

Optimasi formula tablet *gastroretentive* ranitidin HCl dengan sistem *floating*

Optimization formula *gastroretentive* tablet of ranitidine HCl with *floating* system

T. N. Saifullah Sulaiman^{*)}, Achmad Fudholi, dan A. Kharis Nugroho.

Bagian Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta Sekip Utara Yogyakarta 55281

Abstrak

Ranitidin HCl merupakan antagonis reseptor H-2 untuk terapi sekresi tukak lambung dengan bioavailabilitas kecil, sehingga perlu dikembangkan dalam bentuk sediaan *sustained release* yang ditahan di lambung. Formulasi *floating tablet* ranitidin HCl dibuat menggunakan sistem *effervescent*. *Simplex lattice design* digunakan untuk optimasi formula sediaan *floating tablet* ranitidin HCl dengan variasi kadar Methocel K15M 100-185 mg, natrium bikarbonat 15-100 mg, dan asam sitrat 0-85 mg. Penentuan area formula optimum ditentukan berdasarkan *superimposed contour plot* berbagai parameter: sifat alir granul, sifat fisik tablet dan pelepasan obat dengan menggunakan program Design Expert[®]. Berdasarkan *superimposed contour plot* diperoleh area formula optimum pada rentang Methocel K15M 100-145 mg, natrium bikarbonat 20-80 mg asam sitrat dan 25-80 mg.

Kata kunci: Ranitidin HCl, *Gastroretentive*, *Simplex lattice design*

Abstract

Ranitidine HCl is an H-2 receptor antagonists for the treatment of peptic gastric secretion with a small bioavailability, so that should be developed in a *sustained release* dosage form are retained in the stomach. Ranitidine HCl *floating tablet* was formulation by *effervescent* system. *Simplex lattice design* was applied to optimize the formula of ranitidine HCl *floating tablet* by varying levels of Methocel K15M 100-185 mg, sodium bicarbonate 15-100 mg, and citric acid 0-85 mg. The Optimum formula determined by *superimposed contour plot* from various parameters: flowability of granules, physical properties of tablet and drug release using Design-Expert[®] program. Based on *superimposed contour plot* obtained optimum formula for the area in the range of Methocel K15M 100-145 mg, sodium bicarbonate 20-80 mg and citric acid 25-80 mg.

Key words: Ranitidine HCl, *Gastroretentive*, *Simplex lattice design*

Pendahuluan

Ranitidin HCl merupakan antagonis reseptor H-2, digunakan secara luas pada kasus ulkus lambung, ulkus duodenum, *Zollinger-Ellison syndrome*, penyakit refluks gastroesofagus, dan esofagitis erosif. Pada kasus esofagitis erosif dibutuhkan dosis 150 mg, 4 kali sehari. Pada kasus *Zollinger-Ellison syndrome* dosis yang disarankan 3x150 mg/hari dan jika diperlukan dapat ditingkatkan sampai 600-900 mg/hari dengan lama pemakaian 6-8 minggu (McQuaid, 2010). Pada pemberian dosis 300 mg akan

terjadi fluktuasi kadar dalam plasma, sehingga suatu alternatif sediaan lepas lambat (*sustained release*) dibutuhkan untuk mengontrol pelepasan ranitidin HCl (Somade and Singh, 2002). Waktu paro biologis ranitidin HCl 2-3 jam, sehingga ranitidin HCl merupakan kandidat yang baik untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan *sustained release*. Ranitidin HCl diabsorpsi sangat baik di lambung dan dalam jumlah yang lebih kecil di usus halus (*small intestine*). Bioavailabilitas absolut ranitidin HCl 50-60% (William *et al*, 1992; Pithavala *et al*, 1998; Grant,

1989). Ranitidin HCl juga dimetabolisme di kolon, sehingga bioavailabilitas ranitidin HCl di kolon sangat rendah (Basit and Lacey, 2001). Bentuk sediaan sediaan lepas lambat yang baik untuk penghantaran ranitidin HCl adalah bentuk *gastroretentive drug delivery systems*. Sistem ini dapat meningkatkan penghantaran obat di lambung secara terus menerus dalam periode waktu yang lama sehingga diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitasnya (Cremer, 1997).

