

Profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat dengan sistem *floating* menggunakan matriks methocel K15M

The profile of propranolol HCl release from sustained release tablet with floating system used matrix Methocel K15M

T.N. Saifullah. S^{1,*}, Yandi Syukri² dan Rini Utami²

¹⁾ Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

²⁾ Jurusan Farmasi, Fak. MIPA, Universitas Islam Indonesia Yogyakarta

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat dengan sistem *floating* menggunakan matriks Methocel K15M. Asam sitrat dan natrium bikarbonat digunakan sebagai *gas-generating agent*. Tablet dibuat dengan metode granulasi basah dalam 4 formula yang didasarkan pada variasi kadar Methocel K15M yaitu 90 mg/tablet (F1), 105 mg/tablet (F2), 120 mg/tablet (F3) dan 135 mg/tablet (F4). Tablet yang dihasilkan diuji sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kadar zat aktif uji *floating* dan disolusi. Uji disolusi dilakukan dengan metode *Becker* dalam medium HCl pH 3,0 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan 50 rpm selama 5 jam. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa pola pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat mengikuti kinetika orde nol yang ditunjukkan dengan banyaknya propranolol HCl yang dilepaskan linier terhadap waktu. Mekanisme pelepasan propranolol HCl merupakan kombinasi erosi dan difusi dimana mekanisme difusi lebih dominan. Kecepatan pelepasan obat (nilai K) yaitu 0,174 %/menit (F1); 0,101 %/menit (FII); 0,105 %/menit (FIII); dan 0,108 %/menit (FIV).

Kata kunci : *Propranolol HCl, Floating, Methocel K15M*

Abstract

The aim of this research was to study the profile of propranolol HCl release from sustained release tablet with a floating system using matrix Methocel K15M. Citric acid and sodium bicarbonate were used as gas-generating agents. Tablets were made by wet granulation method in four formulations based on the variation concentration of Methocel K15M. The concentrations were 90 mg/tablet (F1), 105 mg/tablet (F2), 120 mg/tablet (F3) and 135 mg/tablet (F4) respectively. The produced tablets were tested for physical characteristics such as uniformity of weight, tablet hardness, drug concentration, floating test and the dissolution. In the dissolution testing used Becker method in HCl pH 3.0 as medium dissolution at $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$; with a speed 50 rpm during five hours. The results of dissolution showed that the release profile of propranolol HCl following zero order kinetic that showed amount of propranolol HCl were released linear with time. Mechanisms of propranolol HCl release were combination of diffusion and erosion, however diffusion more dominant. Rate of release (k value) of drugs were 0.174 %/minute (F1); 0.101 %/minute (FII); 0.105 %/minute (FIII); and 0.108 %/minute (FIV).

Key words: *Propranolol HCl, Floating, Methocel K15M*

Pendahuluan

Modifikasi sistem penghantaran obat dengan memperpanjang waktu tinggal dilambung cocok untuk obat-obat yang memiliki kriteria: untuk aksi lokal dilambung, absorpsi baik dilambung, tidak stabil dan terdegradasi didalam saluran intestinal/ kolon, kelarutannya rendah pada pH tinggi, dapat diabsorpsi secara cepat dilambung, dan memiliki rentang absorpsi yang sempit (Rocca *et al.*, 2003).

Propranolol HCl merupakan senyawa pemblok reseptor beta non-selektif dalam pengobatan hipertensi dan mempunyai waktu paruh eliminasi pendek sekitar 3 jam. Dengan waktu eliminasi yang pendek memungkinkan propranolol HCl dibuat sediaan lepas lambat. Untuk mengurangi frekuensi pemberian, meningkatkan kenyamanan pasien dan menjaga konsentrasi obat dalam darah tetap dalam jendela terapeutik, dapat dilakukan dengan memberikan sediaan lepas lambat dan terkontrol yang bekerja dengan mengontrol pelepasan obat.

