

**PENGARUH PENAMBAHAN MANITOL TERHADAP
PELEPASAN RANITIDIN HCL DARI TABLET FLOATING
DENGAN HPMC K100M SEBAGAI MATRIKS**

Hafid Fadillah Akbar¹, Sugiyartono^{1*}, Dwi Setiawan¹

¹Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga Surabaya

*Corresponding Author: sgytnff@yahoo.com

ABSTRACTS

Ranitidine is one of the drug of choice for the treatment of active duodenal ulcers gastric ulcers and Zollinger Ellison syndrome. The drug is absorbed only in the initial part of the small intestine. Colonic metabolism of ranitidine is also partly responsible for the poor bioavailability of ranitidine from the colon. All these factors highlight the need to develop a gastroretentive floating system as a sustained release dosage form

The tablets are prepared by wet granulated technique, using hydrophylic matrix polymers HPMC K100M, combined with mannitol, as a substance that increase the drug release, because HPMCK100M have a high viscosity and high retardant ability. The tablets were evaluated for in vitro release for 8 hours in 0,1 N HCl at 37⁰ C.

The result shows that mannitol increase ranitidin HCl release

Key Words : Ranitidine HCL, Floating Tablets, HPMC

PENDAHULUAN

Ranitidin Hidroklorida merupakan antagonis reseptor histamin H₂ secara selektif dan reversibel. Perangsangan reseptor H₂ akan merangsang sekresi asam lambung, sehingga pada pemberian ranitidin HCl sekresi asam lambung akan dihambat. Obat ini digunakan secara luas untuk tukak duodenum, tukak lambung, *zollinger-Ellison syndrome*, gangguan refluks lambung-esofagus, dan erosi esophagus (Raval *et al.*, 2007).

Ranitidin HCl dapat menghambat sekresi asam lambung sampai 5 jam oleh karena waktu paruh yang pendek

yaitu 2,5- 3 jam. Untuk memperpanjang efek, perlu dikembangkan sediaan lepas lambat yang dapat bertahan pada lambung dalam waktu yang lama, mengingat bahwa ranitidin HCl hanya di absorpsi pada bagian awal dari usus halus, dan juga untuk mencegah metabolisme ranitidin HCl di kolon (Janardhan *et al.*, 2008).

Gastroretentive drug delivery system (GRDDS) adalah salah satu bentuk sediaan yang dapat dipertahankan di dalam lambung, diantaranya adalah sistem *floating*, yaitu sediaan yang mempunyai densitas rendah sehingga mampu untuk

mengapung dalam cairan lambung dan tinggal lebih lama di lambung (Garg & Gupta, 2008). Sistem *floating* bisa dibagi menjadi sistem pembentuk gas (effervescent) dan non effervescent. Bentuk effervescent mempunyai kemampuan mengapung lebih besar. Lama mengapung diharapkan selama 3 atau 4 jam dalam lambung tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung karena densitasnya lebih rendah dari cairan lambung (Saifullah *et al.*, 2007).

Formulasi bentuk *floating* direkomendasikan menggunakan polimer eter selulosa, khususnya hidroksipropil (HPMC) (Moes, 2003), karena memiliki sifat yang inert, nonionik, tidak berinteraksi merugikan baik dengan obat yang bersifat asam maupun basa, dapat digunakan untuk memformulasi obat yang larut maupun tidak larut air (Ojoe *et al.*, 2007). Pelepasan obat dikontrol oleh gel yang terbentuk pada saat polimer kontak dengan air (Lachman *et al.*, 1986). Pelepasan obat dari matriks HPMC tergantung kelarutannya dalam medium. (Sung *et al.*, 1996).

HPMC K100M, memiliki viskositas 80000-120000 mPa s (Rowe *et al.*, 2009), sehingga mempunyai kemampuan yang sangat baik sebagai matriks dengan sistem *floating* dan membentuk konsistensi yang menyerupai gel karena adanya hidrasi dari polimer (Lachman *et al.*, 1986). Kerugian dari matriks ini adalah adanya substitusi gugus hidroksipropoksi menyebabkan viskositas menjadi sangat tinggi. Hal tersebut menyebabkan pelepasan bahan obat tidak memenuhi persyaratan.

