

KARAKTERISIK GRANUL DAN TABLET PROPRANOLOL HIDROKLORIDA DENGAN METODE GRANULASI PELEBURAN

Ilma Nugrahani**, Hasan Rahmat*, Joshita Djajadisastra*

* *Departemen Farmasi FMIPA-UJ*, ** *UP*

ABSTRACT

The effect of carnauba wax concentration to pharmacotechnical characteristics on the granules and tablets that made by hot melt granulation method have been studied.

Formula I? V with composition : 10, 20, 30, 40, and 50% w/w carnauba wax, propranolol hydrochloride 60 mg/tablet, and lactose to the 340 mg was mixed and melted, and than sieved to the mesh 16 sieve. The granules were evaluated and lubricated by 1% magnesium stearat and 2% talcum. Then it were compressed into tablet which each weight was 350 mg and the tablets were evaluated. The results showed that hot melt granulatin form granules and tablets that acceptable pharmacotechnical properties.

Keywords : carnauba wax, hot melt granulation, matrix, pharmacotechnical.

I. PENDAHULUAN

Granulasi adalah pembentukan partikel-partikel besar dengan mekanisme pengikatan tertentu. Granul dapat diproses lebih lanjut menjadi bentuk sediaan granul terbagi, kapsul, maupun tablet. Berbagai proses granulasi telah dikembangkan, dari metode konvensional seperti *slugging* dan granulasi dengan bahan pengikat musilago alami hingga pembentukan granul dengan peralatan terkini seperti *spray dry* dan *freeze dry*. Granulasi peleburan atau *hot melt granulation* merupakan metode pembentukan

dispersi padat berbentuk granul dengan bahan pengikat yang melebur di atas suhu kamar. Granulasi peleburan ini dapat digunakan untuk membentuk granul dengan bahan pengikat hidrofob seperti lemak dan wax dengan tujuan penyalutan dan/ atau pembentukan matriks sediaan pelepasan dimodifikasi (*modified release drug*). Keunggulan dari granulasi peleburan ini adalah : tidak membutuhkan bahan pelarut, tidak memerlukan proses pengeringan, dan prosesnya berlangsung cepat serta bersih (Parikh, 1997; Reza, 2003, Liu 2001; Sohi, 2004).

Corresponding author : E-mail : ilma_nugrahani@yahoo.com

Tablet adalah bentuk sediaan yang paling banyak beredar karena secara fisik stabil, mudah dibuat, lebih menjamin kestabilan bahan aktif dibandingkan bentuk cair, mudah dikemas, praktis, mudah digunakan, homogen, dan reproduksibel. Massa tablet harus mengalir dengan lancar agar dapat menjamin homogenitas dan reproduksibilitas sediaan dan harus dapat terkompresi dengan baik agar diperoleh tablet yang kuat, kompak, dan stabil selama penyimpanan dan distribusi. Metode granulasi banyak dipilih dengan tujuan memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas massa tablet.

Berikut ini dilakukan penelitian untuk mengevaluasi sifat alir dan kompresibilitas granul dengan bahan aktif propranolol hidroklorida dan bahan pengikat carnauba wax yang diformulasi dengan laktosa sebagai bahan pengisi. Carnauba wax berbentuk padat pada suhu kamar dan berjarak lebur 80-85°C (Neil, et.al., 2001). Kibbe (2000) menyatakan bahwa carnauba wax digunakan dalam pembuatan sediaan *sustained release* pada kadar 10 - 50%. Propranolol hidroklorida memiliki kelarutan 1:20 dan berjarak lebur 162-166°C dipilih sebagai model bahan aktif (Neil, et.al., 2001). Diamati pengaruh konsentrasi carnauba wax terhadap karakteristik granul dan tablet propranolol hidroklorida dengan harapan dapat menjadi informasi bagi pengembangan pembuatan tablet melalui tahapan proses granulasi peleburan.

II. METODE

BAHAN

Propranolol hidroklorida (dari Indofarma, Jakarta), Propranolol Hidroklorida Baku Pembanding Farmakope Indonesia (dari Badan POM, Jakarta), laktosa (dari Brataco, Bogor), carnauba wax, magnesium stearat (dari Waris, Jakarta), talk (Takehara Kagaku Co., Japan), natrium klorida, asam klorida pekat, metanol, kalium dihidrogen fosfat, natrium hidroksida, bahan kimia untuk pemeriksaan bahan baku, air suling.