Sistem *gastroretentive* dapat diterapkan pada obat-obat yang beraksi di lambung atau bagian atas usus kecil seperti pada penyakit tukak lambung (Yang *et al.*, 1999). Peningkatan bioavailabilitas diharapkan dapat terjadi pada obat yang dilepaskan di lambung (Rocca *et al.*, 2003).

Berbagai tipe/desain sediaan dapat digunakan untuk aplikasi sistem *gastroretentive*, diantaranya sistem penghantaran bioadhesif / mukoadhesif, sistem penghantaran dengan mengontrol densitas (pengapungan), sistem penghantaran yang dapat meningkatkan ukuran obat sehingga tertahan karena tidak dapat melewati *pylorus* (*modified shape systems*), sedimentasi, dan *expansion*. Dalam penelitian ini digunakan sistem *floating* dengan menggunakan matrik Methocel K15M dan komponen *effervescent* untuk mempercepat *floating*.

Methocel K15M merupakan nama dagang polimer *hydroxypropyl methylcellulose*, bersifat hidrofilik, membentuk gel dan mengembang bila berinteraksi dengan air, sehingga Methocel K15M dapat digunakan sebagai matrik untuk memformulasikan sediaan lepas lambat *gastroretentive* dengan sistem *floating*. Methocel K15M memiliki viskositas yang sedang yaitu 6138–9030 mPas, pada kadar 2% dalam air dengan suhu 20°C (Harwood, 2005; Anonim, 2000). Sediaan *gastroretentive* dengan sistem *floating* dapat dibuat dengan menggunakan matrik polimer yang *swellable* seperti Methocel® dan dengan berbagai komponen *effervescent* seperti natrium bikarbonat dan asam sitrat (Nadigoti and Shayeda, 2009).

Peningkatan daya mengapung dapat dilakukan dengan penambahan komponen *effervescent* ke dalam sediaan. Adanya komponen *effervescent* seperti natrium bikarbonat, maka

setelah tablet berinteraksi dengan cairan yang ada di dalam lambung, akan timbul gas CO₂. Gas tersebut terperangkap dalam struktur gel yang terbentuk oleh matrik Methocel K15M, sehingga akan membantu tablet untuk lebih mudah dan cepat mengapung (Jaimini *et al.*, 2007).

Simplex lattice design merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk optimasi campuran pada berbagai komposisi bahan. Hubungan fungsional antara respon dengan variabel bebas) untuk 3 komponen (q=3), dinyatakan dengan persamaan (Bolton and Bon, 2004):

$$Y = b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{12}X_1X_2 + b_{23}X_2X_3 + b_{13}X_1X_3 + b_{123}X_1X_2X_3$$

Y = Respon
 X₁, X₂, X₃ = Fraksi dari tiap komponen
 b₁, b₂, b₃ = Koefisien interaksi dari X₁, X₂, X₃
 b₁₂, b₁₃, b₂₃ = Koefisien interaksi dari X₁-X₂, X₁-X₃, X₂-X₃
 b₁₂₃ = Koefisien interaksi dari X₁-X₂-X₃

Pada penelitian ini komponen yang akan dioptimasi yaitu Methocel K15M dengan range 100-185 mg, natrium bikarbonat 15-100 mg dan asam sitrat 0-85 mg. Respon yang akan digunakan untuk optimasi adalah sifat alir massa granul, sifat fisik tablet, waktu *floating* dan kecepatan pelepasan ranitidin dari tablet.

Metodologi

Bahan dan alat

Ranitidin HCl (Uquifa Spain), Natrium bikarbonat (Bratachem), Asam sitrat (Bratachem), Methocel K15M (Colorcon), Amilum manihot (Bratachem), Magnesium stearat (Bratachem), HCl p.a (Merck), Natrium klorida (Merck), dan Aquades (General Labora).

Mesin tablet *single punch* (Korsch), Alat disolusi USP tipe paddle (Erweka DT-700), Disintegration tester (Erweka Z.T.21), Spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U-2810), alat uji sifat alir (Granulate tester GT/GTB Erweka), stokes mosanto *hardness tester* (Mitutoyo, Japan), alat uji kerapuhan (Erweka, TA-10/TA-20), *disintegration tester* (ZT-301 Erweka),