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan penelitian tentang pengaruh penambahan manitol pada pelepasan ranitidin HCL dari tablet *floating*

dengan HPMCK100M. Metode pembuatan tablet adalah dipilih metode granulasi basah tanpa pengikat, dan sebagai bahan effervescent digunakan Na Bikarbonat

BAHAN DAN METODE

Bahan Penelitian

Ranitidin HCL (*Pharmaceutical Grade*), HPMC K100M-PEG 1500, Manitol, V, PVP K-30 (*Pharmaceutical Grade*), Manitol, Magnesium stearat (*Pharmaceutical Grade*), Natrium bikarbonat (*Pharmaceutical Grade*), laktosa (*Pharmaceutical Grade*), HCl (*Pro analysis*).

Alat-alat Penelitian

Spektrofotometer UV-Vis Shimadzu (Carry 50), Alat uji disolusi dengan pengaduk dayung (Erweka type DT 700), Mesin Hidraulic Press (Graseby Specac), Alat uji kekerasan : Erweka Type TBH-220, Alat uji kerapuhan : Erweka Type TAP, Neraca analitik, pH meter SCHOTT glass mainz tipe CG 842, Drying cabinet / oven, Electronis Moisture Balance Shimadzu Libror EB-280, corong, pengayak test sieve (Retch), milipore filter 0,45 μm , tumbling mixer, spektrofotometer FTIR (Jasco FT-IR/5300), viskosimeter VT-04, DTA (*Differential Thermal Analyzer*) Mettler Toledo.

METODE PENELITIAN

Rancangan Formula tablet dapat dilihat pada tabel 1 dibawah ini.

Pembuatan Tablet *Floating* Ranitidin HCL dengan Metode Granulasi Basah

Ditimbang ranitidin HCL, HPMCK100M dan Manitol (F1) atau PEG1500(F2) dalam jumlah yang sesuai dengan formula. Ditimbang Natrium Bikarbonat, Mg Stearat, Laktosa dan PVPK30. Ranitidin, HPMC,

Manitol dan laktosa dicampur dalam *tumbling mixer secara geometric dilution*. Campuran serbuk digranulasi dengan larutan pengikat PVP K-30 dalam aquadest 4% dari berat total serbuk sedikit demi sedikit sampai terbentuk massa granul. Massa granul kemudian diayak dengan pengayak ukuran mesh 12, kemudian dikeringkan pada suhu kamar 25⁰C selama 30 menit. Granul kering selanjutnya diayak dengan ayakan ukuran mesh 18, lalu ditambah dengan natrium bikarbonat ditumbling selama 5 menit dan dilakukan uji kandungan lensas, kecepatan alir, sudut diam dan jumlah fines. Selanjutnya ditambahkan magnesium stearat dan ditumbling selama 5 menit kemudian dilakukan uji kualitas granul yang meliputi: kecepatan alir dan sudut istirahat serta dilakukan pula penetapan kadar ranitidin dalam granul. Granul ditambah Natrium Bikarbonat, kemudian dicetak menjadi tablet matrik. Tablet yang telah dicetak dilakukan uji kualitas tablet yang meliputi penetapan kadar ranitidin dalam tablet, uji kerapuhan, uji kekerasan, uji *floating lag time* dan total waktu *floating* serta uji disolusi tablet *floating* ranitidin HCL dalam matriks HPMC .

Uji Keseragaman Kadar Ranitidin HCl dalam Granul

Pembuatan larutan baku Ranitidin HCl

Dibuat larutan induk ranitidin HCl dalam HCl 0,1 N dengan kadar 200 ppm. Dari larutan baku induk tersebut dilakukan pengenceran dengan HCl 0,1 N sehingga diperoleh larutan baku kerja dengan kadar 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10ppm, 12 ppm.

