



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506

Review : Matriks Polimer yang Digunakan pada Tablet *Sustained Release*

Idzni Rusydina El Yahya^{1,*}, Marline Abdassah²

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Universitas Padjadjaran,

*email: Idznie@gmail.com

(Submit 5/8/2019, Revisi 6/8/2019, Diterima 9/8/2019)

Abstrak

Tablet *sustained release* merupakan salah satu bentuk pengobatan yang efektif, dimana efek terapeutik yang diberikan oleh obat tersebut memiliki waktu kerja yang lebih lama dibanding tablet biasa. Waktu pelepasan obat dapat disesuaikan dengan tujuan maupun efek terapinya. Kelebihan dari tablet *sustained release* adalah karena pelepasan obatnya terkendali maka kadar obat dalam plasma lebih stabil dan dapat meningkatkan kepatuhan pasien dimana pemberian obat sekali sehari, sehingga menghasilkan terapi yang optimum. Terkendalinya waktu pelepasan obat dapat dilakukan dengan menggunakan sistem matriks. Matriks yang biasa digunakan adalah polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik. Penggunaan jenis matriks yang berbeda menghasilkan waktu pelepasan obat yang berbeda pula.

Kata Kunci : *Sustained release*, pelepasan obat, matriks

Outline

- Pendahuluan
- Metode
- Matriks Polimer yang digunakan pada tablet *sustained release*
 - HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M
 - HPMC-E15, Carbopol934, dan sodium carboxymethyl cellulose (CMC)
 - Hydroxypropyl and Xanthan Gum
 - Guar gum, SCMC dan HPMC100M
 - Chitosan dan HPMC
 - Pektin dan Natrium Alginat
 - Bees wax, Carnuba wax dan HPMC (K100M, K15M, and K4M)
 - Xanthan gum-crosslinked Amilosa
 - Limonia acidissima gum
- Kesimpulan
- Daftar Pustaka

Obat sustained release merupakan obat yang frekuensi penggunaannya lebih sedikit dibanding dengan obat biasanya, dimana obat sustained release diminum hanya sekali atau dua kali sehari dengan menghasilkan efek terapi yang sama. Formulasi sustained release memberikan pelepasan obat segera yang menghasilkan efek terapi yang diinginkan, diikuti dengan pelepasan bertahap jumlah obat tambahan untuk mempertahankan efeknya selama periode yang telah ditentukan. Bentuk sediaan padat merupakan bentuk yang paling baik dari sistem sustained release untuk penggunaan oral (Rathore, et al., 2013).

Penyiapan tablet sustained release melibatkan kompresi langsung campuran serbuk obat, bahan retardan dan aditif lain untuk merumuskan tablet di mana obat didispersikan dalam matriks retardan. Atau, obat, campuran tahan dan aditif lainnya dapat digranulasi sebelum kompresi. Sistem ini melepaskan obat secara terus menerus dengan mekanisme yang dikendalikan oleh disolusi dan dikontrol oleh difusi (Patel, et al., 2011).

Pelepasan obat sustained release dicapai dengan penggunaan tablet matriks, pembentukan kompleks obat, salut, dan resin penukar ion. Terdapat beberapa jenis matriks diantaranya matriks hidrofilik, hidrofobik dan lemak-lilin. Zat aktif dari suatu obat akan masuk ke dalam matriks dan pelepasan obat dari tablet matriks dapat secara erosi dan difusi. Kecepatan pelepasan obat dari sistem matriks bergantung pada jenis dan jumlah polimer yang digunakan (Khan, et al., 2009).

Metode

Metode review artikel ini dilakukan dengan pengumpulan data berdasarkan studi literatur. Adapun studi literatur dilakukan dengan menelaah jurnal internasional yang diterbitkan dalam 10 taun terakhir, terkait matriks yang digunakan pada tablet sustained release.

