Journal of Pharmacy Vol. 9 No. 1: 27 - 35
p-ISSN : 2302-7436; e-ISSN : 2656-8950
DOI: https://doi.org/10.37013/jf.v9i1.%20Maret.100

Pengaruh Matriks Pektin dan HPMC K15M Terhadap Daya Mengapung dan Mengembang serta Disolusi pada Tablet *Floating* Verapamil HCl dengan Metode *Factorial Design*

The Effect Of Pectin and HPMC K15M Matrix On Floatation Behaviour, Swelling and Disolution Of Verapamil HCL Floating Tablet Using Factorial Design Method

Valentina Ayuk Armadani [1], Siti Aisiyah[2], Ilham Kuncahyo[3]
mynanda.ais@gmail.com
[1]S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi,Surakarta
[2]Laboratorium Instrumentasi, S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi,Surakarta
[3]Laboratorium Teknologi Farmasi, S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta

Abstrak

Verapamil HCl merupakan penghambat kanal Ca^{2+} untuk terapi hipertensi dan *angina pectoris*. Verapamil HCl memiliki bioavabilitas 10-20% dan waktu paruh 4 jam sehingga dapat dibuat sediaan *gastroretentive* untuk mempertahankan kadar terapi obat. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh matriks pektin dan HPMC K15M terhadap kemampuan mengapung, mengembang dan pelepasan obat pada tablet *floating* verapamil HCl.

Penelitian ini menggunakan empat formula variasi konsentrasi matriks pektin dan HPMC K15M dengan metode kempa langsung kemudian dilakukan pengujian terhadap sifat fisik serbuk dan tablet. Pengaruh dan interaksi antara pektin dan HPMC K15M ditentukan dengan metode *factorial design* menggunakan *software Design Expert.*

Matriks pektin dan HPMC K15M memberikan pengaruh terhadap kemampuan mengapung, mengembang dan pelepasan obat dari tablet *floating* verapamil HCl. HPMC K15M berpengaruh dominan terhadap *floating lag time* yang lebih cepat dan *floating time* yang lebih lama. Peningkatan HPMC K15M dan pektin menurunkan jumlah pelepasan di awal dan kecepatan pelepasan obat, serta meningkatkan kemampuan mengembang. Kombinasi pektin dan HPMC K15 M (1,5:1) mempunyai *floating lag time* cepat, *floating time* lama, dan kemampuan mengembang paling besar serta mengikuti orde nol.
Kata kunci : ***floating*, verapamil HCl, pektin, HPMC K15M**

Abstract

Verapamil HCl is Calcium Channel blocker (CCB) used to treat hypertension and angina pectoris. Verapamil HCl has a bioavailability of 10-20% and half-life of 4 hours so it can be made gastroretentive preparations for defending drug therapy concentration. This study was purposed to know the effect of pectin and HPMC K15M on floatation behaviour, swelling and drug released of verapamil HCl floating tablet.

This study used four varying matrix concentrations of pectin and HPMC K15M with direct compression method then evaluated physical properties of powders and tablets. Effects and interactions between pectin and HPMC K15M were given by factorial design method using software Design Expert®.

Matrix of pectin and HPMC K15M gave effects to floatation behaviour, swelling and drud released of verapamil HCl floating tablet. HPMC K15M was

dominant influenced about decreased floating lag time and increased floating time. Increased of HPMC K15M and pectin could be decreased initial burst and drug released rate but increased swelling. Pectin and HPMC K15M (1,5:1) combination had the fastest of floating lag time, the longest time of floating time, the greatest of swelling and followed zero order.
Keyword : ***floating, verapamil HCl, pectin, HPMC K15M***

Pendahuluan

Verapamil HCl merupakan penghambat kanal Ca^{2+} yang digunakan untuk pengobatan *angina pectoris*, hipertensi, dan *takiaritmia supraventrikuler*. Verapamil HCl memiliki bioavabilitas rendah (10-20%) dan waktu paruh hanya 4 jam sehingga pemberian dosis sering dilakukan. Verapamil HCl larut dalam medium air. Karakteristik dari verapamil HCl ini sesuai untuk didesain menjadi sediaan tablet *floating*. Tablet *floating* dirancang untuk mempertahankan kadar terapi obat dalam darah dalam jangka waktu lama (Kilicarslan dan Tamer, 2003).

