[lanhadi@yahoo.com](mailto:lanhadi@yahoo.com)

### ABSTRACT

The aim of this research is to obtain the optimum mixture proportions of Vivapur<sup>®</sup> Type 101 (microcrystalline cellulose) and lactose monohydrate on ibuprofen tablets made by wet granulation method. Vivapur<sup>®</sup> type 101 and lactose monohydrate when combined may have a synergistic effect that can improve the physical properties of tablets influencing effect on the quality of tablets.

Optimization design used in this study was the simplex lattice design, using Design Expert<sup>®</sup> program. Responses used in determining the optimum formula were tablet hardness, tablet friability, disintegration time of tablets, and the percent of drug released within 30 minutes.

The results showed that the polynomial equation for hardness was  $Y = 6.9633 X_A + 4.5567 X_B + 6.1868 X_{AB}$ ; friability was  $Y = 0.4956 X_A + 0.6071 X_B - 0.2198 X_{AB}$ ; tablet disintegration time was  $Y = 1 X_A + 17.337 X_B + 14.02 X_{AB}$ ; and percent of drug released within 30 minutes was  $Y = 96.38 X_A + 79.49 X_B - 23.50 X_{AB}$ . Concluded that Vivapur<sup>®</sup> type 101 and lactose monohydrate was the dominant affecting factor on tablet hardness, tablet friability, disintegration time of tablets, and the percent of drug released within 30 minutes.

**Keywords:** ibuprofen, Vivapur, lactose monohydrate, simplex lattice design.

### PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan serbuk hablur putih hingga hampir putih dan berbau khas lemah; titik leleh relatif rendah (75-78 °C); densitas rendah; dan kompresibilitas yang kurang baik. Untuk mengatasi hal itu, digunakan pengisi yang dapat memperbaiki sifat-sifat ibuprofen dan digunakan metode granulasi yang sesuai. Dalam penelitian ini digunakan kombinasi pengisi mikrokristalin selulosa (Vivapur<sup>®</sup> tipe 101) dan laktosa monohidrat yang masing-masing mempunyai kelebihan.

Kompresibilitas ibuprofen yang jelek diatasi dengan penambahan mikrokristalin selulosa (Vivapur<sup>®</sup> tipe 101); sedang densitas yang rendah diatasi dengan penambahan laktosa monohidrat. Metode granulasi yang digunakan adalah metode granulasi basah karena titik leleh ibuprofen yang relatif rendah, jika digunakan granulasi kering harus dilakukan *slugging* yang membutuhkan tekanan yang cukup tinggi, dimana tekanan yang tinggi menghasilkan panas yang dikhawatirkan dapat menyebabkan

lengket pada mesin pada saat dicetak. Jika digunakan metode cetak langsung tidak sesuai dengan sifat-sifat ibuprofen yang kompresibilitasnya kurang baik dan sifat alir yang buruk.

Mikrokristalin selulosa (Vivapur<sup>®</sup> tipe 101) bersifat inert, tidak saling melekat, mudah dikompresi, waktu hancur cepat dan mempunyai sifat sebagai bahan pengikat. Tetapi, mikrokristalin selulosa (Vivapur<sup>®</sup> tipe 101) memiliki densitas relatif yang rendah (0,32-0,45 g/cm<sup>3</sup>), sifat alirnya kurang baik dan harganya relatif mahal. Selama pengempaan, mikrokristalin selulosa (Vivapur<sup>®</sup> tipe 101) dapat mengalami deformasi plastik yang dapat mempengaruhi kompresibilitasnya. Ikatan yang kuat terjadi karena adanya ikatan hidrogen antara gugus-gugus hidrogen pada deformasi plastik. Pada luas permukaan partikel yang besar, ikatan hidrogen meningkatkan kontak selama deformasi plastik (Bolhuis & Chowhan, 1996).

