

Kajian Pengembangan Sediaan *Floating Sustained Release Tablet*

Nazela Constantia Hilyatul.A*, Sani Ega Priani, Ratih Aryani

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*nazelacha@gmail.com, egapriani@gmail.com, ratih_aryani@ymail.com

Abstract. Floating sustained release tablets were developed to increase the elimination half-life and bioavailability of the drug because it is able to release the active substance for a long duration by a floating mechanism in gastric fluid. This study aims to examine the development of floating tablets for the purpose of sustained release in terms of formulation and manufacturing methods, as well as the effect of developing floating sustained release tablets on pharmacokinetic parameters. The research method used is a systematic literature review by searching for international articles from reputable publishers. The results showed that floating sustained release tablet preparations had been developed for active substances such as alfuzosin HCl, baclofen, cephalexin, famotidine, imanitib mesylate, meberevine HCl, metformin HCl, and troxipide which had met the requirements of a good preparation, namely having a floating lag time in the range 5-600 seconds and a floating duration time of more than 12 hours. The most widely used manufacturing method is the effervescent with the addition of polymer and the presence of an effervescent, namely the reaction between sodium bicarbonate and organic acids (citric acid or tartaric acid). Floating sustained release tablets were able to increase the value of pharmacokinetic parameters such as $t_{1/2}$, t_{max} and increase AUC in the range of 2.74-133.8%.

Keywords: *Floating tablets, Sustained release, Review.*

Abstrak. Sediaan floating sustained release tablet dikembangkan untuk meningkatkan waktu paruh eliminasi dan ketersediaan hayati obat karena mampu melepaskan zat aktif dalam durasi yang panjang dengan mekanisme mengapung di dalam cairan lambung. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengembangan sediaan floating tablet untuk tujuan sustained release dalam hal formulasi dan metode pembuatan, serta pengaruh pengembangan sediaan floating sustained release tablet terhadap parameter farmakokinetik. Metode penelitian yang digunakan yaitu systematic literature review dengan cara mencari artikel internasional dari penerbit bereputasi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sediaan floating sustained release tablet sudah dikembangkan untuk zat aktif seperti alfuzosin HCl, baclofen, cephalexin, famotidine, imanitib mesylate, meberevine HCl, metformin HCl, dan troxipide yang dimana telah memenuhi persyaratan sediaan baik yaitu memiliki nilai floating lag time dalam rentang 5-600 detik dan floating duration time lebih dari 12 jam. Metode pembuatan yang paling banyak digunakan yaitu metode effervescent dengan penambahan polimer serta adanya agen effervescent yaitu reaksi antara natrium bikarbonat dengan asam organik (asam sistrat atau asam tartarat). Sediaan floating sustained release tablet mampu meningkatkan nilai parameter farmakokinetik seperti $t_{1/2}$, t_{max} dan peningkatan AUC dalam rentang 2,74-133,8 %.

Kata Kunci: *Floating tablet, Lepas lambat, Kajian.*

A. Pendahuluan

Rute pemberian obat yang paling banyak dipilih yaitu rute secara oral karena memiliki tingkat penerimaan yang tinggi untuk pasien terutama kemudahan dalam penggunaannya (1). Salah satu sediaan rute oral yang banyak diproduksi yaitu tablet. Tablet merupakan sediaan solid yang mengandung zat aktif berkhasiat dan sebagian besar dibuat dengan cara pengempaan bertekanan tinggi (2). Sediaan tablet telah banyak dikembangkan salah satunya menjadi sediaan *sustained release* yang akan melepaskan zat aktif secara bertahap di saluran gastrointestinal. Sediaan *sustained release* tablet diperlukan untuk zat aktif yang memiliki waktu paruh eliminasi singkat sehingga akan mempengaruhi durasi kerja obat. Kelebihan sediaan *sustained release* tablet yaitu mampu memperpanjang waktu kerja obat, menurunkan frekuensi pemberian obat, meningkatkan kepatuhan pasien, meningkatkan efektifitas dalam pengobatan, dan mengurangi efek samping yang dihasilkan (3)(4).