Banyak metode yang dapat digunakan untuk membuat sediaan lepas lambat, salah satunya adalah sediaan yang dirancang untuk tetap tinggal dilambung. Bentuk sediaan yang dapat dipertahankan di dalam lambung disebut *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS). GRDDS dapat memperbaiki pengontrolan penghantaran obat yang memiliki jendela terapeutik sempit, dan absorpsinya baik di lambung. Hal-hal yang dapat meningkatkan waktu tinggal dilambung meliputi: sistem penghantaran *bioadhesive* yang melekat pada permukaan mukosa, sistem penghantaran yang dapat meningkatkan ukuran obat sehingga

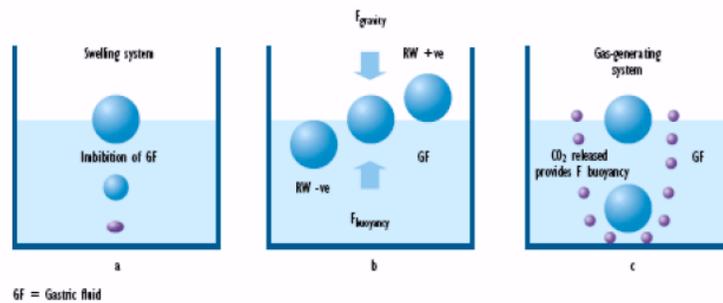
tertahan karena tidak dapat melewati *pylorus* dan sistem penghantaran dengan mengontrol densitas termasuk *floating system* dalam cairan lambung (Gohel *et al.*, 2004). Beberapa teknik yang termasuk dalam *gastroretentive* sebagai berikut :

Floating system

Floating system, pertama kali diperkenalkan oleh Davis pada tahun 1968, merupakan sistem dengan densitas yang kecil, yang memiliki kemampuan mengambang kemudian mengapung dan tinggal dilambung untuk beberapa waktu. Pada saat sediaan mengapung dilambung, obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang dapat ditentukan, hasil yang diperoleh adalah peningkatan *gastric residence time* (GRT) dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Chawla *et al.*, 2003).

Sistem mengapung pada lambung berisi obat yang pelepasannya perlahan-lahan dari sediaan yang memiliki densitas yang rendah atau *floating drug delivery system* (FDDS) atau biasa disebut *hydrodynamically balanced system* (HBS). FDDS atau HBS memiliki *bulk density* yang lebih rendah dari cairan lambung. FDDS tetap mengapung dalam lambung tanpa mempengaruhi kondisi lambung dan obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang diinginkan dari sistem (Anonim, 2003).

Bentuk *floating system* banyak diformulasi dengan menggunakan matriks-matriks hidrofilik dan dikenal dengan sebutan *hydrodynamically balanced system* (HBS), karena saat polimer berhidrasi intensitasnya menurun akibat matriknya mengembang, dan dapat menjadi gel penghalang dipermukaan bagian luar. Bentuk-bentuk ini diharapkan tetap dalam keadaan



Gambar 1. Mekanisme *floating system* (Garg and Sharma, 2003).

mengapung selama tiga atau empat jam dalam lambung tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung karena densitasnya lebih rendah dari kandungan gastrik. Hidrokoloid yang direkomendasikan untuk formulasi bentuk *floating* adalah *cellulose ether polymer*, khususnya *hydroxypropyl methylcellulose* (Moes, 2003). *Floating system* dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu :

1). *Non-Effervescent system*

Pada *effervescent system* biasanya menggunakan matriks yang memiliki daya pengembangan tinggi seperti selulosa, jenis hidrokoloid, polisakarida dan polimer seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat dan polistiren. Salah satu cara formulasi bentuk sediaan *floating* yaitu dengan mencampur zat aktif dengan hidrokoloid gel. Hidrokoloid akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung setelah pemberian oral, tinggal dengan bentuk yang utuh dan *bulk density*nya lebih kecil dari kesatuan lapisan luar gel. Struktur gel bertindak sebagai reservoir untuk obat yang akan dilepaskan perlahan dan dikontrol oleh difusi melalui lapisan gel (Anonim, 2003).

2). *Effervescent system*

Sistem penghantaran mengapung ini dipersiapkan dengan polimer yang dapat mengembang seperti Methocel, polisakarida, *chitosan* dan komponen *effervescent* (misal; natrium bikarbonat dan asam sitrat atau tartrat). Matriks ketika kontak dengan cairan lambung akan membentuk gel, dengan adanya gas yang dihasilkan dari sistem *effervescent*, maka gas akan terperangkap dalam *gelyfiedhydrocolloid*, akibatnya tablet akan mengapung, meningkatkan pergerakan sediaan, sehingga akan mempertahankan daya mengapungnya (Anonim, 2003).

