

## Optimasi Formula Tablet *Floating* Nifedipin Menggunakan HPMC K15M, PVP K-30 dan Avicel PH 102 dengan Metode *Simplex Lattice Design*

### *Floating Nifedipin Tablet Formula Optimization using HPMC HPMC K15M, PVP K-30 and Avicel PH 102 with Simplex Lattice Design Method*

Siti Aisyah<sup>1)</sup>, Achmad Fudholi<sup>2)</sup>, Abdul Rohman<sup>3)</sup>

<sup>1, 2, 3)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

<sup>1, 2, 3)</sup> Yogyakarta, [mynanda.ais@gmail.com](mailto:mynanda.ais@gmail.com)

---

#### Intisari

Nifedipin merupakan obat dengan kelarutan kecil dalam air sehingga kelarutan nifedipin perlu ditingkatkan dengan penambahan PVP K-30. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh HPMC K15M, PVP K-30 terhadap pelepasan nifedipin, dan Avicel PH 102 terhadap *floating lag time* tablet *floating* nifedipin, serta untuk mengetahui proporsi masing-masing bahan untuk membuat formula optimum tablet *floating* nifedipin.

Penelitian dilakukan dengan metode *simplex lattice design* (SLD) dengan 3 komponen yaitu HPMC K15M, PVP K-30 dan Avicel PH 102 sehingga diperoleh 14 formula. Parameter optimasi terdiri dari daya serap tablet, *floating lag time*,  $C_{360}$  dan  $DE_{360}$ . Keempat parameter dianalisis menggunakan *software* Desain Expert 7.1.3 untuk menentukan formula optimum. Formula optimum diperoleh dengan menentukan target yang diinginkan untuk masing-masing parameter. Daya serap dipilih target maksimum, *floating lag time* dipilih target minimum,  $C_{360}$  ditarget pada angka 54, dan  $DE_{360}$  ditarget pada angka 40.

HPMC K15M pada konsentrasi paling tinggi berpengaruh pada pelepasan nifedipin paling kecil, PVP K-30 pada konsentrasi paling tinggi berpengaruh pada pelepasan nifedipin paling besar, sedangkan Avicel PH 102 pada konsentrasi paling tinggi berpengaruh kecil terhadap penurunan *floating lag time* tablet *floating* nifedipin. Proporsi formula optimum HPMC K15M 80 mg, PVP K-30 97 mg dan Avicel PH 102 45 mg. Daya serap tablet,  $C_{360}$  dan  $DE_{360}$  memberikan hasil tidak berbeda signifikan, *floating lag time* memberikan hasil berbeda signifikan terhadap hasil prediksi *software*. Kinetika pelepasan semua formula mengikuti orde 1, menunjukkan bahwa pelepasan obat terjadi melalui mekanisme difusi.

**Kata kunci: nifedipin, tablet *floating*, HPMC K15M, PVP K-30, Avicel PH 102.**

#### Abstract

Nifedipine is a drug with a small solubility in water, a consequence, in order to obtain the desired drug release, the solubility of nifedipine should be increased by the addition of PVPK-30. This study was aimed to know the effect of HPMC K15M, PVP K-30 on the release of nifedipin, and Avicel PH 102 on the *floating lag time* of nifedipin

*floating* tablet, and to find out the proportion of each ingredient to produce the optimum formula of nifedipin *floating* tablet.

The study was conducted using *Simplex Lattice Design* (SLD) with 3 components i.e. HPMC K15M, PVPK-30 and Avicel PH 102 in order to obtain 14 formulas. The optimization parameter consists of absorption tablet, *floating lag time*,  $C_{360}$  and  $DE_{360}$ . The four parameters were analyzed using Design Expert 7.1.3 software to determine the optimum formula. The optimum formula was obtained by determining the desired target for each parameter. The absorption was selected in maximum target, *floating lag time* was selected in minimum target,  $C_{360}$  targeted at number 54 and  $DE_{360}$  targeted at number 40.

HPMC K15M at the highest concentration affected the smallest release of nifedipin, the highest PVP K-30 concentration affected the most of nifedipin release, where as high concentration Avicel PH 102 had a small affected reduce in *floating lag time* of nifedipin *floating* tablet. The composition of the optimum formula is as follows: 80mg HPMC K15M, 97mg PVPK-30 and 45mg Avicel PH 102. The results of tablet absorption,  $C_{360}$  and  $DE_{360}$  did not differ significantly; *floating lag time* gave significantly different results to obtain from software. The release kinetics of all formulas fit order 1, which indicated that the drug release occurred through a diffusion mechanism.

**Keywords: nifedipin, floating tablet, HPMC K15M, PVP K-30, Avicel PH 102**

---

## Pendahuluan

Nifedipin merupakan suatu antagonis kanal kalsium dihidropiridin yang digunakan untuk pengobatan penyakit kardiovaskuler, hipertensi dan angina pectoris. Nifedipin merupakan obat dengan kelarutan dalam air yang kecil dan termasuk dalam *Biopharmaceutic Classification System* (BCS) kelas 2 (Lalitha dan Lakshmi, 2011), sehingga untuk mendapatkan pelepasan obat yang diinginkan, kelarutan nifedipin perlu ditingkatkan dengan penambahan PVP K-30 (Rhodes, 1992). Nifedipin diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna (90 %) dalam lambung (Hardjono, 2000). Setelah pemberian oral, konsentrasi puncak nifedipin dalam darah terjadi setelah 30 sampai 120 menit dengan waktu paruh antara 2-5 jam (Sweetman, 2009), sehingga lebih efektif dibuat dalam sediaan *gastroretentive*.

Nifedipin dengan karakteristik seperti di atas, dapat dikembangkan dalam formulasi tablet *floating* dengan matriks HPMC yang bersifat hidrofilik. HPMC dapat membentuk lapisan hidrogel yang kental di sekeliling sediaan setelah kontak dengan cairan medium pelarut. Gel ini merupakan penghalang fisik lepasnya obat dari matriks. Proses pelepasan

obat dari matriks penghalang dapat terjadi dengan mekanisme erosi dan difusi. Avicel PH 102 sebagai bahan pengisi berperan pada penurunan kerapatan sistem *floating*, sehingga bersama dengan HPMC berperan dalam proses pengapungan tablet (Daharwal, 2007).

Beberapa hasil penelitian menyebutkan bahwa PVP dapat meningkatkan kelarutan nifedipin. Banyaknya PVP K-30 yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan nifedipin adalah 10-90 % berat nifedipin (Rhodes, 1992). Perbandingan nifedipin dan PVP K-30 yang dapat memberikan kelarutan optimum adalah 1:2 (Nurjayanti, 2008).

Metode *Simplex Lattice Design* (SLD) merupakan salah satu teknik optimasi formula untuk mendapatkan daerah yang optimum. Teknik ini terutama sesuai untuk prosedur optimasi formula yang mana jumlah total dari bahan yang berbeda adalah konstan (Bolton dan Bon, 2004). Pemilihan metode SLD didasarkan pada optimasi campuran bahan dengan variasi konsentrasi yang berbeda dan berat totalnya adalah konstan. Optimasi formula diperlukan untuk mengetahui proporsi campuran HPMC K15M, PVP K-30 dan Avicel PH 102 yang

optimum sehingga mendapatkan sediaan tablet *floating* nifedipin yang optimum

## Metode Penelitian

### Bahan:

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah nifedipin *micronized* (dymach pharma, India), PVP K30 (Nanhang Industrial CO, .LTD, China), HPMC K15M (Shin Etsu, Jepang), magnesium stearat (Faci Asia Pte Ltd., Singapura), Avicel PH 102 (Mingtai Chemical Co.Ltd, Taiwan), natrium klorida (Bratachem), natrium lauril sulfat (Bratachem), serta HCL p.a. (Merck). Semua bahan yang digunakan adalah kualitas farmasi.

