

4-30-2011

Pembuatan Sediaan Tablet Mengapung Famotidin Menggunakan Kompleks Polielektrolit Kitosan-Pektin Sebagai Bahan Matriks

Erny Sagita

Universitas Indonesia FMIPA, Departemen Farmasi

Effionora Anwar

Universitas Indonesia FMIPA, Departemen Farmasi, effi.nora@gmail.com

Silvia Surini

Universitas Indonesia FMIPA, Departemen Farmasi

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/mik>



Part of the [Natural Products Chemistry and Pharmacognosy Commons](#), [Other Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Commons](#), and the [Pharmaceutics and Drug Design Commons](#)

Recommended Citation

Sagita, Erny; Anwar, Effionora; and Surini, Silvia (2011) "Pembuatan Sediaan Tablet Mengapung Famotidin Menggunakan Kompleks Polielektrolit Kitosan-Pektin Sebagai Bahan Matriks," *Majalah Ilmu Kefarmasian*: Vol. 8 : No. 1 , Article 4.

DOI: 10.7454/psr.v8i1.3471

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/mik/vol8/iss1/4>

This Original Article is brought to you for free and open access by the Faculty of Pharmacy at UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in *Majalah Ilmu Kefarmasian* by an authorized editor of UI Scholars Hub.

PEMBUATAN SEDIAAN TABLET MENGAPUNG FAMOTIDIN MENGUNAKAN KOMPLEKS POLIELEKTROLIT KITOSAN-PEKTIN SEBAGAI BAHAN MATRIKS

Erny Sagita, Effionora Anwar, Silvia Surini
Universitas Indonesia FMIPA, Departemen Farmasi

ABSTRACT

Floating tablet is one of the drug delivery system retained in the stomach which aims to prolong the lag time of the drug in the stomach. This principle can be used to improve the efficacy of famotidine in treating diseases in the stomach. The purpose of this research is to develop dosage form afloat by using Chitosan Pectin Electrolytes (PEC) as matrix. Then used as the matrix in tablet dosage form with famotidine as a drug model. PEC also combined with hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) with different. PEC was also combined with hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in different concentrations. The results of the dissolution study showed that PEC could retard the release of famotidine for 10 hours. PEC in combination with HPMC could retard the release of famotidine for 20 hours. Tablet that only contains PEC as matrix could remain buoyant for 12 hours while tablet with combination of PEC and HPMC could remain buoyant for 24 hours.

Keywords: Famotidine, chitosan, polyelectrolyte complex, pectin, floating tablet

ABSTRAK

Sediaan tablet mengapung merupakan salah satu bentuk dari sistem penghantaran obat tertahan di lambung yang bertujuan untuk memperpanjang waktu tinggal obat di dalam lambung. Prinsip sediaan tertahan di lambung dapat digunakan untuk meningkatkan efikasi famotidin dalam mengobati penyakit lambung. Tujuan dari penelitian ini adalah membuat sediaan tablet mengapung dengan menggunakan Kitosan Pektin Elektrolit (KPE) sebagai matriks. Selanjutnya KPE digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet mengapung dengan famotidin sebagai model obat. KPE juga dikombinasikan dengan hidroksipropilmetilselulosa (HPMC) dengan konsentrasi yang berbeda-beda. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa KPE dapat menahan pelepasan famotidin selama 10 jam. Kombinasi dengan HPMC dapat membantu KPE menahan pelepasan famotidin hingga 20 jam. Tablet yang hanya mengandung KPE sebagai matriks hanya dapat bertahan mengapung hingga 12 jam, sedangkan tablet dengan kombinasi KPE dan HPMC dapat bertahan mengapung hingga 24 jam.