Salah satu strategi dalam mengembangkan sediaan *sustained release* tablet, dengan cara mempertahankan sediaan di dalam lambung yang disebut *Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS). GRDDS merupakan sistem penghantaran yang mampu melepaskan zat aktif dengan durasi yang panjang di dalam lambung (5). Keuntungan GRDDS mampu meningkatkan durasi kerja dan bioavailabilitas zat aktif. GRDDS dapat dikembangkan dengan sistem *mucoadhesive*, *swelling*, *high-density*, dan *floating* tablet (6).

Kajian ini difokuskan pada sistem penghantaran *floating* tablet untuk tujuan *sustained release*. Sediaan *floating* tablet merupakan suatu sediaan tablet yang dapat mengapung di dalam lambung karena memiliki berat jenis yang lebih rendah dari cairan lambung. Keuntungan dari *floating* tablet yaitu meningkatkan ketersediaan hayati obat, meningkatkan waktu tinggal obat di dalam lambung, dan membantu dalam mengontrol fluktuasi kadar obat dalam darah (7).

Teknik yang digunakan dalam proses pembuatan *floating* tablet terbagi dua jenis, yaitu sistem *effervescent* dan *non-effervescent*. Sistem *effervescent* menggunakan komponen matriks polimer yang akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung dan juga komponen *effervescent* seperti natrium bikarbonat, asam sistrat, dan asam tartarat yang akan menghasilkan gas karbondioksida sehingga membuat tablet akan mengapung. Sedangkan, sistem *non-effervescent* dilakukan dengan cara mencampurkan zat aktif dan hidrokoloid gel yang akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung serta memiliki densitas lebih kecil, sehingga sediaan akan mengapung (7)(8).

Pada penelitian ini akan dilakukan kajian dalam bentuk *systematic literatur review* berkaitan dengan pengembangan *floating sustained release* tablet. Rumusan masalah dari kajian ini adalah bagaimana pengembangan sediaan *floating* tablet untuk tujuan *sustained release* dalam hal formulasi dan metode pembuatan serta bagaimana pengaruh pengembangan sediaan *floating sustained release* tablet terhadap parameter farmakokinetik.

Kajian pengembangan ini bertujuan mengetahui bagaimana pengembangan sediaan *floating* tablet untuk tujuan *sustained release* dalam hal formulasi dan metode pembuatan serta mengetahui bagaimana pengaruh pengembangan sediaan *floating sustained release* tablet terhadap parameter farmakokinetik.

B. Metodologi Penelitian

Metode penelitian ini dilakukan dalam bentuk *systematic literatur review*. Studi literatur ini dilakukan dalam beberapa tahapan penelitian seperti pencarian artikel dilakukan dari *publisher* atau database bereputasi yaitu *Pubmed*, *Research Gate*, *Science Direct (Elsevier)*, dan *Taylor & Francis* menggunakan *keywords* atau kata kunci yaitu '*floating*' AND '*sustained release*' AND 'tablet'.

Penyaringan artikel ini dilakukan dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang telah ditetapkan yaitu artikel penerbitan tahun 2012-2021, artikel tentang formulasi *floating sustained release* tablet, dan *full paper* dapat diakses. Selain itu, kriteria eksklusi yang telah ditetapkan yaitu artikel tidak terindeks *scopus*, artikel yang tidak memiliki data parameter farmakokinetik seperti $t_{1/2}$, t_{max} dan AUC serta berbentuk *review* artikel, sehingga diperoleh 8 jurnal terpilih.