### Alat:

*Cube mixer* (Erweka AR 400), *Hardness tester* (vanguard model YD-1), *friabilator tester* (Pharmec), mesin tablet *single punch* (Rieckermann Korsch Berlin), *disintegration tester* (Erweka G.m.b.h Type Z.T-2), alat uji disolusi (*dissolution tester* DT 606, Erweka), neraca analitik dengan kepekaan 0,1 mg (Inaba Seissakusho LTD, Tokyo, Japan), spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10UV Scanning, Thermo Elektron Scientific Instrument Corporatoin, USA), *flowability tester* (Erweka, Jerman), alat uji pengetapan

(Erweka, Jerman), *stopwatch* (Heuer) dan alat-alat gelas yang lazim digunakan.

### Jalannya Penelitian

Tablet *floating* nifedipin diformulasi dengan sistem *effervescent*, menggunakan HPMC K15M sebagai polimer, PVP K-30 sebagai *solubilizer*, natrium bikarbonat dan asam sitrat sebagai komponen *effervescent*, magnesium stearat dan talk sebagai pelicin, serta Avicel PH 102 sebagai pengisi. Rancangan Formula tablet *floating* nifedipin yang akan dibuat dalam penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tablet *floating* nifedipin dibuat dengan berat 300 mg. Nilai sebenarnya dari angka 0 dan 1 dapat dilihat pada Tabel 2 dan Rancangan formula untuk dioptimasi dengan metode Simplex *Lattice Design* (SLD) dapat dilihat pada Tabel 3

Pembuatan tablet *floating* nifedipin menggunakan metode granulasi kering dalam ruangan dengan kelembaban rendah (RH < 40%). Massa tablet diuji kecepatan alir, sudut diam dan kompresibilitas. Tablet yang telah dicetak diuji keseragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, daya serap, *floating lag time*, durasi *floating* dan uji disolusi.

**Tabel 1. Rancangan Formula Tablet *Floating* Nifedipin**

Bahan	Jumlah
Nifedipin	40 mg
HPMC K15M	0-1 bagian
PVP K-30	0-1 bagian
Avicel PH 102	0-1 bagian
Natrium bikarbonat	18,2 mg
Asam sitrat	13,8 mg
Magnesium Stearat	3 mg
Talk	3 mg

**Tabel 2. Nilai sebenarnya dari angka 0 dan 1**

Angka	HPMC K15M (mg)	PVP K-30 (mg)	Avicel PH 102 (mg)
0	80	40	42
1	140	100	102

Tabel 3. Rancangan Formula untuk dioptimasi dengan metode SLD

Std	Formula	HPMC K15M (mg)	PVP K-30 (mg)	AVICELPH 102 (mg)
8	1	90	80	52
11	2	140	40	42
9	3	90	50	82
3	4	110	40	72
2	5	110	70	42
10	6	100	60	62
13	7	80	40	102
1	8	140	40	42
12	9	80	100	42
6	10	80	40	102
7	11	120	50	52
14	12	110	70	42
5	13	80	70	72
4	14	80	100	42

### Uji mutu fisik massa tablet

#### a. Penentuan kecepatan alir

Ditimbang dengan seksama 100 g massa tablet lalu dimasukkan di dalam corong. Massa tablet dibiarkan mengalir melewati corong. Waktu yang diperlukan seluruh massa tablet melalui corong menunjukkan waktu alir dan dicatat. Kecepatan alir dinyatakan sebagai jumlah massa tablet yang melalui corong per detik (Siregar dan Wikarsa, 2010).

$$\text{Kecepatan alir massa tablet} = \frac{\text{bobot massa tabl}}{\text{waktu alir}} \quad (9)$$

#### b. Penentuan Sudut Diam

Massa tablet yang membentuk kerucut pada penentuan kecepatan alir diatas diukur diameter dan tingginya, kemudian sudut diam dihitung menggunakan persamaan berikut (Siregar dan Wikarsa, 2010):

$$\tan \theta = h / r \quad (10)$$

Keterangan:

- $\theta$  : sudut diam  
 $h$  : tinggi kerucut  
 $r$  : jari-jari kerucut

#### c. Penentuan persentase kompresibilitas

Massa tablet dimasukkan dalam gelas ukur 100 mL (volume *bulk*), kemudian dilakukan penghentakan dengan *motorized tapping device* selama 5 menit dan diamati volume akhir massa tablet (volume *tapped*), lalu ditimbang

untuk mengetahui beratnya. Persentase kompresibilitas dapat dihitung dengan persamaan:

$$\% \text{ kompresibilitas} = \frac{\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}}{\rho_{\text{tapped}}} \times 100 \%$$

Keterangan:

- $\rho_{\text{tapped}}$  : setelah pengetapan  
 $\rho_{\text{bul}}$  : sebelum pengetapan

### Uji mutu fisik tablet

Uji mutu fisik tablet dilakukan dengan melakukan penentuan serangkaian parameter yakni uji keseragaman bobot, uji keseragaman kandungan, uji keseragaman ukuran tablet, uji kekerasan dan kerapuhan tablet, uji kemampuan *floating*, dan uji daya serap air.

#### a. Uji keseragaman bobot

Sebanyak 20 tablet ditimbang kemudian dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Tablet ditimbang satu per satu pada neraca analitik. Tablet dikatakan memenuhi keseragaman bobot dengan syarat tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang lebih dari bobot rata-rata dari harga yang ditetapkan dalam kolom A (7,5%) dan tidak boleh ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari bobot rata-rata harga dalam kolom B (15%), lalu dihitung nilai koefisien variasi (CV).

#### b. Uji keseragaman kandungan

Sepuluh tablet nifedipin ditimbang satu persatu. Masing-masing tablet digerus, dilarutkan dalam metanol

dengan perbandingan berat nifedipin dalam tablet adalah 1 mg:1 mL (Anonim, 2007), kemudian diencerkan dengan larutan 0,5% natrium lauril sulfat dalam larutan lambung buatan pH 1,2 hingga volume 100,0 mL. Dari larutan tersebut di pipet lagi 100  $\mu$ L, lalu diencerkan dengan larutan 0,5% natrium lauril sulfat dalam larutan lambung buatan pH 1,2 hingga volume 10,0 mL, dan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

**c. Uji keseragaman ukuran tablet**

Diameter dan tebal tablet diukur menggunakan *thickness tester* dengan cara skala diatur pada posisi nol kemudian tablet diletakkan tegak lurus. Angka yang ditunjuk pada skala ini menunjukkan diameter tablet. Skala dikembalikan lagi pada posisi nol kemudian tablet diletakkan mendatar. Angka yang ditunjuk pada skala ini menunjukkan tebal tablet.

**d. Uji kekerasan tablet**

Tablet diletakkan pada ujung *hardness tester* kemudian skala diatur pada posisi nol. Ujung *hardness tester* yang lain diputar hingga tablet pecah. Angka yang ditunjukkan pada skala ini menunjukkan kekerasan tablet dalam satuan Kg. Percobaan dilakukan sebanyak 10 kali, dan dihitung nilai puratanya.

**e. Uji kerapuhan tablet**

Dua puluh tablet dibersihkan debunya kemudian ditimbang dalam neraca analitik dan dimasukkan ke dalam *friabilator*. Pengujian dilakukan selama empat menit atau sebanyak 100 putaran, kemudian tablet dibebaskan lagi. Pengurangan beratnya menunjukkan nilai kerapuhan tablet.

**f. Uji kemampuan floating**

Uji kemampuan *floating* dilakukan dengan cara memasukkan tablet ke dalam *Beaker glass* yang berisi larutan 0,5% natrium lauril sulfat dalam larutan lambung buatan pH 1,2 sebanyak 100 mL, kemudian diamati sifat mengembang dan mengapung tablet secara visual (Shah dkk., 2009).

**g. Uji daya serap air**

Alat uji daya serap dihubungkan dengan timbangan elektrik yang di atasnya terdapat ampul. Posisinya diatur agar ampul dan timbangan tidak saling bersentuhan dengan kapiler yang disambung ke tempat bahan uji. Ampul diisi air hingga permukaannya rata dengan permukaan air pada tabung di alat uji daya serap (mengikuti prinsip tabung U). Kertas saring diletakkan pada tabung kemudian di atasnya diletakkan tempat atau *holder* untuk tablet yang akan diuji. Timbangan diatur pada skala nol dan tablet yang diuji ditimbang. Berkurangnya air yang terdapat di dalam ampul di atas timbangan menunjukkan jumlah air yang diserap oleh bahan, lalu dicatat setelah 15 menit.