FDDS (*Floating Drug Delivery Systems)* merupakan sistem yang memiliki densitas *bulk* lebih rendah daripada cairan lambung sehingga dapat mengapung dalam periode waktu yang lama tanpa dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung. Proses pengapungan meliputi pelepasan obat perlahan dan berkelanjutan kemudian setelah obat dilepaskan semua sisa sistem harus dapat dikosongkan dari lambung. FDDS ada 2 macam yaitu *noneffervescent systems* dan *effervescent systems* (Sravya *et al.* 2012).

HPMC K15M merupakan matriks hidrofilik yang mampu mengembang membentuk lapisan gel dan menahan pelepasan obat. Pembentukan lapisan gel berpengaruh pada pelepasan obat dari matriks HPMC (Siepmenn dan Peppas, 2012). Kelemahan yang lain yaitu terjadi *initial burst release* dimana pelepasan obat di awal lebih tinggi sehingga pelepasan obat menjadi tidak konstan (Abed *et al.* 2011). Pektin merupakan polimer hidrofilik yang mengalami erosi dan pembengkakan serta membentuk lapisan gel ketika kontak dengan media air. Kinetika pelepasan obat dari matriks pektin ini melalui difusi dan erosi. Kemampuan mengembang pektin dipengaruhi oleh pH, dimana pada media asam, pektin memiliki kemampuan mengembang lebih tinggi (Sriamornsak *et al.* 2007). Pektin *high methoxy* dapat digunakan untuk pembuatan tablet kempa langsung yang dikombinasikan dengan HPMC (Kadajji, 2011).

Pengaruh dan interaksi antara pektin dan HPMC dapat ditentukan dengan metode *factorial design*. Metode *factorial design* dapat menentukan banyaknya percobaan oleh banyaknya level dan faktor yang digunakan, untuk 2 faktor dengan 2 level digunakan percobaan sebanyak 2^n, dimana 2 adalah banyak level yang digunakan, dan n adalah banyak faktor yang digunakan. Keuntungan dari penggunaan metode ini yaitu semua efek dan interaksinya bersifat independen sehingga tidak dipengaruhi faktor-faktor lain yang bersifat kualitatif dan kuantitatif (Bolton & Bon 2004).

Hasil penelitian ini diharapkan dapat diperoleh sediaan tablet *floating* verapamil HCl dengan pelepasan obat mengikuti kinetika orde nol sehingga dapat meningkatkan efektivitas dan bioavailabilitas dari verapamil HCl, selain itu perlu dilakukan optimasi untuk mengetahui formula optimum dari kombinasi matriks pektin dan HPMC K15M pada tablet *floating* verapamil HCl dengan metode *factorial design*.

Metode Penelitian

Alat

Mesin tablet *Single Punch*(TDP-01 Shanghai), timbangan analitik (Ohaus PA213 ketelitian 1 mg), *friabilator* (Erweka GMB-H), *hardness tester* (Stokes Mosanto dan Gaoming YD-01), Spekrofotometer UV-VIS, *dissolution tester* (Electrolab TDT-08L).

Bahan

Verapamil HCl (Recordati, Itali), HMPC K15M (Dexa Medika, Indonesia), pektin (Brataco, Indonesia), Avicel PH 102 (Interbat, Indonesia), natrium bikarbonat (Brataco, Indonesia), asam sitrat (Brataco, Indonesia), talk (Brataco, Indonesia), magnesium stearate (Brataco, Indonesia), HCl (Merk).

Tabel I. Formula tablet *floating* verapamil HCl menggunakan kombinasi matriks pektin dan HPMC K15M

Bahan	Komposisi			
	F1	F2	F3	F4
Verapamil HCl	180	180	180	180
Pektin	100	150	100	150
HPMC K15M	50	50	100	100
Na bikarbonat	70	70	70	70
Asam sitrat	30	30	30	30
Avicel PH 102	158	108	108	58
Mg Stearat	6	6	6	6
Talkum	6	6	6	6
Bobot total	600	600	600	600

