

ANALISIS KINETIKA PELEPASAN TEOFILIN DARI GRANUL MATRIKS KITOSAN

Submitted : 1 Mei 2016

Edited : 17 Mei 2016

Accepted : 25 Mei 2016

Suprianto

Dosen Kopertis Wilayah I dpk Stikes Helvetia Medan

Email : ekahasbi@gmail.com

ABSTRACT

Moment the drug dosage form development, it is important to study the drug release or dissolution that is recognized as an element in drug development. Mathematical models could help optimize the design of drugs to produce models of drug release information. Analysis of quantitative values obtained when depicting dissolution drug release profiles more easily when the mathematical concepts used to describe the drug release kinetics model. Model release of drugs known include zero order, first order, Higuchi models, models Hixon Crowell and Peppas Korsmeyer models. The purpose of this review apply mathematical concepts to study the phenomenon of drug release theophylline granules matrix made from chitosan.

Keywords : release, kinetics, theophylline and chitosan

PENDAHULUAN

Sustained release, sustained action, prolonged action, controlled release, extended release, depot release adalah istilah untuk mengidentifikasi sistem penyampaian obat yang dirancang untuk mencapai efek terapi berkepanjangan oleh obat yang terus melepaskan selama jangka waktu setelah pemberian dosis obat tunggal. Saat ini, kebanyakan waktu pelepasan obat diformulasi sehingga bahan aktif di dalam matriks yang tidak larut sehingga obat melarut harus menemukan jalan keluar melalui lubang-lubang dalam matriks^(1,2).

Produk pelepasan terkendali menawarkan *beberapa* keuntungan, antara lain: mempertahankan kadar obat dalam plasma, memperkecil toksisitas, menurunkan efek samping akibat fluktuasi kadar obat,

frekuensi pemberian obat sekali sehari dan menjamin terapi optimum^(3,4).

Teofilin adalah salah *satu* bronkodilator dengan indeks terapi sempit, yaitu berkisar antara 10-20 mcg/ml darah, diberikan pada penderita asma kronis, dosis lazim 200 mg sekali pemakaian dan waktu paruh 3-7 jam serta mempunyai pKa sebesar 8,6^(5,6).

Kitosan telah dimanfaatkan untuk membuat granul dengan bahan aktif indometasin dan dilaporkan bahwa granul kitosan mempunyai potensi sebagai sediaan oral pelepasan terkendali⁽⁷⁾.

Modifikasi sediaan pelepasan obat mencakup *delayed* dan *extended release*. *Delayed release* didefinisikan sebagai pelepasan obat pada waktu selain segera setelah pemberian. Produk *extended release* diformulasikan untuk membuat obat yang

tersedia selama jangka setelah pemberian. Profil pelepasan obat secara *in vivo* dapat dilihat seperti Gambar 1⁽⁸⁾.

Sediaan konvensional dirancang untuk melepaskan zat aktif dengan segera sehingga diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik dengan cepat dan sempurna. Sebaliknya sediaan pelepasan terkendali, baik *sustained release*, *prolonged release*, *time release* maupun *delayed released* dirancang untuk melepaskan zat aktif secara lambat dibandingkan dengan sediaan konvensional⁽⁹⁾.

Kemajuan teknis telah menyebabkan perkembangan modifikasi pelepasan sistem pemberian obat untuk mengatasi kelemahan sistem pemberian obat konvensional^(10,8,11).

Prolonged release menunjukkan bahwa obat disiapkan untuk penyerapan selama periode yang lebih lama dari bentuk sediaan konvensional⁽¹¹⁾. Sistem pelepasan dikendalikan khas dirancang untuk memberikan tingkat obat yang konstan atau hampir konstan dalam plasma dengan mengurangi fluktuasi melalui lepas lambat selama jangka waktu tertentu^(8,12,13).

Sustained release menunjukkan pelepasan terhambat, berkepanjangan atau pelepasan lambat untuk jangka waktu lama. Sistem pelepasan berkelanjutan hanya memperpanjang terapi obat untuk jangka waktu lama⁽¹⁴⁾.

Timed release digunakan untuk mendapatkan pelepasan dengan jeda waktu sekitar 4-5 jam. Sediaan dilapisi selulosa asetat ftalat untuk memberikan perlindungan asam lambung. Lapisan menyebabkan keterlambatan pelepasan obat, menunda pelepasan obat di usus halus. Waktu pelepasan obat dikendalikan sehingga dapat terhambat hingga 5 jam menargetkan obat untuk usus besar⁽¹⁴⁾.

Kinetika pelepasan obat diperoleh dari uji disolusi^(15,16). Orde nol merupakan model yang ideal pelepasan obat dalam

rangka mencapai aksi farmakologi berkepanjangan. Obat didisolusi dari bentuk sediaan dan melepaskan obat secara perlahan diwakili oleh persamaan berikut:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