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan mengukur

serapan larutan ranitidin HCl dalam HCl 0,1 N kadar 4 ppm dan 12 ppm dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 229 - 315 nm. Dengan cara membuat grafik serapan terhadap panjang gelombang untuk mengetahui panjang gelombang maksimum, dapat diketahui panjang gelombang maksimum

Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan Terhadap Serapan Ranitidin HCl

Dilakukan cara membandingkan serapan dari larutan ranitidin HCl tersebut terhadap larutan ranitidin HCl yang telah ditambah bahan tambahan.

Penetapan Kadar Ranitidin HCl dalam Granul

Dibuat larutan ranitidin HCl yang mengandung kurang lebih 10 µg ranitidin HCl/ml (\pm 10 ppm). Diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum ranitidin HCl dalam HCl 0,1 N dilakukan sebanyak tiga kali, dihitung nilai *recovery* dan simpangan baku relatif (SBR) yang nilainya tidak boleh lebih dari 6% (DepKes RI, 1995).

Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

Penentuan Kecepatan Alir dan Sudut Diam Granul

Kecepatan alir dan sudut diam ditentukan dengan cara mengalirkan sejumlah granul melalui corong. Ditimbang 50 gram granul, dimasukkan ke dalam corong dengan dasar lubang yang tertutup, waktu pengukuran dilakukan pada saat dibukanya lubang corong sampai seluruh granul keluar dari corong.

Satuan kecepatan alir ditulis dalam gram/detik. Pengukuran sudut diam dilakukan dengan mengukur tinggi serta jari-jari lingkaran atas kerucut granul yang terbentuk yang terbentuk setelah pengaliran kemudian dihitung dengan rumus :

$$Tg\alpha = \frac{h}{r}$$

Keterangan :

α = sudut diam

h = tinggi kerucut (cm)

r = jari-jari kerucut (cm)

Uji Mutu Fisik Tablet Ranitidin HCl

Uji Kekerasan Tablet

Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan alat *Tablet Hardness Tester*. Diambil 10 tablet, diukur kekerasannya dengan cara memberi beban pada tablet. Saat tablet pecah pada alat akan terbaca beban atau gaya maksimum yang dapat diterima oleh tablet. Persyaratan kekerasan tablet matriks adalah memenuhi syarat jika kekerasan ≥ 5 kg (Lachman *et al.*, 1986).

Uji Kerapuhan Tablet

Diambil 20 tablet, tablet dijepit dengan pinset kemudian dibersihkan dengan kuas secara hati-hati, kemudian ditimbang, lalu dimasukkan ke dalam alat penguji kerapuhan Erweka Friabilator Type TAP selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Setelah diputar tablet dikeluarkan dari alat dan dibersihkan dengan kuas secara hati-hati, kemudian ditimbang kembali dan dihitung persentase pengurangan beratnya. Nilai kerapuhan yang diperbolehkan adalah kurang dari 1% (Lachman *et al.*, 1986).

Pemeriksaan Keragaman Kadar Ranitidin dalam Tablet

Diambil satu tablet secara random kemudian ditimbang satu tablet dengan teliti, kemudian digerus hingga halus. Ditimbang seksama serbuk yang setara dengan 20 mg ranitidin HCl. Serta dilarutkan dalam HCl 0,1 N sehingga didapatkan larutan dengan kadar ranitidin HCl $\pm 10,0$ ppm.

Dihitung kadar ranitidin HCl menggunakan kurva baku ranitidin HCl. Penentuan kadarnya dilakukan sebanyak tiga kali, dihitung nilai recovery dan simpangan baku relatif (SBR) yang nilainya tidak boleh lebih dari 6% (DepKes RI, 1995).

Uji Karakteristik *Floating*

1. Uji *Floating Lag Time*

Tablet dimasukkan ke dalam beker gelas 100 ml yang berisi larutan HCl 0,1 N (pH 1,2) dan dijaga pada suhu 37⁰ C, diamati waktu yang diperlukan tablet ranitidin HCl untuk mengapung (*floating*) dan dilakukan secara visual.