ALAT

Timbangan digital analitik (Sartorius), penangas air, mortir dan alu, pengayak mesh 16, seperangkat pengayak untuk penentuan distribusi ukuran granul/partikel, *sieve shaker machine* (BBS Product BCL-601, Japan), corong uji sifat alir, *stopwatch*, *bulk density tester* (USP 315-2E, USA), mesin cetak tablet 8 lubang (Rimek, India), jangka sorong, alat penentu kekerasan tablet, alat uji kerapuhan tablet (Omron H3BA), alat disolusi keranjang 6 tabung (Erweka DT60, Germany), spektrofotometer sinar lembayung-sinar tampak (Shimadzu -1601, Japan), pH meter (Metrohm type 620), peralatan-peralatan gelas untuk analisis.

PEMBUATAN GRANUL DAN TABLET

Formula
(lihat tabel I)

Tabel 1 : Formulasi tablet propranolol HCl dengan matriks carnauba wax

Komposisi TABLET 350 MG	Komposisi (mg)				
	I	II	III	IV	V
Granul :					
Propranolol HCl	60	60	60	60	60
Carnauba Wax	34 (10%b/b)	68 (20%b/b)	102 (30%b/b)	136 (40%b/b)	170 (50%b/b)
Laktosa	246	212	178	144	110
Pelicin :					
Mg Stearat	3,5 (1%b/b)	3,5 (1%b/b)	3,5 (1%b/b)	3,5 (1%b/b)	3,5 (1%b/b)
Talk	7,0 (2%b/b)	7,0 (2%b/b)	7,0 (2%b/b)	7,0 (2%b/b)	7,0 (2%b/b)

PROSES PEMBUATAN

Propranolol hidroklorida dicampur homogen dengan carnauba wax dan laktosa di dalam mortir, dipanaskan dengan tangas air hingga campuran melebur di atas suhu lebur carnauba wax, digerus agar homogen selama ± 5 menit. Leburan didinginkan pada suhu kamar kemudian dilewatkan pada pengayak 16 mesh. Granul dievaluasi kemudian dilubrikasi dengan magnesium stearat dan talk untuk dicetak menjadi tablet. Tablet dievaluasi.

EVALUASI GRANUL

Parameter yang diamati adalah : uji homogenitas, uji sifat alir, uji kompresibilitas granul, dan uji distribusi ukuran granul.

Uji Homogenitas (FI I,1995)

Granul matriks ditempatkan pada cawan petri, diratakan dan dibagi menjadi empat bagian yang

sama. Ditimbang saksama setara dengan 20 mg propranolol hidroklorida, dimasukkan ke dalam labu tentukur 100,0 mL lalu dilarutkan dengan metanol hingga 100,0 mL. Pipet larutan sebanyak 5,0 mL dimasukkan ke dalam labu tentukur 50,0 mL dan diencerkan dengan metanol hingga 50,0 mL. Buat larutan baku pembanding propranolol hidroklorida dengan menimbang saksama 20 mg Propranolol HCl baku pembanding, masukkan ke dalam labu tentukur 100,0 mL, larutkan dengan metanol hingga 100,0 mL. Pipet larutan sebanyak 5,0 mL masukkan ke dalam labu tentukur 50,0 mL lalu encerkan dengan metanol hingga 50,0 mL. Ukur serapan pada panjang gelombang maksimum, kadar dihitung dengan rumus :

$$\text{Kadar (\%)} = \frac{A_{\text{sampel}}}{A_{\text{BP}}} \times \frac{C_{\text{BP}}}{C_{\text{sampel}}} \times 100\%$$

Uji Sifat Alir (Aulton, 1988; Liebermann & Lachman, 1986)

Granul dimasukkan ke dalam corong uji waktu alir. Penutup corong dibuka sehingga granul keluar dan ditampung pada bidang datar. Waktu alir granul dicatat dan sudut diamnya dihitung dengan mengukur diameter dan tinggi tumpukan granul yang keluar dari mulut corong. Waktu alir dipersyaratkan dengan sudut diam tidak lebih dari 30°.

Uji Kompresibilitas (Aulton, 1988, FI IV 1995)

Timbang 100 g granul masukkan ke dalam gelas ukur dan dicatat volumenya, kemudian granul dimampatkan sebanyak 500 kali ketukan dengan alat uji, catat volume uji sebelum dimampatkan (V_0) dan volume setelah dimampatkan dengan pengetukan 500 kali (V).