Laktosa monohidrat digunakan dalam bentuk serbuk sebagai pengisi untuk tablet dan dipreparasi dengan metode granulasi basah. Laktosa yang diayak dengan ayakan mesh 100 mempunyai sifat alir yang paling bagus. Laktosa sangat populer sebagai bahan pengisi karena harganya yang terjangkau, mudah didapatkan, rasa

yang lembut, tidak higroskopis, mudah tercampur dengan bahan tambahan lainnya, stabil secara fisika dan kimia, serta mudah larut dalam air (Bolhuis & Chowhan, 1996; Wade & Weller, 1994).

Untuk mendapatkan mutu tablet yang baik perlu dilakukan optimasi campuran Vivapur<sup>®</sup> tipe 101 dan laktosa monohidrat karena proporsi campuran Vivapur<sup>®</sup> tipe 101 dan laktosa monohidrat yang sesuai akan membentuk granul ibuprofen yang memiliki sifat fisik yang baik sehingga pada akhirnya akan membentuk tablet yang memenuhi persyaratan

## METODOLOGI

### Bahan Penelitian

Ibuprofen (Shasun Chemicals and Drugs Ltd.), laktosa monohidrat (DMV International), Vivapur<sup>®</sup> tipe 101 (JRS Pharma, Weissenborn, Germany), magnesium stearat (Peter Greven), talk (Haicheng Succes Resource Company Ltd., China), polivinilpirolidon / PVP K-30 (BASF South East Asia Pte Ltd.), sodium starch glycolate / SSG (Yung Zip Chemical Ind, CO., LTD, Taiwan).

### Alat Penelitian

Mesin cetak tablet *single punch* (model TDT, Shanghai, China); *hardness tester* (tipe 6D-30, Germany);

friabilation tester (Erweka tipe TA-3,Germany); disintegration tester (Erweka tipe ZT3-1,Germany); spektrofotometer UV-VIS (Hitachi tipe U-1800,Germany); dissolution tester (Erweka tipe DT-70,Germany); moisture content analyzer (Sartorius MA-30,Germany); timbangan analitis (Sartorius tipe AL-500,Germany).

**Tahapan Penelitian**

Pada penelitian ini dibuat 5 formula dengan pengisi Vivapur® tipe 101:laktosa monohidrat = FA=1:0 (b/b); FB=0,25:0,75 (b/b); FC=0,5:0,5 (b/b); FD=0.75:0,25 (b/b); FE=0:1 (b/b); dengan berat tiap tablet 300 mg. Komposisi formula tablet ibuprofen dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1. Formula Tablet Ibuprofen**

Nama Bahan	1 Tablet (300 mg)				
	FA (mg)	FB (mg)	FC (mg)	FD (mg)	FE (mg)
Ibuprofen	200	200	200	200	200
Vivapur® tipe 101	58	14,5	29	43,5	-
Laktosa monohidrat	-	43,5	29	4,5	58
PVP K-30	15	15	15	15	15
Mg Stearat	3	3	3	3	3
Talk	12	12	12	12	12
Sodium Starch Glycolate (SSG)					
Fase internal	9	9	9	9	9
Fase eksternal	3	3	3	3	3

**Pembuatan Granul Ibuprofen**

Pembuatan granul dilakukan dengan metode granulasi basah dengan menggunakan pengisi Vivapur® tipe 101:laktosa monohidrat = FA=1:0 (b/b); FB=0,25:0,75 (b/b); FC=0,5:0,5 (b/b); FD=0.75:0,25 (b/b); FE=0:1 (b/b), tiap formula ditambahkan ibuprofen dan SSG, diaduk sampai homogen dan ditambahkan larutan PVP K-30 sampai terbentuk massa granul kemudian diayak dengan pengayak no. mesh 16 dan dikeringkan dengan oven pada suhu 50 °C sampai diperoleh granul dengan kelembaban < 5%.