2. Uji Total Waktu *Floating*

Tablet dimasukkan ke dalam beker gelas 100 ml yang berisi larutan HCl 0,1 N (pH 1,2) dijaga pada suhu 37⁰ C dan diamati sifat pengapungan selama 8 jam.

Uji Pelepasan Ranitidin HCl dari Matriks HPMC K100LV

Profil pelepasan ranitidin HCl dari tablet matriks ditentukan secara *in vitro* dengan menggunakan metode uji disolusi dalam media HCl 0,1 N 900 ml pada suhu 37⁰C $\pm 0,5$ dengan kecepatan 75 rpm (Raval *et al.*, 2007)

Tabel 1. Formula Tablet *floating* Ranitidin HCl dengan HPMC K100M sebagai matriks dikombinasi dengan manitol dan PEG1500

| BAHAN | Formula | | | |
|---------------------|---------|--------|--------|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Ranitidin HCL | 120 mg | 120 mg | 120 mg | 120 mg |
| HPMC K100M | 60 mg | 60 mg | 60 mg | 60mg |
| Manitol | 0% | 10% | 15% | 20% |
| PEG1500 | | | | |
| Natrium bikarbonat | 15% | 15% | 15% | 15% |
| Mg stearat | 5 mg | 5 mg | 5 mg | 5 mg |
| Laktosa | 80 mg | 80mg | 80mg | 80mg |
| Bobot 1 tablet (mg) | 245,10 | 250,20 | 268,40 | 278,20 |

Uji disolusi tablet ranitidin HCl dilakukan dengan kondisi sebagai berikut :

Media : HCl 0,1 N

Peralatan : tipe II (metode *paddle*)

Prosedur :

Air dimasukkan ke dalam bak alat uji disolusi sampai tanda, labu disolusi dipasang dan diisi dengan 900 ml media disolusi. Ditentukan suhu, waktu, dan kecepatan putaran dayung uji disolusi yaitu pada $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ selama 8 jam dengan kecepatan putaran dayung 75 rpm. Pengaduk dayung diatur jaraknya sebesar $2,5 \pm 0,2$ cm dari dasar labu. Setelah suhu stabil, tablet dimasukkan, dan alat uji disolusi dijalankan. Sampling dilakukan pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30, 60,120,180,240, 300, 360, 420 dan 480 dengan cara mengambil 5,0 ml larutan media disolusi. Untuk setiap selesai sampling dilakukan penambahan 5,0 ml larutan media baru. Larutan sampel disaring dengan membran filter selulosa nitrat $0,45 \mu\text{m}$, kemudian ditentukan serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum. Dihitung kadar ranitidin HCl untuk

setiap sampel dan dibuat kurva % pelepasan ranitidin HCl versus waktu. Uji disolusi dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali (Depkes RI,1995)

Analisis Kesesuaian Pelepasan Ranitidin HCl dengan Persyaratan Lepas Lambat

Analisis kesesuaian pelepasan ranitidin HCl dari tablet lepas lambat dengan matriks HPMC dalam penelitian ini akan dibandingkan dengan persyaratan pelepasan sediaan lepas lambat yang ditetapkan oleh Welling.

Analisis Statistik

Pengolahan data dilakukan secara statistik dengan metode analisis varian *One Way ANOVA*, selanjutnya dilakukan analisis dengan uji *Honesty Significant Difference*. Analisis statistik yang dilakukan meliputi data kekerasan tablet, kerapuhan tablet, persen pelepasan obat dan keragaman kadar ranitidin HCl dalam granul dan tablet dengan derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan pengembangan sediaan lepas lambat untuk ranitidina HCl dengan menggunakan sistem gastroretentive atau obat yang dapat bertahan di lambung dalam waktu yang cukup lama. Untuk menghasilkan sistem tersebut metode effervescent, yaitu dengan menambah bahan pembentuk gas (effervescent).