Kata kunci: Famotidin, kitosan, kompleks polielektrolit, pektin, tablet mengapung

Corresponding

author

:effi.nora@gmail.com

PENDAHULUAN

Sediaan tablet mengapung merupakan salah satu bentuk dari sistem penghantaran obat tertahan di lambung yang bertujuan untuk memperpanjang waktu tinggal obat di dalam lambung. Famotidin, suatu obat penghambat reseptor histamin 2 (H₂),

Prinsip sediaan tertahan di lambung dapat digunakan untuk meningkatkan efikasi famotidin dalam mengobati penyakit lambung (Jaimini, Rana & Tanwar, 2007). Hal tersebut disebabkan bioavailabilitas famotidin yang diberikan secara oral adalah 40-45% dengan waktu paruh eliminasi sekitar 2,5-4 jam. Selain itu, penghantaran lokal ke reseptor yang terdapat pada dinding sel parietal dapat meningkatkan bioavailabilitas famotidin pada daerah reseptor di dinding lambung dan meningkatkan efikasi famotidin dalam menu-

runkan sekresi asam lambung.

Tujuan penelitian untuk mengkaraktisasi eksipien kompleks polielektrolit kitosan-pektin yang digunakan sebagai matriks pada tablet mengapung. Mengetahui secara in vitro profil pelepasan obat dari tablet mengapung yang mengandung kompleks polielektrolit kitosan-pektin sebagai matriks tablet mengapung famotidin..

Pembuatan Tablet Mengapung Famotidin

Tablet mengapung famotidin dibuat dengan metode cetak langsung. Serbuk polimer, zat aktif dan NaHCO₃ dicampur hingga homogen. Setelah itu ditambahkan talk dan Mg stearat kemudian dicetak secara manual menggunakan alat pencetak tablet. Komposisi dari masing-masing formula dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. Formula tablet mengapung famotidin

Bahan	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII
	Jumlah (mg)						
Famotidin	40	40	40	40	40	40	40
KPE	537,5	467,5	397,5	327,5	-	-	-
Kitosan	-	-	-	-	537,5	-	161,25
Pektin	-	-	-	-	-	537,5	-
Campuran fisik							
Kitosan-Pektin	-	-	-	-	-	-	376,25
HPMC	-	70	140	120	-	-	-
Mg Stearat	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Talk	14	14	14	14	14	14	14
NaHCO ₃	107	107	107	107	107	107	107
Jumlah	700	700	700	700	700	700	700

Keterangan:

FI (Formula I) = Tablet mengapung dengan matriks KPE kitosan-pektin 76,8%

FII (Formula II) = Tablet mengapung dengan matriks KPE kitosan-pektin 66,8% dan HPMC 10%

FIII (Formula III) = Tablet mengapung dengan matriks KPE kitosan-pektin 56,8% dan HPMC 20%
FIV (Formula IV) = Tablet mengapung dengan matriks KPE kitosan-pektin 46,8% dan HPMC 30%
FV (Formula V) = Tablet mengapung dengan matriks KPE kitosan 76,8%
FVI (Formula VI) = Tablet mengapung dengan matriks KPE pektin 76,8%
FVII (Formula VII) = Tablet mengapung dengan matriks KPE campuran fisik kitosanpektin (3:7) 76,8%

Evaluasi Massa Tablet

Uji Kekerasan Tablet (Voigt, 1995)

Alat pengujian kekerasan tablet yang digunakan adalah hardness tester Erweka TBH 28. Tablet diletakkan secara horizontal kemudian dengan gayamotorik, sebuah beban peluncur bergerak pada sebuah rel mendekati tablet dan akhirnya menekan tablet hingga pecah. Pada saat tablet pecah, peluncur segera [Sumber: United States Pharmacopoeia 30th, 2007] berhenti dan tekanan akan ditunjukkan oleh angka digital pada alat. Pada penelitian ini, jumlah tablet yang digunakan dalam uji kekerasan adalah enam tablet.

Uji Keregasan Tablet (United States Pharmacopoeia 30th, 2007)

Keregasan atau kerapuhan tablet merupakan parameter kekuatan mekanis tablet. Alat uji yang digunakan adalah friabilator tipe Roche. Jumlah tablet yang digunakan dalam uji keregasan adalah sepuluh tablet.

