

FORMULASI TABLET LEPAS LAMBAT DIPYRIDAMOL DENGAN SISTEM MENGAPUNG

Saleh Wikarsa^{*)}, Lenny Maulida Valentina

Laboratorium Teknologi Solida, Kelompok Keahlian Farmasetika, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung,
Bandung 40132, Indonesia

^{*)}E-mail: saleh.wikarsa@fa.itb.ac.id

Abstrak

Dipyridamol sebagai obat pencegah komplikasi tromboembolik dalam terapi pasca operasi katup jantung dan terapi jangka panjang *angina pectoris* akan diabsorpsi dengan baik dalam lambung. Untuk dapat menjaga konsentrasi terapeutik dalam waktu lama dan untuk meningkatkan ketersediaan hayatinya diperlukan sediaan lepas lambat dengan waktu tinggal di lambung yang lama. Untuk mencapai tujuan tersebut pada penelitian ini akan dibuat tablet lepas lambat dipyridamol yang dapat mengapung dengan persyaratan yang dibuat sesuai dengan konsentrasi terapi dipyridamol. Tablet dibuat dengan metode granulasi basah dengan menggunakan aquades sebagai cairan pengikat menggunakan hidroksipropil metil selulosa (HPMC) K4M, Ac-di-sol, Avicel PH 102, talk dan Mg stearat. Uji pelepasan dipyridamol dilakukan secara *in vitro* menggunakan alat tipe 2 (dayung) dengan kecepatan pengadukan 50 rpm dalam medium HCl 0,1 N sebanyak 900 mL pada suhu $37 \pm 0,5$ °C selama 8 jam. Formulasi tablet dengan komposisi dipyridamol 50 mg, HPMC K4M (30%), Ac-di-sol (20%), Avicel PH 102 (37%), talk (2%), dan Mg Stearat (1%) menghasilkan tablet mengapung dengan pelepasan sebesar $59,61 \pm 23,35\%$ pada jam ke-4 dan $89,34 \pm 34,19\%$ pada jam ke-8 yang memenuhi persyaratan pelepasan.

Abstract

Formulation of Dipyridamole Sustained Release Tablet Using Floating System. Dipyridamole is a drug for prevention of postoperative thromboembolic complication of heart valve replacement and long term therapy of *angina pectoris* will be well absorbed in stomach. To maintain therapeutic plasma concentration in long time and to increase bioavailability is needed a sustained release dosage form having the long residence time in the stomach. The objective of this research was to make floating sustained release tablet of dipyridamole conforming to the requirement that was set up by dipyridamol therapeutic concentration. Tablets were made by wet granulation method using aquadest as a liquid binder, HPMC K4M, Ac-di-sol, Avicel PH 102, talk, and Mg stearat. Dissolution assay was carried out using type 2 release tester at rotation speed of 50 rpm in medium 900 mL HCl 0.1 N at 37 ± 0.5 °C for 8 hours. The formulation containing of 50 mg dipirydamole, HPMC K4M (30%), Ac-di-sol (20%), Avicel PH 102 (37%), talk (2%), and Mg stearat (1%) released $59.61 \pm 6.73\%$ and $89.34 \pm 5.87\%$ of dipyridamole respectively after 4 and 8 hours that conformed to the requirement.

Keywords: dipyridamole, floating system, hydroxypropil methylcellulose (HPMC)

Pendahuluan

Dipyridamol digunakan untuk pencegahan komplikasi tromboembolik dalam terapi pasca operasi katup jantung, terapi jangka panjang *angina pectoris*, dan mengurangi risiko stroke pada pasien *Transient Ischemic Acute*.¹ Terapi preventif membutuhkan pengaturan konsentrasi obat dalam plasma darah yang bisa dipenuhi oleh sediaan tablet lepas lambat.