**1. Uji disolusi tablet**

**a. Pembuatan medium disolusi**

Sebanyak 2 gram NaCl dilarutkan dalam akuades 500 mL, ditambah 4 mL HCl 37 % dan akuades sampai 1000 mL, larutan mempunyai pH  $1,2 \pm 0,05$  (Sinko dan Singh, 2011). Natrium lauril sulfat sebanyak 5 gram ditambahkan dalam cairan lambung diatas.

**b. Uji disolusi**

Berdasarkan USP XXXII (2009) uji disolusi tablet lepas lambat nifedipin menggunakan *padle method* tipe 2. Media disolusi adalah larutan 0,5% natrium lauril sulfat dalam larutan lambung buatan pH 1,2 sebanyak 900 mL dengan kecepatan pengadukan adalah 100 rpm pada suhu  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Pengujian dilakukan selama 6 jam dengan interval waktu 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, dan 360 menit. Pengambilan larutan disolusi sebanyak 10,0 mL dan volume yang hilang diganti dengan media disolusi yang sama kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum.

## Hasil dan Pembahasan

Pembuatan tablet *floating* nifedipin menggunakan metode granulasi kering dengan alasan zat aktif tidak dapat mengalir dengan bebas dan bahan tambahan yang digunakan tidak mampu

memperbaiki sifat alir serbuk. Metode untuk menguji sifat alir massa tablet dalam penelitian ini dengan menghitung kecepatan alir, sudut diam dan kompresibilitas (%). Kecepatan alir yang baik adalah lebih dari 10 g/detik (Siregar dan Wikarsa, 2010), semakin kecil waktu alir yang dibutuhkan massa tablet untuk mengalir semakin baik kecepatan alirnya.

Sudut diam yang terbentuk dari semua formula lebih kecil dari 30° menandakan bahwa massa tablet dapat mengalir dengan bebas. Persen kompresibilitas hasil penelitian dari semua formula kurang dari 25% bila dihubungkan dengan kemampuan mengalir masuk dalam kategori massa tablet yang mengalirnya cukup baik (Agoes, 2012).

Tabel 4. Hasil Uji Mutu Fisik Tablet

Formula	Bobot Tablet (mg)	Ukuran tablet		Kerapuhan (%)	Kekerasan (kg)	Keseragaman kandungan (%)		Daya serap (mg/mnt)	Floating lag time (menit)
		Diameter(mm)	Ketebalan(mm)			Purata ± SD	CV		
1	300,30 ± 1,17	10,024 ± 0,005	3,403 ± 0,004	0,064	7,28 ± 0,59	96,21 ± 3,11	3,23	5,687	2,21
2	300,95 ± 0,88	10,022 ± 0,004	3,402 ± 0,004	0,067	8,14 ± 0,38	96,21 ± 2,44	2,54	5,813	35,12
3	301,00 ± 1,02	10,022 ± 0,004	3,403 ± 0,004	0,066	7,86 ± 0,47	97,31 ± 2,24	2,30	5,913	5,14
4	300,50 ± 1,19	10,038 ± 0,004	3,477 ± 0,004	0,050	7,80 ± 0,39	97,31 ± 1,03	1,04	5,967	7,21
5	301,15 ± 0,67	10,048 ± 0,004	3,578 ± 0,004	0,066	8,46 ± 0,25	98,04 ± 3,13	3,19	5,407	4,50
6	301,20 ± 0,76	10,023 ± 0,004	3,397 ± 0,004	0,065	8,10 ± 0,47	98,36 ± 0,95	0,97	5,613	5,12
7	301,05 ± 0,88	10,022 ± 0,004	3,325 ± 0,005	0,050	7,28 ± 0,36	98,68 ± 1,33	1,35	5,593	7,55
8	301,20 ± 1,15	10,022 ± 0,004	3,406 ± 0,005	0,066	8,24 ± 0,42	98,49 ± 1,03	1,05	5,627	30,15
9	299,70 ± 1,30	10,043 ± 0,004	3,395 ± 0,005	0,050	8,19 ± 0,23	99,09 ± 1,75	1,77	6,400	1,04
10	300,00 ± 0,85	10,022 ± 0,004	3,323 ± 0,004	0,067	7,44 ± 0,32	98,54 ± 1,27	1,29	5,793	5,13
11	299,90 ± 0,25	10,040 ± 0,004	3,407 ± 0,007	0,065	7,89 ± 0,52	99,18 ± 2,02	2,04	5,750	5,14
12	301,00 ± 0,82	10,050 ± 0,004	3,576 ± 0,005	0,065	8,39 ± 0,33	99,09 ± 0,67	0,67	5,420	4,15
13	301,60 ± 1,23	10,043 ± 0,004	3,326 ± 0,005	0,082	7,56 ± 0,48	99,41 ± 0,89	0,89	5,840	3,30
14	299,95 ± 1,19	10,040 ± 0,004	3,397 ± 0,004	0,065	8,23 ± 0,19	99,00 ± 1,12	1,13	6,427	1,04

Keterangan :

- Data masing-masing pengujian merupakan hasil purata dan *standard deviation* (SD)
- Data uji kerapuhan, daya serap dan *floating lag time* merupakan hasil sekali pengujian

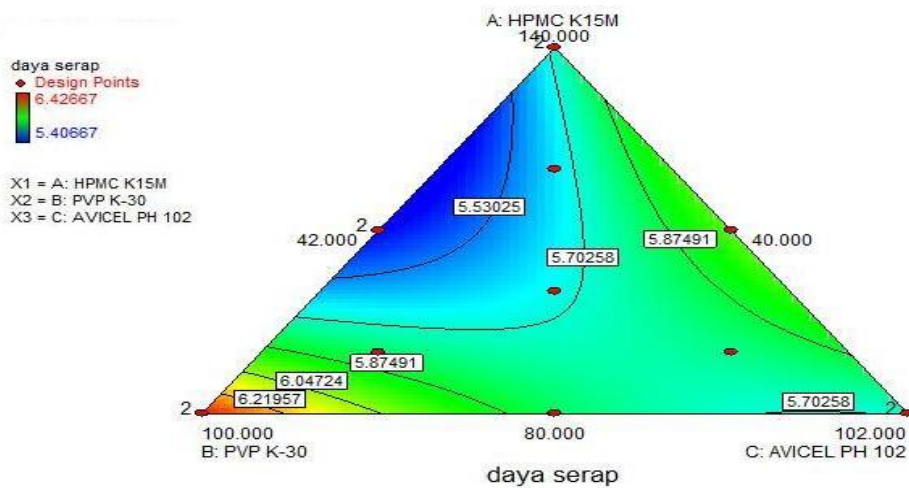
Hasil uji mutu fisik tablet menunjukkan bahwa tablet memenuhi persyaratan keseragaman bobot yang ditetapkan Farmakope Indonesia edisi III dan CV yang dihasilkan kurang dari 5% menunjukkan bahwa variasi keseragaman bobot dalam setiap formula kecil. Keseragaman kandungan zat aktif dalam tiap tablet memenuhi persyaratan yang tercantum dalam USP 32 karena berada dalam rentang 90% dan 110% dari jumlah nifedipin yang tercantum pada etiket. Tablet yang terbentuk keras dan tidak rapuh dengan ukuran yang seragam.