Uji Keterapungan (Kumar et al., 2009; Bomma et al., 2009)

Tablet diletakkan di dalam beaker glass 100 mL yang mengandung simulasi cairan lambung, pH 1,2 (HCl 0,1 N) dengan suhu 37°C. Waktu yang diperlukan tablet untuk naik ke permukaan dan mengapung disebut sebagai floating lag time (FLT). Durasi tablet untuk tetap konstan di permukaan media disebut sebagai total floating time (TFT).

Uji Pelepasan Obat

Uji pelepasan obat dilakukan menggunakan alat uji disolusi aparatus 1 (tipe keranjang). Jumlah tablet yang digunakan dalam uji disolusi adalah tiga tablet dari masing-masing formulasi. Uji pelepasan obat dilakukan pada media 900 ml HCl 0,1 N, pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan 50 rpm.

Pengambilan sampel (10 ml) dilakukan pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 480, 600. Jumlah cairan yang diambil diganti oleh sejumlah yang samalarutan HCl 0,1 N. Sampel kemudian diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 265 nm. Profil pelepasan obat ditentukan dengan memplot persentase obat yang dilepaskan terhadap waktu.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Tablet Mengapung Famotidin

Pada penelitian ini, tablet mengapung famotidin sistem matriks diformulasi agar tablet dapat mengapung karena adanya reaksi effervescent. Famotidin dipilih sebagai model obat karena bioavailabilitas famotidin yang diberikan secara oral adalah 40-45% dengan waktu paruh eliminasi sekitar 2,5-4 jam. Hal tersebut menyebabkan famotidin dengan pemberian oral harus dibuat dalam sediaan lepas lambat (Jaimini, Rana & Tanwar, 2007). Selain itu, penghantaran lokal ke reseptor yang terdapat pada dinding sel parietal

dapat meningkatkan bioavailabilitas obat pada daerah reseptor di dinding lambung dan meningkatkan efikasi obat dalam menurunkan sekresi asam. Oleh karena itu, prinsip sediaan tertahan di lambung dapat digunakan untuk meningkatkan efikasi famotidin dalam mengobati penyakit tukak lambung (Jaimini, Rana & Tanwar, 2007).

Pembuatan tablet mengapung menggunakan metode cetak langsung karena ingin dilihat kemampuan alami polimer yang digunakan dalam menahan CO₂ dan juga pelepasan obat tanpa adanya bantuan bahan tambahan lainnya seperti bahan pengikat. Formula tablet mengapung hanya menggunakan komponen basa sebagai pembentuk gas karena berdasarkan penelitian sebelumnya tablet yang hanya mengandung komponen basa saja mampu mengapung ketika dimasukkan dalam medium HCl 0,1 N (Widiyanti, 2009). Hal tersebut disebabkan terjadinya reaksi antara NaHCO₃ dan HCl 0,1 N menghasilkan gas CO₂ yang akan terperangkap dalam lapisan gel hidrokoloid polimer. Hidroksipropil metil selulosa (HPMC) digunakan pada Formula II, III dan IV. Hal tersebut disebabkan pada uji disolusi, Formula I (formula yang mengandung KPE kitosan-pektin saja) tidak terlalu dapat menahan pelepasan obat sehingga diperlukan polimer lain untuk membantu KPE kitosan-pektin dalam menahan pelepasan obat. Selain itu, HPMC juga digunakan untuk memperpanjang lama mengapung tablet. Pada Formula V, VI dan VII digunakan matriks yang hanya terbuat dari, berturut-turut, kitosan, pektin dan campuran fisik kitosan pektin (3:7). Hal tersebut bertujuan untuk membandingkan kemampuan dalam menahan pelepasan obat

dari KPE kitosan-pektin dengan polimer-polimer pembentuknya.

Uji Keterapungan

Floating lag time adalah waktu yang dibutuhkan oleh sediaan untuk mulai mengapung, yang dihitung sejak sediaan dimasukkan ke dalam medium (Kumar et al, 2009; Bomma et al, 2009). Floating lag time yang diharapkan adalah kurang dari 2 jam karena pada umumnya waktu pengosongan lambung sekitar 2-3 jam (Garg & Gupta, 2008). Waktu yang dibutuhkan sediaan untuk tetap mengapung dalam medium didefinisikan sebagai waktu mengapung total (lama mengapung) (Kumar et al., 2009; Bomma et al., 2009).

