



MEDIA FARMASI INDONESIA

- ⚡ Aktivitas Analgetik Ekstrak Metanol Daun Sosor Bebek (*Kalanchoe pinnata Pers.*) Pada Mencit Yang Diinduksi Asam Asetat
- ⚡ Uji Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Sarang Semut (*Myrmecodia pendans*) & Ekstrak Teh Hitam (*Camellia Sinensis O.K. Var. Assamica (Mast.)*). Dengan Metode Dpph (1,1-Difenil-2-1-Pikrilhidrazil)
- ⚡ Sintetis *Crude Palm Oil Methyl Ester* Melalui Reaksi Transesterifikasi Minyak Kelapa Sawit Dengan Metanol
- ⚡ Pengaruh Pemberian Ekstrak Air Daun Dewa (*Gynura pseudochina (L.) D.C.*) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Serum Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar Hiperurisemia
- ⚡ Pengaruh Pemberian Jus Kacang Panjang (*Vigna sinensis L.*) Terhadap Kadar Kolesterol Total Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diberi Diet Lemak Tinggi
- ⚡ Uji Aktivitas Antioksidan Fraksi Kloroform Dan Air Buah Alpukat (*Persea gratissima G.*) Dengan Metode Dpph (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil)
- ⚡ Efek Analgesik Ekstrak Metanol-Air Daun *Macaranga tanarius L.* Pada Mencit Betina Galur Swiss
- ⚡ Optimasi Chitosan Dan Natrium Karboksil Metil Selulosa Sebagai Sistem Mucoadhesive Pada Tablet Kaptopril Menggunakan Metode Desain Faktorial
- ⚡ Optimasi Komposisi Kitosan Dan Natrium Bikarbonat Pada Formulasi Tablet Lepas Lambat Teofilin Sistem Mengapung Menggunakan Desain Faktorial
- ⚡ Senyawa Antimikroba Dihidropirimidinon (Dhpm)



Dipublikasikan oleh : Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat
STIFAR "YAYASAN FARMASI" Semarang

Media Farmasi
Indonesia

Vol.
6

No.
1

Halaman
1-91

Semarang
Maret 2011

MEDIA FARMASI INDONESIA

Terbit Dua kali Setahun pada Bulan Maret dan September

Redaksi

Penanggung jawab

Ketua STIFAR Yayasan Pharmasi Semarang

Pemimpin

Christina Astutingsih, M.Si, Apt
Endang Dwi Wulansari, M.Si, Apt

Anggota

Dra. Maisunah Legawa, M.Si, Apt
Dra. Caecilia Nanny. S.H, Apt
Dra. Sri Haryanti, M.Si, Apt
Endang Dyah Ikasari, M.Si, Apt
Drs. Agus Suprijono, M.Kes, Apt
Ika Puspitasari, S.Farm, Apt

Sirkulasi

Drs. Anang Budi Utomo, M.Pd
Lia Kusmita, M.Si

Mitra Bestari

Prof. Dr. Suwaldi (Fakultas Farmasi UGM)
Prof. Dr. Pramono (Fakultas Farmasi UGM)
Prof. Sarosa Purwadi (STIFAR, Semarang)
Dr. Ing. LMF. Purwanto (UNIKA Soegiyopranoto, Semarang)
Dr. A. Tri Widodo (Fakultas Kimia, UNNES, Semarang)

Lembaga Penerbit

STIFAR Yayasan Pharmasi Semarang

Alamat Redaksi

STIFAR Yayasan Pharmasi Semarang
Jl. Sarwo Edhi wibowo KM-1
Plamongansari, Semarang
Telp : (024) 6706147 – 6725272
Fax : (024) 6706148
E-mail : Stifar_Yaphar@Yahoo.com