Tahapan selanjutnya dilakukan proses mengekstraksi data dari artikel yang telah dipilih sebelumnya berkaitan dengan formulasi *floating sustained release* tablet meliputi pemilihan teknik pembuatan seperti sistem *effervescent* atau *non-effervescent*, data hasil evaluasi sediaan *floating sustained release* tablet serta data parameter farmakokinetik yaitu nilai $t_{1/2}$, t_{max} dan AUC. Data tersebut selanjutnya disintesis sehingga mampu menjawab rumusan masalah mengenai bagaimana pengembangan sediaan *floating* tablet untuk tujuan *sustained release* dalam hal formulasi dan metode pembuatan serta pengaruh pengembangan *floating sustained release* tablet terhadap parameter farmakokinetik.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pengembangan Sediaan *Floating Tablet* untuk tujuan *Sustained Release* dan Metode Pembuatan

Floating sustained release tablet merupakan suatu sediaan yang dapat mengapung di dalam lambung karena memiliki berat jenis yang lebih rendah dari cairan lambung ($1,004 \text{ g/cm}^3$). Keuntungan dari *floating* tablet yaitu meningkatkan ketersediaan hayati obat, waktu tinggal obat yang panjang di lambung, dan membantu dalam mengontrol fluktuasi kadar obat dalam darah (6) (7).

Diketahui sudah banyak penelitian yang mengembangkan sediaan *floating* tablet untuk tujuan pelepasan di perlambat seperti zat aktif alfuzosin HCl, baclofen, cephalexin, famotidine, imanitib mesylate, meberevine HCl, metformin HCl, dan troxipide. Pada **Tabel 1.** ditampilkan formulasi dan karakteristik sediaan *floating sustained release* tablet hasil studi literatur. Kajian ini meliputi metode pembuatan, eksipien utama dan kinerja *floating* tablet.

Tabel 1. Formulasi dan karakteristik sediaan *floating sustained release* tablet

No	Zat Aktif	Metode Pembuatan	Eksipien Utama	Karakterisasi		Referensi
				FLT	FDT	
1.	Alfuzosin HCl	Effervescent	HPMCK100M, Carbopol 917P, dan Natrium bikarbonat	9 menit	>12 jam	Gong., <i>et al</i> 2018
2.	Baclofen	Effervescent	Polyox WSR 303, HPMC K4M, Natrium bikarbonat, dan Asam tartarat	3-5 detik	>12 jam	Thakar., <i>et al</i> 2013
3.	Cephalexin	Effervescent	HPMC K100M, HPMC K15M, Natrium bikarbonat dan asam tartarat	12,8 detik	>12 jam	Yin <i>et al.</i> , 2013
4.	Famotidine	Non-effervescent	Eudragit RL 30 D dan Eudragit RL 30 D	melepas dalam beberapa menit	>12 jam	Qi <i>et al.</i> , 2014
5.	Imanitib mesylate	Effervescent	HPMC K4M, Carbomer 934P, Sodium alginat, dan Natrium bikarbonat	$35,54 \pm 1,29$ detik	24 jam	Kadivar <i>et al.</i> , 2015
6.	Meberevine HCl	Effervescent	HPMC K100M, HPMC K15M, Natrium bikarbonat, dan Asam sitrat	35,5 detik	>12 jam	Nabarawi <i>et al.</i> , 2017
7.	Metformin HCl	Effervescent	HPMC K100M, HPMC K15M, HPMC K4 dan Natrium bikarbonat	5 menit	>12 jam	He <i>et al.</i> , 2014
8.	Troxipide	Effervescent	HPMC K15M, Carbopol 971P dan Natrium bikarbonat	3 menit	>12 jam	Gao <i>et al.</i> , 2014