Sebelum dilakukan penelitian, dilakukan uji pemeriksaan kualitatif untuk memastikan bahwa barang yang digunakan dalam penelitian ini sudah memenuhi persyaratan. Pemeriksaan dilakukan pada semua bahan yang digunakan, diantaranya HPMC, Mg Stearat, PVPK30, Laktose dan sebagainya. Hasil uji membuktikan bahwa pemeriksaan kualitatif membuktikan bahwa bahan yang digunakan dalam penelitian ini sudah sesuai dengan spesifikasi.

Tablet dipreparasi dengan metode granulasi basah dengan pengikat PVPK30. Pembuatan granul dilakukan dengan cara menyemprotkan aquadest pada campuran kering bahan-bahan dalam formula. Semakin besar jumlah HPMC, jumlah air yang disemprotkan. Setelah menjadi masa granul, dilakukan proses granulasi, kemudian rajam. Granul yang terbentuk diuji sifat alir yang meliputi laju kecepatan alir dan sudut istirahat. Hasil uji kecepatan alir dan sudut istirahat (Tabel 2) membuktikan bahwa granul yang dipreparasi dengan metode dan formula dalam penelitian memenuhi syarat, karena semua diatas 10 gram/detik dan juga sudut istirahat antara 25^0 dan 30^0 .

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan pelarut air yang dibuat pH 7,4. Hal ini disebabkan oleh karena pada larutan HCl 0,1N, Ranitidin HCl memberikan harga absorban yang sangat rendah.

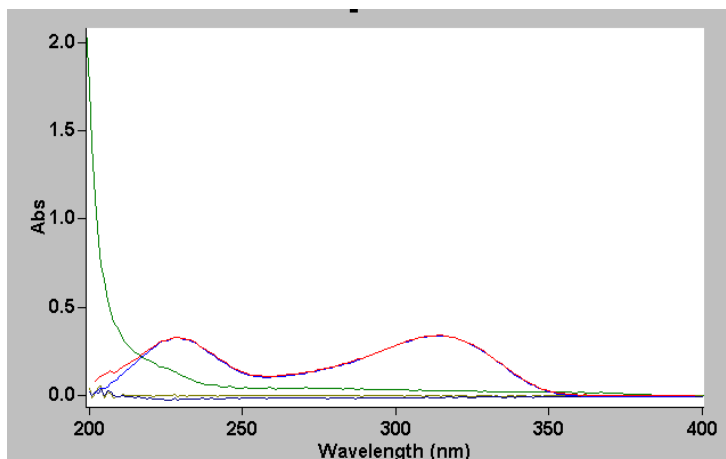
Pengaturan pH dilakukan dengan menambahkan bufer forfat pH 7,4 setelah air diberi dengan NaOH. Untuk pemeriksaan pengaruh bahan tambahan dalam formula, didapatkan bahwa semua bahan tidak mempengaruhi serapan larutan ranitidin HCl (gambar 1).

Hasil uji keseragaman kadar ranitidin dalam granul, semua menunjukkan simpangan baku relatif < 6% (Tabel 3). Hal ini membuktikan bahwa granul mempunyai kandungan ranitidin yang memenuhi syarat farmakope.

Sebelum dicetak, granul ditambah dengan Mg Stearat dan ditumbling selama 5 menit. Kemudian ditambahkan Na Bikarbonat, dicampur homogen, Natrium Bikarbonat tidak ikut dalam proses pembasahan masa granul, oleh karena untuk mencegah terbentuknya gas CO₂. Granul yang dihasilkan, kemudian ditimbang satu-persatu sebelum dicetak menjadi tablet. Pencetakan dilakukan pada tekanan 3 ton selama 5 detik.

Pemeriksaan mutu fisik meliputi pemeriksaan kekerasan dan kerapuhan tablet (Tabel 4). Pada pemeriksaan kekerasan semua memenuhi persyaratan, oleh karena diatas 7 Kp. (Wagner). Hasil uji statistika pada masing-masing formula, peningkatan kadar matriks menghasilkan peningkatan kekerasan secara bermakna.