Sediaan lepas lambat memiliki beberapa keunggulan dibandingkan beberapa sediaan tablet konvensional. Keunggulan tersebut antara lain mengurangi frekuensi pemberian, mengurangi efek merugikan karena tidak ada fluktuasi kadar obat di dalam darah, serta durasi efek terapi yang diinginkan lebih panjang.^{2,3} Pelepasan obat yang diperlambat dapat dicapai dengan berbagai cara, diantaranya adalah salut penghalang, tablet

matriks, tablet kerja berulang, resin penukar ion dan pembentukan kompleks obat. Tablet matriks terbagi atas matriks lemak malam, tablet matriks plastik, dan tablet matriks hidrofilik. Mekanisme pelepasan obat dari tablet matriks adalah secara erosi dan difusi. Kecepatan pelepasan obat dari sistem matriks bergantung pada jenis dan jumlah polimer yang digunakan.^{4,6}

Dipiridamol terabsorpsi paling baik di lambung sehingga untuk meningkatkan ketersediaan hayati, waktu tinggal tablet di lambung harus diperpanjang. Upaya untuk memperpanjang waktu tinggal tablet di lambung dapat dicapai melalui beberapa cara seperti mukoadhesi, pengapungan, pengendapan, pengembangan, atau modifikasi bentuk. Diantara pendekatan tersebut, metode pengapungan dinilai sebagai metode yang paling efektif dan aplikatif dalam mengatasi masalah bioavailabilitas.² Sediaan mengapung dapat dicapai dengan cara meringankan bobot jenis sediaan sehingga lebih kecil dari bobot jenis cairan lambung.⁷⁻⁹ Pembawa yang dapat digunakan adalah polimer yang bersifat ringan yang juga dapat mempengaruhi pelepasan obat dari sediaan.¹⁰⁻¹² Sebagai tambahan, hingga kini belum terdapat sediaan lepas lambat dipiridamol di pasaran dan monografinya dalam compendial resmi seperti *United State Pharmacopoeia*, *British Pharmacopoeia*.

Tujuan percobaan ini adalah membuat tablet lepas lambat dipiridamol yang mengapung di lambung dan memenuhi syarat pelepasan yang disesuaikan dengan parameter farmakokinetik dipiridamol. Pada penelitian ini, dikembangkan tablet lepas lambat dipiridamol dengan sistem matriks menggunakan hidroksi propil metal selulosa (HPMC) sebagai matriks hidrofilik yang juga sekaligus berfungsi sebagai agen pengapung.

Metode Penelitian

Bahan yang digunakan adalah dipiridamol (Hangzhou Think Chemical China), HPMC K4M dan HPMC K15M (Colorcon), Avicel PH 102, Ac-di-sol, Magnesium Stearat, Talk, aquades, dan bahan-bahan yang diperlukan untuk pengujian bahan baku sesuai dengan monografi.

Penentuan dosis dan syarat pelepasan dipiridamol. Jumlah obat yang dibutuhkan dalam tubuh disesuaikan dengan parameter farmakokinetik obat seperti konsentrasi terapeutik yang harus dicapai, eliminasi obat, serta durasi kerja yang diinginkan. Dpiridamol menghasilkan efek terapi pada konsentrasi plasma (Ct) 0,5-1,9 µg/mL dengan klirens total dipiridamol (Cl) sebesar 2,3-3,5 mL/menit per kgbb.¹ Kebutuhan jumlah obat dalam tubuh berdasarkan parameter farmakokinetiknya dapat dihitung berdasarkan persamaan berikut¹³:

$$Do = Ct \cdot td \cdot Cl \quad (1)$$

dimana Do adalah jumlah obat dalam sediaan, Ct adalah konsentrasi terapeutik, Cl adalah klirens total obat, dan td adalah durasi kerja obat yang diinginkan. Nilai Ct, Cl dan td adalah berturut turut 0,5-1,9 µg/mL, 8 jam, 2,3-3,5 mL/menit per kgbb sehingga dosis tablet lepas lambat dipiridamol untuk durasi kerja selama 8 jam adalah 38,64-223,44 mg.