Uji daya serap tablet bertujuan untuk mengetahui kecepatan penetrasi media kedalam tablet. Faktor yang mempengaruhi penetrasi media adalah porositas tablet yang

tergantung pada kompresi dan kelembaban dari bahan yang dipakai. Gambar 1. Menjelaskan *contour plot* pengaruh variasi kombinasi HPMC K15M, PVP K-30 dan Avicel PH 102 terhadap daya serap tablet. Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan *software* Design Expert 7.1.3, dihasilkan persamaan sebagai berikut:

$$Y_1 = 0,032 X_A + 0,097 X_B - 1,89 \times 10^{-4} X_C - 7,38 \times 10^{-4} X_A X_B + 3,29 \times 10^{-4} X_A X_C - 2,54 \times 10^{-4} X_B X_C \quad (12)$$

Keterangan:  $Y_1$  = daya serap tablet  
 A = proporsi HPMC K15M  
 B = proporsi PVP K-30  
 C = proporsi Avicel PH 102



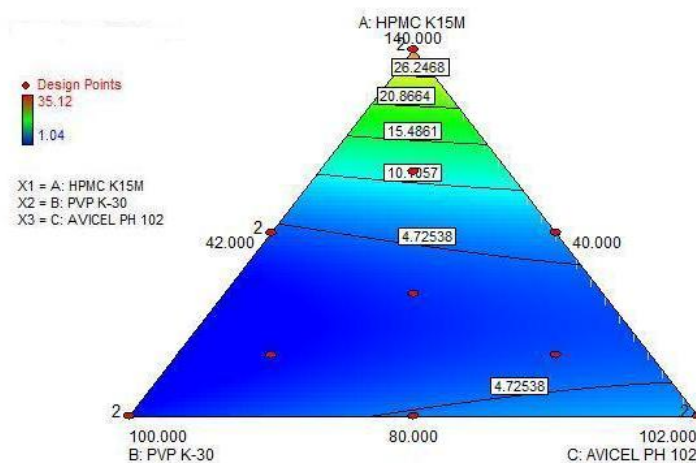
Gambar 1. *Contour plot* pengaruh variasi kombinasi HPMC K15M, PVP K-30 dan Avicel PH 102 terhadap daya serap tablet

HPMC K15M termasuk matriks hidrofilik dan bersifat higroskopis sehingga dapat meningkatkan daya serap. PVP K-30 dapat meningkatkan daya serap disebabkan karena PVP K-30 merupakan bahan yang mudah larut dalam air, sehingga setelah kontak dengan cairan, maka cairan akan cepat berpenetrasi dalam tablet, dan daya serapnya akan meningkat. Interaksi antara HPMC K15M - Avicel PH 102 berpengaruh menaikkan daya serap. HPMC K15M bersifat higroskopis mempermudah cairan berpenetrasi dalam tablet dan ketika Avicel PH 102 kontak dengan cairan, cairan akan

segera memutus ikatan hidrogen yang mengikat partikel-partikel Avicel PH 102 sehingga memberi kontribusi dalam menaikkan daya serap.

Uji *floating lag time* bertujuan mengetahui kecepatan tablet untuk mengapung dalam media disolusi yang digunakan. *floating lag time* yang cepat adalah tujuan dari pembuatan formula tablet *floating*.

Gambar 2. Menjelaskan *contour plot* pengaruh variasi kombinasi HPMC K15M, PVP K-30 dan Avicel PH 102 terhadap *floating lag time*.



Gambar 2. *Contour plot* pengaruh variasi kombinasi HPMC K15M, PVP K-30 dan Avicel PH 102 terhadap *floating lag time*

Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan *software* Design Expert 7.1.3, dihasilkan persamaan sebagai berikut :

$$Y_2 = 1,055 X_A + 0,463 X_B + 0,563 X_C - 0,0139 X_A X_B - 0,014 X_A X_C + 1,298 \times 10^{-3} X_B X_C$$

(13)

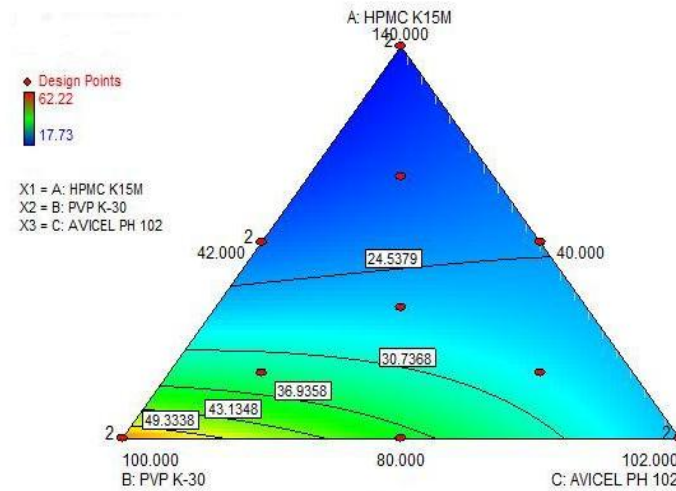
Keterangan:  $Y_2 = \text{floating lag time}$   
 A= proporsi HPMC K15M  
 B= proporsi PVP K-30  
 C= proporsi Avicel PH 102

Jumlah HPMC K15M yang semakin besar dapat meningkatkan *floating lag time*. Hal ini disebabkan karena HPMC K15M dengan konsentrasi yang besar akan membentuk lapisan gel yang lebih tebal yang akan

menghambat penetrasi cairan dalam tablet, sehingga gas yang terbentuk tidak cukup kuat untuk segera mengapungkan tablet.

$C_{360}$  adalah jumlah kumulatif nifedipin yang terlepas pada menit ke 360 dalam satuan persen. USP XXXII (2009) mensyaratkan bahwa tablet lepas lambat nifedipin, jumlah kumulatif obat yang terlepas pada menit ke 360 adalah antara 32% - 54%. Persyaratan ini untuk merancang sediaan yang dibuat dapat melepaskan zat aktif yang lebih lambat dan konstan.

Gambar 3. Menjelaskan *contour plot* pengaruh variasi kombinasi HPMC K15M, PVP K-30 dan Avicel PH 102 terhadap  $C_{360}$ .



Gambar 3. *Contour plot* pengaruh variasi kombinasi HPMC K15M, PVP K-30 dan Avicel PH 102 terhadap  $C_{360}$

Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan *software* Design Expert 7.1.3, dihasilkan persamaan sebagai berikut :

$$Y_3 = 2,82 \times 10^{-4} X_A - 8,55 \times 10^{-4} X_B + 7,32 \times 10^{-4} X_C + 1,00 \times 10^{-5} X_A X_B - 5,65 \times 10^{-6} X_A X_C - 2,62 \times 10^{-6} X_B X_C$$

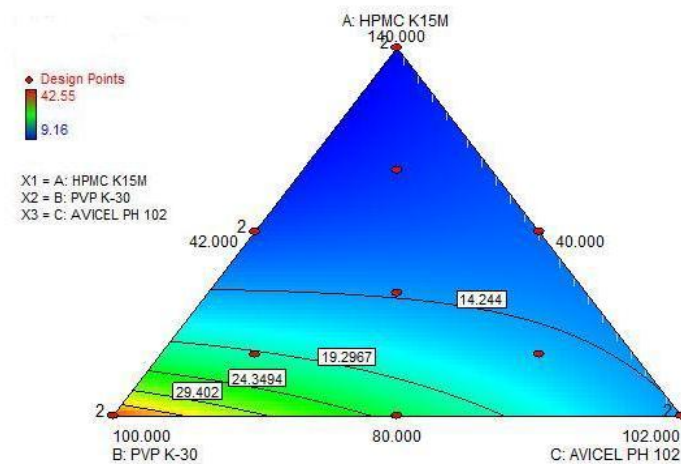
(14)

Keterangan:  $Y_3 = 1/C_{360}$   
 A= proporsi HPMC K15M  
 B= proporsi PVP K-30  
 C= proporsi Avicel PH 102

Hasil uji disolusi dapat juga diungkapkan dalam Efisiensi Disolusi (DE). DE adalah perbandingan luas dibawah kurva disolusi dengan luas segiempat seratus persen zat aktif dalam medium pada saat tertentu.

Gambar4. Menjelaskan *contour plot* pengaruh variasi kombinasi HPMC K15M, PVP K-30 dan Avicel PH 102 terhadap  $DE_{360}$ .