Tabel I. Komposisi campuran 3 variabel menurut SLD

Formula	Tipe	Methocel K15M	NaHCO ₃	Asam Sitrat
1	Vertex	185	15	0
2	CentEdge	142,5	57,5	0
3	CentEdge	142,5	15	42,5
4	Vertex	100	100	0
5	CentEdge	100	57,5	42,5
6	Vertex	100	15	85
7	AxialCB	156,7	29,17	14,17
8	AxialCB	114,17	71,67	14,17
9	AxialCB	114,17	29,17	56,67
10	Center	128,3	43,3	28,3
11	Vertex	185	15	0
12	Vertex	100	100	0
13	Vertex	100	15	85

Jalannya penelitian

Rancangan formula menurut *simplex lattice design (SLD)*

Berdasarkan *simplex lattice design* untuk 3 variabel bebas maka diperlukan 13 percobaan pada berbagai komposisi campuran untuk ke tiga komponen (Methocel K15M, natrium bikarbonat dan asam sitrat). Komposisi campuran dapat dilihat pada tabel I.

Total campuran Methocel K15M + natrium bikarbonat + asam sitrat untuk tiap tablet adalah 200 mg, dan mengandung 336 mg ranitidin HCl, 7 mg amilum manihot, serta 2,5 mg magnesium stearat. Bobot total tiap tablet adalah 546 mg.

Pembuatan sediaan tablet lepas lambat

Tablet lepas lambat ranitidin HCl dengan *floating system* dibuat secara granulasi basah, dengan mencampurkan ranitidin HCl, natrium bikarbonat dan Methocel K15M hingga homogen, kemudian ditambah musilago amili 10 % sampai terbentuk massa granul basah. Massa granul diayak dengan ayakan 14 mesh, dan dikeringkan dengan FBD pada suhu 40 °C selama 20 menit. Granul kering diayak dengan ayakan 16 mesh, kemudian ditambah asam sitrat dan magnesium stearat dan dikempa.

Uji sifat alir massa granul

Uji kecepatan alir dilakukan dengan menggunakan alat uji sifat alir (*Granulated tester GT/GTB Erweka*).

Pengujian terhadap Tablet

Tablet yang dihasilkan, diuji yang meliputi kekerasan, kerapuhan, uji kemampuan *floating* dan uji disolusi.

Kekerasan

Sebuah tablet diletakkan pada ujung *hardness tester*. Alat *hardness tester* diputar, sehingga tablet tertekan sampai pecah. Kekerasan tablet dibaca pada skala.

Kerapuhan

Dua puluh tablet dibebaskan, ditimbang, dimasukkan ke dalam *friabilator*, diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet dibebaskan kembali dan ditimbang. Dihitung persen kerapuhan tablet.

Uji floating

Uji daya *floating* dilakukan dengan menghitung *lag time* mengapung tablet seperti prosedur Rosa *et al.*, 1994. Tablet diletakkan dalam gelas piala yang berisi 100 ml simulasi cairan lambung pH 1,2. Waktu yang dibutuhkan tablet untuk terangkat dan melayang ke permukaan dan kemudian *floating* dicatat sebagai *lag time* mengapung (*floating lag time*).

Uji disolusi

Tablet *floating* ranitidin HCl dimasukkan ke dalam *chamber USP* tipe II (metode *paddle*) yang berisi media disolusi larutan HCl 0,1 N sebanyak 900 mL, tablet dikurung dengan *wire helix*. Suhu dijaga konstan pada 37±0,5 °C. Pengaduk diputar dengan kecepatan 75 rpm selama 6 jam. Sampling diambil sebanyak 5,0 mL pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, dan 360. Setiap pengambilan sampel, medium diganti dengan yang baru dengan volume dan suhu yang sama. Sampel diukur absorbansinya pada λ_{max} .

Tabel II. Hasil uji sifat alir granul, sifat fisik tablet dan disolusi (nilai rata-rata±SD)