Matriks Polimer yang digunakan pada tablet *sustained release*

HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ulla, et al., 2011 membandingkan polimer HPMC dengan viskositas yang berbeda pada formulasi obat antiinflamasi yaitu Lornoxicam. HPMC / Hidroksipropil metilselulosa merupakan polimer pembentuk gel yang dapat menahan pelepasan obat. Nilai viskositas HPMC yang digunakan pada formulasi ini berbeda-beda yaitu HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M. Eksiipien lain yang digunakan adalah Micro Crystalline Cellulose (MCC) sebagai diluent untuk meningkatkan kompresibilitas. Magnesium stearat digunakan sebagai pelumas pada konsentrasi 2% dari berat tablet. Formulasi obat dilakukan dengan mencampurkan zat aktif, polimer dan MCC. Setelah itu, ditambahkan magnesium stearat lalu dikompresi langsung. Kekuatan kompresi disesuaikan sehingga kekerasan semua tablet yang disiapkan berkisar 5,5-6,5 kg / cm. Studi pra formulasi yang dilakukan adalah laju alir/sudut istirahat, uji kerapatan dan indeks carr. Pengujian parameter fisikokimia juga dilakukan seperti uji kekerasan tablet, ketebalan tablet, friabilitas, variasi berat, keseragaman kandungan dan uji disolusi.

Dari semua formulasi yang dikembangkan, formulasi F1 (HPMC K4M) merupakan formulasi yang paling baik. Selain dilihat dari studi pra formulasi dan pengujian paramter fisikokima, hasil studi stabilitas formulasi F1 menunjukkan hasil yang paling memuaskan pada $30 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C} / 65 \pm 5\% \text{ RH}$ dan $40 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C} / 75 \pm 5\% \text{ RH}$ selama dua bulan untuk menilai stabilitas jangka panjang. Formulasi F1 juga mempertahankan pelepasan obat untuk jangka waktu yang lebih lama selama 12 jam jika dibandingkan dengan formulasi lain. Dari hasil tersebut, terbukti bahwa tablet yang dibuat dengan menggunakan HPMC dapat digunakan sebagai bentuk sediaan lepas lambat.

HPMC-E15, Carbopol934, dan sodium carboxymethyl cellulose (CMC)

Pada penelitian Khan, et al., 2014 dilakukan formulasi dan evaluasi tablet sustained release Rabepazole menggunakan teknik granulasi basah yang menggabungkan berbagai polimer seperti HPMC-E15, Carbopol934, dan sodium carboxymethyl cellulose (CMC) dengan formulasi sebagai berikut:

Table 2: Formulation chart

Ingredients (quantity/tab)	Batch code (mg)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Rabepazole	50	50	50	50	50	50
HPMC E15	50	100	-	-	50	-
Carbopol 934	-	-	50	100	-	50
Sodium CMC	-	-	-	-	50	50
Lactose	150	100	-	-	100	100
Talc	3	3	3	3	3	3
Mag. state	2	2	2	2	2	2

Ke-6 formulasi tersebut dilakukan evaluasi seperti uji kekerasan dimana hasil dari formula F1-F6 secara berturut-turut adalah 3; 3,5; 4; 3; 3; dan 4, dimana syarat uji kekerasan formulasi matriks adalah 3-4,5 g / cm² dan semua formula memenuhi persyaratan. Uji variasi berat dilakukan pada 20 sampel yang dipilih secara acak dari setiap kelompok, hasil keseragaman berat tablet menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam berat tablet individu dari nilai rata-rata dan variasi masih dalam batas. Ketebalan tablet yang diformulasikan berada dalam kisaran 0,3 hingga 0,4 cm. Untuk mengetahui sifat reologi tiap formulasi dilakukan uji sudut istirahat, kerapatan mamapat, kerapatan longgar dan Indeks Carr yang menunjukkan sifat aliran yang baik pada semua formulasi.

Untuk uji disolusi/pelepasan menggunakan alat tipe 2 yaitu dayung pada pH asam selama 2 jam dan dalam buffer fosfat selama 10 jam. Konsentrasi yang berbeda dari polimer yang berbeda menunjukkan pola pelepasan yang berbeda. Studi pelepasan in vitro menunjukkan pelepasan hingga 90%, memperluas tingkat pelepasan obat untuk jangka waktu yang lama setidaknya 10 jam dan menunjukkan peningkatan ketersediaan hayati dan secara bersamaan mengurangi interval dosis serta jumlah dosis. Formulasi F4 (Carbopo 934) menunjukkan hasil yang lebih baik daripada F1 (HPMC). Kombinasi berbagai polimer seperti HPMC dan NaCMC (F5) menunjukkan pelepasan berkelanjutan yang lebih baik daripada kombinasi dengan Carbopol 934 dan NaCMC (F6). Dari hasil diatas dapat disimpulkan bahwa laju pelepasan obat dari formulasi matriks sangat tergantung pada jenis polimer dan jumlahnya.