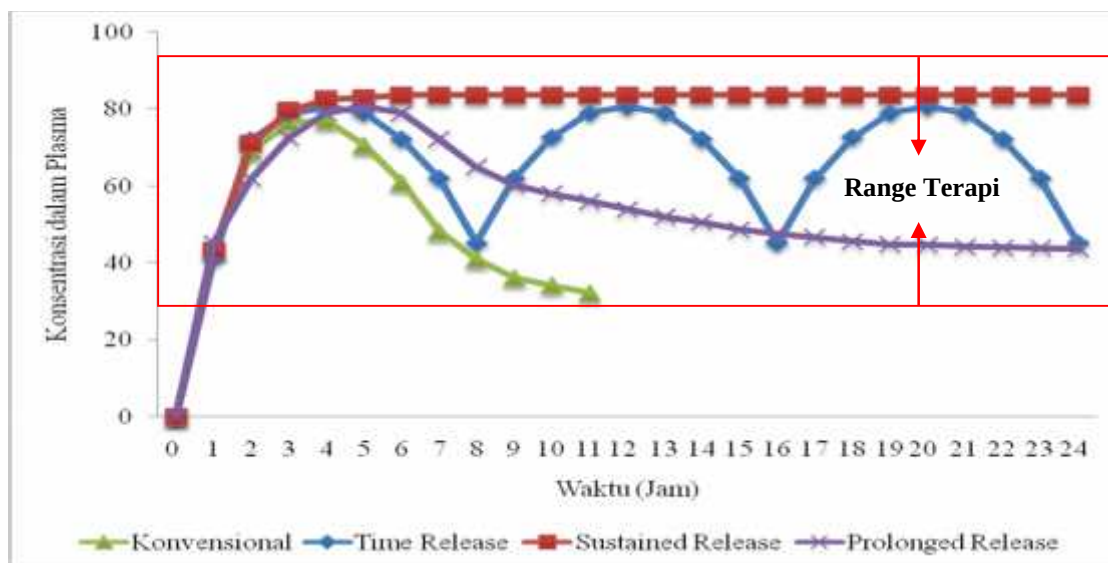
Dimana Q_t merupakan jumlah obat dalam waktu t , Q_0 sebagai jumlah awal obat dalam larutan dan K_0 adalah konstanta pelepasan orde nol⁽¹⁴⁾.

Sediaan memiliki pelepasan orde nol akan melepaskan zat aktif dengan kecepatan konstan. Peningkatan konsentrasi obat berbanding lurus dengan waktu⁽¹⁷⁾. Data pelepasan obat yang diperoleh secara *in vitro* diplot sebagai jumlah kumulatif obat terlepas terhadap waktu dan dihasilkan grafik linear jika pelepasan memenuhi kinetika pelepasan orde nol⁽¹⁸⁾. Model orde nol dapat digunakan untuk menggambarkan disolusi obat dari beberapa jenis modifikasi bentuk pelepasan sediaan obat, seperti beberapa sistem transdermal, matriks tablet dengan obat yang kelarutan rendah, sistem osmotik, dan lain-lain⁽¹⁹⁾.

Wagner mengasumsikan bahwa luas permukaan terpapar dari tablet menurun secara eksponensial dengan waktu selama proses disolusi yang menunjukkan bahwa pelepasan obat dari sebagian besar tablet lepas lambat dapat dijelaskan oleh kinetika orde Satu. Persamaan yang menggambarkan kinetika orde satu adalah⁽¹⁹⁾:

$$\log Q_t = \log Q_0 + K_1/2.303$$

Dimana, Q adalah fraksi obat yang dilepaskan pada waktu t dan K_1 adalah konstanta pelepasan obat orde pertama. Plot logaritma fraksi obat terhadap waktu akan linear jika pelepasan memenuhi kinetika pelepasan orde satu⁽²⁰⁾.



Gambar 1. Profil Kadar Obat dalam Darah dari Beberapa Bentuk Sediaan

Kinetika pelepasan obat yang diselidiki oleh T. Higuchi sering disebut orde Higuchi, yang mendefinisikan ketergantungan linear dari fraksi aktif yang dilepaskan per unit (Q) dari akar kuadrat waktu dengan model persamaan sebagai berikut :

$$Q = K_2 t^{1/2}$$

Dimana, K_2 adalah konstanta laju pelepasan. Plot fraksi obat yang dilepaskan terhadap akar kuadrat waktu akan linear jika pelepasan mengikuti persamaan Higuchi⁽²⁰⁾.

Hixson-Crowell (1931) memahami bahwa luas permukaan partikel sebanding dengan akar kubik volume yang dijelaskan dengan persamaan berikut :

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_s t$$

Dimana Q_0 adalah jumlah awal obat dalam bentuk sediaan farmasi. Q_t adalah jumlah sisa obat bentuk sediaan farmasi pada waktu t . K_s adalah konstanta menggabungkan hubungan volume permukaan. Plot akar pangkat tiga fraksi obat yang tersisa terhadap waktu akan linear

jika pelepasan mengikuti persamaan Hixson-Crowell⁽²⁰⁾.

Korsemeier et al. (1983) menurunkan hubungan yang menggambarkan pelepasan obat dari sistem polimer dengan persamaan sebagai berikut⁽²¹⁾ :

$$Q_t/Q_0 = K t^n$$

Dimana Q_t/Q_0 adalah fraksi obat yang dilepaskan pada waktu t , K adalah konstanta kinetika yang dilengkapi karakteristik struktur dan geometris sistem penyampaian. n adalah eksponen difusi yang menunjukkan mekanisme transportasi obat melalui polimer. Eksponen pelepasan $n \leq 0,5$ untuk Fickian difusi dilepaskan dari slab (matriks non swellable); $0,5 < n < 1,0$ untuk pelepasan non-Fickian (anomali), ini berarti bahwa pelepasan obat diikuti kedua difusi dan dikendalikan mekanisme erosi dan $n = 1$ untuk pelepasan orde nol^(21, 19).