Dosis sediaan tablet lepas lambat dipiridamol dengan durasi kerja 8 jam yang beredar di pasaran adalah 50 mg. Oleh karena itu, dosis yang akan dibuat untuk sediaan tablet lepas lambat dipiridamol adalah 50 mg.

Syarat pelepasan dipiridamol dari tablet disesuaikan dengan konsentrasi terapeutik dipiridamol dan dihitung berdasarkan rumus pada persamaan (1). Hasil perhitungan disajikan pada Tabel 1.

Jumlah dipiridamol yang terdisolusi masih dalam bentuk selang, walaupun sudah ditetapkan dosis sebesar 50 mg. Hal ini disebabkan oleh nilai konsentrasi terapeutik dan klirens obat total dalam bentuk selang juga, sehingga kemungkinan ada nilai yang lebih besar dari 100%. Untuk pelepasan pada jam keempat, dibuat dalam bentuk selang dengan nilai 40-60%. Sementara itu untuk nilai pelepasan pada jam ke-8 ditetapkan harus lebih besar dari 80%. Penetapan nilai-nilai ini dilakukan dengan cara melakukan pembulatan ke atas. Pembulatan ini dilakukan dengan pertimbangan batas atas dosis untuk 8 jam sebesar 223,44 mg. Jadi pembulatan ke atas akan mungkin memberikan konsentrasi darah berada dalam rentang konsentrasi terapeutiknya, jika asumsi jumlah yang terdisolusi diserap sempurna.

Formulasi tablet lepas lambat dipiridamol. Tablet dibuat menggunakan metode granulasi basah dengan cara memvariasikan komponen utama HPMC K4M dan Ac-Di-Sol. Konsentrasi HPMC K4M yang digunakan sebesar 20, 30 dan 40% serta Ac-Di-Sol sebesar 3, 10 dan 20%. Avicel PH 102 ditambahkan ke dalam tablet berfungsi sebagai penggenap bobot dengan jumlah

Tabel 1. Perhitungan Syarat Pelepasan Dipiridamol

Waktu Pelepasan (jam ke-)	Jumlah dipiridamol yang terdisolusi (mg)	% dipiridamol yang terdisolusi
4	19,32–29,40	38,64 –58,80
8	38,64–58,8	77,28–117,60

Tabel 2. Syarat Pelepasan Dipiridamol

Waktu	Persentase Dipiridamol yang terdisolusi (%)
Pelepasan pada jam ke-4	40–60
Pelepasan pada jam ke-8	>80

Tabel 3. Formula Tablet Lepas Lambat Dipiridamol

Komponen	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Dipiridamol (mg)	50	50	50	50	50	50
HPMC K4M (%)	20	40	40	40	40	30
Avicel PH 102 (%)	67	47	44	37	27	37
Ac-di-sol (%)	-	-	3	10	20	20
Mg Stearat (%)	1	1	1	1	1	1
Talk (%)	2	2	2	2	2	2
Total (mg)	500	500	500	500	500	500

Ket: F = formula

27-67%. Sementara itu talk dan Mg stearat ditambahkan tetap dengan jumlah berurut-turut sebesar 2 dan 1% (Tabel 3). Avicel PH 102, Ac-Di-Sol, dan HPMC serta dipiridamol dicampur menggunakan pencampur turbula selama 15 menit kemudian digranulasi menggunakan aquades hingga terbentuk masa granul yang baik. Masa lembab diayak menggunakan ayakan 12 mesh, lalu dikeringkan dalam oven 60 °C. Granul yang telah kering dilewatkan melalui ayakan 14 mesh kemudian kedalamnya ditambahkan talk dan dicampur dalam pencampur turbula selama 5 menit. Magnesium stearat ditambahkan terakhir dan dicampur selama 2 menit. Massa cetak yang diperoleh kemudian dikempa menjadi tablet.