Keterangan :
Formula 1 : 100 mg Pektin (aras rendah) dan 50 mg HPMC K15M (aras rendah)
Formula 2 : 150 mg Pektin (aras tinggi) dan 50 mg HPMC K15M (aras rendah)
Formula 3 : 100 mg Pektin (aras rendah) dan 100 mg HPMC K15M (aras tinggi)
Formula 4 : 150 mg Pektin (aras tiggi) dan 100 mg HPMC K15M (aras tinggi)

Tahapan Penelitian

Pembuatan kurva kalibrasi

Larutan induk verapamil HCl dibuat seri konsentrasi 20 ppm, 30 ppm, 40 ppm, 50 ppm, 70 ppm dan 100 ppm. Seri konsentrasi diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 278 nm. Serapan diperoleh dibuat persamaan regresi linear antara kadar verapamil HCl dan serapannya.

Pembuatan tablet

Verapamil HCl sebagai model obat dicampur dengan kombinasi polimer HPMC K15M/pektin, Avicel PH 102, dan Na bikarbonat selama 15 menit kemudian ditamabahkan asam sitrat sampai homogen. Campuran serbuk tersebut ditambah dengan campuran bahan pelicin Mg stearat dan talkum dicampur selama 5 menit kemudian dikempa langsung dengan alat kempa tablet single punch. Sebelum dilakukan pencampuran masing-masing natrium bikarbonat dan asam sitrat diayak dulu dengan ayakan Mesh 40 dan dioven suhu 50°C selama 15 menit. Sebaiknya pembuatan dilakukan pada ruangan suhu dingin dan kelembaban ruangan yang terkendali (<30%).

Pemeriksaan sifat fisik massa tablet

Pemeriksaan sifat fisik massa tablet dilakukan dengan memeriksa waktu alir dan sudut diam menggunakan metode corong.

Pemeriksaan sifat fisik tablet

Pemeriksaan sifat fisik tablet dilakukan dengan memeriksa ketebalan tablet menggunakan jangka sorong (ketelitian 0,02 mm) (10 tablet), kekerasan dengan Stokes Mosanto hardness tester (10 tablet), kerapuhan dengan friability tester (20 tablet), dan kandungan obat (10 tablet) secara spektrofotometri.

Pelepasan obat secara in vitro

Pelepasan obat ditentukan dengan dissolution tester apparatus II (paddle) digunakan sinker untuk mencegah tablet mengapung, 900 ml HCl 0,1N sebagai medium dengan suhu37±0,5oC pada kecepatan putaran 50 rpm selama 6 jam. Sampel diambil sebanyak 10 ml pada menit ke-15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360 dan diganti dengan medium yang baru. Semua sampel dianalisa secara spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum verapamil HCl (278nm).

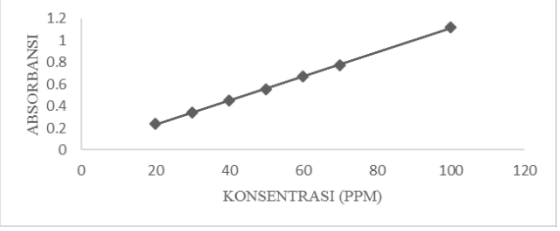
Analisa hasil

Penentukan nilai Q (% terdisolusi) dan nilai DE (%)selama menit 60 dan menit 360. Kinetika pelepasan obat ditentukan dengan hubungan antara: waktu dengan persentase obat yang terlarut (orde nol), akar waktu dengan persentase obat yang terlarut (higuchi), waktu dengan ln fraksi obat yang tidak larut (orde satu) dan log waktu dengan log persentase obat yang terlarut (Korsmeyer-Peppas). Data dianalisis dengan metode factorial design menggunakan program "Design Expert 7.1.5" untuk melihat pengaruh dan interaksi pektin dan HPMC K15M pada masing-masing formula.

Plot antara konsentrasi dan serapan menghasilkan persamaan regresi linier yaitu y =0,011 x + 0,0144, dimana x merupakan konsentrasi verapamil HCl dan y merupakan serapan. Koefisien korelasi yang diperoleh dari persamaan adalah sebesar 0,9996. Pesamaan regresi linear yang diperoleh memenuhi parameter linearitas, Persamaan regresi linear yang memenuhi linearitas dengan nilai koefisien determinasi (R2) lebih dari 0,786 untuk 7 seri konsentrasi yang berbeda (Gandjar & Rohman 2012).