DAFTAR ISI

- 1 – 8 Aktivitas Analgetik Ekstrak Metanol Daun Sosor Bebek (*Kalanchoe Pinnata*Pers.) Pada Mencit Yang Diinduksi Asam Asetat
Yuliarfi Dwi Putranti, Fitranto Arjadi, Hanif Nasiatul Baroroh
- 9 – 16 Uji Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Sarang Semut (*Myrmecodia pendans*) & Ekstrak Teh Hitam (*Camellia Sinensis* O.K.Var.Assamica (Mast.)) Dengan Metode Dpph (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil)
Anang Budi Utomo, Agus Suprijono, Ardan Risdianto
- 17 – 28 Sintesis *Crude Palm Oil Methyl Ester* Melalui Reaksi Transesterifikasi Minyak Kelapa Sawit Dengan Metanol
Nur Ulya Fajriyah , Nanik Wijayati, Eka Susanti
- 29 – 39 Pengaruh Pemberian Ekstrak Air Daun Dewa (*Gynura Pseudochina* (L.) D.C.) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Serum Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar Hiperurisemia
Endah Purwaningsih, Arif Rahman Sadad, Djatmika
- 40 – 45 Pengaruh Pemberian Jus Kacang Panjang (*Vigna Sinensis* L.) Terhadap Kadar Kolesterol Total Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diberi Diet Lemak Tinggi
Endang Sri Sunarsih, Djatmika, Mutmainah
- 46 – 54 Uji Aktivitas Antioksidan Fraksi Kloform Dan Air Buah Alpukat (*Persea gratissima* G.) Dengan Metode Dpph (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil)
Maria Ulfah, Nur Aeni,Sumantri
- 55 - 63 Efek Analgesik Ekstrak Metanol-Air Daun *Macaranga Tanarius* L. Pada Mencit Betina Galur Swiss
Aryanti Prima Andini, Phebe Hendra
- 64 – 72 Optimasi Chitosan Dan Natrium Karboksi Metil Selulosa Sebagai Sistem Mucoadhesive Pada Tablet Kaptopril Menggunakan Metode Desain Faktorial
Eka Deddy Irawan, Wulan Setya Yustini
- 72 – 81 Optimasi Komposisi Kitosan Dan Natrium Bikarbonat Pada Formulasi Tablet Lepas Lambat Teofilin Sistem Mengapung Menggunakan Desain Faktorial
Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, Dewi Rashati
- 82-91 Senyawa Antimikroba Dihidropirimidinon (Dhpm)
Supartono

**OPTIMASI KOMPOSISI KITOSAN DAN NATRIUM BIKARBONAT PADA
FORMULASI TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN SISTEM MENGAPUNG
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**
**Optimization of Chitosan and Sodium Bicarbonate in Theophylline Floating Tablet
Formulation Using Factorial Design**

**Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, Dewi Rashati
Fakultas Farmasi Universitas Jember**

ABSTRACT

Floating tablet for asthma treatment were prepared by mixing theophylline with polymer and gas generating agent. The purpose of this research was to controlled drug release from the dosage form to achieved controlled plasma level of the drug that can reduced the unexpected effects of theophylline. Theophylline floating tablets were prepared by direct compression using chitosan as floating polimer and sodium bicarbonate as gas generating agent. Floating lag time, floating duration time, t80 were calculated as responds. The in-vitro drug dissolution was subjected for 10 hours in a hydroclorid acid buffer pH 1,2. The responds were evaluated using factorial design to get final optimized formulation. The optimized formulation showed floating lag time between 25-600 second, floating duration time more than 12 hours and t80 between 8-10 hours. The amount of chitosan and sodium bicarbonate to get final optimized formulation were 92,83 – 100 mg for chitosan and 20 –60 mg for sodium bicarbonate in 500 mg tablet. The drug release profile was followed higuchian model (formula 1 and 2) and zero-order release pattern (formula 3 and 4).

Keyword: floating system, theophylline, chitosan, sodium bicarbonate , factorial design

PENDAHULUAN

Teofilin adalah derivat xanthin yang memiliki efek bronkodilator paling kuat dibandingkan derivat xanthin yang lain (Aditama et al., 1995). Absorpsi pada sediaan konvensional teofilin sangat cepat (10-20 menit) dan mencapai kadar maksimum > 15µg/mL. Efek bronkodilator teofilin hanya memerlukan kadar terapi 5-15µg/ml (USPDI, 2000). Pengonsumsiannya teofilin yang terlalu sering dapat menimbulkan fluktuasi pada fase absorpsi (Sukasediati, 1988).

Metode formulasi lepas lambat ditujukan agar kadar teofilin di dalam plasma dapat terkontrol sehingga berada pada range terapi yaitu 5-15µg/ml dan efektif sebagai bronkodilator (Rustamaji, 2000). Banyak metode yang dapat digunakan untuk membuat sediaan lepas lambat, salah satunya adalah gastric floating drug delivery system (GFDDS).