Hasil pemeriksaan kerapuhan, juga menghasilkan data yang memenuhi syarat, karena semuanya menunjukkan kerapuhan dibawah 1% (Lachman et al, 1986). Dari analisis statistik pada masing-masing formula menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna antar formula. Kekuatan tablet dapat dilihat dari data kekerasan dan kerapuhan.



Gambar 1. Hasil Pemayaran λ Pengaruh Bahan Tambahan dalam HCl 0,1 N terhadap Panjang Gelombang Maksimum dan Nilai Absorban Ranitidin HCl

Tabel 2. Hasil Uji Kecepatan Alir (g/det) dan Sudut Istirahat ($^{\circ}$) dari granul ranitidin HCl dengan HPMC K100M dan Manitol (F1) atau PEG1500(F2) sebagai matriks

| UJI | FORMULA | | | |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Kecepatan Alir (g/det) | 4,20 ± 0,13 | 5,27 ± 0,01 | 4,29 ± 0,03 | 4,74±0,11 |
| Sudut istirahat ($^{\circ}$) | 30,471±0,00 | 28,67±0,59 | 30,80±0,50 | 30,47±0,00 |

Tabel 3. Hasil penetapan keseragaman kadar Tablet Ranitidin HCl dengan HPMC K100M dan Manitol sebagai matriks

| Uji | FORMULA | | | |
|-----------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Kadar (%) | 101,77±2,51 | 100,51±6,43 | 104,36±0.45 | 95,80±0,32 |
| KV | 2,40 | 6,40 | 0,43 | 0,34 |

Uji karakteristik floating dilakukan dengan menghitung berapa harga *floating flat time* dan harga *floating time*. Dari hasil uji diketahui bahwa

semua formula telah berhasil mendapatkan kemampuan untuk *floating* (Tabel 5).

Tabel 4. Hasil Uji Kekerasan (Kp) dan kerapuhan (%) Tablet Ranitidin HCl dengan HPMC K100M dan Manitol sebagai matriks

| Uji | Formula | | | |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Kekerasan (Kp) | 7,53±0,36 | 8,55±0,86 | 8,72±0,95 | 9,10±0,54 |
| Kerapuhan (%) | 0,09±0,20 | 0,07±0,03 | 0,26±0,31 | 0,07±0,08 |

Tabel 5. Hasil uji floating lag time (menit) Tablet Ranitidin HCl dengan HPMCK100M dan manitol sebagai matriks

| | Formula | | | |
|---------------------------|------------|------------|-----------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Floating lag time (menit) | 2,81± 0,86 | 2,49± 0,32 | 1,84±0,32 | 2,88± 1,57 |
| Floating Time (menit) | >480 | >480 | >480 | >480 |

Dari hasil uji ragam kandungan, didapatkan bahwa kandungan dari semua formula memenuhi persyaratan oleh karena semuanya mengandung ranitidin HCl tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110%. Selain itu semua formula menunjukkan hasil SBR yang kurang dari 6% (Depkes RI, 1995)

Uji pelepasan tablet dilakukan dengan uji disolusi, dengan alat disolusi dalam waktu 8 jam.dalam media uji HCl 0,1N. Setelah pengambilan sampel dan sebelum diperiksa dengan alat spektrofotometer, larutan dibuat menjadi pH 7,4 dengan penambahan NaOH dan larutan buffer fosfat pH=7,4. Hasil analisis kesesuaian pelepasan ranitidin HCl dengan persyaratan pelepasan tablet lepas lambat menurut Welling tertera pada tabel di bawah :

Dari uji pelepasan (Tabel 6) didapatkan data pelepasan yang cepat adalah pada formula yang tidak menggunakan matriks ke 60, semua

formula tanpa matriks, sudah menghasilkan kondisi tunak., Penambahan matriks HPMC terbukti mengakibatkan hambatan atau pnegendalian terhadap pelepasan ranitidin HCl. Hal ini disebabkan oleh karena HPMC dapat mengembang setelah kontak dengan media air. Pengembangan menjadi bentuk gel inilah yang menjadi penghalang atau retardan. Pelepasan terkecil diberikan oleh tablet dengan HPMC K100M yang dikombinasi dengan PEG1500. Hal ini disebabkan oleh karena HPMC K100M mempunyai viskositas paling tinggi, sehingga daya retardannya paling besar.