Hasil dan Pembahasan

Kurva kalibrasi



Gambar 1. Kurva kalibrasi verapamil HCl

Tabel II. Hasil pemeriksaan sifat fisik serbuk

Parameter	Formula			
	F1	F2	F3	F4
Waktu alir (detik)	9,96±0,13	11,38±0,13	11,00±0,27	11,56±0,45
Sudut diam (º)	29,79±0,67	30,20±0,02	30,69±0,12	31,83±0,25

Tabel III. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet

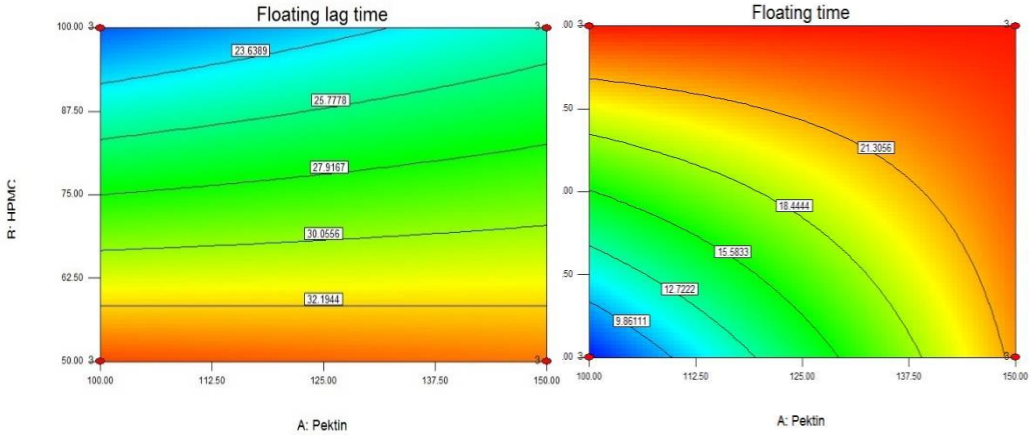
Parameter	Formula			
	F1	F2	F3	F4
Keseragaman bobot (mg)	605,40±4,43	604,7±4,33	605,05±5.37	604,80±2,82
Kekerasan (kg)	15,72±0,2	14,7±0,51	14,37±0,62	13,05±0,77
Kerapuhan (%)	0,869±0,09	0,901±0,09	0,95±0,04	0,76±0,08
Tebal tablet (cm)	0,40±0,03	0,39±0,01	0,38±0,01	0,38±0,003
Floating lag time (detik)	33,33±2,58	33,67±8,091	21,50±1,38	24,83±2,229
Floating time (jam)	7,00±1,05	21,67±3,67	24±0	24,17±0,41
Indeks *Swelling* (%)	13,76±8,997	52,291±6,96	100,88±35,41	127,65±45,0
Penetapan kadar (mg)	178,446±4,16	179,60±9,572	180,01±2,28	179,86±2,44
Keseragaman kandungan(%)	103,35±5,19	101,58±5,39	100,28±5,16	99,89±5,66

Sifat fisik massa tablet

Massa tablet dinyatakan memiliki waktu alir yang baik jika tidak lebih dari 10 detik/100gram (Siregar & Wikarsa 2011). Massa tablet dengan sudut diam < 30° menunjukkan sifat alir yang sangat baik sedangkan sudut diam > 40° menunjukkan sifat alir yang buruk. Ukuran dan bentuk partikel memberikan pengaruh terhadap sifat fisik massa tablet.

Kemampuan mengapung

Hasil pemeriksaan semua tablet *floating* verapamil HCl mempunyai *floating lag time* kurang dari 1 menit (21 sampai 33 detik), dilakukan dengan pendekatan secara *factorial design* didapatkan persamaan Y = 28,58 + 0,67 A – 5,42 B + 1,00 AB. Hasil koefisien regresi menunjukkan bahwa peningkatan faktor pektin (0,67) dapat memberikan pengaruh pada peningkatan *floating lag time*. Interaksi antara pektin dan HPMC K15M dapat memberikan pengaruh lebih besar pada peningkatan *floating lag time* (1,00) daripada faktor pektin. Faktor HPMC K15M (-5,42) memberikan pengaruh pada penurunan *floating lag time*. Perbedaan BJ antara kedua faktor dapat mempengaruhi cepat lambatnya tablet mengapung. BJ pektin lebih tinggi daripada BJ HPMC K15M sehingga semakin tinggi jumlah pektin maka semakin sulit tablet untuk mengapung.