Evaluasi tablet. Evaluasi tablet meliputi keseragaman bobot, ukuran, kekerasan, friabilitas, friksibilitas, kadar zat aktif, keseragaman kandungan, dan uji pelepasan dipiridamol secara *in vitro*. Uji pelepasan dilakukan menggunakan alat tipe 2 (dayung) pada kecepatan pengadukan 50 rpm dalam media HCl 0,1 N sebanyak 900 mL pada suhu 37±0,5 °C selama 8 jam. Aliquot diambil sebanyak 10 mL pada menit ke-30, jam ke-1, 2, 3, 4, 6, dan 8. Jumlah dipiridamol yang terdisolusi ditetapkan dengan cara mengukur dipiridamol yang terlarut menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 282 nm.

Hasil dan Pembahasan

Dipiridamol diabsorpsi paling baik di lambung sehingga untuk meningkatkan ketersediaan hayati diperlukan suatu tablet yang dapat tinggal di lambung lebih lama. Untuk mencapai tujuan tersebut akan dibuat tablet mengapung yang diperoleh dengan menggunakan bahan pembantu yang memiliki bobot jenis yang ringan seperti turunan selulosa, yaitu Avicel (pengisi), Ac-di-sol (penghancur) dan HPMC (pengikat).

Sistem yang digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat dipiridamol ini adalah sistem matriks hidrofilik. Hal ini untuk memperoleh tablet mengapung dengan *lag time* yang singkat karena matriks cepat terhidrasi dan

kondisi ini hanya dapat dipenuhi oleh sistem matriks hidrofilik.

Dipiridamol sukar larut dalam air. Untuk mempercepat pembasahan dipiridamol diperlukan eksipien yang bersifat hidrofilik (HPMC) yang akan mempercepat kontak dengan medium sehingga meningkatkan kecepatan pelarutan. Walaupun dapat mempercepat pembasahan, HPMC pada konsentrasi tinggi dapat menahan pelepasan dipiridamol dari sediaan tablet sekaligus juga berfungsi sebagai matriks tablet mengapung.

Jenis HPMC yang dipilih adalah tipe K karena laju hidrasinya paling cepat dibandingkan tipe lain seperti tipe E atau F. Laju hidrasi HPMC bervariasi tergantung pada variasi rasio kedua gugus substituen yang terdapat pada HPMC (gugus metoksi dan hidroksipropil). HPMC tipe K memiliki rasio gugus hidroksipropil terhadap metoksi paling besar (gugus metoksi bersifat hidrofobik, sedangkan hidroksipropil bersifat hidrofilik dan berpengaruh pada laju hidrasi). Laju hidrasi HPMC meningkat dengan bertambahnya gugus hidroksipropil. Kecepatan hidrasi berpengaruh kepada kecepatan waktu apung. Makin cepat sediaan menyerap air, maka semakin cepat sediaan tersebut mengapung.

Pembuatan tablet dilakukan dengan cara granulasi basah untuk menjamin kehomogenan komponen didalamnya serta mengaktivasi pengikat. Sebagai cairan penggranulasi digunakan aquades karena menghasilkan granul dengan aliran dan kompresibilitas yang lebih baik dibanding dengan menggunakan etanol (data tidak ditampilkan). Hal ini mungkin dikarenakan kelarutan HPMC dalam air lebih baik dibandingkan di dalam etanol sehingga proses pengikatan HPMC terjadi lebih baik.

Setelah dievaluasi, granul kemudian dicampur dengan fase luar dan dikempa menjadi tablet. Selanjutnya tablet yang diperoleh dievaluasi mutunya meliputi keseragaman bobot, ukuran, friabilitas, friksibilitas, kekerasan, keseragaman kandungan, kadar zat aktif dalam tablet dan kecepatan pelepasannya. Bobot tablet memiliki rata-rata antara 497,87-507,99 mg dengan simpangan baku 0,79-4,98, sedangkan untuk friabilitas dan friksibilitas masing-masing berturut-turut sebesar 0,65-5,24% dan 0,18-7,93%. Hanya formula 5 dan 6 yang mampu memberikan nilai friabilitas dan friksibilitas lebih kecil dari 1%. Sementara itu kadar zat aktif dalam tablet berkisar antara 100,1-103,93 dan semua formula memberikan keseragaman kandungan yang memenuhi syarat Farmakope Indonesia IV (Tabel 4).¹⁴

Uji pelepasan dipiridamol dari sediaan merupakan fokus pada penelitian ini. Hasil uji pelepasan ini kemudian dibandingkan dengan persyaratan yang telah ditetapkan.