KESIMPULAN

Dari penelitian pengaruh tipe HPMC terhadap mutu fisik dan pelepasan tablet floating ranitidin HCL dapat disimpulkan beberapa hal, antara lain penambahan Manitol terhadap matriks

HPMCK100M menghasilkan tablet ranitidin HCL dengan mutu fisik tablet yang memenuhi persyaratan. Penambahan Manitol terhadap matriks HPMCK100M menghasilkan tablet ranitidin HCL dengan *floating characteristic* yang memenuhi persyaratan. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan perlu disarankan

dilakukan optimasi terhadap tablet floating ranitidin yang telah memenuhi persyaratan Welling.

Tabel 6. Hasil Uji Pelepasan (%) Ranitidin HCl dari Tablet dengan HPMC K100M dan Manitol sebagai matriks

| Waktu | Formula | | | |
|-------|------------|-------------|------------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5 | 12,63±0,22 | 11,58±1,80 | 9,54±10,10 | 12,63±0,22 |
| 10 | 13,33±0,73 | 13,24±0,73 | 11,24±0,75 | 64,43±6,99 |
| 15 | 16,52±0,99 | 15,96±0,99 | 15,44±1,10 | 64,43±6,99 |
| 20 | 18,19±0,68 | 18,29±0,79 | 17,93±0,61 | 64,43±6,99 |
| 30 | 21,84±0,89 | 22,47±0,88 | 21,87±1,19 | 64,43±6,99 |
| 60 | 31,78±1,36 | 39,40±13,18 | 30,34±1,68 | 64,43±6,99 |
| 120 | 47,23±2,00 | 47,50±1,35 | 43,65±1,81 | 64,43±6,99 |
| 180 | 58,44±1,88 | 58,25±0,02 | 55,22±2,11 | 64,43±6,99 |
| 240 | 67,43±2,80 | 60,88±0,45 | 64,18±2,01 | 64,43±6,99 |
| 300 | 74,14±2,38 | 73,30±0,58 | 71,91±1,55 | 64,43±6,99 |
| 360 | 78,83±3,56 | 77,70±0,58 | 77,42±0,37 | 64,43±6,99 |
| 420 | 82,69±3,56 | 82,18±6,99 | 81,86±1,20 | 64,43±6,99 |
| 480 | 86,10±1,52 | 84,27±0,45 | 86,00±1,56 | 64,43±6,99 |

Tabel 7. Hasil Analisis Kesesuaian Pelepasan Ranitidin HCl dengan HPMCK100M dan Manitol sebagai matriks dengan Persyaratan Pelepasan Tablet Lepas Lambat menurut Welling (Welling, 1988)

| Waktu | Persyaratan % Pelepasan menurut Welling | Formula | Hasil % Pelepasan |
|-------------------|---|---------|-------------------|
| 0,25 D (2 jam) | 20-50% | 1 | 1.96,14 |
| | | 2 | 2.96,92 |
| | | 3 | 3.51,76 |
| | | 4 | 4.43,11 |
| 0,5 D (4 jam) | 45-75% | 1 | 1.96,06 |
| | | 2 | 2.103,70 |
| | | 3 | 3.70,60 |
| | | 4 | 4.61,95 |
| >0,5-1 D (>8 jam) | >75% | 1 | 1.95,32 |
| | | 2 | 2.102,26 |
| | | 3 | 3.93,13 |
| | | 4 | 4.82,21 |