Untuk mempelajari kinetika pelepasan, data yang diperoleh dari penelitian in vitro pelepasan obat yang diplot sebagai log persentase kumulatif pelepasan obat terhadap log waktu akan

linear jika pelepasan memenuhi kinetika pelepasan Korsemeyer-Peppas⁽²¹⁾.

BAHAN DAN ALAT

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain teofilin p.a (Metcorp, Ltd), asam klorida p.a (E.Merck), natrium hidroksida p.a (E.Merck), kalium dihidrogen fosfat p.a (E.Merck), kalium klorida p.a (E.Merck), asam asetat glasial p.a (E.Merck) dan kitosan hasil isolasi limbah padat udang Swallo Tambak Sari Mabur (Standar Protan Laboratories, Inc), natrium hipoklorit p.a (E.Merck).

Alat yang digunakan diantaranya Spektrofotometer ultra violet (Milton Roy 21D), alat disolusi (Erweka), pengaduk magnetik (Ikamag), timbangan listrik (Sartorius), pH meter stick (HBI), alat-alat gelas dan lain-lain.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian pelepasan terkendali teofilin sediaan granul kitosan meliputi :

Pembuatan Granul Teofilin

Formula F₁ sampai F₃, granul kitosan dibuat dengan melarutkan teofilin dalam larutan natrium hidroksida 0,1 N sebanyak 5 ml dan diencerkan dengan 10 ml akuabidestilata, diserap dengan kitosan. Pelarut diuapkan pada suhu 60°C dan residu ditambah 10 ml asam asetat 10% setiap 400 mg kitosan dan ditambah akuabidestilata secukupnya sampai terbentuk gel dan selanjutnya pelarut diuapkan pada suhu 60°C hingga massa dapat digranulasi dengan mesh 12. Kemudian didiamkan pada suhu kamar selama 6 jam dan dikeringkan pada suhu 60°C selama 8 jam. Formula dapat dilihat pada Tabel 1⁽⁷⁾.

Tabel 1. Formula Sediaan Granul Teofilin

No.	Formula	Teofilin (mg)	Kitosan (mg)
1	F ₁	200	400
2	F ₂	200	600
3	F ₃	200	800
4	F ₄	200	1000

Pembuatan Kurva Resapan Teofilin dalam Medium pH = 6,8

Seratus koma empat miligram teofilin dilarutkan dalam labu takar 250 ml dengan medium pH = 6,8 hingga garis tanda (larutan induk). Larutan induk dipipet dua koma enam milliliter, diencerkan dengan medium yang sama dalam labu ukur 100 ml hingga batas garis tanda dan resapan diukur pada panjang gelombang 240 sampai 290 nm⁽²²⁾. Sebagai larutan pembanding digunakan medium yang sama.

Uji Disolusi

Pelepasan obat secara *in vitro* ditentukan dengan memodifikasi metode uji disolusi USP XXII dengan menggunakan keranjang berputar. Granul yang mengandung kira-kira 200 mg teofilin dimasukkan ke dalam keranjang dan di putar dengan kecepatan 100 rpm pada ketinggian kira-kira 2 cm dari dasar labu yang berisi 1000 ml medium pH = 6,8 pada suhu 37 ± 0,5°C^(7,23,24). Aliquot dipipet dengan volume, selang dan lama waktu tertentu dan diukur serapan pada panjang gelombang 270 nm dengan spektrofotometer ultra violet⁽²³⁾. Jumlah teofilin yang dilepaskan ditentukan dengan menggunakan kurva kalibrasi teofilin. Volume cairan dalam labu tetap dijaga 1000 ml dengan menambahkan medium yang sama dan setiap formula diuji 6 kali^(7, 22, 24).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kinetika pelepasan obat ditentukan berdasarkan harga koefisien regresi terbesar dari analisis regresi model kinetika pelepasan obat. Hubungan waktu dengan kadar teofilin formula F_1 untuk masing-masing analisis regresi dapat dilihat pada Tabel 2. Plot konsentrasi obat dengan waktu, fraksi obat yang dilepaskan terhadap akar kuadrat waktu dan log persentase kumulatif pelepasan obat dengan log waktu tidak linear. Hal ini menggambarkan bahwa kinetika pelepasan teofilin tidak mengikuti orde nol, Higuchi dan Korsemeier-Peppas. Plot logaritma fraksi obat terhadap waktu dan akar pangkat tiga fraksi obat yang tersisa terhadap waktu relative linear, namun koefisien regresi analisis kinetika orde satu lebih besar ($R^2=0,994$), maka formula F_1 cenderung melepaskan mengikuti kinetika orde satu (Gambar 2).

Hubungan waktu dengan kadar teofilin formula F_2 untuk masing-masing analisis regresi dapat dilihat pada Tabel 3. Plot konsentrasi obat dengan waktu dan fraksi obat yang dilepaskan terhadap akar kuadrat waktu tidak linear. Hal ini menggambarkan bahwa kinetika pelepasan teofilin tidak mengikuti orde nol dan Higuchi. Plot logaritma fraksi obat terhadap waktu, akar pangkat tiga fraksi obat yang tersisa terhadap waktu dan log persentase kumulatif pelepasan obat dengan log waktu relative linear, namun koefisien regresi analisis kinetika orde Hixson-Crowell lebih besar ($R^2=0,989$), maka formula F_2 cenderung melepaskan mengikuti kinetika orde Hixson-Crowell (Gambar 3).