Tabel 4. Hasil Evaluasi Tablet Lepas Lambat Dipiridamol

Evaluasi	Formula					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Bobot (mg)	504,99 ± 2,89	501,92 ± 5,51	503,44 ± 1,67	503,33 ± 0,79	499,07 ± 1,40	497,87 ± 1,49
Tebal (mm)	4,98	4,98	4,98	4,86	4,92	4,93
Diameter (mm)	11,80	12,35	12,34	12,34	12,39	12,39
Friabilitas (%)	5,24	7,00	2,89	4,43	0,65	0,70
Friksibilitas (%)	0,18	7,93	1,44	3,10	0,36	0,36
Kekerasan (kg/cm ²)	8,35 ± 0,41	7,35 ± 0,41	8,54 ± 0,45	7,40 ± 0,41	8,725 ± 0,49	8,54 ± 0,73
Keseragaman kandungan (%)	103,64 ± 1,69 (MS)	103,03 ± 1,73 (MS)	102,73 ± 2,16 (MS)	101,29 ± 0,72 (MS)	100,81 ± 0,51 (MS)	100,96 ± 0,54 (MS)
Kadar zat aktif dalam tablet (%)	103,93	102,95	102,88	101,36	100,89	100,31

Keterangan: Ket: F = formula , MS = Memenuhi Syarat

Profil pelepasan dipiridamol dari tablet lepas lambat dipiridamol disajikan pada Gambar 1.

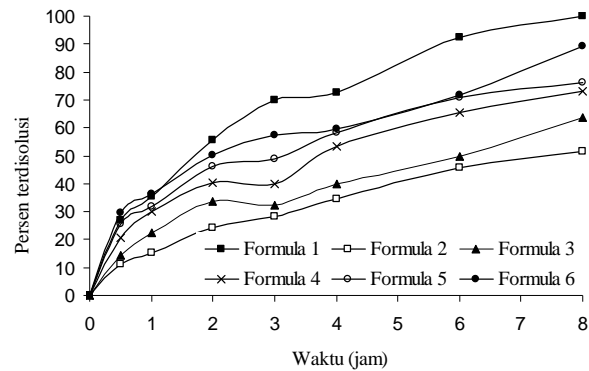
Percobaan dimulai dengan membuat formula F1 menggunakan HPMC K4M dengan konsentrasi 20%. Hasil uji pelepasan dipiridamol dari F1 menunjukkan hasil yang mendekati persyaratan, yaitu 72,74% pada jam ke-4 dan 99,9% pada jam ke-8. Namun, tablet tidak mengapung.

Untuk mendapatkan tablet yang mengapung, dilakukan perbaikan formula dengan cara membuat tablet placebo menggunakan HPMC K4M dan HPMC K15M dengan konsentrasi 30% dan 40%. Kemudian placebo tersebut diamati *floating lag time*-nya (Tabel 5).

Hasil uji *floating time* pada placebo menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi HPMC dapat mempercepat *floating time* tablet. Dapat dilihat pula bahwa tablet dengan HPMC K4M memiliki *floating lag time* lebih singkat dibanding HPMC K15M. Dari hasil uji ini, formula yang dikembangkan berikutnya akan menggunakan HPMC K4M dengan konsentrasi 40%.

Berdasarkan hasil uji *floating time* ini, dikembangkan formula kedua F2 dengan konsentrasi HPMC K4M sebesar 40%. Hasil uji pelepasan dipiridamol dari F2 menunjukkan hasil yang lebih rendah dari syarat yang telah ditentukan, yaitu pelepasan sebesar 51,53% pada jam ke-8. Hasil uji pelepasan dari F1 dan F2 selanjutnya digunakan sebagai dasar dalam pengembangan formulasi berikutnya agar tablet dapat mengapung juga pelepasan yang memenuhi syarat.