Setelah memenuhi persyaratan, granul kering diayak dengan pengayak no. mesh 20. Granul kering ditambah magnesium stearat 1%, talk 4%, dan SSG 1% dari bobot tablet dengan memperhitungkan berat granul yang hilang, sebagai fase luar. Kemudian dicampur sampai homogen dan dilakukan uji mutu granul. Bila memenuhi persyaratan uji mutu fisik granul, kemudian granul dicetak dengan menggunakan mesin pencetak tablet single punch dengan tekanan kompresi yang sama dengan berat tiap tablet 300 mg.

### Uji Sifat Fisik Granul

Granul yang telah terbentuk, diamati sifat fisik granul meliputi uji kelembaban, uji waktu alir, uji sudut diam, uji indeks kompresibilitas serta uji distribusi ukuran partikel.

### Uji Sifat Fisik Tablet

Tablet yang dihasilkan, diamati sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet, dan persen obat terlepas dalam waktu 30 menit.

### Penetapan Kadar Zat Aktif Ibuprofen dalam Tablet

Diambil 20 tablet secara acak lalu digerus sampai menjadi serbuk. Serbuk tersebut ditimbang seksama sejumlah 75 mg yang setara dengan 50 mg ibuprofen, dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,2 dalam labu takar 250,0 ml, dikocok sampai homogen kemudian disaring, filtrat pertama dibuang. Absorbansinya diukur pada panjang gelombang serapan maksimum dan dihitung kadar ibuprofen dalam tablet. Kadar ibuprofen dalam tablet adalah tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (Anonim, 1995).

### Analisis Data

Pada penelitian ini dilakukan analisis dari hasil pengamatan tablet ibuprofen dengan kombinasi pengisi

Vivapur<sup>®</sup> tipe 101 - laktosa monohidrat dengan pendekatan teoritis dan pendekatan statistik.

Pendekatan teoritis dilakukan terhadap mutu tablet ibuprofen meliputi kekerasan tablet, kerapuhan tablet, keseragaman ukuran tablet, waktu hancur tablet, penetapan kadar bahan aktif, dan persen obat terlarut pada menit ke 30. Pendekatan teoritis ini dilakukan dengan mengacu pada persyaratan yang sudah ada pada literatur. Pendekatan statistik menggunakan analisis varian satu arah dengan tingkat kepercayaan 95%, dan dilanjutkan dengan uji HSD jika terdapat perbedaan bermakna.

Formula optimum ditentukan berdasarkan program Design Expert<sup>®</sup>, dengan respon yang digunakan adalah kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet, dan persen obat terlepas dalam waktu 30 menit.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil Uji Mutu Fisik Granul

Hasil uji mutu fisik granul dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil uji kelembaban granul menunjukkan bahwa semua formula mempunyai kelembaban granul yang memenuhi persyaratan. Menurut Voigt (1984), kelembaban granul yang baik adalah 3-

5%. Hasil uji waktu alir granul, sudut diam, dan indeks kompresibilitas memenuhi persyaratan, hal ini menunjukkan bahwa granul dari kelima formula memiliki sifat alir yang baik dan diharapkan dapat mengalir secara *free flowing*, serta memberikan homogenitas kandungan ibuprofen yang baik dalam tablet. Dari hasil analisis statistik, didapatkan adanya perbedaan yang bermakna pada ukuran partikel masing-masing formula. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan komposisi campuran mempengaruhi ukuran partikel granul yang dihasilkan. Dari ketiga formula yang menggunakan campuran Vivapur<sup>®</sup> tipe 101 dan laktosa monohidrat, yaitu formula B, C,

dan D, dapat dilihat dengan peningkatan jumlah Vivapur<sup>®</sup> tipe 101, ukuran partikel juga mengalami peningkatan. Ukuran dan distribusi ukuran partikel/granul akan mempengaruhi bobot tablet, variasi bobot tablet (keseragaman bobot), waktu hancur, kerapuhan tablet, sifat alir, dan kinetika kecepatan pengeringan pada granulasi basah. Selain itu, ukuran partikel granul akan mempengaruhi porositas dan struktur internal serbuk, yang apabila mengalami kompresi menjadi tablet maka akan berpengaruh pada kekerasan tablet yang dihasilkan. Kekerasan yang berbeda akan memberikan profil pelepasan obat yang berbeda pula.