Hubungan waktu dengan kadar teofilin formula F_3 untuk masing-masing analisis regresi dapat dilihat pada Tabel 4. Plot konsentrasi obat dengan waktu, fraksi obat yang dilepaskan terhadap akar kuadrat waktu dan log persentase kumulatif pelepasan obat dengan log waktu tidak linear. Hal ini menggambarkan bahwa

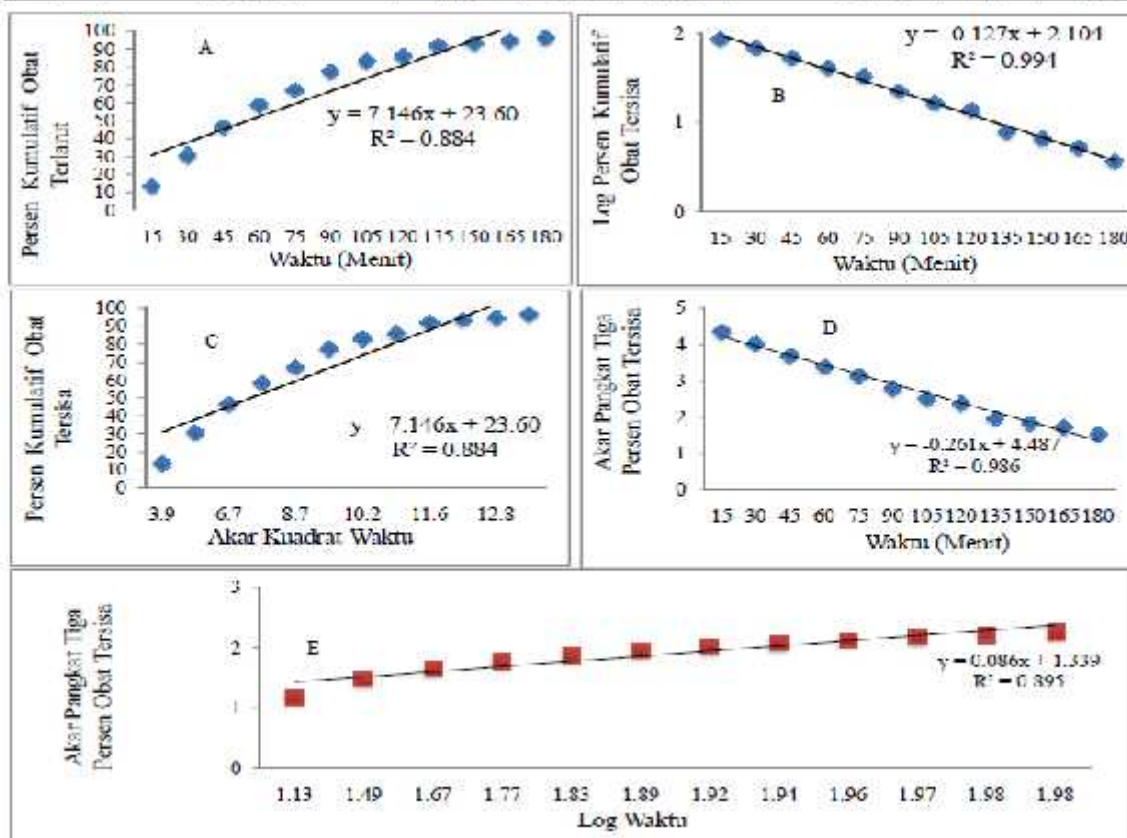
kinetika pelepasan teofilin tidak mengikuti orde nol, Higuchi dan Korsemeier-Peppas. Plot logaritma fraksi obat terhadap waktu dan akar pangkat tiga fraksi obat yang tersisa terhadap waktu relative linear, namun koefisien regresi analisis kinetika orde Hixson-Crowell lebih besar ($R^2=0,994$), maka formula F^3 cenderung melepaskan mengikuti kinetika orde Hixson-Crowell (Gambar 4).

Hubungan waktu dengan kadar teofilin formula F_4 untuk masing-masing analisis regresi dapat dilihat pada Tabel 5. Plot konsentrasi obat dengan waktu, fraksi obat yang dilepaskan terhadap akar kuadrat waktu dan log persentase kumulatif pelepasan obat dengan log waktu tidak linear. Hal ini menggambarkan bahwa kinetika pelepasan teofilin tidak mengikuti orde nol, Higuchi dan Korsemeier-Peppas. Plot logaritma fraksi obat terhadap waktu dan akar pangkat tiga fraksi obat yang tersisa terhadap waktu relative linear, namun koefisien regresi analisis kinetika orde Hixson-Crowell lebih besar ($R^2=0,994$), maka formula F^4 cenderung melepaskan mengikuti kinetika orde Hixson-Crowell (Gambar 5).

Rani, *et al.*, 2010, telah melakukan penelitian dengan bahan matriks kitosan diperoleh pelepasan bahan obat mengikuti orde Higuchi. Murtaza, *et al.*, 2012, juga memperoleh hasil yang sama. Ini menunjukkan bahwa model pelepasan teofilin dari granul kitosan cenderung mengikuti orde Higuchi^(16,25). Namun, hasil penelitian menunjukkan kecenderungan bahwa pelepasan teofilin mengikuti orde Hixson-Crowell, kitosan belum dicampur dengan *cross-linking agent*, seperti glutaraldehid^(16,25).