Berdasarkan tabel di atas, diketahui yang menjadi dasar pengembangan sediaan *floating sustained release* tablet adalah masalah waktu paruh eliminasi yang singkat di dalam darah, nilai bioavailabilitas yang rendah, dan memiliki kelarutan yang baik di dalam pH asam (lambung). Semua formulasi sediaan *floating sustained release* tablet yang ditampilkan di Tabel 1. telah memenuhi persyaratan sediaan yang baik, karena memiliki *floating lag time* yang berada dalam rentang 5-600 detik dan *floating duration* time lebih dari 12 jam (9). Pada Tabel 1. metode pembuatan yang paling banyak digunakan dalam mengembangkan sediaan *floating sustained release* tablet yaitu metode *effervescent*. Metode *effervescent* ini memiliki mekanisme kerja yang sangat efektif dalam membuat tablet mengapung. Mekanisme kerja dari metode ini, dimana terdapat agen *effervescent* yang berperan dalam menghasilkan gas karbondioksida ketika berinteraksi dengan cairan di dalam lambung. Gas karbondioksida tersebut akan terjebak di dalam polimer yang mengembang membentuk lapisan gel di sekeliling tablet, sehingga membuat tablet dapat mengapung dengan cepat di dalam cairan lambung (10)(11).

Pada pembuatan sediaan *floating* tablet menggunakan metode *effervescent* harus terdapat polimer dan agen *effervescent* sebagai eksipien utama dalam membantu tablet untuk mengapung di dalam lambung. Jenis polimer yang paling banyak digunakan dalam mengembangkan sediaan *floating sustained release* tablet yaitu polimer HPMC (*Hydroxypropyl Methyl Cellulose*). HPMC merupakan polimer hidrofilik dengan viskositas yang tinggi, sehingga mempunyai kemampuan daya mengembang yang baik untuk membentuk lapisan gel dalam mengontrol pelepasan zat aktif. Polimer HPMC juga mempunyai ikatan partikel sangat kuat yang dapat menahan terjadinya erosi berlebih dari tablet (12)(13).

Selanjutnya, eksipien utama yang digunakan juga pada metode *effervescent* ini yaitu terdapat suatu agen *effervescent* yang terdiri dari reaksi asam dan basa. Reaksi asam dan basa tersebut akan menghasilkan suatu gas karbondioksida untuk membantu menurunkan densitas tablet, sehingga dapat mengapung di permukaan cairan lambung. Basa yang digunakan pada semua penelitian merujuk pada Tabel 1 yaitu menggunakan natrium bikarbonat yang dapat direaksikan dengan suatu asam organik seperti asam sitrat atau asam tartarat. Namun, terdapat zat aktif seperti alfuzosin HCl, imanitib mesylate, metformin, dan troxipide yang tidak ditambahkan asam organik ke dalam sediaan, dengan dasar natrium bikarbonat akan bereaksi dengan asam alami yang berada di dalam lambung, tetapi bila dilihat dari hasil evaluasi *floating lag time* dengan penambahan asam organik ke dalam formulasi mampu mempercepat terjadinya *floating lag time* dibandingkan dengan memanfaatkan asam alami di dalam lambung (3).

Pengaruh Pengembangan Sediaan *Floating Sustained Release* Tablet Terhadap Parameter Farmakokinetik

Selanjutnya akan dibahas mengenai pengaruh pengembangan sediaan *floating sustained release* tablet terhadap parameter farmakokinetik yaitu nilai $t_{1/2}$, t_{max} dan AUC (*Area Under Curve*) yang ditampilkan pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Parameter farmakokinetik yang pertama pada Tabel 2. yaitu nilai $t_{1/2}$ (waktu paruh eliminasi). Nilai $t_{1/2}$ merupakan waktu yang diperlukan sejumlah obat untuk dapat tereliminasi menjadi separuhnya. Artinya semakin kecil nilai $t_{1/2}$ akan semakin cepat obat tereliminasi dari dalam tubuh. Berdasarkan data $t_{1/2}$ pada Tabel 2. diketahui bahwa, secara umum pengembangan sediaan *floating sustained release* tablet mampu meningkatkan nilai $t_{1/2}$. Hal tersebut menunjukkan bahwa formulasi *floating sustained release* tablet mampu memperlambat eliminasi zat aktif dari dalam tubuh. Dengan demikian, hal ini sesuai dengan pengembangan sediaan lepas lambat yang mampu mempertahankan kadar zat aktif dalam darah dengan durasi yang panjang (14)(15).