Gambar 4. *Contour plot* pengaruh variasi kombinasi HPMC K15M, PVP K-30 dan Avicel PH 102 terhadap  $DE_{360}$

Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan *software* Design Expert 7.1.3, dihasilkan persamaan sebagai berikut :

$$Y_4 = 9,73 \times 10^{-4} X_A - 4,55 \times 10^{-3} X_B + 2,93 \times 10^{-3} X_C + 5,93 \times 10^{-5} X_A X_B - 1,27 \times 10^{-5} X_A X_C - 4,31 \times 10^{-6} X_B X_C$$

(15)

Keterangan:  $Y_4 = 1/\sqrt{DE_{360}}$

A= proporsi HPMC K15M

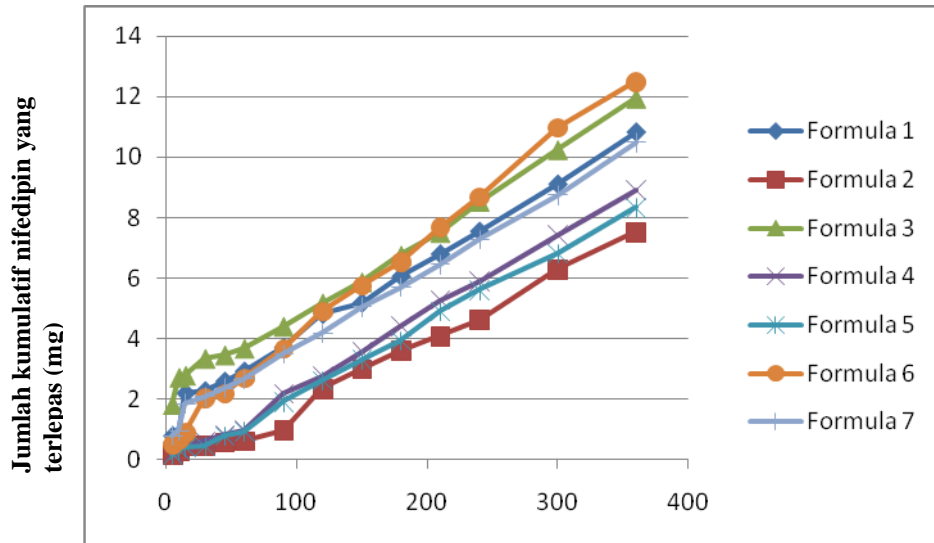
B= proporsi PVP K-30

C= proporsi Avicel PH 102

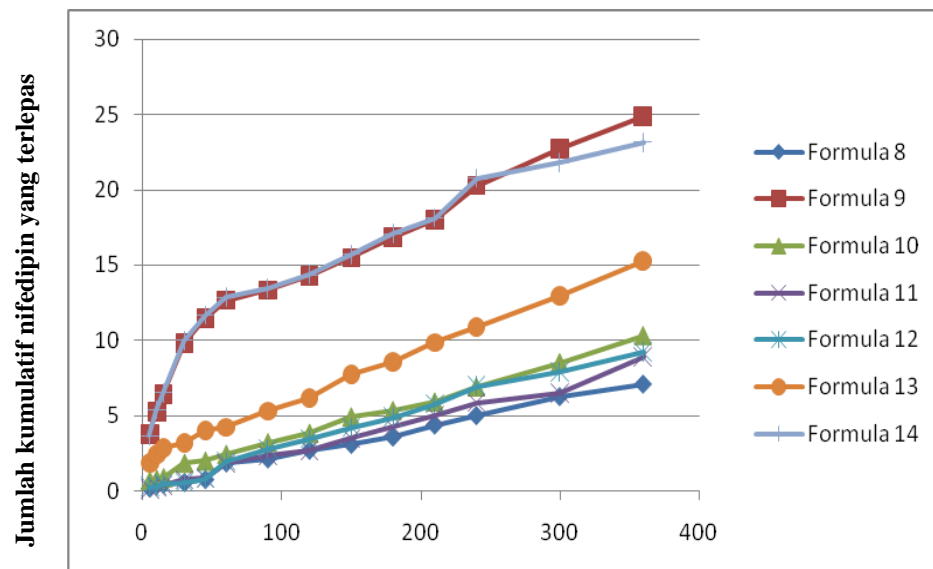
HPMC K15M termasuk matriks hidrofilik dan bersifat higroskopis sehingga mempermudah penetrasi cairan dalam tablet dan berperan dalam menaikkan  $DE_{360}$ . Jumlah Avicel PH 102 yang semakin besar dapat meningkatkan  $DE_{360}$ . Hal ini disebabkan karena Avicel PH 102 bersifat kompresibel sehingga dapat menghasilkan tablet yang kompak, karena partikel-partikel Avicel PH 102 terikat bersama-sama oleh

ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen pada gugus hidrogen dalam molekul selulosa yang berdekatan bertanggung jawab terhadap kekuatan dan kekohesifan padatan (kompak). Kekuatan dan kekohesifan padatan Avicel PH 102 akan segera terdisintegrasi dengan cepat sehingga cairan segera berpenetrasi ke dalam tablet dan ikatan hidrogen langsung terputus (Siregar dan Wikarsa, 2010). Hal ini dapat meningkatkan penetrasi cairan ke dalam tablet sehingga obat yang dilepaskan meningkat juga.

Interpretasi data disolusi dapat dilakukan dengan mengamati profil disolusi masing-masing formula. Profil disolusi dapat dibuat dengan memplotkan jumlah nifedipin yang terlepas (mg) dengan waktu. Profil disolusi tablet *floating* nifedipin disajikan pada gambar 1 & 2. Profil disolusi semua formula menunjukkan hubungan yang tidak linier sehingga tidak dapat digunakan untuk mengetahui mekanisme pelepasannya.



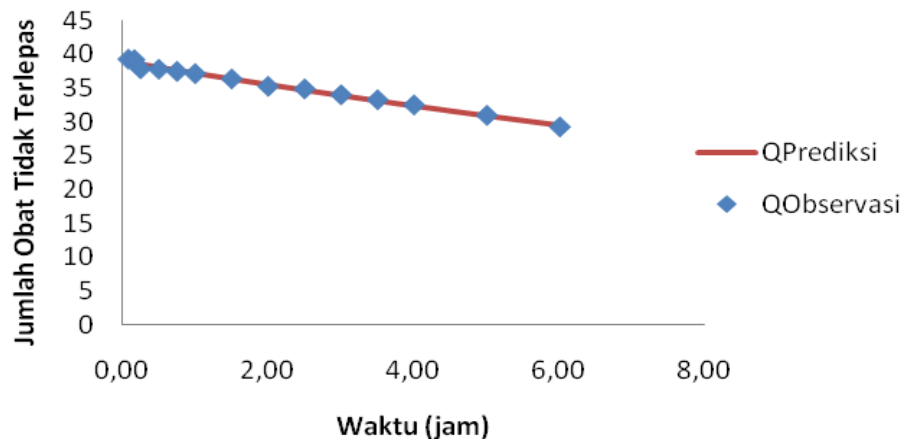
Gambar 5. Kurva hubungan jumlah nifedipin yang terlepas (mg) dengan waktu (menit) formula 1 sampai formula 7



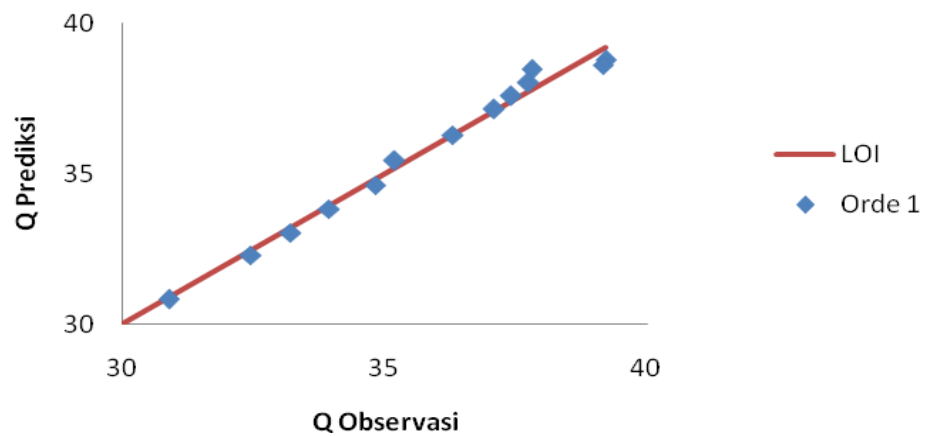
Gambar 6. Kurva hubungan jumlah nifedipin yang terlepas (mg) dengan waktu (menit) formula 8 sampai formula 14

Tahap awal dalam penentuan profil disolusi dalam penelitian ini adalah menghitung regresi nonlinear dengan 4 pendekatan mekanisme pelepasan. Mekanisme pelepasan yang digunakan adalah persamaan orde nol, persamaan orde pertama, persamaan Higuchi dan persamaan Korsmeyer Peppas. Tahap berikutnya setelah perhitungan regresi non linier dari 4

pendekatan mekanisme adalah *curve fitting* masing-masing formula. *Curve fitting* yang diperoleh dari semua formula dievaluasi *Goodness of fit*  $Q_{prediksi}$  terhadap  $Q_{observasi}$ . Evaluasi *goodness of fit* ini digunakan untuk mendukung metode *Curve fitting* bahwa model kinetika disolusi berdasarkan pada *curve fitting* cocok dengan hasil observasi uji disolusi.