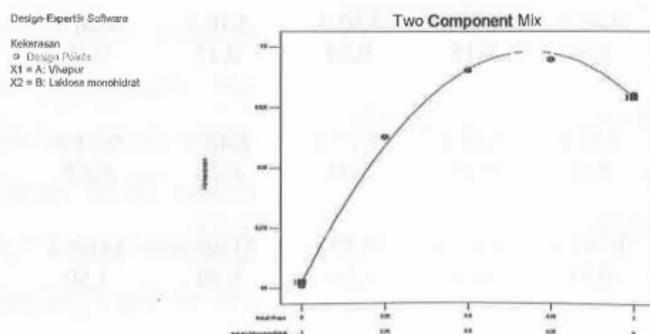
Tabel 2. Hasil Uji Mutu Fisik Granul

Mutu fisik yang diuji	Formula Tablet Ibuprofen					Persyaratan
	FA	FB	FC	FD	FE	
Kadar air (%)	3,89 ± 0,07	3,83 ± 0,16	3,92 ± 0,02	4,16 ± 0,17	4,26 ± 0,36	3-5% (Voigt, 1995)
Waktu alir (detik)	8,47 ± 0,25	9,25 ± 0,49	7,77 ± 0,41	8,42 ± 0,26	9,11 ± 0,62	Tidak lebih dari 10 detik (Fudholi, 1985)
Sudut diam (derajat)	30,73 ± 0,91	33,12 ± 0,84	33,32 ± 1,54	33,66 ± 0,48	33,08 ± 1,50	30-40 <sup>0</sup> (Wells, 1988)
Indeks Kompresi bilitas (%)	5,89 ± 0,78	6,89 ± 1,17	6,67 ± 1	11,22 ± 1,20	11,78 ± 0,97	5-15% Sangat baik (Wells, 1988)

**Hasil Uji Mutu Fisik Tablet**

Hasil uji mutu fisik tablet dapat dilihat pada Tabel 3. Hasil uji statistik untuk kekerasan tablet menunjukkan perbedaan yang bermakna antar formula ( $F_{hitung} = 13230,191 > F_{0,05(4,10)} = 3,48$ ), tetapi semua formula masih memenuhi persyaratan kekerasan tablet yang diinginkan yaitu 4-8 Kp. Pada penelitian ini tekanan kompresi yang digunakan dikendalikan sama sehingga variabilitas kekerasan tablet yang dihasilkan semata-mata hanya dipengaruhi oleh sifat massa tablet itu sendiri. Perbedaan sifat massa tablet dikarenakan variasi perbedaan komposisi sesuai dengan desain optimasi yang digunakan. Persamaan polinomial untuk kekerasan tablet yaitu  $Y_1 = 6,9633 X_A + 4,5567 X_B + 6,1868 X_{AB}$ , dengan  $Y_1 =$  kekerasan tablet

(Kp); A = proporsi Vivapur® tipe 101; B = proporsi laktosa monohidrat. Dari persamaan polinomial dan Gambar 1, terlihat bahwa Vivapur® tipe 101 sebagai pengisi tablet merupakan faktor yang berpengaruh paling besar terhadap kekerasan tablet, hal ini erat hubungannya dengan sifat kompaktibilitas yang baik dari Vivapur® tipe 101 yang mengalami deformasi plastik pada saat terkena tekanan, sehingga menyebabkan terjadinya *interlocking* antar partikel, dan diikuti dengan meningkatnya kekerasan tablet. Hal ini juga sesuai dengan data hasil uji kerapuhan tablet, dimana formula yang mengandung Vivapur® tipe 101 memberikan nilai kerapuhan yang lebih kecil (Bolhuis & Chowhan, 1996).



**Gambar 1. Kekerasan tablet sebagai fungsi dari proporsi komponen Vivapur® tipe 101 dan laktosa monohidrat**

Persyaratan uji kerapuhan yang baik adalah kurang dari 0,8% (Voigt, 1984).