Tabel 2. Nilai $t_{1/2}$ dan t_{max} sediaan *floating sustained release*

No	Zat aktif	$t_{1/2}$ (h)		t_{max} (h)		Referensi
		Sediaan Konvensional Tablet/Kapsul	Sediaan <i>Floating Tablet</i>	Sediaan Konvensional Tablet/Kapsul	Sediaan <i>Floating Tablet</i>	
1.	Alfuzosin HCl	5,94 ± 1,74	8,41 ± 3,50	5,67 ± 1,51	7,33 ± 2,73	Gong., <i>et al</i> 2018
2.	Baclofen	1,30 ± 1,03	2,77 ± 0,48	1,5 ± 0,24	4,0 ± 0,35	Thakar., <i>et al</i> 2013
3.	Cephalexin	1,92 ± 0,32	4,522 ± 1,46	1,52 ± 0,45	4,17 ± 0,41	Yin <i>et al.</i> , 2013
4.	Famotidine	0,94 ± 0,17	1,42 ± 0,51	1,04 ± 0,21	3,12 ± 0,63	Qi <i>et al.</i> , 2014
5.	Imanitib mesylate	14,30 ± 1,20	34,20 ± 3	2,50 ± 0,30	11,20 ± 1,10	Kadivar <i>et al.</i> , 2015
6.	Meberevine HCl	4,84 ± 1,1	5,45 ± 1,8	3,33 ± 1,0	2,17 ± 1,2	Nabarawi <i>et al.</i> , 2017
7.	Metformin HCl	5,64 ± 1,62	7,81 ± 1,38	2,88 ± 1,03	3,75 ± 0,50	He <i>et al.</i> , 2014
8.	Troxipide	4,49 ± 1,09	8,18 ± 2,58	1,75 ± 0,90	3,75 ± 1,77	Gao <i>et al.</i> , 2014

Parameter farmakokinetik selanjutnya, yaitu nilai t_{max} . Nilai t_{max} merupakan waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi maksimum di dalam plasma darah. Berdasarkan Tabel 2. diketahui bahwa secara umum formulasi *floating sustained release* tablet mampu meningkatkan nilai t_{max} . Hal ini, terjadi karena pelepasan zat aktif yang perlahan di saluran cerna, sehingga menyebabkan waktu yang dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi maksimum menjadi lebih lambat (14)(15).

Tabel 3. Nilai AUC sediaan *floating sustained release tablet*

No	Zat aktif	AUC		%	Referensi
		Sediaan Konvensional Tablet/Kapsul	Sediaan <i>Floating Tablet</i>		
1.	Alfuzosin HCl	4970,16 ± 924,60 ng.h/mL	6849,83 ± 735,80 ng.h/mL	37,8	Gong., <i>et al</i> 2018
2.	Baclofen	649,313 ± 122 ng.h/mL	1518,08 ± 176 ng.h/mL	133,8	Thakar., <i>et al</i> 2013
3.	Cephalexin	158,02 ± 24,82 ng.h/mL	162,35 ± 34,70 ng.h/mL	2,74	Yin <i>et al.</i> , 2013
4.	Famotidine	4109,62 ± 284,39 ng.h/mL	7745,75 ± 1075,13 ng.h/mL	88,5	Qi <i>et al.</i> , 2014
5.	Imanitib mesylate	970,952 ± 173,406 µg.h/mL	1283,233 ± 238,829 µg.h/mL	32,2	Kadivar <i>et al.</i> , 2015
6.	Meberevine HCl	68,89 ± 8,17 µg.h/mL	72,17 ± 8,17 µg.h/mL	4,8	Nabarawi <i>et al.</i> , 2017
7.	Metformin HCl	62.116,55 ± 23067,69 µg.h/mL	83.404,25 ± 4979,81 µg.h/mL	34,3	He <i>et al.</i> , 2014
8.	Troxipide	341,45 ± 45,5 µg.h/mL	409,0 ± 9,5 µg.h/mL	19,8	Gao <i>et al.</i> , 2014