Gambar 7. Kurva *curve fitting* formula 1



Gambar 8. Kurva *goodness of fit* formula 1

Mekanisme semua formula mengikuti persamaan orde 1 artinya pelepasan nifedipin dikontrol oleh mekanisme difusi. Jumlah obat dalam kompartemen donor akan semakin berkurang dengan bertambahnya waktu dan obat membutuhkan waktu yang lama untuk keluar dari matriks sehingga kecepatan difusinya semakin lambat. Mekanisme difusi terjadi karena HPMC K15M ketika terhidrasi oleh cairan akan membentuk lapisan gel yang dapat dipertahankan dalam waktu tertentu dan sulit terkikis oleh cairan. Hal ini didukung juga dengan sifat PVP K-30 yang mudah larut dalam air semakin mempermudah penetrasi cairan dalam tablet.

Mekanisme pelepasan nifedipin dapat juga dijelaskan dengan nilai  $n$  yang diperoleh

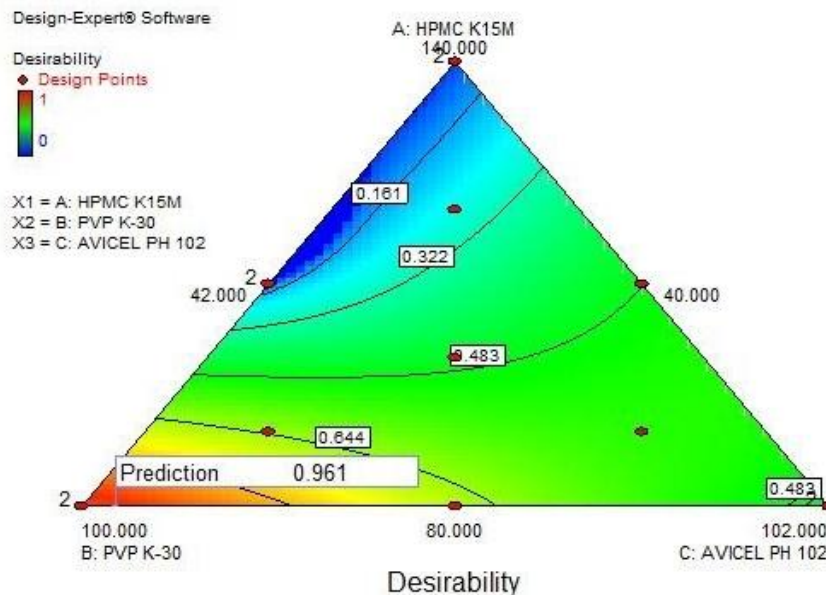
dari persamaan Korsmeyer Peppas, yakni nilai eksponensial difusi. Kriteria pelepasan obat berdasarkan geometri dari sampel (silinder) adalah:  $n = 0,5$ , mengikuti *transport Fickian*,  $0,5 < n < 1$ , mengikuti *transport anomalous*,  $n = 1$ , mengikuti *transport case II*,  $n > 1$ , mengikuti *transport super case II* (Costa dan Lobo, 2001).

Formula 9 dan 14 mempunyai nilai  $n < 0,5$  berarti karakteristik pelepasan nifedipin mengikuti mekanisme *transport Fickian* yang menggambarkan bahwa kecepatan pelepasan obat dapat dipengaruhi oleh koefisien difusi, ketebalan membran difusi dan volume media disolusi (Costa dan Lobo, 2001). Pelepasan obat melalui mekanisme difusi dapat dijelaskan bahwa jumlah obat akan berkurang

dengan bertambahnya waktu, sehingga terjadi penurunan kecepatan obat, dan pelepasan obat tidak dapat dipertahankan berlangsung dengan konstan. Formula 1, 3, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13 mempunyai nilai  $n$  antara 0,5 dan 1 yang berarti karakteristik pelepasan nifedipin mengikuti mekanisme *transport anomalous*, yang mana kecepatan difusi dan relaksasi polimer adalah sebanding. Harga  $n$  diatas juga mengindikasikan bahwa pelepasan obat dikontrol lebih dari satu proses yaitu difusi dan erosi. Difusi terjadi ketika HPMC K15M kontak dengan cairan akan mengembang membentuk lapisan gel, lapisan gel inilah yang mengatur pelepasan obat melalui mekanisme erosi. Formula 2, 4, 5 mempunyai  $n > 1$  yang berarti karakteristik pelepasan

nifedipin mengikuti mekanisme *super case II*. Pada sistem ini, difusi air melewati lapisan yang baru mengembang berlangsung dengan cepat dibandingkan dengan kecepatan mengembang dari polimer, sehingga penetrasi air dikontrol oleh relaksasi polimer.

Langkah awal untuk menentukan daerah dengan sifat tablet yang optimum adalah dengan menentukan parameter kritisnya. Parameter yang digunakan untuk menentukan formula optimum adalah daya serap tablet, *floating lag time*,  $C_{360}$  dan  $DE_{360}$ . Keempat parameter dianalisis menggunakan *software* Desain Expert 7.1.3 untuk menentukan formula optimum. *Superimposed contour plot* parameter optimasi dapat dilihat pada Gambar 9.



Gambar 9. *Superimposed contour plot* parameter optimasi

Formula optimum diperoleh dengan menentukan target yang diinginkan untuk masing-masing parameter. Daya serap dipilih target yang maksimum, *floating lag time* dipilih target yang minimum,  $C_{360}$  dipilih target pada angka 54,  $DE_{360}$  target pada angka 40.

Hasil optimasi formula tablet *floating* nifedipin dapat dilihat pada Tabel 9 berdasarkan pendekatan *desirability* total

maksimum 0,961. Prediksi tiap parameter optimasi daya serap 6,3 mg/menit; *floating lag time* 2,14 menit,  $DE_{360}$  38 % dan  $C_{360}$  54%.

Hasil pengujian parameter optimasi dilakukan dengan membandingkan parameter optimasi antara hasil prediksi yang dihasilkan oleh *software* dengan hasil observasi dari formula optimum. Hasilnya sebagaimana dalam Tabel 7.

Tabel 5. Komposisi Formula Optimum Hasil Analisis dengan Perangkat Lunak Design Expert

Nama Bahan	Bobot (mg)
Nifedipin	40
HPMC K15M	80
PVP K-30	97
Avicel PH 102	45
Asam sitrat	13,8
Natrium bikarbonat	18,2
Magnesium stearat	3
Talk	3

Tabel 6. Hasil Uji Mutu Fisik Massa Tablet Dan Tablet Formula Optimum

Uji mutu fisik massa tablet & tablet	Hasil uji mutu fisik massa tablet & tablet
Kecepatan alir (g/detik)	11,88 ± 0,45
Sudut diam (°)	28,35 ± 0,39
Kompresibilitas (%)	20,67 ± 0,39
Bobot tablet (mg)	0,299 ± 0,000
Kerapuhan (%)	0,08 ± 0,02
Kekerasan (Kg)	8,64 ± 0,17
Diameter (mm)	10,00 ± 0,000
Ketebalan (mm)	3,32 ± 0,05
Daya serap (mg/detik)	6,34 ± 0,04
<i>Floating lag time</i> (menit)	2,11 ± 0,01
Durasi <i>floating</i> (jam)	>24
Keseragaman kandungan (%)	99,60 ± 0,18

Keterangan :