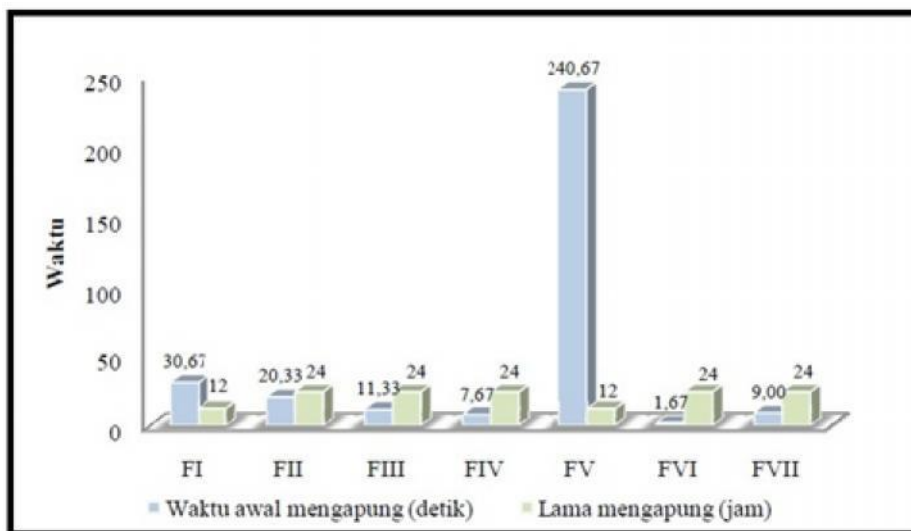
Tablet mengapung yang dibuat pada penelitian ini menggunakan sistem effervescent untuk membuat sediaan ini mengapung. Sistem ini memanfaatkan reaksi effervescent yang terjadi antara asam (medium HCl 0,1 N) dan basa (NaHCO₃) sehingga menghasilkan gas CO₂ yang dapat menurunkan densitas tablet. Sistem ini menggunakan polimer yang dapat mengembang ketika bertemudengan cairan simulasi lambung (HCl 0,1 N; pH 1,2).

Ketika sediaan bertemudengan cairan simulasi lambung yang bersifat asam, matriks polimer akan mengembang membentuk lapisan gel. Kemudian cairan simulasi lambung akan menembus lapisan gel ini dan bereaksi dengan basa yang terdispersi pada matriks yang telah mengembang sehingga menghasilkan gas CO₂. Gas CO₂ akan terperangkap oleh lapisan gel sehingga menurunkan densitas sediaan menjadi lebih rendah dibanding densitas cairan simulasi lambung dan

menyebabkan sediaan dapat mengapung dalam cairan simulasi lambung (Garg & Gupta, 2008).

Waktu awal mengapung dan lama mengapung dari tiap formula dapat dilihat pada Gambar 1. Dari seluruh formula, waktu awal mengapung (floating lag time) tercepat dimiliki oleh Formula VI (formula yang mengandung pektin) yaitu 1,67 detik dan dapat bertahan mengapung selama

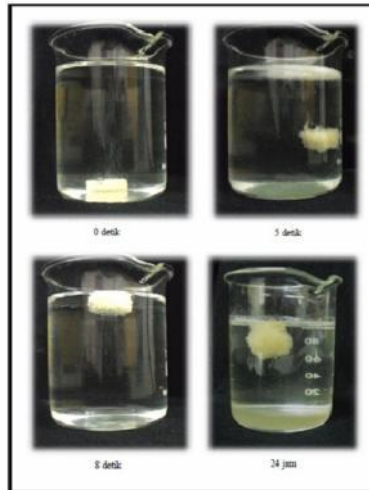
24 jam. Waktu awal mengapung (floating lag time) terlama dimiliki oleh Formula V (formula yang mengandung kitosan saja) yaitu 240,67 detik dan dapat bertahan mengapung selama 12 jam. Waktu awal mengapung tercepat setelah Formula I adalah Formula IV (formula yang mengandung kombinasi KPE dan HPMC 30%) yaitu 7,67 detik dan tablet ini dapat bertahan mengapung selama 24 jam.