Pada Tabel 3. terdapat parameter farmakokinetik yang terakhir yaitu nilai AUC (*Area Under Curve*) yang dapat menggambarkan jumlah zat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik

dan nilai AUC ini digunakan juga sebagai parameter bioavailabilitas. Berdasarkan Tabel 3. menunjukan bahwa nilai AUC yang dimiliki oleh sediaan *floating sustained release* tablet meningkat dibandingkan dengan sediaan tablet atau kapsul konvensional. Peningkatan nilai AUC berbeda-beda untuk setiap zat aktif dalam rentang 2,74 %-133,8 %. Peningkatan nilai AUC ini disebabkan karena sediaan *floating sustained release* tablet dapat mempertahankan waktu tinggal di dalam lambung melalui kemampuan mengapung dengan baik, sehingga akan meningkatkan proses absorpsi zat aktif dengan baik. Peningkatan absorpsi zat aktif di saluran cerna ini pada akhirnya akan meningkatkan bioavailabilitasnya (Liu *et al.*, 2019).

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil studi literatur menunjukan bahwa sediaan *floating sustained release* tablet sudah dikembangkan untuk zat aktif seperti alfuzosin HCl, baclofen, cephalixin, famotidine, imanitib meyselat, mebrevine HCl, metformin HCl, dan troxipide. Dengan kesimpulan hasil kajian sebagai berikut:

1. Metode pembuatan yang paling banyak digunakan untuk pengembangan sediaan *floating sustained release tablet* adalah metode *effervescent* dengan menggunakan polimer HPMC dan penambahan basa yaitu natrium bikarbonat serta asam organik seperti asam sitrat atau asam tartarat.
2. Pengembangan sediaan *floating* tablet mampu menghasilkan pelepasan zat aktif yang diperlambat (*sustained release*) yang di tandai dengan peningkatan nilai $t_{1/2}$, t_{max} , dan AUC.

Acknowledge

Terima kasih kepada dosen pembimbing saya yaitu Ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si. dan Ibu apt. Ratih Aryani, M.Farm dan seluruh pihak terkait yang telah membantu penulis selama menyelesaikan penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Rashmitha, V., Pavani, S., & Rajani, T. (2020). An Update on Floating Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Advances in Pharmacy and Biotechnology*, 6(4), 9–18.
- [2] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi 6*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- [3] Dey, S., Mazumder, B., Chattopadhyay, S., Das, M. K., Sinha, S., Ganguly, S., De, K., & Mishra, M. (2014). Polymers derived from *Xanthomonas campestris* and *Cyamopsis tetragonolobus* used as retardant materials for the formulation of sustained release floating matrix tablet of atenolol. *International Journal of Biological Macromolecules*, 65, 346–356.
- [4] Jethara, S., Patel, M. R., & Patel, A. D. (2015). Sustained Release Drug Delivery Systems: A Patent Overview. *Aperito Journal of Drug Designing And and Pharmacology*, 1(1), 104.
- [5] Prajapati, V., Jani, K., Khutliwala, T., Zala, B. (2013). Raft Forming System-An Upcoming Approach of Gastroretentive Drug Delivery System. *Journal of Controlled Release*. 168(2), 151-165.
- [6] Maiti, S., Jana, S. (2019). *Polysaccharide Carriers For Drug Delivery*. India: Matthew Deans
- [7] Thakur, S., Ramya, K., Shah, D., & Raj, K. (2021). Floating Drug Delivery System. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 11(3), 125-130.
- [8] Maheta, H., Patel M.R., Patel, K.R., & Patel, M.S. (2014). Review: An Overview on Floating Drug Delivery System. *PharmaTutor*, 2(3), 61-71.
- [9] Oktora, L R., Irawan, D.K., Setyorini, E., (2019). Optimasi Hydroxypropyl