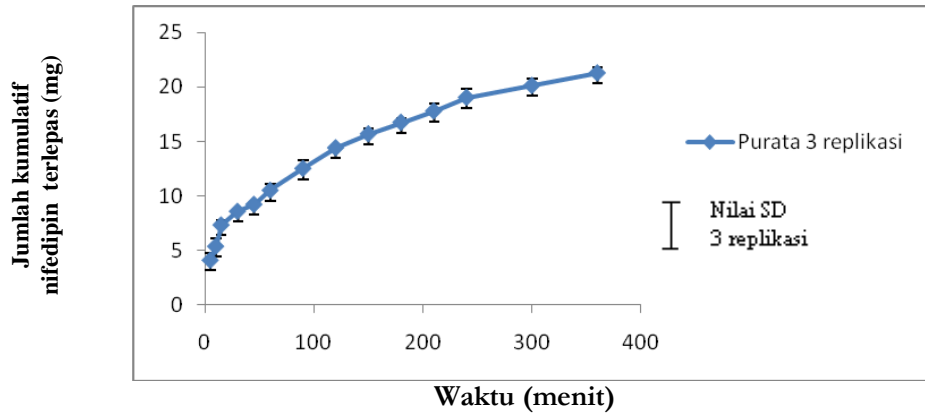
Data masing-masing pengujian merupakan hasil purata dan *standard deviation* (SD)

Profil disolusi dapat dibuat dengan memplotkan jumlah nifedipin yang terlepas (mg) dengan waktu. Profil disolusi formula optimum tablet *floating* nifedipin disajikan pada Gambar 10. Profil disolusi formula optimum menunjukkan hubungan yang tidak

linier, sehingga tidak dapat digunakan untuk mengetahui mekanisme pelepasannya. Mekanisme pelepasan dapat dijelaskan dengan pendekatan non linier karena lebih tepat dalam menggambarkan pelepasan obat dalam disolusi.

Tabel 7. Hasil Pengujian Parameter Optimasi

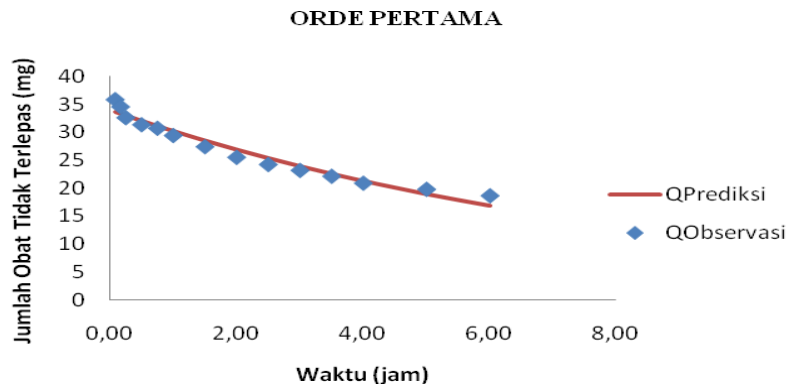
Parameter optimasi	Prediksi	Observasi	Kesimpulan	Nilai P
Daya serap (mg/menit)	6,3	6,34 ± 0,049	Tidak berbeda signifikan	0,293
<i>Floating lag time</i> (menit)	2,14	2,11 ± 0,01	Berbeda signifikan	0,035
C <sub>360</sub> (%)	54	53,24 ± 1,325	Tidak berbeda signifikan	0,425
DE <sub>360</sub> (%)	38	39,39 ± 0,594	Tidak berbeda signifikan	0,056



Gambar 10. Kurva hubungan jumlah nifedipin yang terlepas (mg) dengan waktu (menit) formula optimum (data disajikan sebagai purata  $\pm$  SD)

Mekanisme pelepasan formula optimum mengikuti persamaan orde 1. Hal ini dapat dijelaskan dengan adanya kesesuaian

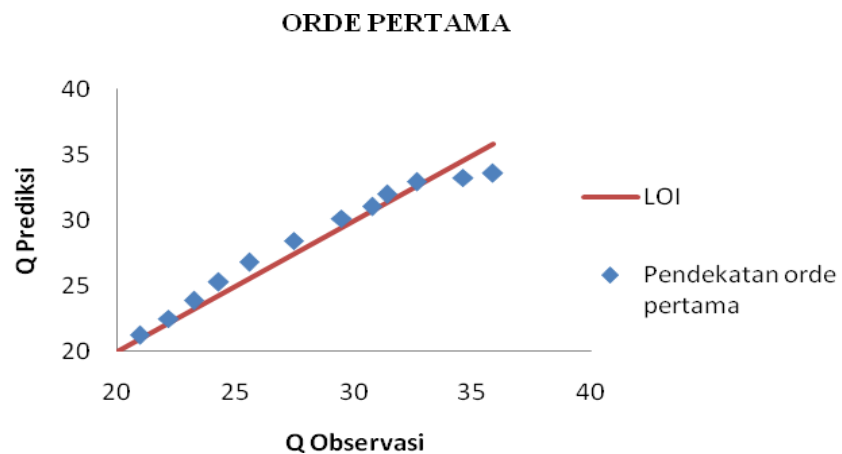
kurva yang terbentuk antara hasil prediksi *solver* dan hasil percobaan disajikan pada Gambar 11.



Gambar 11. *Curve Fitting* formula optimum

*Curve fitting* yang diperoleh dievaluasi *goodness of fit* untuk mendukung bahwa mekanisme pelepasan pada *curve fitting* sesuai

dengan hasil observasi. Kurva *goodness of fit* formula optimum yang diperoleh dapat dilihat pada Gambar 12.



Gambar 12. *Goodness of fit* formula optimum

Mekanisme formula optimum mengikuti persamaan orde 1, artinya pelepasan nifedipin dikontrol oleh mekanisme difusi. Jumlah obat dalam kompartemen donor akan semakin berkurang dengan bertambahnya waktu, dan obat membutuhkan waktu yang lama untuk keluar dari matriks, sehingga kecepatan difusinya semakin lambat. Mekanisme difusi terjadi karena HPMC K15M ketika terhidrasi oleh cairan akan membentuk lapisan gel yang dapat dipertahankan dalam waktu tertentu dan sulit terkikis oleh cairan. Hal ini didukung juga dengan sifat PVP K-30 yang mudah larut dalam air sehingga semakin mempermudah penetrasi cairan dalam tablet.

Berdasarkan hasil uji durasi *floating*, formula optimum tablet *floating* nifedipin diprediksi dapat bertahan dalam lambung selama 24 jam sesuai dengan yang diharapkan. Waktu tinggal obat dalam lambung yang panjang dapat meningkatkan bioavailabilitas dan mengurangi obat yang terbuang sia-sia. Jumlah kumulatif nifedipin yang terlepas pada menit ke 360 sebesar 53 % menunjukkan bahwa proses disolusi mencapai tingkat maksimal sehingga obat yang terabsorpsi juga maksimal sehingga memberikan efek terapi yang maksimal.

## KESIMPULAN DAN SARAN

### A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. HPMC K15M pada konsentrasi paling tinggi berpengaruh pada pelepasan nifedipin paling kecil, PVP K-30 pada konsentrasi paling tinggi berpengaruh pada pelepasan nifedipin paling besar, sedangkan Avicel PH 102 pada konsentrasi paling tinggi berpengaruh kecil terhadap penurunan *floating lag time* tablet *floating* nifedipin.
2. Proporsi formula tablet *floating* nifedipin yang optimum adalah HPMC K15M 80 mg, PVP K-30,97 mg dan Avicel PH 102,45 mg. Formula optimum ini memberikan hasil pengujian daya serap,  $C_{360}$  dan  $DE_{360}$  yang tidak berbeda signifikan terhadap hasil prediksi openstat.