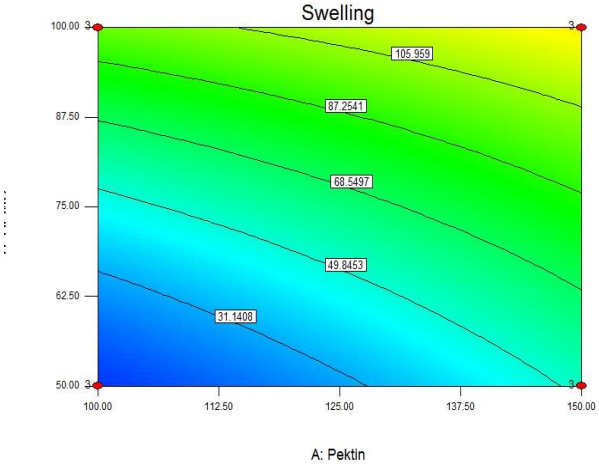
Gambar 2. *Contour plot* kemampuan mengapung

Floating time yang tinggi diasumsikan bahwa tablet lebih lama tinggal di lambung sehingga obat diabsorbsi lebih besar di lambung dan meningkatkan bioavabilitasnya. Hasil pemeriksaan tablet *floating* verapamil HCl menunjukkan *floating time* sekitar 7 sampai 24 jam dengan persamaan Y = 19,21 + 3,71 A + 4,87 B – 3,63 AB. Hasil koefisien regresi menunjukkan bahwa faktor HPMC K15M (4,87) memberikan pengaruh pada peningkatan *floating time* lebih besar daripada faktor pektin (3,71). Interaksi kedua faktor memberikan pengaruh pada penurunan *floating time* (-3,63). Adanya perbedaan sifat antara matriks pektin dan HPMC K15M yang menyebabkan interaksi kedua faktor tersebut menurunkan *floating time*. Pektin memiliki sifat lebih mudah tererosi daripada HPMC K15M sehingga gas dari komponen *effervecent* cepat hilang karena kurang terperangkap dalam matriks.

Kemampuan mengembang

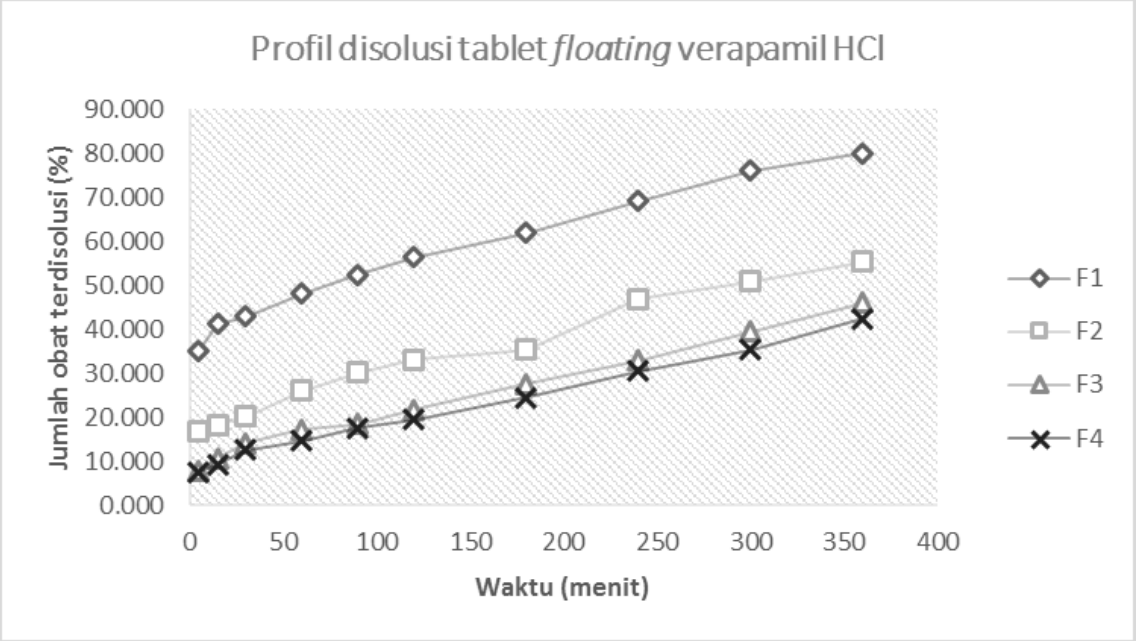
Hasil pengujian swelling tablet floating verapamil HCl menghasilkan indeks swelling pada menit ke-360 sebesar 13 sampai 127 % dengan persamaan Y = 7,96 + 1,23 A + 2,59 B – 0,62 AB. Hasil koefisien regresi menunjukkan bahwa faktor HPMC K15M (2,59) memberikan pengaruh pada peningkatan indeks *swelling* lebih besar daripada faktor pektin (1,23), karena viskositas HPMC K15M lebih besar dari pektin. Interaksi kedua faktor memberikan pengaruh pada penurunan