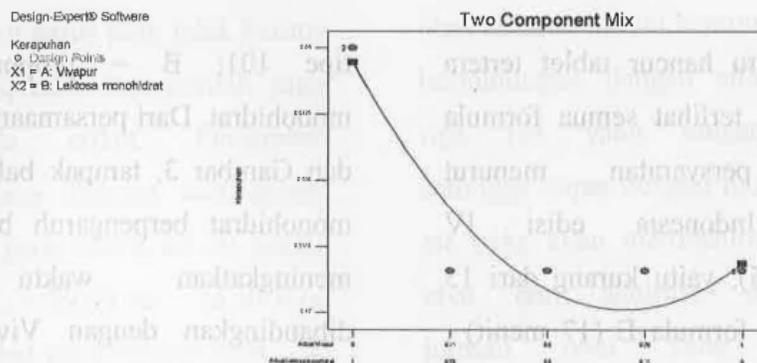
Hasil uji kerapuhan tablet untuk semua formula memenuhi persyaratan uji

kerapuhan tablet seperti pada Tabel 3. Persen kerapuhan tablet menunjukkan ketahanan tablet terhadap pengaruh proses fabrikasi. Kekuatan fisis bagian luar dari tablet dalam melawan guncangan mekanik merupakan penentu besar kecilnya kerapuhan. Hasil analisis statistik pada kerapuhan tablet menunjukkan perbedaan yang bermakna untuk setiap formula (A, B, C, dan D) terhadap formula E, hal ini menunjukkan bahwa formula tablet

mempengaruhi kerapuhan. Tablet dengan kandungan laktosa yang tinggi menunjukkan nilai kerapuhan yang lebih besar, hal ini disebabkan karena pada saat terkena tekanan kompresi, deformasi yang terjadi pada laktosa adalah terjadinya fragmentasi, yaitu terbentuknya fragmen-fragmen dengan ukuran partikel yang jauh lebih kecil, yang memungkinkan terbentuknya *fines*.

Tabel 3. Hasil Uji Mutu Fisik Tablet

Formula	Kekerasan (Kp)	Kerapuhan (Persen)	Waktu hancur (menit)
A	6,96 ± 0,02	0,4964 ± 0,0007	1,3333 ± 0,3350
B	6,44 ± 0,02	0,4971 ± 0,0019	14,3367 ± 0,5774
C	7,31 ± 0,02	0,4975 ± 0,0010	12,3333 ± 0,3350
D	7,44 ± 0,02	0,4972 ± 0,0021	8,2233 ± 0,5085
E	4,56 ± 0,03	0,6633 ± 0,0007	17,0000 ± 0,3300



Gambar 2. Kerapuhan tablet sebagai fungsi dari proporsi komponen Vivapur® tipe 101 dan laktosa monohidrat

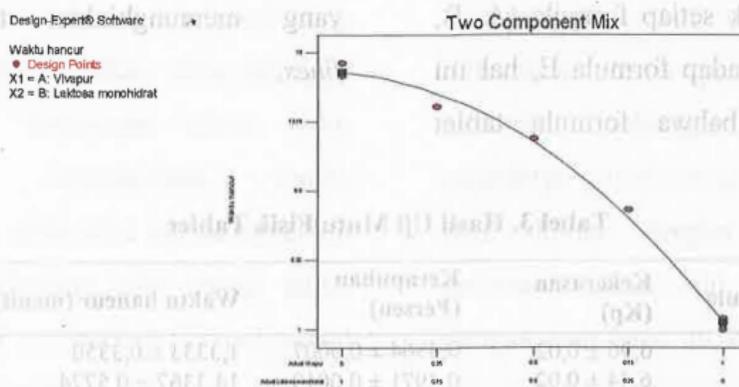
Persamaan polinomial untuk respon kerapuhan tablet adalah  $Y_2 = 0,4964 X_A + 0,6633 X_B - 0,3294 X_{AB}$ , dengan

$Y_2$  = kerapuhan tablet (%); A = proporsi Vivapur® tipe 101; B = proporsi laktosa monohidrat. Dari

persamaan polinomial dan Gambar 2, terlihat laktosa monohidrat memiliki pengaruh yang lebih besar dibandingkan pengaruh dari Vivapur<sup>®</sup> tipe 101 maupun interaksi keduanya.