- Methlcelullose dan Xantan Gum pada Tablet Floating -Mucoadhesive Gliclazide Metode Desain Faktorial
- [10] Choudhury, A. (2019). Floating Drug Delivery System: An Outlook. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, 7(3), 1–8
 - [11] Tripathi, J., Thapa, P., Maharjan, R., & Jeong, S. H. (2019). Current state and future perspectives on gastroretentive drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 11(4), 1–22.
 - [12] Masula
 - [13] Yin, L., Qin, C., Chen, K., Zhu, C., Cao, H., Zhou, J., He, W., & Zhang, Q. (2013). Gastro-floating tablets of cephalexin: Preparation and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 452(1–2), 241–248.
 - [14] Parfati, N., Chandra, J., Sia, T. K., de Queljoe, D., & Kardjito, T. (2018). Studi Farmakokinetika Teofilina Setelah Pemberian Oral Dosis Tunggal Tablet Teofilina dan Aminofilina Lepas Kendali pada Subyek Normal. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, 2(1), 1-8.
 - [15] Suwandi, N. D., Abrori, C., & Hasan, M. (2018). Kadar Puncak (Cmax), Waktu Puncak (Tmax), Waktu Paruh (T_{1/2}) dan Bersihan Teobromin pada Sukarelawan Sehat setelah Pemberian Dark Chocolate Bar Per Oral. *Pustaka Kesehatan*, 6(2), 257-261
 - [16] Liu, H., Zhao, W., Hu, Q., Zhao, L., Wei, Y., Pi, C., ... & Shi, H. (2019). Gastric floating sustained-release tablet for dihydromyricetin: development, characterization, and pharmacokinetics study. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(7), 1000-1008
 - [17] Gong, L., Sun, Y., Yu, M., Gao, Y., Zou, M., & Cheng, G. (2018). Development and Evaluation of Compression Coating Gastro-Floating Tablet of Alfuzosin Hydrochloride for Zero-Order Controlled Release. *AAPS PharmSciTech*, 19(7), 3277–3286
 - [18] Qi, X., Jiang, Y., Zhang, H., & Wu, Z. (2015). Tablets compressed with gastric floating pellets coated with acrylic resin for gastro retention and sustained release of famotidine: In-vitro and in-vivo study. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(4), 493–500
 - [19] Kadivar, A., Kamalidehghan, B., Javar, H. A., Davoudi, E. T., Zaharuddin, N. D., Sabeti, B., Chung, L. Y., & Noordin, M. I. (2015). Formulation and in vitro, in vivo evaluation of effervescent floating sustained-release imatinib mesylate tablet. *PLoS ONE*, 10(6), 1–23
 - [20] He, W., Li, Y., Zhang, R., Wu, Z., & Yin, L. (2014). Gastro-floating bilayer tablets for the sustained release of metformin and immediate release of pioglitazone: Preparation and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 476(1), 223–231
 - [21] El Nabarawi, M. A., Teaima, M. H., El-Monem, R. A. A., El Nabarawy, N. A., & Gaber, D. A. (2017). Formulation, release characteristics, and bioavailability study of gastroretentive floating matrix tablet and floating raft system of Mebeverine HCl. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 1081–1093
 - [22] Gao, Y., Gao, Y., Yin, F., Wang, M., Wang, Z., Ye, T., Yang, Y., Pan, W. S., & Yang, X. (2015). Preparation and pharmacokinetics study on gastro-floating sustained-release tablets of troxipide. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(9), 1443–1451.
 - [23] Ravana, Devina Ummul Agniya, Arumsari, Anggi. (2021). *Kajian Literatur Sintesis dan Karakterisasi Nanopartikel Emas Menggunakan Ekstrak Tanaman*. Jurnal Riset Farmasi. 1(2). 59-65.