Formula	Kec. Alir (mg/detik)	Kekerasan (kg)	Kerapuhan (%)	Waktu <i>Floating</i> (detik)	K Zero Order (mg/menit)
1	17,06±0,20	10,72±0,23	0,02±0,01	14666±146,6	0,216
2	13,31±0,22	7,45±0,10	0,95±0,06	2466,6±49,3	0,239
3	13,87±0,45	9,38±0,77	0,07±0,02	3716,4±74,3	0,251
4	13,69±0,29	7,39±0,40	0,03±0,01	2453,2±40,1	0,236
5	12,28±0,20	12,65±0,47	0,04±0,01	32,8±1,2	0,221
6	16,99±0,04	10,5±0,28	0,03±0,01	716,2±12,3	0,246
7	12,41±0,33	7,27±0,19	0,08±0,02	1036,2±18,7	0,228
8	12,09±0,26	7,49±0,09	0,03±0,01	121,2±5,4	0,242
9	13,08±0,10	7,25±0,06	0,19±0,03	1081,2±20,6	0,234
10	13,43±0,19	11,75±0,30	0,0±0,0	98,8±3,9	0,212
11	17,51±0,19	12,33±0,18	0,04±0,02	696,6±12,9	0,305
12	16,35±0,08	7,22±0,11	0,09±0,01	1673,5±32,5	0,269
13	17,29±0,04	12,37±0,28	0,02±0,01	1073,6±19,5	0,282

Analisis hasil

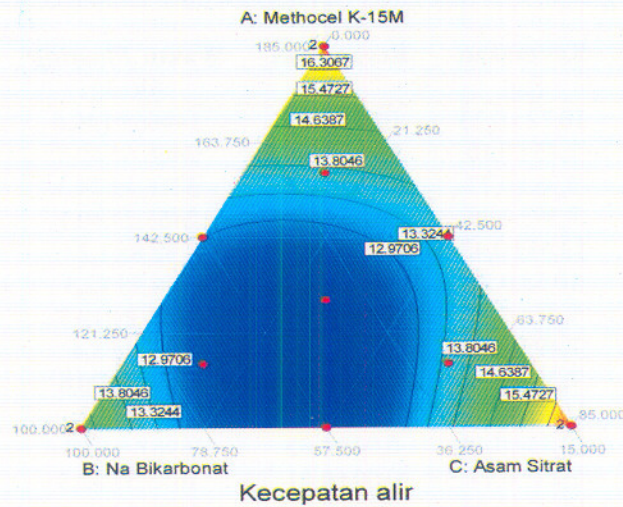
Data dari parameter sifat alir granul, sifat fisik tablet dan disolusi dianalisa dengan *software* Design-Expert®. Penentuan formula optimum ditentukan berdasarkan *superimposed contour plot* dari parameter sifat alir granul, sifat fisik tablet dan pelepasan ranitidin.

Hasil dan Pembahasan

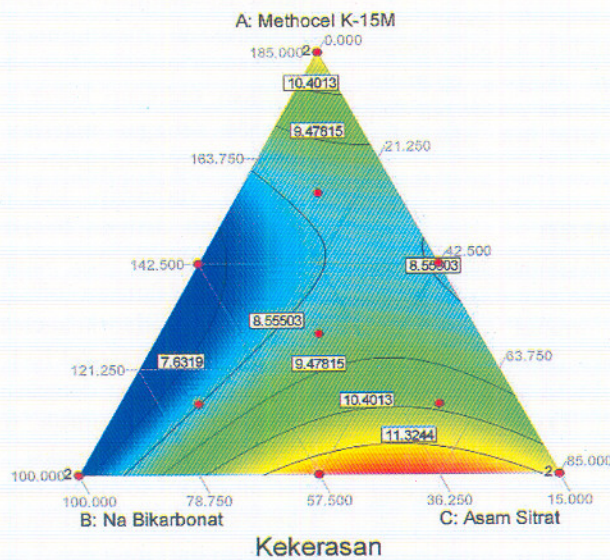
Berdasarkan data kecepatan alir massa granul (Tabel 2) dan *contour plot* (Gambar 1) kecepatan alir massa granul diperoleh persamaan SLD $Y = 17,13 (A) + 15 (B) + 17,14 (C) - 12,36 (A)(B) - 14,34 (A)(C) - 15,36 (B)(C) + 16,83 (A)(B)(C)$. Dari persamaan dapat diketahui bahwa sifat alir massa tablet tidak hanya ditentukan oleh masing-masing komponen yang dioptimasi, namun juga dipengaruhi oleh interaksi antar komponen tersebut. Interaksi antara Methocel K15M dan natrium bikarbonat, Methocel K15M dan asam sitrat, serta natrium bikarbonat dan asam sitrat mempunyai nilai negatif. Interaksi yang bernilai negatif ini menunjukkan interaksi tersebut menurunkan kecepatan alir. Sementara interaksi ketiga komponen menyebabkan peningkatan kecepatan alir.