indeks *swelling* (-0,62) karena adanya perbedaan sifat antara dua faktor tersebut. HPMC memiliki viskositas yang lebih kental sehingga tahan terhadap erosi sedangkan pektin viskositasnya lebih kecil dan semakin lama dapat tererosi. *Swelling* dari matriks akan mempengaruhi jumlah pelepasan obat dan kemampuan mengapung.



Gambar 3. *Contour plot* kemampuan mengembang

Disolusi tablet *floating* verapamil HCl

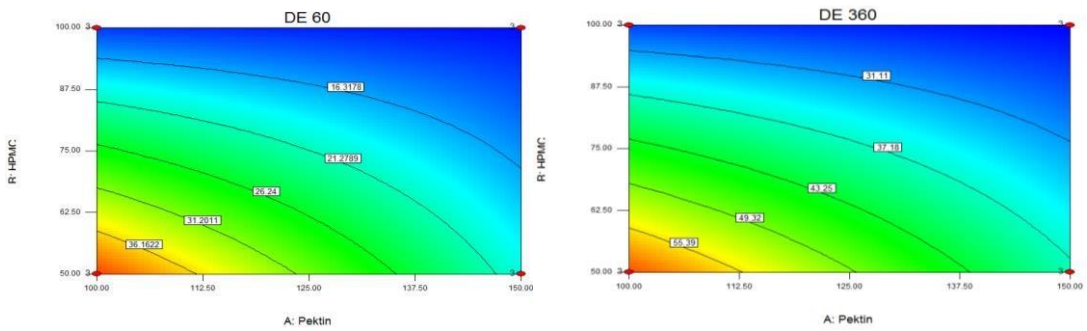


Gambar 4. Profil disolusi

Profil disolusi dari tablet *floating* verapamil HCl dari kurva antara plot jumah obat terdisolusi dengan waktu menunjukkan bahwa keempat formula tersebut menunjukkan pola pelepasan yang sama. Hasil pemeriksaan disolusi menunjukkan peningkatan pektin dan HPMC K15M dapat menyebabkan penurunan pelepasan obat. Pektin dan HPMC K15M membentuk lapisan gel yang kuat dan mengalami pembengkakan sehingga obat akan terhalang lepas dari matriks.

Tabel IV. Persentase jumlah obat yang terlepas pada tablet *floating* verapamil HCl