Gambar 1. Hasil uji keterapungan tablet. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3)

Proses keterapungan dapat dilihat pada Gambar 2. Hidrofilisitas polimer merupakan faktor yang menyebabkan tablet mengapung di dalam cairan lambung (Shishu, Gupta & Aggarwal, 2007). Semakin tinggi hidrofilisitas suatu polimer, semakin cepat pula waktu yang dibutuhkan oleh cairan lambung untuk berpenetrasi ke dalam matriks polimer. Hal tersebut berarti semakin cepat reaksi effervescent terjadi sehingga semakin cepat tablet men-

gapung. Ketika tablet berada di dalam lambung, cairan lambung yang bersifat asam akan berpenetrasi ke dalam polimer dalam jumlah yang besar. Hal tersebut menyebabkan banyaknya gas CO₂ yang terbentuk dalam waktu cepat dan terperangkap dalam tablet yang akan membuat sediaan cepat mengapung dan tetap mengapung dalam waktu yang lama (Arora et al., 2005).



Gambar 2. Proses keterapungan tablet formula IV

Waktu awal mengapung paling cepat dimiliki oleh Formula VI (formulayang mengandung pektin) yaitu 1,67 detik. Hal tersebut dikarenakan pektin cepatsekali terhidrasi dan membentuk gel sehingga gas CO₂ yang dihasilkan dapatlangsung ditahan oleh gel yang terbentuk. Waktu awal mengapung paling lamadimiliki oleh Formula V (formula yang mengandung kitosan), yaitu 240,67 detik.Hal tersebut disebabkan pembentukan gel kitosan terjadi bila gugus amin kitosan terprotonasi (Rowe, Sheskey & Owen, 2006).

Oleh karenaHPMC memiliki hidrofilitas yang cukup besar maka semakin besar konsentrasiHPMC dalam formula, semakin cepat gel terbentuk dan semakin cepat tabletmulai mengapung.Hal tersebut ditunjukkan oleh waktu awal mengapung tabletdari Formula I sampai IV.

Uji Pelepasan Obat

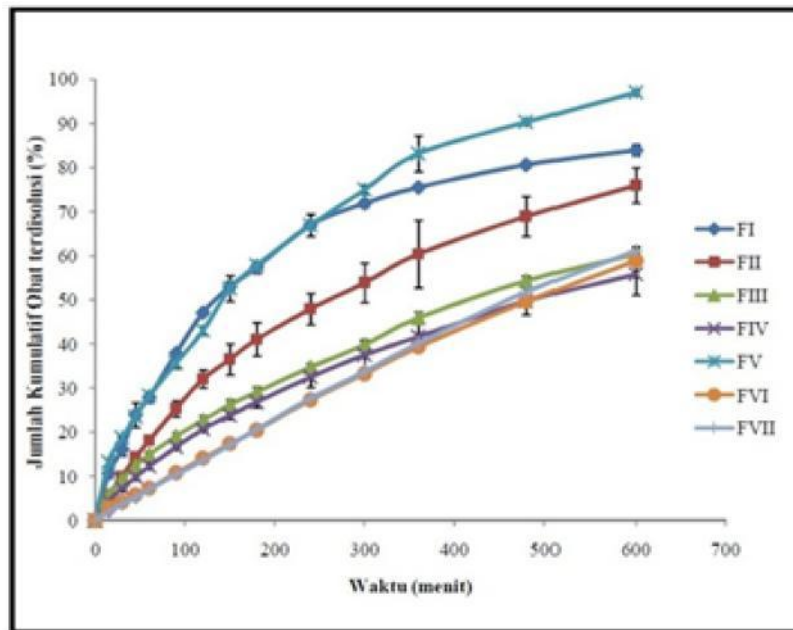
Hasil uji pelepasan obat yang dilakukan terhadap tiga tablet dari masingmasing-