Perhitungan :

$$I = \frac{V_0 - V}{V_0} \times 100\%$$

Keterangan : I = indeks kompresibilitas (%); V_0 = volume granul sebelum dimampatkan (mL); V = volume granul setelah dimampatkan (mL). Syarat : tidak lebih dari 20%.

EVALUASI TABLET

Evaluasi terhadap sediaan tablet meliputi : penampilan fisik, keseragaman ukuran, kekerasan tablet, keregasan, keragaman bobot, kandungan bahan aktif, dan uji disolusi.

Pengamatan Penampilan Tablet

Dilakukan pengamatan terhadap penampilan fisik : bentuk, ketebalan, tekstur permukaan, warna tablet.

Keseragaman Ukuran

Dilakukan pengukuran terhadap 20 tablet : diameter dan tebal tablet menggunakan jangka sorong.

Uji Kekerasan Tablet (FI IV, 1995, Parrot, 1971)

Masing-masing 10 tablet dari tiap batch diukur kekerasannya dengan alat pengukur kekerasan tablet. Persyaratan untuk tablet lepas terkendali *non swellable* adalah 10-20 kg/cm².

Uji Keregasan Tablet (Liebermann, 1986)

Duapuluh tablet dibersihkan dari debu, ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam alat uji keregasan. Alat diputar pada kecepatan 25 rpm selama 4 menit dan alat tersebut akan menjatuhkan tablet sejauh 6 inci setiap putaran. Seluruh tablet dikeluarkan, dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali. Dihitung kehilangan bobot dalam persentase. Syarat : lebih kecil dari 1 (%).

Uji Penetapan Kadar (FI IV, 1995)

Tablet digerus halus, ditimbang saksama setara dengan 20 mg propranolol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100,0 mL lalu dilarutkan dengan metanol hingga 100,0 mL. Pipet larutan sebanyak 5,0 mL dimasukkan ke dalam labu

tentukur 50,0 mL dan diencerkan dengan metanol hingga 50,0 mL. Buat larutan baku pembanding propranolol hidroklorida dengan menimbang saksama 20 mg propranolol hidroklorida baku pembanding, masukkan ke dalam labu tentukur 100,0 mL, larutkan dengan metanol hingga 100,0 mL. Pipet larutan sebanyak 5,0 mL masukkan ke dalam labu tentukur 50,0 mL lalu encerkan dengan metanol hingga 50,0 mL. Ukur serapan pada panjang gelombang maksimum, kadar dihitung dengan rumus :

$$\text{Kadar (\%)} = \frac{A_{\text{sampel}}}{A_{\text{BP}}} \times \frac{C_{\text{BP}}}{C_{\text{sampel}}} \times 100\%$$

Syarat penetapan kadar menurut FI edisi IV, 1995 : tidak kurang dari 98 % dan tidak lebih dari 101,5 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji Keragaman Bobot (FI IV,1995)

Pemeriksaan dilakukan terhadap 10 tablet yang diambil secara acak dari tiap formula lalu ditimbang bobotnya satu per satu. Dihitung bobot rata-rata untuk satu tablet. Dari hasil penetapan kadar yang diperoleh hitung jumlah bahan aktif dari masing-masing tablet dengan anggapan terdistribusi secara homogen. Persyaratan keseragaman bobot atau keseragaman kandungan terletak antara 85,0 hingga 115,0 % dari yang tertera pada etiket, dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0% (FI IV,1995).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Parikh (1997) menguraikan bahwa granulasi peleburan dapat dilakukan dengan dua cara : yang pertama meleburkan dahulu bahan pengikat hidrofob baru kemudian menambahkan bahan aktif dan bahan pengisi, yang ke dua mencampurkan sekaligus seluruh komponen granul dan bahan pengikat dan mencampurkannya sedikit di atas suhu lebur bahan pengikat. Di dalam praktek, granulasi peleburan cara ke dua ternyata lebih dapat menghasilkan rendemen dan homogenitas granul yang lebih baik daripada cara pertama dengan proses yang lebih sederhana dan cepat. Oleh karena itu, cara ke dua dipilih untuk pembuatan tablet matriks propranolol hidroklorida ini. Campuran bahan dihomogenkan di dalam mortir kemudian dipanaskan hingga carnauba wax melebur dan dengan penggerusan kontinyu menghasilkan granulat, selanjutnya dibiarkan mendingin pada suhu kamar. Granulat diayak dengan pengayak mesh 16 selanjutnya dievaluasi karakteristik fisiknya.