Hasil uji keseragaman bobot menunjukkan tidak ada satupun yang

bobotnya menyimpang lebih dari 7,5% dari bobot rata-ratanya, sehingga memenuhi persyaratan yang ada pada Farmakope Indonesia III (Anonim, 1979). Hasil dari keseragaman bobot yang baik dapat mencerminkan sifat alir granul yang baik.



Gambar 3. Waktu hancur tablet sebagai fungsi dari proporsi komponen Vivapur<sup>®</sup> tipe 101 dan laktosa monohidrat

Hasil uji waktu hancur tablet tertera pada Tabel 3, terlihat semua formula memenuhi persyaratan menurut Farmakope Indonesia edisi IV (Anonim, 1995), yaitu kurang dari 15 menit, kecuali formula E (17 menit). Dari hasil statistik untuk waktu hancur tablet, tampak bahwa semua formula berbeda dalam waktunya. Persamaan polinomial yang didapat dari waktu hancur adalah  $Y_3 = 1,3333 X_A + 17,0000 X_B + 12,6666 X_{AB}$ .  $Y_3$  = waktu hancur (menit), A = proporsi Vivapur<sup>®</sup>

tipe 101; B = proporsi laktosa monohidrat. Dari persamaan polinomial dan Gambar 3, tampak bahwa laktosa monohidrat berpengaruh besar dalam meningkatkan waktu hancur dibandingkan dengan Vivapur<sup>®</sup> tipe 101, hal ini disebabkan karena laktosa monohidrat memiliki sifat yang mudah larut dalam air, sehingga lebih memfasilitasi masuknya air ke dalam tablet dan menyebabkan tablet hancur lebih cepat.

**Hasil Uji Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Tablet**

Kadar ibuprofen pada uji penetapan kadar tablet (Tabel 4) memenuhi persyaratan menurut Farmakope Indonesia IV (Anonim, 1995), yaitu

tablet ibuprofen mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari kadar yang tertera pada label. Hal ini dapat menggambarkan proses pembuatan tablet yang sudah baik.

**Tabel 4. Hasil Penetapan Kadar Tablet Ibuprofen**

Formula	Penetapan Kadar (Persen)	SD rel
A	100,67 ± 0,15	0,15 %
B	99,54 ± 0,17	0,17 %
C	99,62 ± 0,48	0,48 %
D	99,48 ± 0,03	0,03 %
E	99,40 ± 0,20	0,20 %

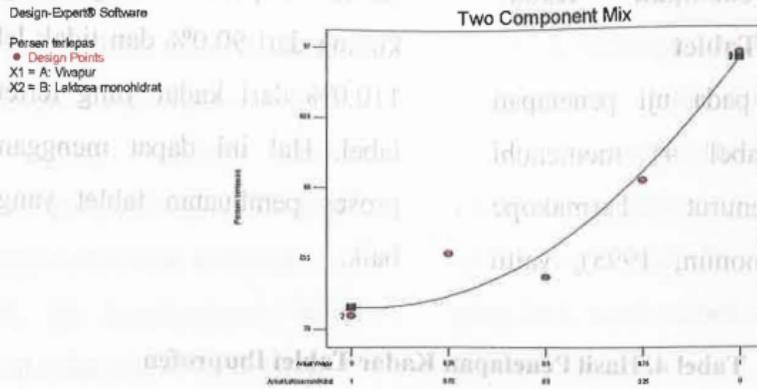
**Hasil Persen Ibuprofen Terlepas dalam Waktu 30 menit**