Formula berikutnya yang dikembangkan akan tetap menggunakan HPMC K4M dengan konsentrasi 40% agar tablet tetap mengapung namun harus memiliki pelepasan yang lebih besar. Untuk menghasilkan



Gambar 1. Profil Pelepasan Dipiridamol dari Tablet Lepas Lambat Dipiridamol

Tabel 5. Floating Lag Time Tablet Placebo dengan Menggunakan Variasi HPMC

Tablet	Floating Lag Time			
	HPMC K4M 30%	HPMC K4M 40%	HPMC K15M 30%	HPMC K15M 40%
1	6':15"	3':48"	Tablet tidak mengapung	20':15"
2	6':28"	3':15"		21':08"
3	6':44"	3':06"		20':26"
4	6':05"	3':55"		20':54"
5	6':11"	3':04"		21':03"
6	6':33"	3':10"		20':44"
Rata-rata	6':22"	3':23"		20':55"

Keterangan: HPMC K4M dan HPMC K15M memiliki viskositas masing-masing 4000 dan 15000 cps

pelepasan tablet yang lebih besar namun tetap mempertahankan tablet mengapung, diperlukan bahan yang mampu menciptakan pori-pori agar zat aktif dapat

berdifusi keluar dari tablet. Bahan yang dapat memenuhi kriteria tersebut adalah penghancur. Penghancur yang dipilih adalah Ac-di-sol dengan pertimbangan Ac-di-sol adalah turunan selulosa yang berbobot jenis ringan sehingga penambahan Ac-di-sol pada tablet tidak memberi perubahan berarti pada bobot jenis tablet. Selanjutnya dibuat formula ketiga (F3) yang mengandung HPMC K4M sebesar 40% dan Ac-di-sol sebesar 3%. Formula ini mampu meningkatkan pelepasan dipiridamol dibanding F2, yaitu sebesar 39,93% pada jam ke-4 dan telah memenuhi syarat sementara itu pada jam ke-8 pelepasan yang dihasilkan sebesar 63,61% belum memenuhi syarat.

Untuk meningkatkan disolusi pada jam ke-8 dikembangkan formula keempat (F4) dengan meningkatkan jumlah Ac-di-sol menjadi 10%. Peningkatan konsentrasi Ac-di-sol ini terbukti dapat meningkatkan pelepasan menjadi 72,89% pada jam ke-8. Penambahan konsentrasi Ac-di-sol pada F3 dan F4 memperlihatkan bahwa pelepasan semakin besar seiring dengan semakin besar jumlah Ac-di-sol yang digunakan. Sehingga untuk meningkatkan pelepasan, pada formula kelima (F5), konsentrasi Ac-di-sol ditambah hingga 20% dan konsentrasi HPMC K4M tetap 40%. Tablet F5 mengapung tanpa waktu tunda. Formula ini menghasilkan pelepasan sebesar 58,43% pada jam ke-4 dan 76,39% pada jam ke-8. Pelepasan pada jam ke-4 sudah memenuhi syarat, namun pelepasan pada jam ke-8 masih belum memenuhi syarat.

Selain pengamatan profil pelepasan, dilakukan juga pengamatan *floating lag time* pada F2, F3, F4 dan F5. Tabel pengamatan *floating lag time* keempat formula tersebut dapat dilihat pada Tabel 6.