Proses granulasi peleburan dilakukan sama untuk semua formula, namun menghasilkan ukuran dan warna granul yang tidak sama. Semakin tinggi kadar carnauba wax, proses granulasi semakin cepat, Tabel 2 mencantumkan keseluruhan hasil evaluasi granul. Hasil uji penetapan kadar bahan aktif dan homogenitas menunjukkan bahwa kandungan bahan aktif di dalam

Tabel 2 : Hasil evaluasi granul (data adalah rerata 3x pengulangan)

JENIS EVALUASI	Formula									
	I		II		III		IV		V	
1. Waktu alir (g/det)										
i.	3,8		5,4		5,6		6,0		6,6	
ii.	4,2		5,7		6,0		6,3		6,0	
iii.	3,9		5,3		5,6		6,0		6,3	
Rerata	4,0		5,5		5,7		6,1		6,3	
SD	0,16		0,16		0,06		0,13		0,2	
2. Sudut diam (°)										
i.	29,52		26,03		24,22		20,48		17,90	
ii.	27,53		25,24		23,38		20,48		17,90	
iii.	28,09		26,03		24,22		21,84		19,61	
Rerata	28,38		25,77		23,94		20,93		18,47	
3. Homogenitas (%)										
i.	108,65		110,50		106,62		102,40		106,95	
ii.	109,43		108,50		105,41		102,16		104,69	
iii.	110,20		111,40		105,41		101,92		105,53	
iv.	111,12		108,00		106,60		102,22		106,02	
Rerata	109,85		109,60		106,01		102,18		105,8	
SD	1,057		1,614		0,693		0,198		0,944	
4. Kompresi (% v/v)										
i.	18,2		16,4		14,8		14,5		13,5	
ii.	18,5		16,8		15,4		14,6		12,4	
iii.	18,8		16,8		15,2		14,3		13,8	
Rerata	18,5		16,7		15,1		14,5		13,7	
SD	0,3		0,23		0,3		0,15		0,74	
5. Distribusi Ukuran Partikel										
	Formula I		Formula II		Formula III		Formula IV		Formula V	
Ukuran Partikel (µm)	Bobot (g)	Fraksi (%)	Bobot (g)	Fraksi (%)	Bobot (g)	Fraksi (%)	Bobot (g)	Fraksi (%)	Bobot (g)	Fraksi (%)
≥ 850	1,2	2,9	1,5	3,6	12	29	16	39,5	17,2	41,3
849 – 425	4,0	9,8	4,4	10,8	19,4	47	15,4	38	15,6	37,5
424 – 180	13,9	33,9	15,6	38	5,3	13,9	6,4	15,8	5,2	12,5
179 – 120	5,7	13,9	8,0	19,8	2,1	5	1,2	3	1,4	3,4
119– 75	5,9	14,3	7,0	17,2	1,3	3	1	2,5	1,2	2,9
< 75	10,3	25,1	4,3	10,6	1,0	2,4	0,5	1,2	1,0	2,4
Jumlah	41	100	40,8	100	41,1	100	40,5	100	41,6	100
6. Ukuran pd mikroskop (µm)										
	10 – 900		10 – 1100		20 – 1400		10 – 1400		10 – 1500	

granul memenuhi persyaratan homogenitas, dengan pola homogenitas yang meningkat dengan bertambahnya kadar carnauba wax. Ketidakteragaman ukuran granul pada formula dengan kadar carnauba wax rendah kemungkinan menyebabkan kurangnya homogenitas kandungan propranolol hidroklorida.

Hasil uji sifat alir dan kompresibilitas menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi persyaratan untuk dikempa menjadi tablet. Pada konsentrasi carnauba wax 10 - 50%, semakin tinggi kadar carnauba wax, semakin bagus sifat alir dan kompresibilitasnya, kemungkinan terkait dengan bentuk dan ukuran granul. Semakin tinggi kadar carnauba wax, semakin sferis bentuknya dan semakin besar ukurannya, sehingga granul semakin mudah mengalir. Semakin tinggi kadar carnauba wax semakin besar sudut kontak granul, maka adhesivitas terhadap alat pengukur sifat alir dan kohesivitas semakin rendah. Dengan data sifat alir dan kompresibilitas diperkirakan tablet yang dihasilkan akan semakin seragam dan semakin kompak dengan meningkatnya kadar carnauba wax pada Formula I - V.