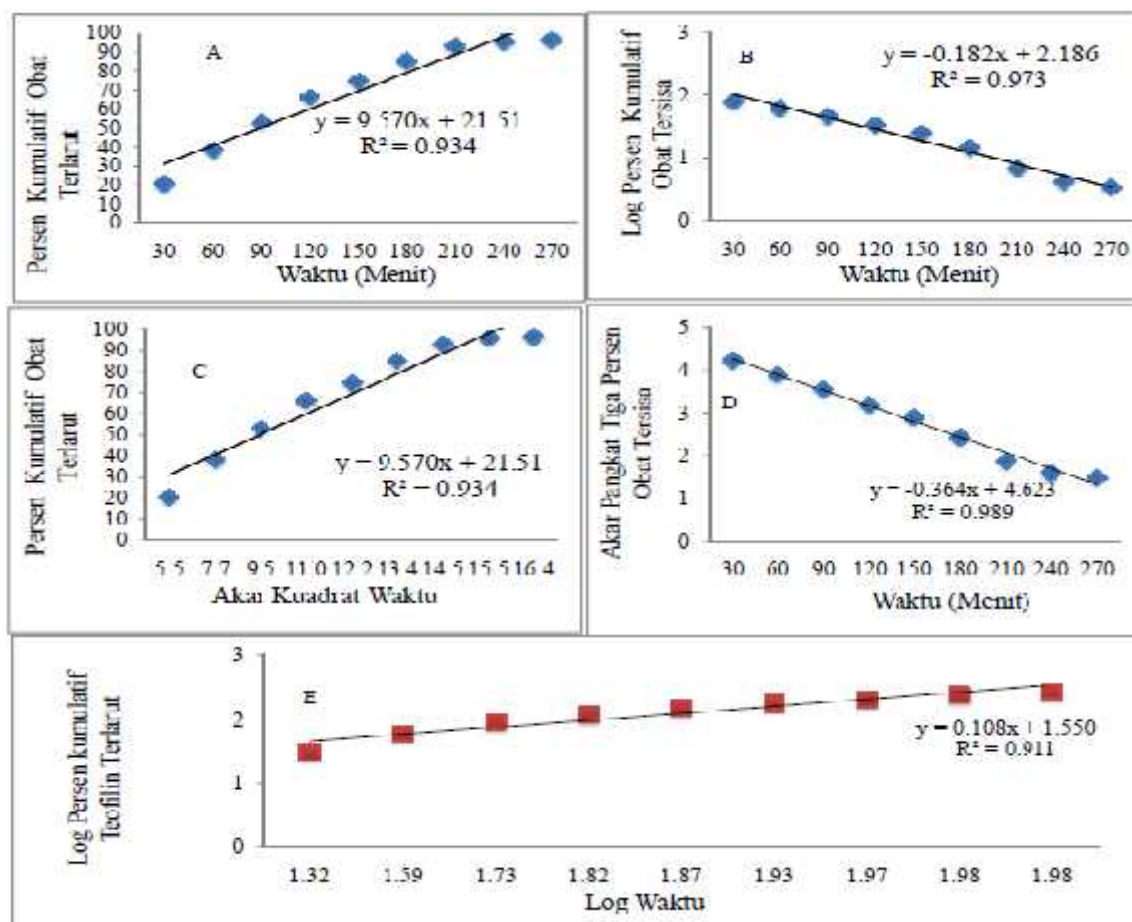
Tabel 2. Hubungan Waktu dengan Kadar Teofilin dari Teofilin Formula F₁

No	Orde Nol		Orde Satu		Higuchi		Hixson-Crowell		Korsemeier-Peppas	
	Waktu (Menit)	Persen Kumulatif Teofilin Terlarut	Waktu (Menit)	Log Persen Kumulatif Teofilin Tersisa	Akar Waktu (Menit)	Persen Kumulatif Teofilin Terlarut	Waktu (Menit)	Akar Pangkat Tiga Persen Teofilin Tersisa	Log Waktu (Menit)	Log Persen Kumulatif Teofilin Terlarut
1	15	13.4994	15	1.9370	3.9	13.4994	15	4.3573	1.13	1.18
2	30	30.7701	30	1.8403	5.5	30.7701	30	4.0485	1.49	1.48
3	45	46.5582	45	1.7279	6.7	46.5582	45	3.7171	1.67	1.65
4	60	58.7976	60	1.6149	7.7	58.7976	60	3.4113	1.77	1.78
5	75	67.2596	75	1.5151	8.7	67.2596	75	3.1621	1.83	1.88
6	90	77.6062	90	1.3501	9.5	77.6062	90	2.7896	1.89	1.95
7	105	83.4670	105	1.2184	10.2	83.4670	105	2.5238	1.92	2.02
8	120	86.1051	120	1.1429	11.0	86.1051	120	2.3831	1.94	2.08
9	135	92.1443	135	0.8952	11.6	92.1443	135	1.9743	1.96	2.13
10	150	93.5208	150	0.8115	12.2	93.5208	150	1.8527	1.97	2.18
11	165	94.7012	165	0.7242	12.8	94.7012	165	1.7337	1.98	2.22
12	180	96.2841	180	0.5701	13.4	96.2841	180	1.5421	1.98	2.26

**Gambar 2.** Hasil Analisis Regresi Kinetika (A= Orde Nol, B= Orde Satu, C = Orde Higuchi, D = Hixson-Crowell dan E = Korsemeier-Peppas) Pelepasan Teofilin Formula F₁