Hydroxypropyl and Xanthan Gum

Formulasi tablet sustained release lainnya telah dilakukan oleh Rajyalakshmi, et al., 2016 dengan menggunakan matriks Hidroksipropil dan etil selulosa. Hidroksipropil merupakan polimer matriks yang dapat digunakan dalam formulasi sediaan lepas lambat dari obat yang sedikit larut dalam air. Ibuprofen dianggap sebagai obat yang ideal untuk formulasi lepas lambat. 7 formulasi lepas lambat Ibuprofen disiapkan dengan teknik granulasi basah dalam rasio polimer matriks yang berbeda. Studi pra formulasi telah dilakukan untuk Bahan Farmasi Aktif, hasilnya menunjukkan untuk pelepasan berkelanjutan dapat diterima dan parameter pra-kompresi seperti sudut istirahat ($28.04 + 0.43$), kerapatan curah (0,420 gm / ml) dan kerapatan mampat (0,660 gm / ml), indeks kompresibilitas (36,66), Rasio Hausner (1,578) juga ditemukan dalam batas, menunjukkan sifat aliran yang sangat baik dan kompresibilitas. Studi kompatibilitas antara obat dengan eksipien dilakukan dan menunjukkan hasil yang kompatibel satu sama lain. Semua parameter pasca kompresi seperti ketebalan tablet, kekerasan, uji variasi berat dilakukan dan menunjukkan hasil semua formulasi dalam batas. Pada uji disolusi, dari ke-7 formulasi, formulasi F7 (Xanthan dan HPMC K4M) menunjukkan hasil yang terbaik.

Guargum, SCMC dan HPMC100M

Pada penelitian Vel, et al., 2014 dilakukan untuk membuat formulasi dan evaluasi tablet sustained release carvedilol fosfat sekali sehari. Carvedilol Phosphate adalah beta blocker non-selektif yang diindikasikan dalam pengobatan gagal jantung kongestif ringan hingga berat. Berbagai formulasi tablet pelepasan berkelanjutan Carvedilol phosphate dikembangkan menggunakan berbagai polimer Guargum, SCMC, HPMC100M dalam konsentrasi berbeda dengan metode kompresi langsung. Pada formulasi sediaan ini menggunakan laktosa sebagai pengencer, magnesium stearat dan talk sebagai pelumas.

Pengujian parameter fisikokimia semua formula memenuhi spesifikasi farmakope resmi dan referensi standar. Hasil profil pelepasan in-vitro menunjukkan bahwa formulasi (F9) adalah formulasi yang paling menjanjikan karena tingkat pelepasan obat dari formulasi ini tinggi (100,75%) dibandingkan dengan formulasi lain. Dari hasil di atas dan diskusi disimpulkan bahwa formulasi tablet pelepasan berkelanjutan carvedilol phosphate yang mengandung Guar Gum (33,33%), formulasi F9 dapat diambil sebagai ideal untuk formulasi optimal tablet pelepasan berkelanjutan untuk pelepasan 24 jam karena memenuhi semua persyaratan untuk tablet pelepasan berkelanjutan. Di antara matriks hidrofilik, urutan hasil uji laju pelepasan obat sebagai berikut Guar gum > HPMCK100M > SCMC.

Chitosan dan HPMC

Penelitian Sahu, et al., 2019 menunjukkan bahwa polimer chitosan dan HPMC dapat mempertahankan pelepasan obat. Pada penelitian ini dibuat 5 formula dengan polimer chitosan saja, HPMC saja serta gabungan antara polimer chitosan dan HPMC dengan berbagai rasio.

Ke-5 formula ini diuji dengan beberapa pengujian yaitu sudut istirahat ditemukan antara $28,2^{\circ}$ - $35,24^{\circ}$. Densitas curah ditemukan antara 0,52 - 0,64 g / ml. Indeks Carr (%) ditemukan berada di kisaran 11,66 - 16,66, semua formula termasuk dalam batas spesifikasi. Rasio Hausner ditemukan antara 1,13 - 1,2. Pengujian ini menunjukkan bahwa bahan dapat mengalir bebas dan menunjukkan kesesuaian untuk dikompres sebagai tablet dengan berat yang diharapkan.

Selanjutnya, tablet diuji untuk studi pelepasan obat disolusi in vitro. Studi disolusi in vitro dilakukan dengan menggunakan alat disolusi USP tipe II (dayung) pada 50 rpm. Uji ini dilakukan selama 12 jam, dan persentase pelepasan obat dihitung pada interval waktu 1 jam. Profil pelepasan obat ditandai dengan efek burst awal (lebih dari 18% pelepasan obat dalam 1 jam) diikuti oleh pelepasan berkelanjutan setelahnya.