Hasil pengamatan terhadap ukuran partikel granul menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar carnauba wax, ukuran granul semakin besar. Selanjutnya, pada pengamatan terhadap distribusi ukuran granul ditunjukkan bahwa semakin tinggi kadar carnauba wax fraksi granul ukuran besar semakin tinggi dan

rentang distribusi ukurannya yang semakin sempit. Dari keseluruhan formula, distribusi ukuran granul cukup memadai untuk pencetakan tablet, kecuali formula I dan II dengan fraksi partikel ukuran kecil/*fines* (<75 mikron) sebanyak 25 dan 10,6% b/b. Idealnya, untuk menghasilkan tablet yang kuat dan kompak fraksi *fines* tidak lebih dari 10% b/b (Aulton, 1988).

Setelah dilubrikasi dengan magnesium stearat dan talk, granul dikempa menjadi tablet. Secara organoleptis, semakin tinggi kadar carnauba wax semakin kuning warna tablet yang dihasilkan. Untuk selanjutnya, disarankan untuk melakukan uji rasa karena diperkirakan semakin tinggi kadar carnauba wax rasa pahit semakin bisa disamarkan.

Hasil uji kekerasan tablet ditunjukkan pada Tabel III yang menggambarkan bahwa kekerasan tablet meningkat dengan peningkatan kadar carnauba wax. Uji kekerasan tablet bertujuan untuk mengamati kekuatan tablet. Kekerasan tablet berkaitan dengan kekuatan fisiknya terhadap gangguan mekanis saat pengemasan, penyimpanan, dan distribusi. Kekerasan tablet juga dapat menggambarkan kemampuannya terdisintegrasi di dalam medium disolusi. Untuk sediaan lepas terkendali *non swellable* Parrot mencantumkan persyaratan kekerasan tablet harus lebih besar atau sama dengan 10 kg/cm³, karena tablet tersebut diharapkan tidak pecah selama jangka waktu relatif lama.

Keseluruhan formula menunjukkan kekerasan tablet lebih dari 10 kg/cm³, yaitu 13 hingga 20 kg/cm³ sehingga memenuhi syarat fisik untuk sediaan lepas terkendali *non swellable* (Parrot,1971).

Hasil uji keseragaman ukuran menunjukkan bahwa keseluruhan formula tablet memenuhi persyaratan keseragaman ukuran (FI III, 1979) seperti ditabelkan pada Tabel 3. Keseragaman ukuran menggambarkan reproduibilitas dan terkait selanjutnya dengan keseragaman kandungan dan juga terkait dengan faktor estetika. Ukuran tablet, khususnya ketebalan tablet dipengaruhi oleh kompresibilitas dan sifat alir dari granul.

Dari hasil uji kerapuhan tablet yang dicantumkan pada Tabel 3, formula I menunjukkan kerapuhan paling tinggi, hal ini sesuai dengan hasil evaluasi ukuran partikel granul dan hasil uji kekerasan tablet. Semakin tinggi carnauba wax, ukuran granul semakin besar, kompresibilitas semakin baik, sehingga dihasilkan tablet yang keras dan tidak rapuh. Dengan begitu dibuktikan bahwa carnauba wax menjadi unsur pengikat tablet yang menentukan kekuatan matriks yang terbentuk.

Hasil uji penetapan kadar pada Tabel 3 menunjukkan bahwa keseluruhan formula tablet mengandung bahan aktif antara : 103,72 – 110,36% dan uji keragaman bobot tablet

Tabel 3 : Evaluasi Tablet

JENIS EVALUASI	FORMULA									
	I		II		III		IV		V	
1. Kekerasan tablet (kg/cm ²)	12.8		13.9		15.75		17.15		18.9	
2. Keseragaman ukuran tablet (mm)	D	t	d	t	D	T	d	T	D	T
	10.1	4.36	10.1	4.39	10.1	4.4	10.1	4.49	10.1	4.53
SD	0.06	0.05	0.04	0.06	0.05	0.07	0.04	0.07	0.06	0.08
3. Kerenyahan tablet (%b/b)	0.42		0.36		0.23		0.16		0.12	
SD	0.01		0.015		0.02		0.006		0.0153	
5. Keseragaman kandungan	110.36		108.8		109.8		104.83		103.72	
SD	1.106		1.572		2.17		0.794		0.7905	
6. Keragaman bobot	111.5		108.6		110.0		106.9		103.5	
SD	0.425		0.32		0.975		0.974		0.612	