formula menunjukkan profil pelepasan obat yang berbeda. Uji pelepasanobat dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe 1 (keranjang) dengan kecepatanputaran tipe 1 dengan kecepatanputaran keranjang 50 rpm. Uji pelepasan obat dilakukan dalam medium HCl 0,1 Nselama 10 jam. Sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UVpada panjang gelombang 265,0 nm.Pelepasan obat terbanyak terjadi pada Formula V (formula yang mengandung kitosan saja) yang melepaskan obat sebanyak 97,00% dalam waktu10 jam. Pelepasan obat terbanyak kedua adalah dari Formula I (formula yang mengandung KPE saja) yang melepaskan obat sebanyak 83,92% dalam waktu 10jam.

Formula II, III, IV, VI dan VII berturut-turut melepaskan obat sebanyak75,97%; 60,40%; 55,84%; 58,86%; 61,17% dalam waktu 10 jam (Gambar 3)Sediaan tablet mengapung merupakan sediaan yang diharapkan mampumemberikan profil pelepasan obat yang terkendali. Oleh karena itu, uji pelepasanobat merupakan

evaluasi paling penting yang harus dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan

obat dari tablet mengapung yang telah dibuat.



Gambar 3. Profil disolusi tablet famotidin FI-FVII dalam medium HCl 0,1 N pada suhu 37°C selama 10 jam

Pelepasan obat terbanyak terjadi pada Formula V (formula yang mengandung kitosan) yaitu sebanyak 97,00% obat dilepaskan dari sediaan dalam waktu 10 jam. Penggunaan KPE sebagai matriks tunggal (Formula I) dapat menahan pelepasan obat lebih baik dari kitosan, yaitu sebanyak 83,92% dalam waktu 10 jam. Hal tersebut disebabkan kitosan cenderung larut dalam medium disolusi yang bersifat asam sehingga tidak mampu menahan pelepasan obat dalam waktu yang lama (Berger et al., 2004). Pada KPE kitosan-pektin, molekul kitosan terikat secara ionik dengan molekul pektin sehingga tidak larut dalam medium.

Penambahan HPMC dalam matriks da-

pat membantu KPE kitosan-pektin dalam menahan pelepasan obat. Hal tersebut ditunjukkan oleh hasil uji pelepasan obat dari tablet Formula II, III dan IV. Dari hasil uji pelepasan obat ditemukan bahwa semakin tinggi konsentrasi HPMC dalam formula maka pelepasan obat semakin tertahan. Hal tersebut disebabkan peningkatan konsentrasi HPMC menyebabkan terjadinya peningkatan resistensi lapisan gel terhadap disolusi obat dan erosi matriks oleh adanya HPMC (Patel & Patel, 2007).

Profil pelepasan obat dari sediaan tablet mengapung dianalisis dengan mencocokkannya terhadap beberapa persamaan kinetika pelepasan obat seperti kinetika orde nol, orde satu dan Higuchi. Se-

dangkan untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat digunakan persamaan Korsmeyer-Peppas (Shoib et al., 2006). Dari persamaan kinetika yang dicocokkan, diperoleh nilai konstanta pelepasan obat (k), koefisien korelasi (r), dan nilai

eksponen difusi Peppas (n). Berdasarkan Tabel 6, dengan melihat koefisien relasi yang didapat, Formula I sampai Formula V mengikuti kinetika Higuchi sedangkan untuk Formula VI dan VII lebih mengikuti kinetika orde nol

Tabel 2. Hasil perhitungan kinetika pelepasan famotidin dari matriks tablet mengupung