Formulasi F2 mengandung chitosan dan HPMC memberikan $89,57 \pm 0,24\%$ dari pelepasan obat dalam 12 jam penelitian. Dan formula ini merupakan formula yang terbaik pada penelitian ini.

Pektin dan Natrium Alginat

Pada penelitian Kumar, et al., 2016 menggunakan pektin dan alginat sebagai matriks pada tablet sustained release. Pada penelitian ini dibuat 9 formula dengan polimer pektin saja, alginat saja serta gabungan antara polimer pektin dan alginat dengan berbagai rasio.

Studi FTIR menunjukkan kompatibilitas antara campuran obat-polimer dan formulasi. Campuran dievaluasi untuk studi prekompresi menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan. Selain itu diuji pula ketebalan, kekerasan, variasi berat, % kerapuhan dan kandungan obat serta pelepasan obat in vitro. Pelepasan obat in vitro menunjukkan bahwa pelepasan obat menurun dengan meningkatnya jumlah polimer yang ditambahkan dalam setiap formulasi. Sesuai dengan studi pelepasan, formulasi A3 (rasio obat: natrium alginat 2: 1) dianggap sebagai formulasi terbaik dengan pelepasan obat 94,16% hingga 11 jam dengan pelepasan difusi diikuti oleh erosi.

Xanthan gum, Bees wax, Carnauba wax dan HPMC (K100M, K15M, and K4M)

Penelitian Niaz, et al., 2018 mengembangkan dan mengevaluasi tablet sustained release furosemide menggunakan metode kompresi langsung. Tablet tersebut dibuat menggunakan polimer alami yang berbeda yaitu xanthan gum, bees wax, carnauba wax dan HPMC (K100M, K15M, dan K4M). Polimer ini digunakan untuk mengontrol pelepasan obat. Semua formulasi dievaluasi menggunakan studi mikromeritika campuran bubuk dan tes fisikokimia yang berbeda. Hasil fisikokimia tablet yang diformulasikan berada dalam batas yang dapat diterima. Pola pelepasan obat diamati selama 12 jam dan menentukan jumlah obat dengan metode spektroskopi UV-Visible. Hasil tersebut menunjukkan bahwa tablet yang diformulasikan dengan permen karet Xanthan dan hidrosil propil metilselulosa (HPMC) memberikan pelepasan berkelanjutan obat hingga 12 jam.

Xanthan gum-crosslinked Amilosa

Penelitian Ariani, et al., 2016 memformulasikan tablet sustained release natrium diklofenak menggunakan matriks eksipien yang diolah dengan xanthan gum-crosslinked amylose. Xanthan gum dan amilosa telah dimodifikasi dahulu secara fisik dan kimia dengan metode co-processing dan crosslinking, menghasilkan eksipien xanthan gum-silang amilosa yang saling berhubungan adalah Co-CLA6-XG, Co-CLA12-XG, CL6-Co-A-XG dan CL12Co-A-XG. Dalam penelitian ini, tablet dengan eksipien Co-CLA6-XG, Co-CLA12-XG, CL6Co-A-XG dan CL12-Co-A-XG diformulasikan dengan metode kompresi langsung. Dengan formulasi sebagai berikut:

Formula	F1	F2	F3	F4	F5	Formula	F6	F7	F8	F9	Formula	F10	F11	F12	F13
Diclofenac sodium	75	75	75	75	75	Diclofenac sodium	75	75	75	75	Diclofenac sodium	75	75	75	75
Co-CLA6-XG (1:1)	300	-	-	-	-	Co-CLA6-XG (1:1)	-	-	-	-	Co-CLA6-XG (1:1)	-	-	-	-
Co-CLA6-XG (1:2)	-	300	-	-	-	Co-CLA6-XG (1:2)	-	-	-	-	Co-CLA6-XG (1:2)	-	-	-	-
Co-CLA6-XG (2:1)	-	-	300	-	-	Co-CLA6-XG (2:1)	-	-	-	-	Co-CLA6-XG (2:1)	-	-	-	-
Co-CLA12-XG (1:1)	-	-	-	300	-	Co-CLA12-XG (1:1)	-	-	-	-	Co-CLA12-XG (1:1)	-	-	-	-
Co-CLA12-XG (1:2)	-	-	-	-	300	Co-CLA12-XG (1:2)	-	-	-	-	Co-CLA12-XG (1:2)	-	-	-	-
Co-CLA12-XG (2:1)	-	-	-	-	-	Co-CLA12-XG (2:1)	300	-	-	-	Co-CLA12-XG (2:1)	-	-	-	-
CL6-Co-A-XG (1:1)	-	-	-	-	-	CL6-Co-A-XG (1:1)	-	300	-	-	CL6-Co-A-XG (1:1)	-	-	-	-
CL6-Co-A-XG (1:2)	-	-	-	-	-	CL6-Co-A-XG (1:2)	-	-	300	-	CL6-Co-A-XG (1:2)	-	-	-	-
CL6-Co-A-XG (2:1)	-	-	-	-	-	CL6-Co-A-XG (2:1)	-	-	-	300	CL6-Co-A-XG (2:1)	-	-	-	-
CL12-Co-A-XG (1:1)	-	-	-	-	-	CL12-Co-A-XG (1:1)	-	-	-	-	CL12-Co-A-XG (1:1)	300	-	-	-
CL12-Co-A-XG (1:2)	-	-	-	-	-	CL12-Co-A-XG (1:2)	-	-	-	-	CL12-Co-A-XG (1:2)	-	300	-	-
CL12-Co-A-XG (2:1)	-	-	-	-	-	CL12-Co-A-XG (2:1)	-	-	-	-	CL12-Co-A-XG (2:1)	-	-	300	-
Avicel pH 102	125	125	125	125	125	Avicel pH 102	125	125	125	125	Avicel pH 102	125	125	125	425
Total (mg)	500	500	500	500	500	Total (mg)	500	500	500	500	Total (mg)	500	500	500	500

Formulasi yang disiapkan dievaluasi untuk variasi berat, ketebalan, dan diameter, kekerasan, kerapuhan, estimasi kandungan obat, indeks pembengkakan, pelepasan obat in vitro berada dalam standar yang dapat diterima.

Profil pelepasan natrium diklofenak yang mengandung matriks dari Co-CLA6-XG (F1-F3), Co-CLA12-XG (F4-F6), CL6-Co-A-XG (F7-F9) dan CL12-Co -A-XG (F10-F12) dalam medium buffer phosphate selama 8 jam, menunjukkan formula F1 hingga F6 dapat diterapkan sebagai formula tablet rilis berkelanjutan dan dapat memperlambat pelepasan obat hingga 16 jam. Kemudian, formula F7 hingga F12 dapat diterapkan sebagai formula tablet rilis berkelanjutan dan dapat memperlambat pelepasan obat hingga 32 jam.

Dapat disimpulkan bahwa eksipien yang diolah dengan gum amylose-xanthan yang dapat diikat silang dapat digunakan untuk tablet pelepasan berkelanjutan natrium dengan memperlambat pelepasan obat selama 16 jam dan 32 jam.

Limonia acidissima gum

Pada penelitian Vinod, 2013 dilakukan formulasi tablet sustained release menggunakan polimer berbahan alami yaitu *Limonia acidissima* gum. *Limonia acidissima* gum berasal dari pohon *Limonia acidissima* milik keluarga Rutaceae yang bersifat tidak beracun. Selain itu, polimer alami ini mudah ditemukan dan harga yang lebih murah dibandingkan dengan polimer sintesis. Gum dan lendir terdapat di semua bagian tanaman. *Limonia acidissima* gum diekstraksi lalu dijadikan 7 formulasi seperti tabel dibawah ini dan dievaluasi sifat fisikokimia serta parameter pasca kompresi.

Evaluasi yang dilakukan diantaranya sudut istirahat, kepadatan longgar, kepadatan mampat dan indeks kompresibilitas, menunjukkan hasil yang memuaskan. Tablet terkompresi dievaluasi untuk ketebalan, kerapuhan, kekerasan, kandungan obat, variasi berat badan dan studi disolusi in-vitro. Studi Fourier transform infrared (FTIR) mengungkapkan bahwa tidak ada interaksi kimia antara obat dan polimer yang digunakan. Semua formulasi sesuai dengan standar Farmakope. Studi pelepasan obat in-vitro dilakukan dengan menggunakan alat disolusi USP 35 / NF30 tipe II pada 50 rpm (kecepatan per menit). Persentase pelepasan obat kumulatif untuk F-1, F-2, F-3, F-4 dan F-5 adalah (97.62%, 97.98%, 96.48%, 95.485%, dan 98.49%) pada akhir masing-masing 12 jam. Formulasi F1 gagal mempertahankan pelepasan obat melebihi 6 jam. Di antara semua formulasi, formulasi F5 merupakan yang terbaik karena menunjukkan pelepasan obat 98,49% pada akhir 12 jam. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa persentase kumulatif pelepasan obat menurun dengan peningkatan konsentrasi *Limonia acidissima* gum.