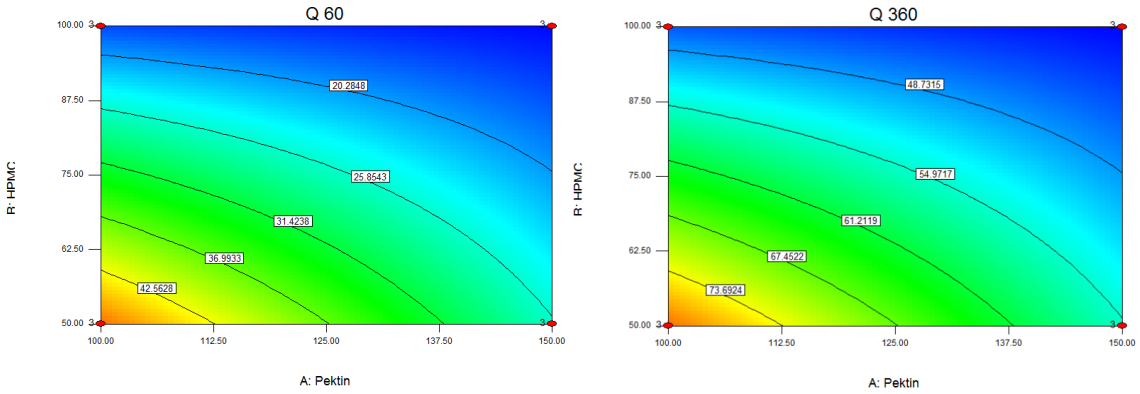
Waktu (menit)	Rata-rata terdisolusi (%)			
	F1	F2	F3	F4
5	35,167	16,710	7,913	7,683
15	41,237	18,275	10,679	9,389
30	42,947	20,279	14,114	12,703
60	48,132	26,150	17,304	14,715
90	52,448	30,221	18,548	17,625
120	56,469	33,075	21,753	19,496
180	61,835	35,443	27,610	24,551
240	69,207	46,910	32,950	30,611
300	76,014	50,920	39,521	35,339
	79,933	55,305	46,114	42,491
DE60	41,125	20,038	12,833	11,359
DE360	61,459	37,903	27,648	25,037



Gambar 5. *Contour plot* DE

Profil pelepasan obat yang lebih lambat dapat ditunjukkan dengan nilai DE yang lebih kecil. Hasil pemeriksaan DE60 didapatkan persamaan Y = 21,34 – 5,64 A – 9,24 B + 4,90 AB. Hasil koefisien regresi menunjukkan bahwa faktor HPMC K15M (-9,24) memberikan pengaruh pada penurunan DE60 lebih besar daripada faktor pektin (-5,64). Interaksi faktor HPMC K15M dan faktor pektin (4,90) dapat meningkatkan DE60. Sifat pektin yang lebih mudah tererosi daripada HPMC K15M menyebabkan penurunan DE60 lebih kecil dibandingkan HPMC K15M. Hasil pemeriksaan DE360 didapatkan persamaan Y = 38,01 – 6,54 A – 11,67 B + 5,24 AB.

Hasil koefisien regresi menunjukkan bahwa faktor HPMC K15M (-11,67) memberikan pengaruh pada penurunan DE360 lebih besar daripada faktor pektin (-6,54). Interaksi faktor HPMC K15M dan faktor pektin (5,24) dapat meningkatkan DE360. Viskositas matriks yang kecil membentuk lapisan gel di sekitar tablet yang tipis sehingga obat lebih cepat terdifusi sehingga meningkatkan DE.



Gambar 5. *Contour plot* Q

Hasil pemeriksaan Q60 didapatkan persamaan Y = 26,58 – 6,14 A – 10,57 B + 4,85 AB. Hasil koefisien regresi menunjukkan bahwa faktor HPMC K15M (-10,57) memberikan pengaruh pada penurunan Q60 lebih besar daripada faktor pektin (-6,14). Interaksi faktor HPMC K15M dan faktor pektin (4,85) dapat meningkatkan Q60. Hasil pemeriksaan Q360 didapatkan persamaan Y = 55,96 – 7,06 A – 11,66 B + 5,25 AB. Hasil koefisien regresi menunjukkan bahwa faktor HPMC K15M (-11,66) memberikan pengaruh pada penurunan Q360 lebih besar daripada faktor pektin (-7,06),. Interaksi faktor HPMC K15M dan faktor pektin (5,25) dapat meningkatkan Q360. Pektin lebih cepat mengembang di awal pada media asam daripada HPMC K15M, sehingga semakin lama pektin kurang mampu menahan pelepasan obat karena mengalami erosi. Pektin lebih bersifat hidrofilik daripada HPMC K15M sehingga pektin lebih cepat mengalami hidrasi.