Formula	Parameter	Higuchi	Orde 0	Orde 1	Peppas
I	r	0,9822	0,9064	0,6627	0,9977
	k	3,8350	0,1358	0,0043	1,1071
	n				0,7385
II	r	0,9955	0,9630	0,7453	0,9982
	k	3,3902	0,1258	0,0048	0,9415
	n				0,7179
III	r	0,9961	0,9787	0,7638	0,9998
	k	2,5849	0,0975	0,0045	1,0278
	n				0,6442
IV	r	0,9949	0,9786	0,7853	0,9980
	k	2,4309	0,0918	0,0047	0,8773
	n				0,6520
V	r	0,9952	0,9483	0,6849	0,9923
	k	4,2979	0,1572	0,0044	1,2192
	n				0,7637
VI	r	0,9732	0,9977	0,8667	0,9764
	k	2,5329	0,0996	0,0055	0,5807
	n				0,6846
VII	r	0,9701	0,9983	0,8690	0,9630
	k	2,6543	0,1048	0,0059	0,4734
	n				0,7188

Mekanisme pelepasan obat dapat diketahui berdasarkan persamaan Korsmeyer-Peppas. Analisis mekanisme pelepasannya diperhatikan berdasarkan nilai n atau eksponen pelepasan. Untuk sediaan dengan

geometri silindris seperti tablet, jika nilai $n < 0,45$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi Fickian sedangkan jika nilainya berada dalam rentang $0,45 < n < 0,89$ maka pelepasan zat aktif

mengikuti mekanisme difusi non-Fickian (Shoaib, et al., 2006). Berdasarkan hasil yang ditampilkan pada Tabel 6, diketahui bahwa mekanisme pelepasan obat dari seluruh formula mengikuti mekanisme pelepasan difusi non-Fickian dengan nilai $0,45 < n < 0,89$. Pada mekanisme ini, pelepasan zat disebabkan oleh difusi dan erosi terkendali. Jadi, pelepasan obat terjadi karena adanya difusi obat dari matriks yang disertai dengan erosi pada matriks.

Tabel 6 menunjukkan bahwa jumlah obat yang dilepas berbeda-beda. Menurut literatur, terdapat aturan untuk menaksirkan penggunaan suatu sediaan obat berdasarkan jumlah obat yang terdissolusi pada waktu tertentu (Banakar, 1992). Pada Formula II, III, IV, VI dan VII jumlah obat yang dilepas selama 10 jam berada pada kisaran 45-75% sehingga sediaan dapat digunakan untuk konsumsi setiap 20 jam.

Formula I melepaskan obat sebanyak 71,90% dalam waktu 5 jam sehingga sediaan dapat digunakan untuk konsumsi setiap 10 jam. Formula V hanya dapat digunakan untuk konsumsi setiap 10 jam karena melepaskan obat sebanyak 75,00% dalam waktu 5 jam. Berdasarkan penelitian ini, KPE kitosan-pektin berpotensi untuk dijadikan eksipien sediaan lepas terkendali, terutama untuk sediaan yang tertahan dilambung.

Untuk meningkatkan fungsinya sebagai eksipien lepas terkendali, perlu dilakukan penelitian selanjutnya menggunakan pektin dengan derajat esterifikasi rendah. Hal tersebut bertujuan untuk meningkatkan interaksi ionik antara kitosan dengan pektin. Selain itu perlu juga dilakukan optimasi-optimasi selanjutnya untuk memperbaiki sifat dan penampilan serbuk KPE kitosan-pektin, misalnya proses

pencucian dan proses pengeringan (suhu dan waktu pengeringan).

KESIMPULAN

Tablet yang hanya mengandung KPE sebagai matriks (Formula I) hanya dapat bertahan mengapung hingga 12 jam, sedangkan tablet dengan kombinasi KPE dan HPMC (Formula II-IV) dapat bertahan mengapung hingga 24 jam. Formula yang hanya mengandung KPE kitosan-pektin sebagai matriks (Formula I) melepaskan obat dari tablet mengapung sebanyak 71,90% dalam waktu 5 jam sehingga memenuhi persyaratan untuk pemakaian setiap 10 jam. Kombinasi KPE kitosan-pektin dengan HPMC dapat menahan pelepasan obat lebih baik dengan pelepasan obat sebanyak 75,97% (Formula II), 60,40% (Formula III) dan 55,84% (Formula IV) dalam waktu 10 jam sehingga memenuhi persyaratan untuk pemakaian setiap 20 jam.