Floating Drug Delivery Systems (FDSS) memiliki bobot jenis bulk yang lebih rendah dibanding cairan lambung dan tetap mengapung di lambung tanpa

mempengaruhi kecepatan pengosongan lambung untuk memperoleh perpanjangan waktu tinggal di dalam lambung. Pembentukan sistem mengapung dalam sistem effervescent dikendalikan oleh 2 komponen yaitu gas-generating agent dan pembentuk gel penghambat (Baumgartner et al., 2000; Gambire et al., 2007).

Matrik yang digunakan adalah kitosan. Kitosan dapat membentuk lapisan gel sehingga mampu mengontrol pelepasan zat aktif dan memiliki ketahanan dalam penghambatan erosi berlebihan dari tablet. Gas generating agent yang digunakan adalah natrium bikarbonat yang dapat membentuk gas karbondioksida (CO₂). Gas tersebut akan terperangkap oleh lapisan gel yang terbentuk dari hidrasi matrik sehingga dapat membentuk tablet yang mempunyai kemampuan mengapung pada medium pendisolusinya (Narendra et al., 2006). Metode optimasi yang digunakan adalah desain faktorial sehingga dapat diketahui efek masing-masing faktor, interaksinya dan dapat ditentukan formula optimumnya.

METODOLOGI

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Teofilin (Jilin Shulan), HPMC K4M (Lawsim Zecka), Kitosan (Biotech Surindo), Natrium bikarbonat (Bratako Chemika), Avicel (Bratako Chemika), Magnesium stearat (Bratako Chemika), Aquades (Tirta Investama), larutan 0,1 N HCl (Bratako Chemika), dan KCl (Bratako Chemika).

Alat

Alat-alat yang digunakan adalah timbangan (Ohaus Adventurer), mortir dan stamper, alat pencampur manual, stop watch, powder flowability tester (Pharmeq), mesin pencetak tablet single punch (Healthy), pH meter, Stokes-Monsanto Hardness Tester (Pharmeq), friability tester (Pharmeq), alat uji disolusi (Pharmeq), spektrofotometer (Hitachi 1800), dan alat gelas serta Design Expert 7.1.6 dan sigma plot 11 sebagai program pengolahan data.

Pembuatan Floating Tablet

Teofilin, HPMC, Kitosan, Natrium bikarbonat, dan Avicel dicampur selama 25 menit, Mg stearat dicampurkan 5 menit. Campuran serbuk dikompresi menjadi tablet.

Tabel 1 Susunan Formula Tablet Lepas Lambat Teofilin

Bahan	Percobaan				Fungsi dalam Formula
	I	II	III	IV	
Teofilin	270	270	270	270	Bahan Aktif
HPMC	50	50	50	50	Gelling agent
Kitosan	50	100	50	100	Gelling agent
NaHCO ₃	20	20	60	60	Gas generating agent
Avicel	100	50	60	10	Pengisi
Mg Stearat	10	10	10	10	Lubrikan
Berat Tablet (mg)	500	500	500	500	

Evaluasi Mutu fisik dan penetapan kadar tablet

Pemeriksaan kekerasan tablet, kerapuhan tablet dan penetapan kadar sesuai Farmakope Indonesia IV.

Pengujian kemampuan mengapung

Uji menggunakan peralatan tipe II USP dengan media disolusi dapar klorida pH 1,2, temperatur $37 \pm 0,5$ o C, dan kecepatan 50 rpm. Waktu yang dibutuhkan untuk tablet mulai mengapung pada permukaan medium disolusi dicatat sebagai floating lag time dan waktu untuk tablet tetap konstan berada di permukaan medium disolusi dicatat sebagai floating duration time (Gambhire et al., 2007; Patel et al., 2006).

Pengujian pelepasan teofilin dari tablet

Uji pelepasan dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe II dengan media disolusi dapar HCl pH 1,2 pada suhu $37 \pm 0,5$ ° C selama 10 jam. Dimasukkan 900 mL dapar HCl pH 1,2 sebagai media disolusi ke

dalam labu disolusi dan suhu diatur pada $37 \pm 0,5$ ° C. Setelah temperatur stabil, tablet dimasukkan pada labu disolusi, dan alat uji disolusi dijalankan dengan kecepatan 50 rpm. Pengambilan sampel dilakukan pada waktu 15 menit, 30 menit, 1 jam ; 3,5 jam; 5 jam; 7 jam; 10 jam. Sebanyak 5 mL aliquot diambil dari media disolusi dan mengganti setiap pengambilan dengan media disolusi baru untuk menjaga volume media disolusi yang konstan. Sampel disaring kemudian ukur absorbansi teofilin dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 271 nm. Penentuan kadar teofilin dapat dihitung menggunakan persamaan kurva baku $y = 0,586x - 0,1126$ dengan $r = 0,999$.