### B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan optimasi komponen *effervescent* sehingga diperoleh proporsi yang tepat dalam formula tablet *floating* nifedipin.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2008, *Sistem penghantaran Obat pelepasan Terkendali*, Institut Teknologi bandung, Bandung, 75 – 76.
- Anonim, 1994, *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use, Validation of Analytical Procedure: Text and Methodology Q2(R1)*, 1-13.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 611 – 613.
- Anonim, 2009, *The United States Pharmacopeia*, 32<sup>rd</sup> edition, The United States Pharmacoprial Convention Inc, Rockville, 104 – 107.
- Bolton, S. and Bon, C. 2004, *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications*, 4<sup>th</sup> Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 610 – 619.
- Cahyani, I.M. 2012, Optimasi Formula Tablet *Floating Gastroretentive* Nifedipin Menggunakan Metode *Effervescent* dengan Matriks HPMC K100M dan Etilselulosa, *Tesis*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- Chander, S.B., Shireesh, K.R. and Nagendra, B.B. 2010, Preparation and Evaluation of Gastroretentive Floating Tablets of Ketokonazol, *International Journal of Pharmaceutical Research & Development* Vol.2 Issue 9.
- Collet, J. and Moreton, C. 2002, 'Modified Release Per Oral Dosage Form'.in Aulton, M.E, (ed). *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*, 2<sup>nd</sup> Edition, Churchill Livingstone, Edinburg, 483-494.
- Costa, P. and Lobo, J.M.S. 2001, Modelling and Comparison of Dissolution Profiles, *European Journal of*

- Pharmaceutical Sciences* 13(2001)123-133.
- Daharwal, S.J. 2007, Gastro-Retentive Drugs : A Novel Approach Towards Floating Therapy, *Pharmainfonet* Vol.(5) Issue 1.
- Dixit, N. 2011, Floating Drug Delivery System, *Journal of Current Pharmaceutical Research* , 7(1) : 6-20.
- Fudholi, A. 2013, *Disolusi dan Pelepasan Obat in Vitro*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 137 – 147.
- Gandjar, I.G. dan Rohman, A. 2007, *Kimia Farmasi Analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 465 – 469.
- Garg, R. and Gupta, G.D. 2008, Progress in Controlled Gastroretentive Delivery System, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*: 7(3): 1055-1066.
- Garg, S. and Sharma, S. 2003, Gastroretentive Drug Delivery Systems. *Pharmatch*, 20: 160-166.
- Hardenia, S.S., Jain, A., Patel, R. and Kaushal, A. 2011, *Floating Drug Delivery System : A Review*, *Asian Journal of Pharmacy and Life Science* 1(3) : 42-51.
- Hardjono, S. 2000, Hubungan Struktur Aktivitas Obat Kardiovaskular , dalam Siswandono & Soekardjo, B, (Ed). *Kimia Medisinal*, Airlangga University Press, Surabaya, 340.
- Kumar, K.P.S., Bhowmik, D., Chiranjib, Chandra, M. and Tripathi, K.K. 2010, Innovation in Sustained Release drug Delivery System and Its market Opportunities, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 2(1):349-360.
- Lachman, L., Lieberman, H. A. and Kanig, J.L. 2008, *Teori dan Praktek Farmasi Industri* edisi 3 Jilid 2, diterjemahkan dari bahasa Inggris oleh Suyatmi, S. Universitas Indonesia Press, Jakarta, 893 – 904.
- Lalitha, Y. and Lakshmi, P.K. 2011, Enhancement of Dissolution of Nifedipin by Surface Solid Dispersion Technique, *International Journal of Pharmaceutical Sciences* 3(3) : 41-46.
- Mahale, G.S. and Derle, N.D. 2012, Floating Drug Delivery System : A Novel Approach, *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, 1(4): 1-6.
- Miller, J.,C. and Miller, J.,N. 2005, *Statistics for Analytical Chemistry*, 2<sup>nd</sup> edition, Jhon Wiley Sons, New York, pp 109-120.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D. and Widdop, B. 2011, *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 4<sup>th</sup> edition, Pharmaceutical Press, London, 1777 – 1778.
- Mohammed, M. and Ali, S. 2011, Development and In Vitro Evaluation of Gastroretentive Floating Tablets of Famotidin, *International of Journal Pharmaceutical and Research* Vol.(5) Issue 4.
- Musnina, W.O.S. 2012, Optimasi Formula Tablet Nifedipin Gelling Floating-Gastroretentive Menggunakan Matriks HPMC K4M, Carbopol 940 dan Eudragit RSPO, *Tesis*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- Nayak, A.K., Maji, R. and Das, B. 2010, Gastroretentive Drug Delivery System : A Review, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* Vol.3 Issue 1.
- Nurjayanti, I. 2008, *Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Nifedipin dengan Sistem Matrik Hidroksipropil Metilselulosa, Etil Selulosa dan Laktosa*, Tesis, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Padmavathy, J., Saravanan, D. and Rajesh, D. 2011, Formulation and Evaluation of Ofloxacin Floating Tablet Using HPMC, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* Vol. 3, Issue 1, 170 – 173.
- Radhakrishna, M., Parthiban, K.G., Ramarao, N., Deepika, N.S. and Abhishek, P. 2012, Formulation and Evaluation of Floating Drug Delivery System of Amoxicillin Trihydrate, *International Research Journal of Pharmacy* 3 (8).
- Reza, M.S., Quadir, M.A. and Haider, S.S. 2003, Comparative Evaluation of Plastic, Hydrophobic and Hydrophilic Polimers as Matrices for Controlled Release Drug Delivery, *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 6(2):274-291.



- Rhodes, 1992, *Nifedipine-containing Pharmaceutical Composition and Process for the Preparation thereof*, Ethical Pharmaceutical, Ltd, Vol. 5.
- Rowe, C.R., Sheske, P. and Quinn, M.E 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 6<sup>th</sup> edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association, London and Chicago, 134 – 136, 181 – 183, 404 – 407, 629 – 661, 728 – 730.
- Saigal, N., Baboota, S., Ahuja, A. and Ali, J. 2009, Microcrystalline Cellulose as A Versatile Excipient in Drug
- Shaikh, K.N., Payghan, S.A. and Desouza, J.I. 2011, Formulation of Gastroretentive Drug Delivery System (Floating Tablets) of Nifedipine, *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 1(2):1-8
- Shargel, L., Wu-Pong, S. and Yu, A.B.C. 2004, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 5<sup>th</sup> Ed., The Mc Graw-Hill Companies, Inc. New York, 169 – 180.
- Shim, S.C., Pae, A.N. and Lee, Y.J. 1988, Mechanistic Study on The Photochemical Degradation of Nifedipine, *Bulletin of The Korean Society*, 9 (5), 1-4.
- Singh, L.P., Rajesh, K.S., Umalkar, D.G., Chauhan, V., Rana, V. and Vasava, K.S. 2011, Floating Effervescent Tablet : A Review, *Journal Pharmacy and Biological Sciences* 5(11).
- Sinko, P.J. and Singh, H., (ed), 2011, *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences*, 6<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins a
- Research, *Journal of Young Pharmacist* (1): 6-12.
- Sandeep, K.G., Sathish, D. and Madhusudan, R.Y. 2012, Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Tablet of Cefuroxime Axetil, *International Journal of Research Pharmaceutical & Biomedical Sciences* Vol.3 (1): 1-3
- Shah S.H., Patel, J.K. and Patel, N.V. 2009, Stomach Specific Floating Drug Delivery System: A Review, *International Journal of PharmTech.*, 3: 623-633.
- Wolters Kluwer Bussines, Philadelphia, 300 – 318.
- Siregar, C.J.P. dan Wikarsa, S. 2010, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-dasar Praktis*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 423 - 426.
- Sreekanth, S.K., Palanichany, S., Sekharan, T.R., Thirapathi, A. and Thanga. 2010, Formulaion and Evaluation Studies of Floating Matriks Tablet of Nifedipin, *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences* 1(2):1-8.
- Sweetman, S.C. 2009, *Martindale The Complete Drug Reference*, Vol. I, 36<sup>th</sup> Ed., Pharmaceutical Press, London, 1350 – 1357.
- Voigt, R. 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi Kelima, diterjemahkan dari bahasa Inggris Oleh Noerono, S. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 341 – 361.
- Wicaksono, Y. 2006, Pengembangan Sediaan Lepas Lambat Na Diklofenak Berbasis Matrik Etilselulosa – PVP K-30, *Jurnal Ilmu Dasar*, 7(2):170-176