Persamaan SLD yang diperoleh untuk kekerasan tablet) bentuk sediaan *floating* tablet ranitidin HCl adalah: $Y = 11,43 (A) + 7,28 (B) + 11,09 (C) - 8,59 (A)(B) - 11,06 (A)(C) + 10,92 (B)(C) - 0,24 (A)(B)(C)$. Berdasarkan *contour plot* kekerasan tablet

(Tabel II, Gambar 2) dan persamaan tersebut menunjukkan masing-masing komponen dan interaksinya memberikan pengaruh yang sangat signifikan terhadap kekerasan tablet. Methocel K-1 5M sebagai matriks dan asam sitrat memberikan pengaruh yang hampir sama besarnya terhadap kekerasan tablet yang ditunjukkan dengan besarnya koefisien pada persamaan SLD yang sama besar yaitu 11,74 dan 11,50. Natrium bikarbonat memberikan pengaruh terhadap kekerasan tablet yang lebih kecil daripada Methocel K-1 5M dan asam sitrat. Hal ini ditunjukkan dengan nilai koefisien pada persamaan SLD untuk natrium bikarbonat sebesar 5,52. Interaksi antar komponen tersebut dalam formula dapat menurunkan nilai kekerasan tablet. Penurunan yang paling besar dihasilkan dari interaksi 3 komponen (Methocel K-1 5M, natrium bikarbonat, dan asam sitrat). Hal ini dapat dipahami karena interaksi ke 3 komponen tersebut akan membentuk suatu tablet *floating effervescent* yang sangat higroskopis dan segera bereaksi bila ada uap air, yang akhirnya dapat menurunkan kekerasan tablet. Methocel K15M memberi pengaruh meningkatkan kekerasan tablet, hal ini terlihat pada koefisien A dari persamaan. Menurut Gothoskar (2005), semakin tinggi konsentrasi Methocel yang ditambahkan dalam formula akan menghasilkan granul dan tablet yang semakin keras.



Gambar 1. *Contour plot* kecepatan alir massa granul tablet *floating* ranitidin.

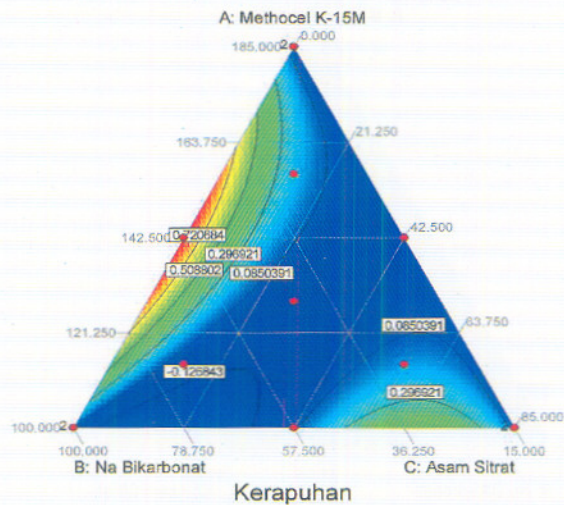


Gambar 2. *Contour plot* kekerasan tablet *floating* ranitidin HCl.

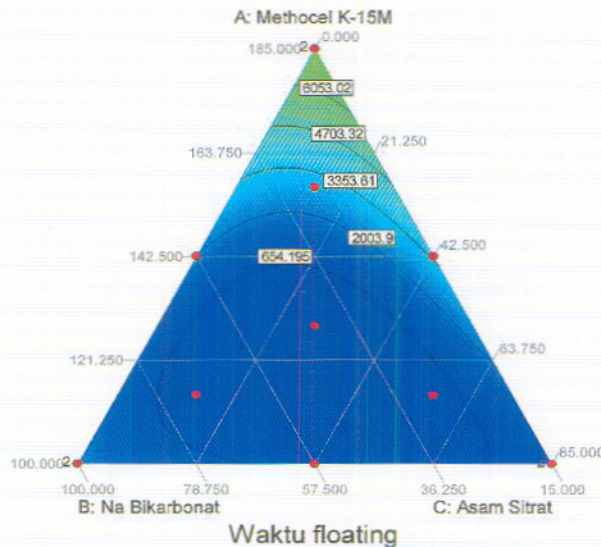
Dari data kerapuhan tablet (Tabel 2) sediaan *floating* ranitidin HCl maka diperoleh *contour plot* untuk kekerasan seperti pada gambar 3.