Hasil dan Pembahasan

Mutu fisik dan penetapan kadar tablet

Hasil uji menunjukkan bahwa kekerasan tablet untuk semua formula kurang lebih 5 kg dan kerapuhan kurang dari 1% seperti

ditunjukkan oleh tabel 2. Penetapan kadar theophylline dalam tablet antara 98,791-101,532

% dan memenuhi persyaratan FI IV yaitu antara 85-115 %.

Tabel 2 Hasil Uji Mutu Fisik Tablet

Formula	Kekerasan tablet (kg)	Keseragaman bobot (mg)	Kerapuhan tablet (%)
1	5,40 ± 0,516	495,205±1,086	0,759± 0,053
2	5,20 ± 0,422	496,060±1,029	0,799± 0,031
3	5,35 ± 0,412	496,035±1,261	0,874± 0,018
4	5,25 ± 0,589	497,200±1,001	0,946 ± 0,023

Kemampuan Mengapung

Floating lag time adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk mulai mengapung secara stabil pada permukaan medium disolusi. Floating lag time yang diharapkan

adalah 25-600 detik dan floating duration time > 12 jam. Hasil uji kemampuan mengapung dari ke-4 formula dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3 Hasil Pengujian Kemampuan Mengapung Tablet

Formula	Floating lag time (detik)	Floating duration time (jam)
1	8,667± 0,577	>12 jam
2	162,667± 4,726	>12 jam
3	6,667± 0,577	>12 jam
4	13,667 ± 1,528	>12 jam

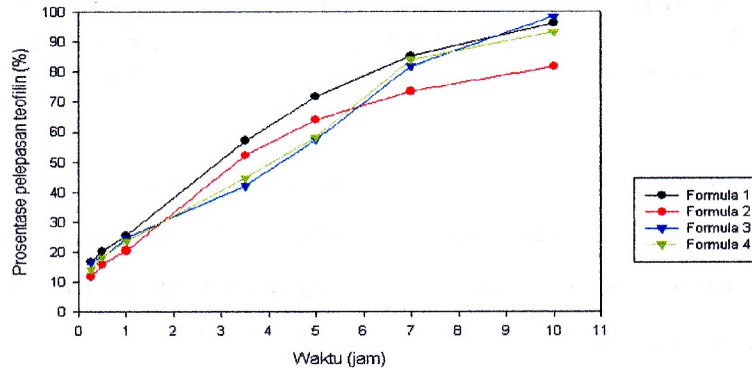
Hasil pengujian menunjukkan bahwa hanya formula 2 yang memenuhi persyaratan uji floating lag time. Formula 2 memiliki jumlah kitosan pada aras tinggi dan natrium bikarbonat aras rendah sehingga lapisan gel yang dibentuk oleh kitosan dapat menahan gas CO₂. Formula

1 memiliki nilai floating lag time yang terlalu pendek karena jumlah kitosan yang sedikit menyebabkan hidrasi tablet dan pembentukan gas yang lebih cepat. Formula 3 dan 4 dengan jumlah natrium bikarbonat aras tinggi menghasilkan gas yang lebih banyak sehingga tablet dapat mengapung lebih cepat.

Floating duration time adalah lamanya waktu dari tablet untuk dapat mengapung secara konstan dan stabil pada permukaan medium disolusi Pengujian

floating duration time menunjukkan bahwa semua formula dapat mempertahankan daya mengapungnya hingga lebih dari 12 jam.

Hasil Uji Pelepasan Kaptopril Dari Tablet Matriks



Gambar 1. Profil Pelepasan Teofilin dari Tablet Matrik

Hasil uji pelepasan teofilin dari tablet matrik dapat dilihat dalam gambar 1. Pada awal pelepasan ($t=15$ menit) formula 1 dan formula 3 dengan jumlah kitosan pada aras rendah memiliki pelepasan yang lebih tinggi dibanding formula 2 dan 4 yang mengandung kitosan pada aras tinggi. Semakin banyak jumlah kitosan yang digunakan maka kekuatan gel yang terbentuk semakin kuat sehingga obat akan semakin sulit dilepaskan.