Formula F3 yang menggunakan Ac-di-sol sebesar 3% memiliki *floating lag time* lebih singkat dibanding F2 yang tidak menggunakan Ac-disol. Sedangkan pada F4 yang mengandung Ac-di-sol sebesar 10% didapat bahwa seluruh tablet yang diuji langsung mengapung (tidak ada *floating lag time*). Begitu pula dengan F5 yang menggunakan Ac-di-sol sebesar 20% dapat dilihat bahwa penambahan jumlah Ac-di-sol mengurangi *floating lag time*. Dari hasil pengamatan ini dapat

diambil asumsi bahwa mungkin dengan keberadaan Ac-di-sol di dalam tablet, tablet tetap dapat mengapung ketika konsentrasi HPMC dikurangi. Atas asumsi tersebut, dikembangkan Formula F6 yang mengandung Ac-di-sol sebesar 20% dan HPMC K4M sebesar 30%. Formula ini menghasilkan tablet yang mengapung tanpa waktu tunda dan memiliki pelepasan yang memenuhi syarat yaitu sebesar 59,61% pada jam ke-4 dan 89,34% pada jam ke-8.

Simpulan

Ac-di-sol dapat berfungsi meningkatkan pelepasan dipiridamol pada penggunaan konsentrasi matriks hidrofilik 40%. Formula 6 adalah formula yang mengandung HPMC 30%, Avicel PH 102 37% dan Ac-di-sol 20% dan memberikan *lag time* yang cepat dan mengembang selama uji pelepasan. Formula ini dapat melepaskan zat aktif sesuai dengan persyaratan pelepasan yang ditetapkan.

Daftar Acuan

1. McEffoy, Gerald K., *et. al.*, editors. *AHFS Drug Information*. Bethesda: The American Society of Heath System Pharmacist Inc.: 2007.
2. Arora S. Floating Drug Delivery Systems: A Review. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2005; 6(3): 372-390.
3. Peck GE, Lieberman L, Lieberman HA, editors. *Tablet Formulation and Design*, in: *Pharmaceutical Dosage Form, Tablet*, volume 1, New York: Marcell Dekker Inc; 1989.
4. Ariens EJ, editors. *Drug Design*, volume IV. New York: Academic Press; 1973.
5. Khan F, Razzak SMI, Khan ZR, *et. al.*, Theophylline Loaded Gastroretentive Floating Tablets Based On Hydrophilic Polymers: Preparation and *in vitro* Evaluation. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2009; 22(2):155-161.
6. Jamzad S, Tutunji L, Fassihi R. Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems. *Int. J. Pharm.* 2005; 292(1-2):75-85.
7. Zou H, Jiang X, Kong L, Gao S. Design and evaluation of a dry coated drug delivery system with floating-pulsatile release. *J. Pharm. Sci.* 2008; 97(1):263-273.
8. Bardonnnet PL, Faivre V, Pugh WJ, Piffaretti JC, Falson F. Gastroretentive dosageforms: Overview and special case of *Helicobacter pylori*. *J. Contr. Rel.* 2006; 111(1-2):1-18.
9. Jiménez-Martínez I, Quirino-Barreda T, Villafuerte-Robles L. Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets. *Int. J Pharm.* 2008; 362(1-2):37-43.
10. Burns SJ, *et. al.*, Assesment of a Dissolution Vessel Design for Use With Floating and Erodible Dossage Form. *Int. J. Pharm.* 1998; 160(2): 213-218.

Tabel 6. Floating Lag Time pada F2, F3, F4 dan F5

Tablet	Floating Lag Time			
	F2	F3	F4	F5
1	3':16"	1':15"	Tablet	Tablet
2	2':48"	1':08"	langsung	langsung
3	3':05"	1':23"	mengapung	mengapung
4	3':22"	1':11"	(tanpa waktu tunda)	(tanpa waktu tunda)
5	3':16"	1':24"		
6	3':01"	1':07"		

11. Garg R, Gupta GD. Progress in Controlled Gastroretentive Delivery Systems. *Trop. J. Phar. Res.* 2008; 7(3):1055-1066.
12. Timmermas J, Moes AJ. How well do floating dosage form float?. *Int. J. Pharm.* 1990; 62(2-3):207-216.
13. Shargel L. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th ed. New York: Appleton and Large, 2005.
14. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. *Farmakope Indonesia*, edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, 1995.