Kesimpulan

Tablet sustained release merupakan sediaan obat yang memperlambat pelepasan obat dengan frekuensi pemberian obat yang lebih sedikit dengan efek terapeutik yang sama dengan penggunaan obat yang frekuensi pemberiannya berkali-kali. Matriks merupakan salah satu sistem yang dapat membuat pelepasan obat menjadi melambat. Pembuatan tablet sustained release dapat menggunakan berbagai macam matriks yang berupa polimer seperti HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M, HPMC-E15, CMC, Karbopol, Guar gum, Natrium Alginat, Xanthan Gum, Bees wax, Carnuba wax, Xanthan gum-crosslinked Amilosa, *Limonia acidissima* Gum, Chitosan dan Pektin yang telah diuji secara in vitro maupun in vivo.

Daftar Pustaka

Ariana, L., Surini, S., dan Hayun. 2016. Formulation of Diclofenac Sodium Sustained Release Tablet Using Coprocessed Excipient of Crosslinked Amylose-Xanthan Gum As Matrix. *Int J Pharm Pharm Sci*, Vol 8, Issue 6, 151-155.

Khan, F., Razzak, S.M.I., dan Khan, Z.R. 2009. Theophylline Loaded Gastroretentive Floating Tablets Based On Hydrophilic Polymers: Preparation and in vitro Evaluation. *Pak. J. Pharm. Sci*; 22(2):155-161.

Khan, R., Ashraf, M. S., Afzal, M., Kazmi, I., Jahangir, M. A., Singh, R., Chandra, R., dan Anwar, F. 2014. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablet of rabeprazole using wet granulation technique. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 6(3),180–184.doi:10.4103/0975 7406.130961.

Kumar, N., Roy, M., Kumar, Puri, P., dan Hasa. 2016. Formulation and Evaluation of Sustained Released Metformin HCl Tablet Using Natural Polymers. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*; Vol. 6 (2): 217-237.

Niaz, S., Naqvi, S., Asghar, M., Mumtaz, N., dan Khaliq, S. 2018. Formulation and Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Furosemide Using Different Polymers. *RADS J. Pharm. Pharm. Sci.* 2018; 6(2): 144-151.

Patel H, Panchal DR, Patel U, Tushar, Brahmbhatt MS. 2011. Matrix type drug delivery system: A review. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, 1: 143- 151.

Rajyalakshmi, K., Reddy, K., Kumar, K., dan Babu, K. 2016. Formulation and Evaluation of Sustained Release Tablets of Ibuprofen. *International Journal of Pharmaceutical Letters and Reviews*, 2(3), 1-7.

Rathore, A.S., Jat, R.C., Sharma, N., dan Tiwari, R. 2013. An Overview : Matrix tablet as controlled drug delivery system. *Int J Res Dev Pharm Life Sci*, 2: 482-492.

Rishabha, M., Pranati, S., Mayank, B., dan Kumar, S. 2010. Formulation and Optimization of Sustained release Matrix Tablets of Diclofenac Sodium Using Pectin As Release Modifier. *J. Drug Dev. & Res.*, 2(2):330-335.

Sahu, S., Dangi, R., Patidar, R., Rukhsaar, Rathi, J., dan Asati, V. 2019. Formulation and evaluation of sustain released matrix tablet of atenolol. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*; 9(1):183-189.

Ulla, S., Roy¹, A., Kulkarni, M., Kumar, V. 2011. Formulation and evaluation of sustained release Matrix Tablets of Lornoxicam, *Int. J. Drug Dev. & Res.*, 3(1): 31-44.

Vel, D., Bhowmik, D., Harish, Vani, C., dan Rajalakshmi. 2014. Formulation and evaluation of sustain release matrix tablets of carvedilol phosphate. *Elixir Pharmacy*, 69 (22843-22847).

Vinod, R. 2013. Formulation and Evaluation of Sustained release Matrix Tablets Using Natural Gum Limonia acidissima as Release Modifier. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*; 3(23), 38-44.