Hasil uji pelepasan teofilin pada jam ke-10 menunjukkan bahwa pada formula 2 dan 4 dengan jumlah kitosan aras tinggi memiliki prosentase pelepasan obat yang lebih rendah dari formula 1 dan 3 dengan jumlah

kitosan aras rendah. Bertambahnya jumlah kitosan menyebabkan semakin meningkatnya kekuatan gel dan memperlama proses difusi obat sehingga jumlah teofilin yang dilepas semakin menurun. Perbandingan antara formula 1 dengan formula 3 dimana jumlah kitosan yang digunakan sama dan jumlah natrium bikarbonat yang berbeda ternyata menghasilkan prosentase pelepasan yang berbeda. Hal ini dikarenakan semakin banyak jumlah natrium bikarbonat maka gas CO_2 yang dihasilkan akan semakin banyak sehingga prosentase obat yang dilepaskan juga semakin meningkat. Kinetika pelepasan Teofilin dari tablet

matrik F1, F2, F3, dan F4 dianalisis dengan menggunakan persamaan kinetika

orde nol, orde 1, dan model Higuchi.

Tabel 4 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin dari Tablet Matrik

Formula	Harga (r)			
	r tabel (n=5)	Order nol	Order satu	Higuchi
F1	r = 0,878	r = 0,976	r = 0,930	r = 0,996
F2	r = 0,878	r = 0,962	r = 0,910	r = 0,993
F3	r = 0,878	r = 0,995	r = 0,971	r = 0,979
F4	r = 0,878	r = 0,988	r = 0,952	r = 0,986

Pada semua formula nilai r yang dimiliki lebih besar dari r tabel, sehingga bisa disimpulkan bahwa pelepasan masing-masing formula menurut mekanisme erosi dan difusi. Hasil koefisien korelasi yang didapat menunjukkan bahwa pada F1 dan F2 memiliki nilai r tertinggi pada model

Higuchi sehingga mekanisme pelepasan didominasi oleh difusi. Mekanisme pelepasan pada formula 3 dan formula 4 didominasi oleh mekanisme erosi karena nilai r tertinggi diperoleh pada kinetika pelepasan dengan orde nol.

Hasil Analisis Desain Faktorial

Tabel 5. Nilai efek faktor kitosan, natrium bikarbonat dan interaksi keduanya

Respon	Efek faktor Kitosan	Efek faktor Natrium bikarbonat	Efek faktor interaksi
Floating lag time	80,499	-75,499	-73,499
Floating duration time	0	0	0
t80	1,063	-0,068	-0,975

Efek faktor kitosan pada floating lag time memberikan nilai positif 80,499. Hal ini menunjukkan bahwa kitosan mempunyai

efek dapat menambah floating lag time. Semakin banyak kitosan yang digunakan

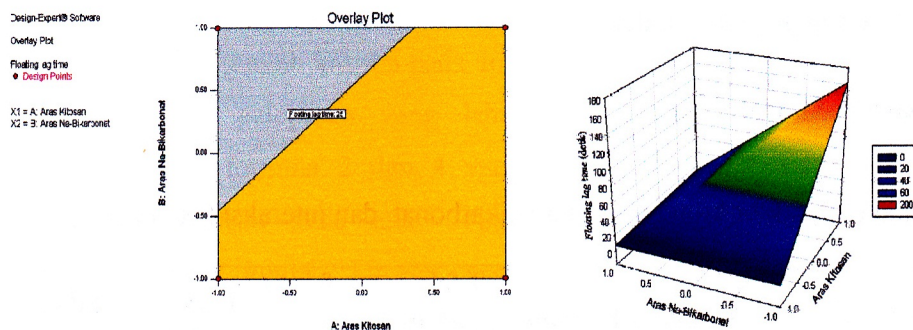
maka waktu yang dibutuhkan obat untuk hidrasi dan mengembang juga semakin lama sehingga waktu yang dibutuhkan tablet untuk mulai mengapung semakin lama. Efek faktor natrium bikarbonat memberikan nilai negatif 75,499 dan interaksi kedua faktor juga memberikan nilai negatif 73,499. Jadi dapat dikatakan natrium bikarbonat maupun interaksi antara kitosan dan natrium bikarbonat dapat mengurangi floating lag time. Natrium bikarbonat akan menghasilkan gas CO₂ apabila kontak dengan medium pendisolusi. Semakin banyak jumlah natrium bikarbonat maka gas CO₂ yang dihasilkan juga akan semakin banyak

sehingga tablet akan lebih cepat mengapung.