Persamaan SLD yang diperoleh berdasarkan data kerapuhan tablet adalah: $Y = 0,012 (A) + 0,067 (B) + 0,035 (C) + 3,57 (A)(B) + 0,09 (A)(C) - 0,064 (B)(C) - 12,73 (A)(B)(C)$. Berdasarkan persamaan dan *contour plot* kerapuhan tablet dapat diketahui

pengaruh Methocel K15M, natrium bikarbonat dan asam sitrat terhadap kerapuhan tablet. Natrium karbonat memberikan pengaruh besar terhadap kerapuhan tablet yang ditunjukkan dengan koefisien sebesar 0,058 dan Methocel K15M memberikan pengaruh yang lebih kecil yang ditunjukkan dengan koefisien sebesar 0,029. Asam sitrat mempunyai pengaruh terhadap kerapuhan tablet lebih kecil dibandingkan dengan pengaruh natrium



Gambar 3. *Contour plot* kerapuhan tablet sediaan *floating tablet* ranitidin HCl.



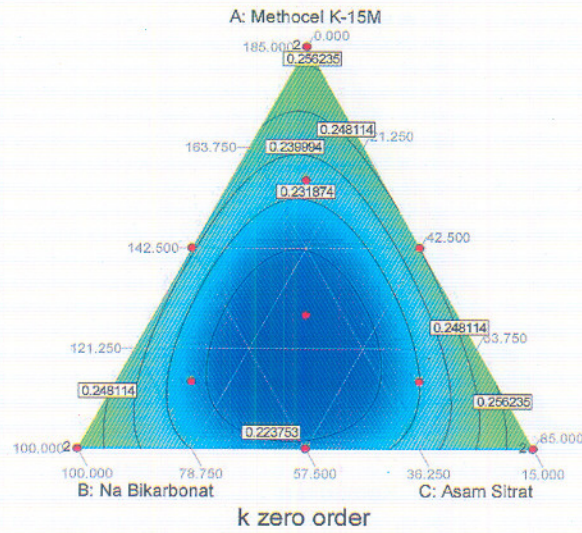
Gambar 4. *Contour plot* waktu *floating* sediaan *floating tablet* ranitidin HCl.

bikarbonat dan asam sitrat. Secara individu ke 3 komponen memberikan kontribusi yang positif atau menaikkan nilai kerapuhan tablet. Interaksi antara natrium bikarbonat dengan asam sitrat, dan Methocel K15M, asam sitrat dan natrium bikarbonat mempunyai harga koefisien yang negatif. Harga koefisien yang negatif ini menunjukkan bahwa interaksi antara komponen tersebut akan menurunkan kerapuhan tablet.

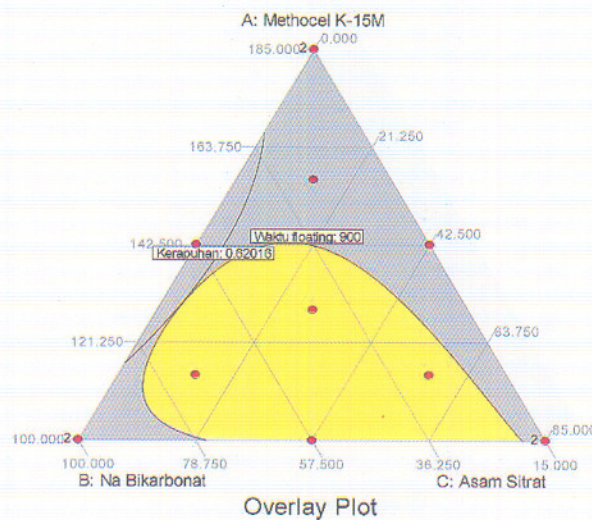
Kemampuan *floating* atau waktu *floating* adalah waktu mula tablet mengapung (*Floating*

lag time). Data waktu *floating* dapat dilihat pada tabel 2, dan analisisnya digambarkan pada *contour plot* seperti pada gambar 4.