memberikan hasil 103,5 - 111,5 % b/b, dengan simpangan baku relatif 0,320 - 0,970. Persyaratan Farmakope Indonesia IV menyatakan bahwa sepuluh tablet pertama yang dipilih secara acak harus mengandung bahan aktif pada rentang 85 - 115% b/b dengan simpangan baku relatif lebih kecil dari 6%. Dengan demikian, keseluruhan formula memenuhi persyaratan keseragaman sediaan. Kandungan bahan aktif yang cenderung melebihi kadar yang ditetapkan saat formulasi kemungkinan disebabkan oleh kehilangan bahan-bahan pembantu dan kehilangan kandungan air selama proses pembuatan tablet yang menyebabkan meningkatnya fraksi bahan aktif. Hasil uji keragaman bobot menunjukkan ditabelkan pada Tabel 3.

KESIMPULAN

Hasil keseluruhan dari evaluasi terhadap karakteristik fisik granul dan tablet yang tertera pada Tabel 2 dan Tabel 3 memberi gambaran bahwa kelima formula tablet lepas terkendali propranolol hidroklorida dengan bahan pengikat granul carnauba wax masing-masing 10, 20, 30, 40, dan 50% dan bahan pengisi laktosa, yang dibuat secara granulasi peburan dapat menghasilkan tablet dengan karakteristik fisik yang baik dan memenuhi persyaratan standar. Dengan demikian, secara teknis formula dan metode yang dilakukan di dalam percobaan ini layak untuk dikembangkan untuk kemudian perlu diteliti aspek farma-

setika dan farmakokinetika lebih lanjut.

DAFTAR ACUAN

- Aulton, M.E. 1988. *Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design*. Churchill Living Stone. London : 1988 : 204-6.
- Cartensen J.T. 1993. *Pharmaceutical Principle of Solid Dosage Form*. Technomic Publishing Co., Inc. Lancaster Basal : 20 -9.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Dirjen POM. Jakarta : 510, 729.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Dirjen POM. Jakarta : 488 - 9, 515 - 6, 709 - 10, 771 -2, 1083 - 5.
- Kibbe, A.H., PhD. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3th ed. The Pharmaceutical Press. London : 252-5, 587-8.
- Liebermann, H.A., and Lachman, L. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3th ed. Marcel Decker Inc. New York. Diterjemahkan oleh Suyatmi S. 1994. UI Press. Jakarta: 645-6, 697-703, 777, 929, 934 -7.
- Liebermann, H.A., and Lachman, L. 1990. *The Pharmaceutical Dosage Form Tablets*. 2nd ed. Marcel Decker Inc. New York : 149 - 50.
- Liu J., 2001. Properties of Lipophilic Matrix Tablet Containing Phenylpropanolamine Hydrochloride Prepared by Hot-Melt Ex-

- trusion. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52 : 181-190.
- Moffat A.C. 1986. *Clarke's Isolation and Identification of Drug's*. 2nd ed. The Pharmaceutical Press . London : 936 - 8.
 - Neil, M.J.O. Smith, A., Heckelman, P.E., Budavari, S., and Kinneary, J.F. 2001. *The Merck Index*. 13th ed. Merck & Co. New Jersey : 7932 - 7933.
 - Parikh, D.M. 1997. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Marcel Dekker Inc. New York: 156, 194 - 198.
 - Parrot E. 1971. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*. Burgess Publishing Co. Minneapolis : 100-3.
 - Reza M.S., Quadir, M.A., and Haider, S.S. 2003. Comparative Evaluation of Plastic, Hydrophobic, and Hydrophilic Polymers as Matrices for Controlled Release Drug Delivery. *J. Pharm. Sci.* 6 (2) : 274-291.
 - Sohi, H., Sultana, Y., and Khar, R.K. 2004. Taste Masking Technologies in Oral Pharmaceuticals : Recent Development and Approaches. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 30 (5) : 429-448.
 - Tiwari, S.P. S.P., Murthy, T.K., Pai, M.R., Mehta, P.R., and Chowdary, P.B. 2003. Controlled Release Formulation of Tramadol Hydrochloride Using Hydrophilic and Hydrophobic Matrix System. *Pharm.Sci.Tech* 4 (3) .
 - Voight, R. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. Diterjemahkan oleh Nurono, S. 1994. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. : 51, 860-2, 870-81.
 - Walpole, R.E., and Myers, R.H. 1986. *Ilmu Peluang dan Statistika untuk Insinyur dan Ilmuwan*. Edisi II. Diterjemahkan oleh : Dr. R.K. Sembiring. Penerbit ITB. Bandung.