Hasil analisis software Design Expert 7.1.6 menghasilkan persamaan umum desain faktorial $Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$ untuk setiap respon sehingga didapatkan persamaan hubungan antara respon floating lag time dan faktor sebagai berikut:

$$Y = 47,92 + 40,25 X_A - 37,75 X_B - 36,75 X_A X_B$$

Contour plot menunjukkan bahwa respon floating lag time yang sesuai dengan kriteria digambarkan dengan warna kuning. Contour plot dari respon floating lag time dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. a) Contour Plot b) 3D surface dari respon floating lag time

Contour plot dari floating duration time menunjukkan bahwa respon tidak bervariasi. Hal ini menunjukkan bahwa kriteria respon floating duration time yang diharapkan dapat dipenuhi oleh semua

formula. Contour plot dari floating duration time dapat dilihat pada gambar 3.

Respon terakhir yang menjadi kriteria dalam penelitian kali ini adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk

melepaskan teofilin sebanyak 80% atau t80. Besar efek yang diperoleh oleh faktor kitosan adalah nilai positif 1,063. Hal ini berarti adanya kitosan dapat memberikan efek menambah waktu yang dibutuhkan tablet untuk melepaskan 80% bahan aktif. Kitosan dapat membentuk gel apabila kontak dengan medium pendisolusi. Semakin banyak jumlah kitosan maka gel yang terbentuk akan semakin kuat sehingga waktu yang dibutuhkan matrik untuk melepaskan 80% bahan aktif teofilin semakin lama.

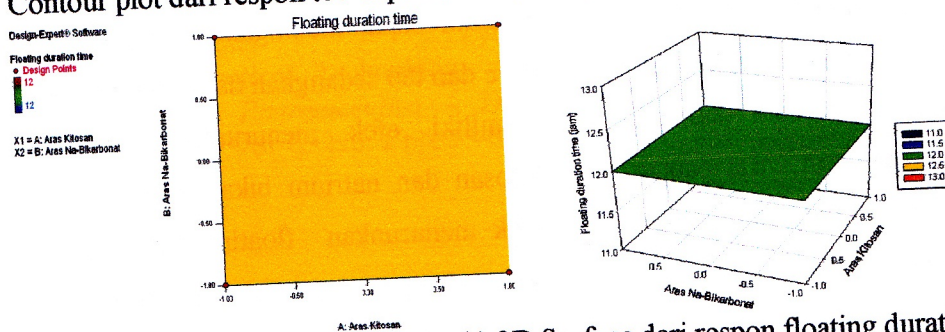
Efek faktor natrium bikarbonat maupun interaksi antara natrium bikarbonat dan kitosan memiliki nilai negatif 0,068 dan negatif 0,975. Tanda negatif tersebut menunjukkan bahwa

meningkatnya komponen natrium bikarbonat atau semakin banyaknya interaksi antara kitosan dan natrium bikarbonat dapat mengurangi waktu pelepasan obat. Natrium bikarbonat akan menghasilkan gas CO₂ apabila bereaksi dengan medium pendisolusi. Bertambahnya jumlah natrium bikarbonat menyebabkan efek effervescent meningkat sehingga terjadi formasi pori berlebihan dan menyebabkan hidrasi yang cepat pada matrik maka pelepasan obat terjadi lebih cepat.

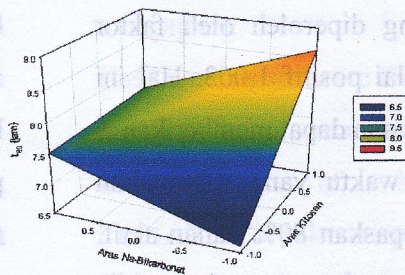
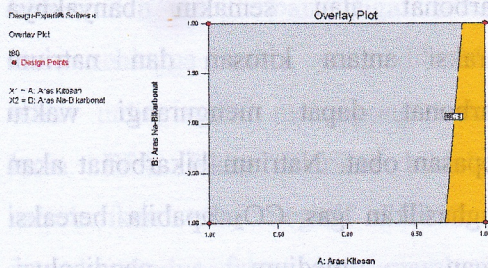
Hasil analisis desain faktorial memberikan persamaan umum untuk respon t80 sebagai berikut :

$$Y = 7,59 + 0,53XA - 0,034XB - 0,49XAXB$$

Contour plot dari respon t80 dapat dilihat pada gambar 4.