Persamaan SLD yang diperoleh untuk data waktu *floating* tablet adalah: $Y = 7402,73 (A) + 2096,76 (B) + 1061,53 (C) - 11091,89 (A)(B) - 2956,06 (A)(C) - 4580,69 (B)(C) - 49129,44 (A)(B)(C)$. Interaksi antara Methocel K15M dan natrium bikarbonat, Methocel K15M dan asam sitrat, natrium bikarbonat dan asam sitrat, serta interaksi ketiganya bernilai negatif yang berarti interaksi



Gambar 5. *Contour plot* kecepatan pelepasan ranitidin HCl dari tablet.



Gambar 6. *Superimposed* dari *contour plot* kecepatan alir, kekerasan, kerapuhan, waktu *floating* dan kecepatan pelepasan ranitidin HCl.

tersebut akan menurunkan waktu *floating*. Kombinasi 3 komponen tersebut akan membentuk sistem *effervescent*. Gas yang terbentuk akibat reaksi asam sitrat dan natrium bikarbonat akan menjadi tenaga pendorong untuk mempercepat *floating*, sebagian gas yang terbentuk juga akan terperangkap dalam struktur gel Methocel K15M sehingga akan lebih mempermudah proses *floating* (Asif *et al.*, 2010; Anonim, 2000).

Berdasarkan data kecepatan pelepasan atau disolusi ranitidin dari sediaan *Floating* pada tabel II dan analisisnya digambarkan pada *contour plot* seperti gambar 5.

Berdasarkan data kecepatan pelepasan ranitidin HCl (mg/menit) maka diperoleh persamaan SLD sebagai berikut;

$$Y = 0,26 (A) + 0,26(B) + 0,26 (C) - 0,064 (A)(B) - 0,054 (A)(C) - 0,14 (B)(C) - 0,38 (A)(B)(C).$$

Tabel III. Pemberian nilai dan bobot pada respon

Respon	Goal	Maksimum point	Minimum point	Bobot
Kecepatan Alir	Max.	20 g/detik	10 g/sekon	2
Kekerasan Tablet	In range	13 kg	8 kg	-
Kerapuhan Tablet	Min.	0,8 %	0 %	2
Waktu <i>Floating</i>	Min.	900 detik	30 sekon	3
K Zero Order	Max.	0,4 mg/menit	0,3 mg/menit	3

Keterangan : Max. : nilai respon yang diinginkan mendekati *maximum point*

Min. : nilai respon yang diinginkan mendekati *minimum point*

Kecepatan pelepasan ranitidin HCl selain dipengaruhi oleh masing-masing komponen serta interaksi antar komponen. Interaksi antara Methocel K-1 5M, natrium bikarbonat dan asam sitrat memberikan pengaruh yang paling dominan terhadap kecepatan pelepasan ranitidin HCl yang ditunjukkan dengan besarnya nilai koefisien yang diperoleh. Methocel K15M sebagai matriks hidrofilik akan membentuk gel ketika berinteraksi dengan air. Jumlah Methocel K15M yang banyak menyebabkan gel yang terbentuk semakin tebal sehingga jumlah obat yang dilepaskan semakin sedikit. Natrium bikarbonat dan asam sitrat yang membentuk gas CO₂ ketika bereaksi dengan air akan membentuk *canal* (*pore*) pada matriks sehingga jumlah obat yang dilepaskan menjadi lebih banyak. Bila jumlah asam sitrat dan natrium bikarbonat berlebih maka *pore* yang terbentuk semakin banyak, sehingga dapat meningkatkan kecepatan pelepasan obat dan juga kemungkinan dapat terjadi *burst effect* (Asif *et al.*, 2010).

Formula optimum ditentukan dengan menggunakan *software Design Expert*® yang diawali dengan menentukan parameter kecepatan alir, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu *floating* dan kecepatan pelepasan ranitidin HCl. Nilai parameter yang dioptimasi seperti terlihat pada tabel II. Formula optimum yang diperoleh dapat dilihat dari *superimposed* hasil penggabungan *contour plot* masing-masing parameter yang digunakan untuk optimasi (Gambar 6). Grafik *superimposed* yang diperoleh menunjukkan daerah yang memberikan respon yang optimum sesuai dengan *goal* yang diinginkan.

Area optimum dapat berubah tergantung pada *goal* dari sifat tablet yang diinginkan. Dari grafik *superimposed* diperoleh area optimum pada rentang perbandingan Methocel K 15 M: 100-145 mg; natrium bikarbonat: 20-80 mg dan asam sitrat: 25-80 mg. Pada daerah tersebut bila diproduksi akan menghasilkan sifat-sifat fisik granul dan tablet seperti kriteria yang diharapkan (sesuai dengan kriteria/*goal* yang ditetapkan seperti pada tabel II).