Hasil persen obat terlepas pada t = 30 menit, dapat dilihat pada Tabel 5. Menurut persyaratan Farmakope Indonesia IV (Anonim, 1995) dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% ibuprofen dari jumlah yang tertera pada etiket. Persamaan polinomial yang didapat dari persen obat terlarut pada menit ke 30 adalah  $Y_4 = 96,38 X_A + 79,49 X_B - 23,50 X_{AB}$ .  $Y_4$  = persen obat yang terlarut pada

menit ke 30; A = proporsi Vivapur<sup>®</sup> tipe 101; B = proporsi laktosa monohidrat. Dari persamaan  $Y_4$  dapat dilihat bahwa Vivapur<sup>®</sup> tipe 101 sebagai pengisi tablet merupakan faktor yang berpengaruh memperbesar persen obat terlarut, hal ini kemungkinan besar berhubungan dengan sifat Vivapur<sup>®</sup> tipe 101 yang sangat hidrofilik, sehingga dapat dengan mudah menarik air yang akan memfasilitasi pelarutan obat dan akhirnya meningkatkan jumlah obat yang dilepaskan.

**Tabel 5. Hasil Persen Terlarut Tablet Ibuprofen pada t = 30 menit**

Formula	Persen Obat Terlepas dalam Waktu 30 Menit
A	96,38 ± 0,15
B	83,77 ± 0,32
C	82,06 ± 0,27
D	88,45 ± 0,10
E	79,49 ± 0,30



Gambar 4. Persen obat terlarut setelah 30 menit sebagai fungsi dari proporsi komponen Vivapur® tipe 101 dan laktosa monohidrat

**Penentuan Formula Optimum**

Formula optimum ditentukan berdasarkan program Design Expert®. Respon yang ditentukan untuk memperoleh daerah optimum memiliki persyaratan kekerasan tablet antara 4-8 Kp, kerapuhan tablet antara 0,1-0,8%, waktu hancur tablet antara 1-15 menit, dan persen obat terlarut dalam waktu 30 menit antara 75-100%. Diperoleh beberapa hasil prediksi untuk memperoleh formula optimum, seperti tercantum pada Tabel 6.

Dari hasil statistik yang dilakukan terhadap kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan persen obat terlarut dalam waktu 30 menit,

terlihat bahwa  $F_{hitung}$  kekerasan = 60,531;  $F_{hitung}$  kerapuhan = 0,355;  $F_{hitung}$  waktu hancur = 180,500; dan  $F_{hitung}$  persen obat terlarut dalam waktu 30 menit = 574,886. Sedangkan  $F_{0,05 (1,4)} = 7,71$  dan  $F_{0,05 (1,18)} = 4,41$ . Untuk kekerasan, waktu hancur dan % obat terlarut pada menit ke 30,  $F_{hitung} > F_{tabel}$ , maka disimpulkan persamaan regresi yang digunakan untuk perhitungan kekerasan, waktu hancur dan persen obat terlarut dalam waktu 30 menit merupakan model yang tepat. Sedangkan untuk kerapuhan,  $F_{hitung} < F_{tabel}$ , maka disimpulkan persamaan regresi yang digunakan untuk perhitungan kerapuhan belum merupakan model yang tepat.

Formula	Persen Obat Terlepas dalam Waktu 30 Menit
A	96,78 ± 0,12
B	83,77 ± 0,32
C	83,08 ± 0,27
D	89,43 ± 0,10
E	79,69 ± 0,20

# OPTIMASI TABLET IBUPROFEN MENGGUNAKAN SIMPLEX LATTICE DESIGN

## ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

16%

INTERNET SOURCES

4%

PUBLICATIONS

1%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="https://repository.wima.ac.id">repository.wima.ac.id</a> Internet Source	8%
2	<a href="https://indonesianjpharm.farmasi.ugm.ac.id">indonesianjpharm.farmasi.ugm.ac.id</a> Internet Source	4%
3	<a href="https://id.123dok.com">id.123dok.com</a> Internet Source	2%
4	<a href="https://repository.usd.ac.id">repository.usd.ac.id</a> Internet Source	2%

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches < 1%