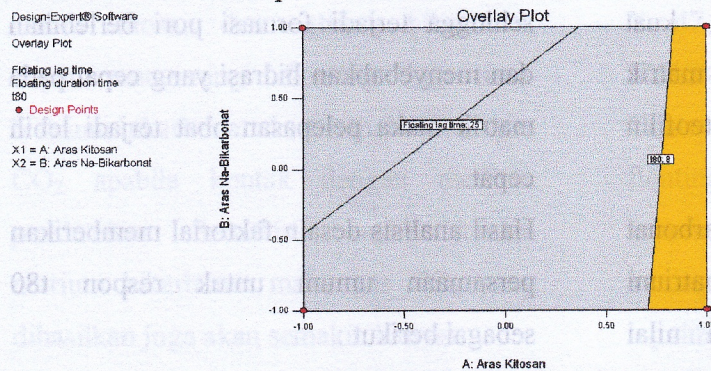


Gambar 3. b) Contour plot b) 3D Surface dari respon floating duration time



Gambar 4. b) Contour plot dari respon t80 b) 3D Surface dari respon t80

Penentuan Formula Optimum



Gambar 4 Contour plot superimposed.

Daerah contour plot superimposed (gambar 4) yang berwarna kuning adalah irisan perpotongan dari 3 daerah yang memenuhi syarat kriteria dari berbagai respon. Daerah optimum didapatkan adalah kitosan 92,83 - 100 mg dan natrium bikarbonat 20 - 60 mg.

SIMPULAN

Kitosan dapat meningkatkan floating lag time dan t80 sedangkan natrium bikarbonat memiliki efek menurunkan. Interaksi kitosan dan natrium bikarbonat memiliki efek menurunkan floating lag time dan t80. Komposisi formula optimum untuk tablet lepas lambat teofilin dengan sistem mengapung adalah kitosan 92,83-100 mg dan natrium bikarbonat 20 - 60 mg.

DAFTAR PUSTAKA

- Aditama, T. Y. Dr., Mangunegoro, H. Dr., dan Ikhsan, M. Dr. 1995. Pengobatan Asma Dengan Teofilin Lepas Lambat Dosis Sekali Sehari. *Cermin Dunia Kedokteran*, No 101. <http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/09PengobatanAsma101.pdf>/09PengobatanAsma101.html.
- Baumgartner, S., Kristel, J., Vreer, F., Vodopivec, P. and Zorko, B., 2000, Optimisation of Floating Matrix Tablets and Evaluation of Their Gastric Residence Time, *Int. J. Pharm.*, 195:125-135.
- Gambhire M. N., Ambade K. W., Kurmi S. D., Kadam V. J., Jadhav, K. R. 2007. Development and In Vitro Evaluation of an Oral Floating Matrix Tablet Formulation of Diltiazem Hydrochloride. *AAPS PharmSciTech.* 8(3) : Article 73. DOI : 10.1208/pt0803073
- Patel, S. S., Ray, S., Thakur, R. S. 2006. Formulation and Evaluation of Floating Drug Delivery System Containing Claritomyacin for Helicobacter Pylori. *Pharmaceutical Technology. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research* Vol. 63 No. 1 pp. 53-61
- Narendra, C. Srinath, M.S. Babu, G. 2006. Optimization of Bilayer Floating Tablet Containing Metoprolol Tartrate as a Model Drug for Gastric Retention. *AAPS PharmSciTech.* 7(2): Article 34. DOI: 10.1208/pt070234.
- Rustamaji, S. S. 2000. *Kepentingan Penelitian Ketersediaan Hayati Terhadap Sediaan Lepas Lambat Teofilin.* Yogyakarta: Bagian Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
- Sukasediati, N. 1988. Beberapa Pertimbangan Teofilin pada Penderita Usia Lanjut. *Cermin Dunia Kedokteran.* No. 48, 22 -24.
- USPDI. 2000. *Drug Information for the Health Care Professional 2th edition.* United States Pharmacopeial Convention, Rockville. Pp: 684-698