Kesimpulan

Komponen Methocel K-1 5M, natrium bikarbonat dan asam sitrat serta interaksi antar komponen mempengaruhi sifat fisik massa granul dan tablet *floating gastroretentive* ranitidin HCl. Hasil interaksi ketiga komponen tersebut dapat meningkatkan kecepatan alir granul dan menurunkan kekerasan, kerapuhan, waktu *floating* serta kecepatan pelepasan ranitidin.

Area formula optimum diperoleh pada rentang Methocel K15M 100-145 mg, natrium bikarbonat 20-80 mg asam sitrat dan 25-80 mg

Ucapan Terima Kasih

Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Gadjah Mada yang telah membiayai penelitian ini melalui Hibah Pascasarjana UGM tahun anggaran 2009.

Fransisca Prima P A., Arum Pratiwi, Keni Astarani dan Nurjanah Hasan atas bantuannya dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Anonim, 2000, *Using METHOCEL Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems*, The Dow Chemical Company, USA, 8.
- Asif, M., Yasir, M, Bhattacharya, A. and Bajpai, M., 2010, Formulation and evaluation of gastroretentive dosage form for fluvastatin sodium, *Pharm. Globale (IJCP)*, 4 (08), 1-4.
- Basit, A., Lacey, L., 2001, Colonic metabolism of ranitidin HCl: implications for its delivery and absorption, *Int. J. Pharm.*, 227 (1-2), 157-165.
- Bolton, S. and Bon, C., 2004, *Pharmaceutical Statistic: Practical and Clinical Applications*, 4th Ed., 590-620, Marcel Dekker, Inc., New York.
- Cremer K., 1997, Drug delivery: Gastro- remaining dosage forms. *Pharm. J.*, 259, 108-113
- Grant S. 1989, Ranitidin HCl: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer and other allied diseases, *Drugs*, 37, 801-870.
- Gothoskar, A. V., 2005, Extended release formulation using hydrophilic matrices, *Modified Release Forum*, Colorcon, Jakarta, 17th May 2005.
- Harwood, R. J., 2006, Hydroxypropyl Cellulose, in Rowe, (Ed), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed, Pharmaceutical press, London.
- Jaimini, M., Rana, A. C. and Tanwar, Y. S. 2007, Formulation and Evaluation of Famotidine Floating Tablets, *Current Drug Delivery*, 4, 51-55
- Nadigoti, J. and Shayeda, 2009, Review Article: Floating Drug Delivery Systems, *Int. J. Pharm. Sci. and Nanotech.*, 2 (3), 595-604.
- McQuaid, K. R., 2010, Alimentary Tract, in McPhee, S. J. and Papadakis, M. A., (Eds), *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 49th Ed., 588-589, McGraw-Hill, USA.
- Pithavala Y. K, Heizer W. D, Parr A. F, O'Connor-Semmes R. L, and Brouwer K. L. 1998, Use of the Inteli Site capsule to study ranitidin HCl absorption from various sites within the human intestinal tract. *Pharm. Res.* 15:1869-1875.
- Rocca, J.G., Omidian, H. and Shah, K., 2003, Progress in Gastroretentive Drug Delivery Systems, *Bussiness Briefing Pharmatech*, 152, www.touchbriefings.com, 18 Juni 2009.
- Rosa, M., Zia H. and Rhodes, T., 1994, Design and testing in vitro of a bioadhesive and floating drug delivery system for oral application, *Int. J. Pharm.*, 105, 65-70.
- Somade, S. and Singh, K., 2002, Comparative evaluation of wet granulation and direct compression methods for preparation of controlled release Ranitidin HCL tablets, *Indian J. Pharm. Sci.* 64, 285-293.
- Yang, L., Esharghi, J. and Fassihi, R., 1999, A New Intra Gastric Delivery System for The Treatment of Helicobacter pylori Associated Gastric Ulcers: in Vitro Evaluation, *J. Control Release*, 57:215-222.

*) Korespondensi : T. N. Saifullah S
Bagian Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi
Universitas Gadjah Mada
Sekip Utara Yogyakarta 55281
Email : tn_saifullah@ugm.ac.id