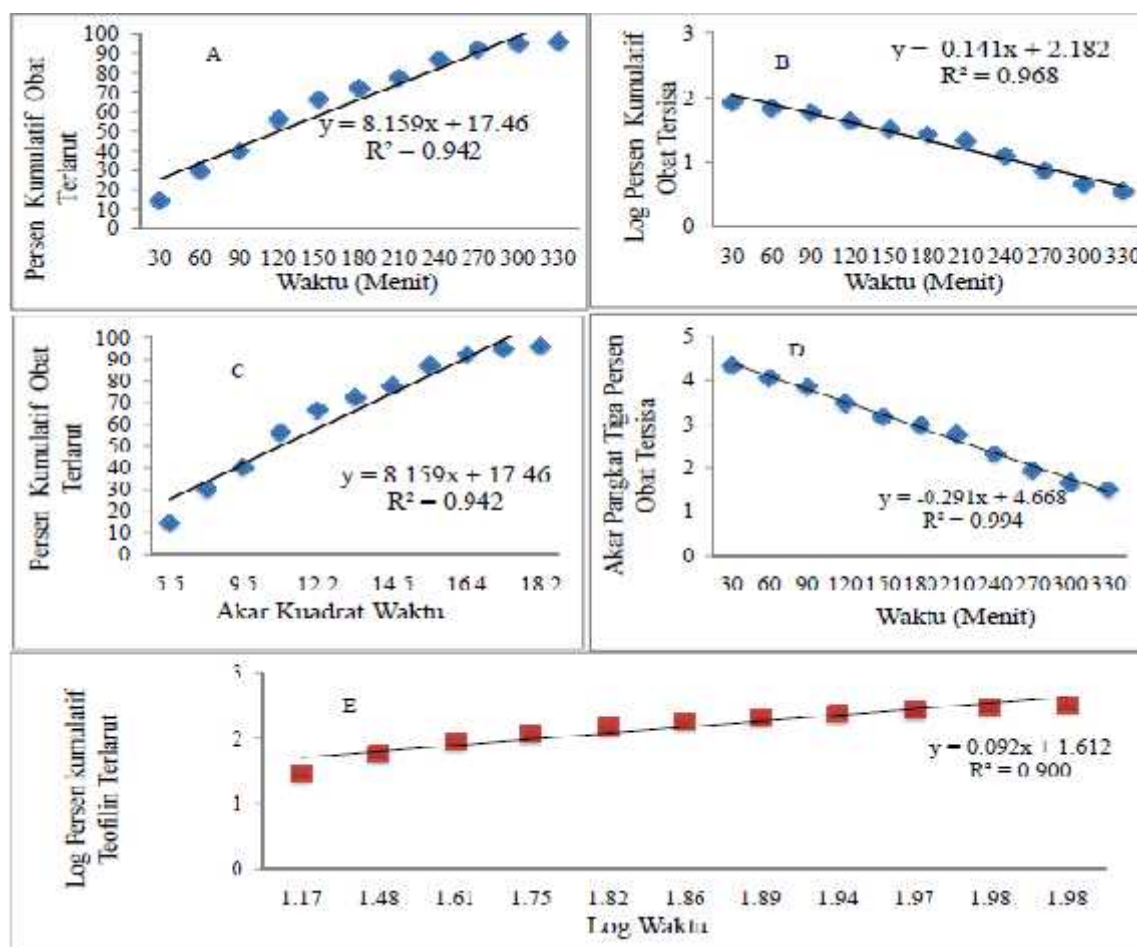
Tabel 3. Hubungan Waktu dengan Kadar Teofilin dari Teofilin Formula F₂

No	Orde Nol		Orde Satu		Higuchi		Hixson-Crowell		Korsmeyer-Peppas	
	Waktu (Menit)	Persen Kumulatif Teofilin Terlarut	Waktu (Menit)	Log Persen Kumulatif Teofilin Tersisa	Akar Waktu (Menit)	Persen Kumulatif Teofilin Terlarut	Waktu (Menit)	Akar Pangkat Tiga Persen Teofilin Tersisa	Log Waktu (Menit)	Log Persen Kumulatif Teofilin Terlarut
1	30	20.6871	30	1.8993	5.5	20.6871	30	4.2343	1.32	1.48
2	60	38.4736	60	1.7891	7.7	38.4736	60	3.8939	1.59	1.78
3	90	53.1499	90	1.6707	9.5	53.1499	90	3.5591	1.73	1.95
4	120	66.4235	120	1.5260	11.0	66.4235	120	3.1885	1.82	2.08
5	150	74.8146	150	1.4011	12.2	74.8146	150	2.8999	1.87	2.18
6	180	85.2855	180	1.1677	13.4	85.2855	180	2.4286	1.93	2.26
7	210	93.1587	210	0.8351	14.5	93.1587	210	1.8862	1.97	2.32
8	240	95.7544	240	0.6279	15.5	95.7544	240	1.6115	1.98	2.38
9	270	96.5622	270	0.5363	16.4	96.5622	270	1.5030	1.98	2.43

**Gambar 3.** Hasil Analisis Regresi Kinetika (A= Orde Nol, B= Orde Satu, C = Orde Higuchi, D = Hixson-Crowell dan E = Korsmeyer-Peppas) Pelepasan Teofilin Formula F₂