DAFTAR ACUAN

- Ansel HC, Allen LV, Popovich N.G. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th edition*. USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Arora S, et al. 2005. *Floating drug delivery systems: a review*. AAPS PharmSciTech, 6(3): 372-390.
- Banakar UV. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Marcel Dekker Inc. New York.
- Bomma R, et al. 2009. *Development and evaluation of gastroretentive norfloxacin floating tablets*. Acta Pharm., 59: 211-221.
- Departemen Kesehatan Republik Indone-

- sia.1979. *Farmakope Indonesia Edisi Ketiga*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Ganiswarna SG.(ed.). 1995. *Farmakologi dan Terapi edisi 4*. Bagian farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia. Jakarta.
- GargR, Gupta GD. 2008. Progress in controlled gastroretentive delivery systems. *Trop. J. of Pharm. Res.*,7(3): 1055-1066.
- Gohel MC, et al. 2004. A more relevant dissolution method for evaluation of floating drug delivery system. *Dissolution Technologies*, November 2004
- Jaimini M, Rana AC., Tanwar Y.S. 2007. Formulation and evaluation of famotidine floating tablets. *Current Drug Delivery*, 2007, 4: 51-55.
- Khan F, et al. 2009. Theophylline loaded gastroretentive floating tablets based on hydrophilic polymers: preparation and in vitro evaluation. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 22(2): 155-161.
- Krowczynsk L. 1987. *Extended-release Dosage Forms*. CRC Press, Inc.
- Kumar R, et al. 2009. Formulation and evaluation of effervescent floating tablet of famotidine. *Int. J. of PharmTech Res.*, 1(3): 754-763.
- Moës AJ. 2003. Gastric retention systems for oral drug delivery. *Business Briefing Pharmatech*, 157-159.
- Moffat AC. 1986. *Clarke's Isolation and Identification of Drugs 2nd edition*. London: The Pharmaceutical Press.
- Patel VF, Patel NM. 2007. Statistical evaluation of influence of viscosity and content of polymer on dipyridamole release from floating matrix tablets: a technical note. *AAPS PharmSciTech*, 8(3): 1-5.
- Remington JP. 2006. *The Science and Practice of Pharmacy*. Maryland: Lippincott William & Wilkins.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. 2006. *Handbook of Pharmaceutic Excipients 5th edition*. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. London.
- Säkkinen M. 2003. Biopharmaceutical evaluation of microcrystalline chitosan as release-rate-controlling hydrophilic polymer in granules for gastroretentive druge delivery. *Academic dissertation Faculty of Science of the University of Helsinki*.
- Shargel L, Yu, Andrew BC. 1999. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Appleton Century Croffts.
- Shishu, Gupta N, Aggarwal N. 2007. A gastroretentive floating delivery system for 5-fluorouracil. *Asian J. Pharm. Sci.*, 2(4): 143-149.
- Shoaib MH, et al. 2006. Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 19(2): 119-124.
- Siepmann J, Peppas NA. 2001. Modelling of drug release from delivery systems based HPMC. *Adv. Drug Delivery Reviews*, 48: 139-157.
- Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. 2003. Floating matrix tablets Based on low density foam powder: effect of formulation and processing parameters on drug release. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 18: 37-45.
- Surana AS, Kotecha K. 2010. An overview on various approaches to oral controlled drug delivery system via gastroretention. *Int. J. Pham. Sci. Rev. Res.*, 2(14): 68-72.
- The British Pharmacopoeia. 2007. *The British Pharmacopeia*. London: The British Pharmacopeia.

- The Merck Index. 2001. The Merck Index 13th. New Jersey: Merck & Co.
- United States Pharmacopoeial Convention. 2007. The United States Pharmacopoeia, 30th revision and The National Formulary, 25th revision. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
- Voigt R. 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Diterjemahkan dari Lehrbuch den Pharmazeutischen technologie. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Widiyanti,