Tabel V. Kinetika dan mekanisme pelepasan obat

Formula	Pelepasan obat/R^2				
	Q_{360} (%)	Orde nol	Orde satu	Higuchi	Koersme peppas
F1	79,933	0,977	0,933	0,991	0,994
F2	55,305	0,980	0,926	0,974	0,988
F3	46,114	0,993	0,921	0,964	0,985
F4	42,491	0,995	0,927	0,960	0,992

Tabel 6. Mekanisme pelepasan obat dengan Korsmeyer-peppas

Formula	R^2	n	Mekanisme transport obat
F1	0,994	0,736	Difusi dan erosi
F2	0,988	0,669	Difusi dan erosi
F3	0,985	0,634	Difusi dan erosi
F4	0,992	0,620	Difusi dan erosi

Formula 4 lebih dominan mengikuti orde nol sehingga kecepatan pelepasannya konstan karena matriks lebih bisa menahan pelepasan obat. Formula 1 lebih dominan mengikuti model Higuchi yang membentuk pelepasan yang linear dengan fungsi akar waktu dan jumlah obat yang terdisolusi. Lapisan gel yang terbentuk pada tablet formula 1 kurang tebal dan mudah tererosi sehingga obat lebih mudah berdifusi.

Mekanisme pelepasan verapamil HCl dari sediaan tablet *floating* pada semua formula merujuk pada mekanisme *anomalous transport* atau *Non-Fickian transport* dengan mekanisme pelepasan obat secara difusi dan erosi, karena nilai eksponen (n) antara 0,45 sampai 0,89. HPMC K15M merupakan matriks yang mengontrol pelepasan obat melalui difusi yang lebih tahan erosi sedangkan pektin mampu mengontrol pelepasan obat melalui difusi dan erosi.

Simpulan

Faktor HPMC K15M berpengaruh dominan terhadap *floating lag time* yang lebih cepat dan *floating time* yang lebih lama. Peningkatan aras faktor HPMC K15M dan pektin menurunkan jumlah pelepasan di awal dan kecepatan pelepasan obat, serta meningkatkan kemampuan mengembang. Interaksi antara faktor HPMC K15M dan pektin dapat meningkatkan *floating lag time* dan pelepasan obat serta menurunkan *floating time* dan kemampuan mengembang. Faktor pektin aras tinggi dan faktor HPMC K15M aras tinggi (1,5: 1) memiliki *floating lag time* paling cepat, *floating time* paling lama dan mampu mengembang paling besar dan mengikuti orde nol.

Perlu dilakukan optimasi untuk mengetahui formula optimum dari kombinasi matriks pektin dan HPMC K15M pada tablet *floating* verapamil HCl dengan metode *factorial design* dan penelitian lebih lanjut mengenai matriks pektin yang dapat dikombinasikan dengan HPMC jenis lain yang mempunyai pengaruh yang lebih efektif terhadap pelepasan obat pada tablet *floating* verapamil HCl.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada PT. Dexa medica yang telah memberikan HPMC K15M dan terima kasih kepada PT. Interbat yang telah memberikan Avicel PH-102 sebagai bahan penelitian

Daftar Pustaka

Abed HN, Abdulrasool AA, Ghareeb MM. 2011. Controlled Release Floating Matrix Tablet of Captopril. *Iraqi J Pharm Sci*. 20(2) : 1-8.

Gandjar IG, Rohman A. 2012. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar. Hlm.466-497.

Kadajji VG dan Betageri GV. 2011. Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications: a review. *Polymers*. Department of Pharmaceutical Sciences, Western University of Health Sciences, Pomona. 3 : 1972- 2009.

Kilicarslan, M., dan Tamer, B. 2003. The effect of the drug/polymer ratio on the properties of the verapamil HCl loade microspheres. *International Journal of Pharmeceutics*. 252:99-109.

Nikam *et al*. 2011. A novel gastro retentive controlled release drug delivery system of Verapamil Hydrochloride: Formulation and evaluation. *JCPR*. 3(2) : 932-939.

Siepmann J., Peppas NA. 2012. Modeling of drug release from delivery system based on hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev*. 48:139 - 157.

Sriamornsak P, Thriawong N, Weerapol Y, Nunthamid J, Sungthongjeen S. 2007. Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 67 : 211–219.

Sravya K, Kavitha K, Rupesh KM, Jagdeesh Sigh SD. 2012. Gastroretentive drug delivery systems: a review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*.3 (3) : 965 – 980.