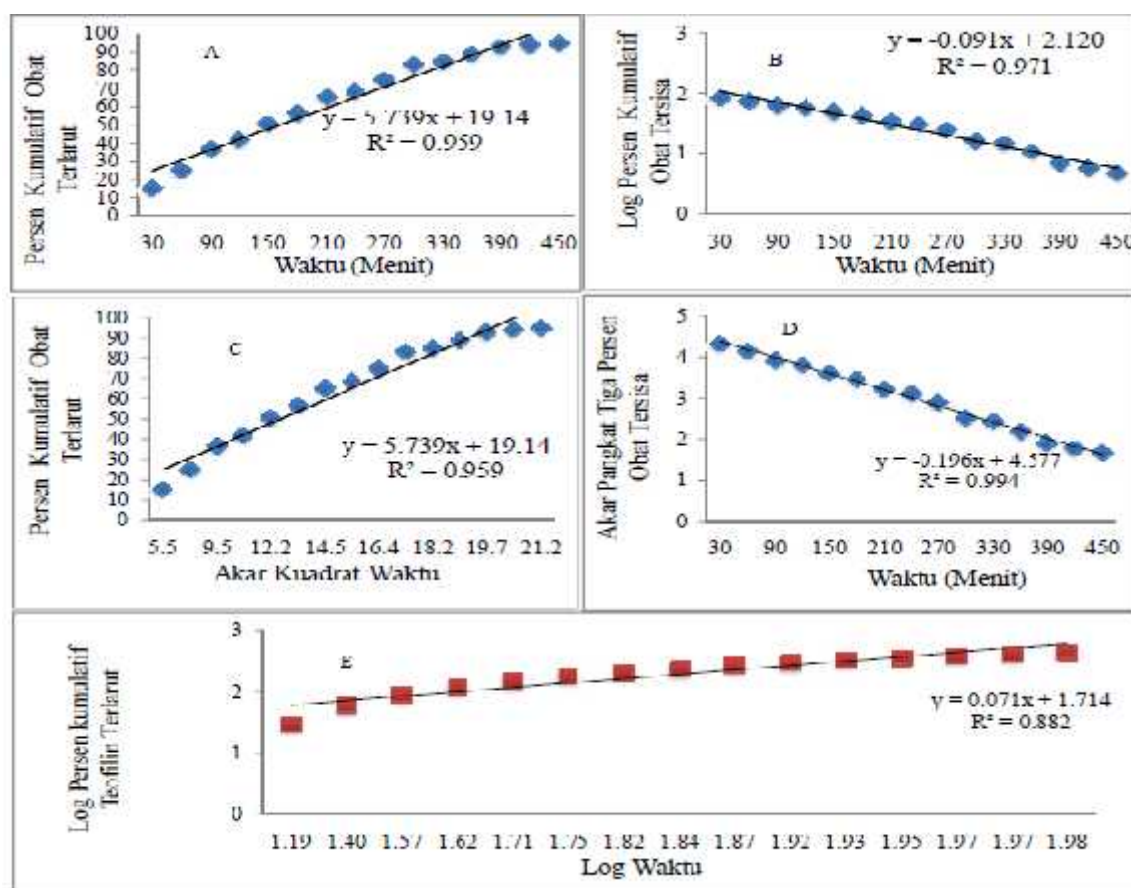
Tabel 4. Hubungan Waktu dengan Kadar Teofilin dari Teofilin Formula F₃

No	Orde Nol		Orde Satu		Higuchi		Hixson-Crowell		Korsemeyer-Peppas	
	Waktu (Menit)	Persen Kumulatif Teofilin Terlarut	Waktu (Menit)	Log Persen Kumulatif Teofilin Tersisa	Akar Waktu (Menit)	Persen Kumulatif Teofilin Terlarut	Waktu (Menit)	Akar Pangkat Tiga Persen Teofilin Tersisa	Log Waktu (Menit)	Log Persen Kumulatif Teofilin Terlarut
1	30	14.7756	30	1.9306	5.5	14.7756	30	4.3360	1.17	1.48
2	60	30.2561	60	1.8435	7.7	30.2561	60	4.0544	1.48	1.78
3	90	40.3217	90	1.7758	9.5	40.3217	90	3.8590	1.61	1.95
4	120	56.5169	120	1.6383	11.0	56.5169	120	3.4725	1.75	2.08
5	150	66.8293	150	1.5208	12.2	66.8293	150	3.1758	1.82	2.18
6	180	72.5494	180	1.4386	13.4	72.5494	180	2.9835	1.86	2.26
7	210	77.9290	210	1.3438	14.5	77.9290	210	2.7763	1.89	2.32
8	240	87.2754	240	1.1046	15.5	87.2754	240	2.3140	1.94	2.38
9	270	92.4476	270	0.8781	16.4	92.4476	270	1.9488	1.97	2.43
10	300	95.2914	300	0.6729	17.3	95.2914	300	1.6675	1.98	2.48
11	330	96.4508	330	0.5501	18.2	96.4508	330	1.5189	1.98	2.52

**Gambar 4.** Hasil Analisis Regresi Kinetika (A= Orde Nol, B= Orde Satu, C = Orde Higuchi, D = Hixson-Crowell dan E = Korsemeyer-Peppas) Pelepasan Teofilin Formula F₃