Bio/mucoadhesive system

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

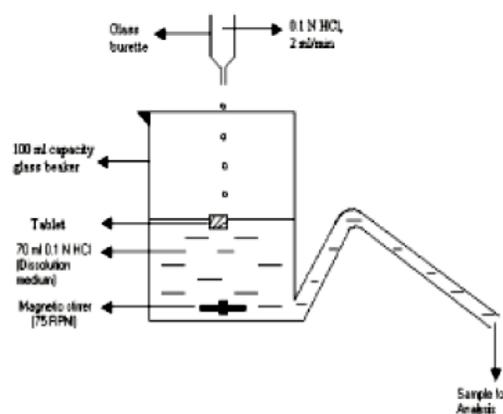
pengembangan GRDDS melalui penggunaan polimer *bio/mucoadhesive*. Perlekatan sistem penghantaran pada dinding lambung meningkatkan waktu tinggal terutama ditempat aksi (Chawla *et al.*, 2003).

Swelling system

Bentuk sediaan ketika kontak dengan cairan lambung akan mengembang dengan ukuran yang mencegah obat melewati pilorus. Hasilnya bentuk sediaan tetap berada dalam lambung untuk beberapa waktu tertentu (Chawla *et al.*, 2003).

Disolusi yang dilakukan untuk evaluasi bentuk sediaan *floating system* berbeda dengan sediaan konvensional, baik dari segi alat maupun lamanya proses disolusi. Salah satu metode disolusi untuk sediaan *floating* yang sangat baik, seperti yang dipublikasikan oleh Gohel *et al.*, 2004. Dalam uji disolusi *floating* ini, digunakan gelas beker yang dimodifikasi dengan menambahkan suatu saluran tempat sampling yang menempel pada dasar *bekerglass*. Medium yang digunakan disesuaikan dengan keadaan dilambung baik pH, jumlah cairan maupun kecepatan motilitas lambung (Gohel *et al.*, 2004).

Gambar desain alat disolusi Gohel dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Desain alat disolusi untuk *floating* (Gohel *et al.*, 2004).

Metodologi

Bahan

Propranolol HCl (Transo-Pharm), PVP K30 (TNN-China), Methocel K15M (Colorcon), Avicel

Tabel I. Formula tablet lepas lambat propranolol HCl dengan sistem *floating*

Bahan	Formula			
	I	II	III	IV
Propranolol HCl (mg)	120	120	120	120
PVP K-30 (mg)	7	7	7	7
Avicel PH 101 (mg)	45,5	30,5	15,5	0,5
Methocel K15M (mg)	90	105	120	135
Asam Sitrat (mg)	49,7	49,7	49,7	49,7
Natrium Bikarbonat (mg)	37,8	37,8	37,8	37,8
Mg. Stearat (mg)	0,7	0,7	0,7	0,7
Talk (mg)	6,3	6,3	6,3	6,3

PH 101 (FMC-Biopylimer). Asam sitrat, natrium bikarbonat, talk, dan magnesium stearat dari Brataco. Semua bahan yang disebutkan memiliki kualitas farmasetis.

Alat

Mesin cetak tablet (*Single Punch* TDP), *Hardness tester* (*Vanguard*), spektrofotometer (Hitachi U-2810), *magnetic stirrer* (Heidolph MR3001), neraca analitik (Mettler Tolepo), dan Alat uji disolusi (*bekerglass* yang dimodifikasi).

Jalannya penelitian

Pembuatan sediaan tablet lepas lambat

Tablet lepas lambat propranolol HCl dengan *floating system* diformulasi dengan metode granulasi basah. Pembuatan granul dilakukan dengan cara mencampurkan propranolol HCl, Avicel PH 101 dan Methocel K15M hingga homogen, kemudian ditambah larutan PVP K-30 10 % sampai terbentuk massa granul basah, diayak dengan ayakan 14 mesh, dan dikeringkan suhu 60 °C selama 24 jam. Granul kering diayak dengan ayakan 16 mesh, ditambahkan asam sitrat, natrium bikarbonat, magnesium stearat dan talk.

Uji sifat alir serbuk, kekerasan dan keseragaman bobot tablet

Uji waktu alir dilakukan dengan metode langsung (metode corong). Uji keseragaman bobot dilakukan dengan penimbangan terhadap 20 tablet satu persatu dan dibandingkan dengan persyaratan Farmakope. Uji kekerasan dilakukan dengan menggunakan *hardness tester*.