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H. C., Popovich, N. G. dan Allen, L.V. Jr. (1995) *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*. 6th edition, Philadelphia : Lea & Febiger, pp.213-216.
- Arora, S., Ali, J., Ahuja, A., Khar, R.K. dan Baboota, S. (2005) Floating Drug Delivery System: A Review. *AAPS PharmaSciTech*, Vol. 6(3), Artikel 47
- Aulton, Michael E. (2002) *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*. 2nd Edition. Churchill Livingstone, London, pp. 298.
- Bandelin, F.J. (1982) *Compressed Tablet by Wet Granulation*, In: Liebermann, H.A., Lachman, L. (eds), *Pharmaceuticals Dosage Form: Tablet*. Volume 1, 2nd edition, Marcell Dekker Inc., New York
- Banker and Anderson, Lieberman H.A. et al. (1986) *Pharmaceutical Dosage Forms*, New York: Marcel Dekker, Inc., pp.293
- Budavari, S., O'Neil, M.J., Smith, A. dan Heckelman, P.E. (2001) *The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 13th edition, New Jersey : Merck Research Laboratories Division of Merck & CO Inc.
- Chawla, G., Gupta, P., Koradia, V. dan Bansal, A.K. (2003) Gastroretention A Means to Address Regional Variability in Intestinal Drug Absorption. *Pharmaceutical Technology*, pp. 50-68.
- Dave, B.S., Amin, A.F. dan Patel M.M. (2004) Gastroretentive Drug Delivery Systems of Ranitidine Hydrochloride : Formulation and In Vitro Evaluation. *International Journal of PharmTech Research*, Vol.5(2), Artikel 34.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995) *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Jakarta.
- Dow Chemical Co. (2000). *Using Methocel Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems*. Form No. 198-02075-700 AMS
- Florey, K. (1986). *Analytical Profiles of Drug Substances*, Vol.15. Orlando: Academic Press Inc. pp. 533-559.
- Garg, R. dan Gupta, G.D. (2008). Progress in Controlled Gastroretentive Delivery Systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, pp. 1055-1066.
- Lachman, L., Lieberman, A.H., Kanig, J.L. (1994). *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, terjemahan: Siti Suyatmi & Aisyah, edisi ketiga, Jakarta: Universitas Indonesia Press, pp. 777 – 778; 910 – 940.
- Moes, A. J. (2003) Gastric Retention System for Oral Drug Delivery System, *Business Briefing pharmatech*, pp. 157-159, <http://www.touchbriefings.com> (diakses tanggal 27 Januari 2011).
- Raval J.A., Patel J.K., Li N., Patel M.M. (2007). Ranitidine Hydrochloride Floating Matrix Tablets Based on Low Density Powder: Effects of Formulation and Processing Parameters on Drug Release. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2, pp.130-142.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., and Quinn, M. E. (2009) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth Edition. London : Pharmaceutical Press., pp. 326-329; 359-361; 581-585; 629-633; 404-407

- Saifullah, T.N., Syukri, Y. dan Utami, R. (2007) Profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat dengan sistem floating menggunakan matriks methocel K15M. *Majalah Farmasi Indonesia*, pp.48-55.
- Shargel, L., Wu-Pong, S. dan Yu, A. B. C. (2005) *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th edition, USA : McGraw – Hill, pp. 414; 422–424; 515–532.
- Sweetman, S.C. (2009) *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical Press, pp.1766 – 1768.
- Welling, P.G., Tse.F.S.L. (1988) *Pharmakokinetic*, vol 33, Marcel Dekker Inc., New York and Bassel.
- Wicaksono, Y., Hendradi, E., Radjaram, A. (2005) Analisis proses lepas lambat Na-diklofenak dari tablet matriks berbasis etilsellulosa-polivinilpirolidon K-30, *Seminar Nasional MIPA*.
- Zhang, G., Qiu, Y. (2000) *Research and Development Aspect of Oral Controlled Release Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 465-477.