Uji Floating

Pengamatan sifat mengembang dan mengapung dilakukan secara visual, dengan cara: tablet dimasukkan dalam beker gelas 100 mL yang berisi larutan HCl pH 3,0. Diamati sifat pengembangan dan pengapungannya selama 5 jam.

Penetapan kadar propranolol HCl.

Penetapan kadar propranolol HCl dalam tablet dilakukan dengan cara dua puluh tablet propranolol HCl digerus homogen dan di timbang sesuai bobot pertablet. Serbuk dilarutkan dalam metanol, dan ditetapkan kadarnya dengan spektrofotometer UV pada λ 289 nm.

Uji disolusi

Tablet propranolol HCl dimasukkan ke dalam *Bekerglass* (dimodifikasi untuk disolusi seperti pada Gambar 2), yang berisi media disolusi larutan HCl pH 3,0 sebanyak 100 mL dengan suhu $37 \pm 0,5$ °C. *Stirrer* dijalankan dengan kecepatan pengadukan 50 rpm selama 5 jam. Larutan di sampling sebanyak 5,0 mL pada waktu tertentu. Kadar ditetapkan dengan metode spektrofotometri.

Analisis hasil

Dibuat kurva hubungan antara jumlah obat yang terdisolusi versus waktu dan akar waktu, dicari persamaan regresinya. Harga koefisien regresi dibandingkan untuk menentukan kinetika dan mekanisme pelepasan obat dari sediaan tablet. Nilai K dari persamaan regresi merupakan kecepatan pelepasan.

Hasil Dan Pembahasan

Hasil uji sifat alir granul

Hasil uji sifat alir disajikan pada Tabel II. Hasil uji sifat alir granul terlihat bahwa keempat formula memiliki waktu alir yang baik (dikatakan baik jika untuk 100 g granul mempunyai waktu alir tidak lebih dari 10 detik). Hal ini karena dilakukan proses granulasi sehingga ukuran partikel menjadi lebih besar (granul) sehingga akan lebih mudah dan baik mengalirnya.

Tabel II. Uji sifat alir massa granul yang akan ditablet

Uji granul	Formula			
	I	II	III	IV
Waktu alir (detik)	7,7±0,07	8,3±0,06	9,0±0,19	7,7±0,12

Tabel III. Sifat fisik tablet lepas lambat propranolol HCl dengan sistem *floating*

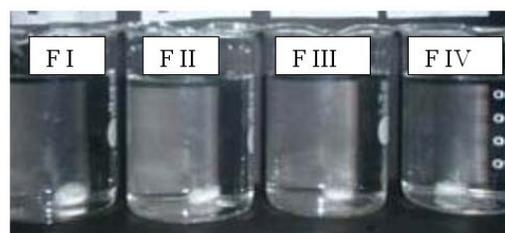
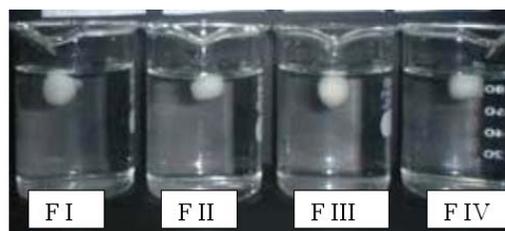
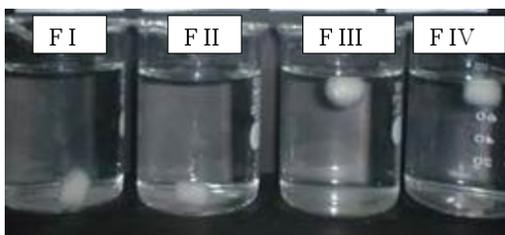
Uji fisik tablet	I	II	III	IV
Bobot rata-rata (mg)	350,2±1,84	348,8±2,71	345,5±4,92	350,4±1,98
CV (%)	0,53	0,78	1,42	0,57
Kekerasan (kg)	10,1±2,12	10,4±2,28	10,1±0,98	9,7±0,88

Hasil uji keseragaman bobot dan kekerasan tablet

Hasil uji keseragaman bobot dan kekerasan disajikan pada Tabel III Hasil uji keseragaman bobot diperoleh harga CV kurang dari 5 %. Hal ini menunjukkan semua formula memiliki keseragaman bobot tablet yang baik. Dalam penelitian ini kekerasan tablet masing-masing formula dikontrol sama yaitu sekitar 10 kg agar kekerasan tidak mempengaruhi disolusi obat dari tablet, namun harga yang dihasilkan tidak persis sama. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh perbedaan jumlah Methocel K15M yang ditambahkan, dan juga sulitnya mengontrol kekerasan tablet yang benar-benar sama..

Hasil uji *floating*

Hasil pengamatan uji *floating* tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks Methocel K15 M, seperti terlihat pada Gambar 3-5. Pada awal pengujian, tablet ke empat formula belum mengapung (tenggelam) karena baru terjadi proses penetrasi air ke dalam tablet, yang selanjutnya matriks akan mengembang. Bersamaan dengan pengembangan matriks, juga terjadi gas yang dihasilkan dari reaksi asam sitrat dan natrium karbonat yang akan membantu proses pengapungan tablet. Pada jam ke tiga terlihat tablet pada semua mengembang dan mengapung. Sampai jam ke 5 (5 jam pengamatan), tablet dari formula I dan II kembali tenggelam, hal ini kemungkinan karena jumlah matriksnya kurang sehingga proses pengapungan tidak dapat berlangsung lebih lama.

Gambar 3. Uji *floating* tablet lepas lambat propranolol HCl jam ke-0Gambar 4. Uji *floating* tablet lepas lambat propranolol HCl jam ke-3Gambar 5. Uji *floating* tablet lepas lambat propranolol HCl jam ke-5

Penetapan kadar zat aktif

Hasil uji penetapan kadar propranolol HCl dapat dilihat pada Tabel IV.

Tabel IV. Hasil penetapan kadar propranolol dalam tablet lepas lambat

Formula	% Kadar Propranolol
I	102,04±0,29
II	101,78±0,54
III	101,79±0,19
IV	102,78±0,24

Hasil uji penetapan kadar propranolol HCl, semua formula memenuhi persyaratan kadar tablet propranolol HCl yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi IV yaitu 90,0 - 110,0 % dari kadar yang tercantum (Anonim, 1995).

Kecepatan disolusi dan kinetika pelepasan

Profil disolusi propranolol HCl dari tablet lepas lambat dengan sistem *floating* seperti terlihat pada Gambar 6.

Dari kurva jumlah propranolol terdisolusi versus waktu terlihat bahwa profil disolusi keempat formula serupa, yang membedakan adalah jumlah yang terlarut per satuan waktu. Apabila kurva tersebut di regresi linear, maka harga *slope* merupakan harga kecepatan propranolol terdisolusi (%) per satuan waktu (menit). Persamaan regresinya sebagai berikut:

- Formula I : $Y = 0,174x + 19,429$ R : 0,958
- Formula II : $Y = 0,101x + 11,340$ R : 0,957
- Formula III : $Y = 0,105x + 10,494$ R : 0,958
- Formula IV : $Y = 0,108x + 10,950$ R : 0,947

Grafik jumlah propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi akar waktu seperti terlihat pada Gambar 7.

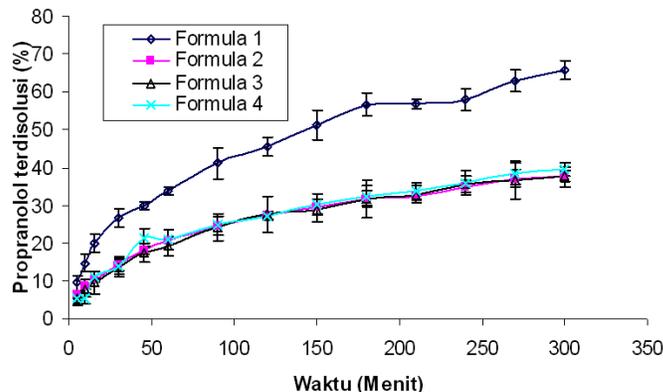
Dari Gambar 7 didapatkan persamaan regresi linear sebagai berikut:

- Formula I : $Y = 3,596x + 5,159$ R : 0,994
- Formula II : $Y = 2,090x + 3,028$ R : 0,995
- Formula III: $Y = 2,169x + 1,874$ R : 0,995
- Formula IV: $Y = 2,252x + 1,946$ R : 0,988

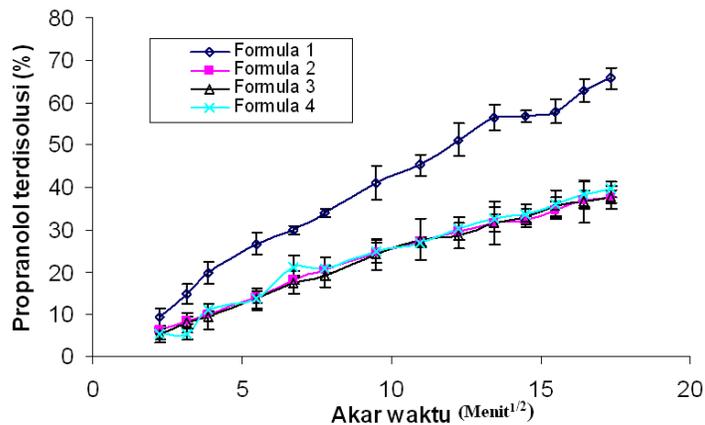
Pelepasan obat dari sediaan lepas lambat dengan sistem matriks, idealnya terlepas secara konstan dari awal sampai akhir atau mengikuti model kinetika orde nol (Pather *et al.*, 1998; Robinson dan Eriksen, 1966). Menurut Higuchi (1963), bila banyaknya obat yang dilepas dari matriks proporsional dengan akar waktu maka dikatakan mengikuti kinetika orde nol.

Harga koefisien korelasi dari persamaan garis jumlah propranolol HCl terdisolusi (mg) sebagai fungsi waktu dan akar waktu jika dibandingkan dengan r Tabel (N=14, taraf kepercayaan 95 %) yaitu 0,457, maka harga r dari persamaan garis lebih besar dibanding r table. Dengan demikian persamaan garis hubungan antara propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi waktu dan akar waktu adalah linear, dapat disimpulkan bahwa pelepasan propranolol HCl dari matriks Methocel K15M mengikuti orde nol.

Hubungan jumlah matriks yang ditambahkan pada tiap formula dengan kecepatan pelepasan propranolol HCl dari sediaan disajikan pada Tabel V.



Gambar 6. Kurva propranolol HCl yang terdisolusi (mg) sebagai fungsi waktu dalam medium disolusi HCl pH 3,0.



Gambar 7. Kurva propranolol HCl yang terdissolusi (mg) sebagai fungsi akar waktu dalam medium disolusi HCl pH 3,0.

Tabel V. Jumlah Methocel K15M versus kecepatan pelepasan obat

X (jumlah Methocel/ tablet dalam mg)	Y (Kecepatan pelepasan obat dalam mg/menit)
90	0,231
105	0,145
120	0,149
135	0,156

Data tersebut bila diregresikan, diperoleh persamaan $Y = -0,001 X + 0,337$. Harga negatif menggambarkan dengan penambahan 1 mg Methocel K15M dapat menurunkan kecepatan pelepasan propranolol HCl sebesar 0,001 mg/menit. Jika diketahui data kadar propranolol HCl yang memberikan efek 0,004-0,085 $\mu\text{g/mL}$. Volume distribusi (V_d) = 4 L/KgBB, BB=50 Kg, $V_d = 200$ L, $t_{1/2}$ eliminasi = 3 jam ($K_e = 0,231/\text{jam}$) dan bioavailabilitas (F) = 0,26 (Gennaro, 2000). Propranolol HCl termasuk Kelas I dalam *BCS class*, sehingga diasumsikan bahwa jumlah obat yang dilepaskan persatuan waktu dari sediaan, semua dapat diabsorpsi dengan baik. Bila dikehendaki kadar dalam darah 0,063 $\mu\text{g/mL}$, maka *rate out* propranolol HCl adalah: $Kr^o = C_p \cdot K_e \cdot V_d$

$$Kr^o = 0,063 \mu\text{g/mL} \times 0,231/\text{jam} \times 200000 \text{ mL} = 2910 \mu\text{g/jam} = 0,049 \text{ mg/menit}$$

Maka jumlah propranolol yang harus dilepaskan dari sediaan adalah:

$$R = Kr/F = 0,049 / 0,26 = 0,187 \text{ mg/menit}$$

Jika kecepatan disolusi propranolol HCl yang diinginkan sebesar 0,187 mg/menit, dalam tablet diperlukan matriks Methocel K15M sebanyak 33,7 mg. Tablet lepas lambat propranolol HCl yang paling mendekati adalah formula IV.

Mekanisme pelepasan propranolol HCl dari sediaan

Menurut Lipidus dan Lordi (1968), bila pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks maka hubungan antara banyaknya obat yang terlepas versus waktu linear. Jika hubungan antara banyaknya obat yang lepas versus akar waktu linear maka pelepasan dikontrol oleh difusi matriks. Dari hasil penelitian, terlihat bahwa mekanisme pelepasan propranolol HCl dari matriks Methocel K15M dikontrol oleh kedua mekanisme yaitu difusi dan erosi. Mekanisme difusi lebih dominan, dapat dilihat dari harga r untuk persamaan garis kurva propranolol HCl terdissolusi terhadap akar waktu lebih besar dibandingkan persamaan garis propranolol terdissolusi terhadap waktu.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kami ucapkan kepada Dexa Medika dan Colorcon atas bantuan bahan dalam penelitian ini.

Kesimpulan

Tablet lepas lambat propranolol HCl dengan sistem *Floating*, dapat dibuat dengan menggunakan matriks Methocel K15M dengan sistem *effervescent*. Profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat dengan sistem *floating* adalah linear terhadap waktu dan akar

waktu, sehingga kinetika pelepasannya mengikuti kinetika orde nol. Mekanisme pelepasannya merupakan kombinasi erosi dan difusi, mekanisme difusi lebih dominan. Kecepatan pelepasan obat (nilai K) yaitu 0,174 %/menit (FI); 0,101 %/menit (FII); 0,105 %/menit (FIII); dan 0,108 %/menit (FIV).

Daftar Pustaka

- Anonim, 2003, *Gastro-retentive Drugs; A Review*, 1-3 <http://www.expresspharmapulse.com> (diakses 15 September 2005).
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 1085.
- Chawla, G., Gupta, P., Koradadia, V., Bansal, A. K., 2003, Gastroretention: A Means to Address Regional Variability in Intestinal Drug Absorption, *Pharmaceutical Technology*, 50-60, <http://www.pharmtech.com> (diakses 11 September 2005).
- Garg, S., and Sharma, S., 2003, Gastroretentive Drug Delivery Systems, *Business Briefing pharmatech*, 160-164, <http://www.touchbriefings.com> (diakses 30 November 2005)
- Gennaro, A. R., 2000, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed, Vol. II, Mack Publishing Company, Pennsylvania, 1016.
- Gohel, M. C., Mehta, P. R., Dave, R. K., Bariya, N. H., 2004, A More Relevant Dissolution Method For Evaluation of Floating Drug Delivery System, *Dissolution Technologies*, Vol. 11, Issue 4, 22-26.
- Higuchi, T., 1963, Mechanism of Sustained-Action Medication, Theoretical Analysis of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices, *J. Pharm. Sci.*, Vol. 52, No. 12, 1145-1149.
- Lipidus, H., Lordi, N. G., 1968, Drug Release From Compressed Hydrophilic Matrices, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1292-1301.
- Moes, A. J., 2003, Gastric Retention System for Oral Drug Delivery System, *Business Briefing pharmatech*, 157-159, <http://www.touchbriefings.com> (diakses 21 September 2005).
- Pather, S. I., Russel, I., Syce, J. A., Neau, S. H., 1998. Sustained release theophylline by direct compression. Part I. Formulation and *in vitro* testing. *Int. J. Pharm.* Vol. 164, 1-10.
- Robinson, J. R., Eriksen, S. P., 1966, Theoretical formulation of sustained release dosage forms. *J. Pharm. Sci.*, Vol. 55, No. 11, 1254-1263.
- Rocca, J. G., Omidin, H., Shah, K., 2003, Progresses in Gastro Drug Delivery Systems, *Business Briefing pharmatech*, 152, <http://www.touchbriefings.com> (diakses 30 November 2005).

* Korespondensi : T.N. Saifullah Sulaiman, S.Si., M.Si. Apt.
Fakultas Farmasi UGM, Jl. Sekip Utara Yogyakarta, 55281,
Telp. +62 (0274)902565, Fax. +62 (0274)543120,
E-mail : tn_saifullah@ugm.ac.id