Tabel 5. Hubungan Waktu dengan Kadar Teofilin dari Teofilin Formula F₄

No	Orde Nol		Orde Satu		Higuchi		Hixson-Crowell		Korsemeyer-Peppas	
	Waktu (Menit)	Persen Kumulatif Teofilin Terlarut	Waktu (Menit)	Log Persen Kumulatif Teofilin Tersisa	Akar Waktu (Menit)	Persen Kumulatif Teofilin Terlarut	Waktu (Menit)	Akar Pangkat Tiga Persen Teofilin Tersisa	Log Waktu (Menit)	Log Persen Kumulatif Teofilin Terlarut
1	30	15.4740	30	1.9270	5.5	15.4740	30	4.3242	1.19	1.48
2	60	25.1686	60	1.8741	7.7	25.1686	60	4.1538	1.40	1.78
3	90	36.7732	90	1.8009	9.5	36.7732	90	3.9291	1.57	1.95
4	120	41.9574	120	1.7657	11.0	41.9574	120	3.8198	1.62	2.08
5	150	50.8261	150	1.6917	12.2	50.8261	150	3.6164	1.71	2.18
6	180	56.6832	180	1.6367	13.4	56.6832	180	3.4681	1.75	2.26
7	210	65.4797	210	1.5381	14.5	65.4797	210	3.2178	1.82	2.32
8	240	68.6077	240	1.4956	15.5	68.6077	240	3.1156	1.84	2.38
9	270	74.9557	270	1.4087	16.4	74.9557	270	2.8045	1.87	2.43
10	300	83.4324	300	1.2193	17.3	83.4324	300	2.5255	1.92	2.48
11	330	85.0559	330	1.1745	18.2	85.0559	330	2.4410	1.93	2.52
12	360	89.0680	360	1.0387	19.0	89.0680	360	2.2018	1.95	2.56
13	390	92.9671	390	0.8471	19.7	92.9671	390	1.9035	1.97	2.59
14	420	94.1762	420	0.7652	20.5	94.1762	420	1.7886	1.97	2.62
15	450	95.1713	450	0.6838	21.2	95.1713	450	1.6814	1.98	2.65

**Gambar 5.** Hasil Analisis Regresi Kinetika (A= Orde Nol, B= Orde Satu, C = Orde Higuchi, D = Hixson-Crowell dan E = Korsemeyer-Peppas) Pelepasan Teofilin Formula F₄

SIMPULAN

Kinetika pelepasan teofilin sediaan granul formula F_1 mengikuti orde satu. Sedangkan formula F_2 , F_3 , dan F_4 mengikuti orde Hixson-Crowell. Peningkatan konsentrasi kitosan cenderung pelepasan teofilin mengikuti orde Hixson-Crowell.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aiache, J.M. *Farmasetika 2. Biofarmasi*. Edisi Kedua. Surabaya: Airlangga University Press; 1993. p. 154-339.
2. Barnes, P.J. Theophylline. *Pharmaceuticals*. 2010; 3: 725-747.
3. Bhowmik, D., Gopinath and Kumar, K.P.S., Controlled Release Drug Delivery Systems. *The Pharma Innovation Journal*. 2012; 1(10): 24-32.
4. Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L., and Chowdhury, P. Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2010; 67(3): 217-223.
5. Dixit, N., Maurya, S.D and Sagar, B.P.S., Controlled Release Drug Delivery Systems. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*. 2013; 1(3): 305-310
6. Kakar, S., Singh, R and Semwal, A., Drug Release Characteristics of Dosage Forms: A Review. *Int. J. Recent Adv Pharm Res*. 2014; 4(1): 6-17.
7. Lokhandwala, H., Deshpande, A., and Deshpande, S., Kinetic Modeling and Dissolution Profil Comparison: An Overview. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* . 2013; 4(1): 728 – 737.
8. Lordi, N.G. *Bentuk Sediaan Pelepasan Berkesinambungan*. Dalam: *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi Ketiga. Jilid 2. Editor: Leon Lachman, H.A. Lieberman dan J.L. Kanig, Jakarta: UI-Press; 1994. Hal. 893-940.
9. Mandhar, P and Joshi, G. Development of Sustained Release Drug Delivery System: A Review. *Asian Pac. J. Health Sci*. 2015; 2(1): 179-185.
10. Miyazaki, S., Yamaguchi, H., Yokouchi, C., Takada, M dan How, W.M. Sustained Release of Indomethacin from Chitosan Granules in Beagle Dogs. *J. Pharm. Pharmacol*. 1988; 40: 642 – 643.
11. Nagendrakumar, D., Keshavshetti, G. G and Shardor, A. G. An overview: Matrix tablets as sustained release. *Recent Research in Science and Technology*. 2013; 5(4): 36-45
12. Ninama.U., Pal, J.T., Chaudhary, S., Bhimani, B., and Dalsaniya, D. Lipid Matrix Tablet as Sustained Drug Delivery System: A Review. *IJPRBS*. 2015; 4(2): 98-114.
13. Patnaik, N.A., Nagarjuna, T and Thulasiramaraju, T.V. Sustained Release Drug Delivery System: A Modern Formulation Approach. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*. 2013; 2(5): 586-601.
14. Ramakrishna, S., Mihira, V., Vyshnavi, K.R and Ranjith, V. Design and Evaluation of Drug Release Kinetics of Meloxicam Sustained Release Matrix Tablet. *Int J Curr Pharm Res*. 2012; (1): 90-99.
15. Ramteke K.H., Dighe P.A., Kharat A. R and Patil, S.V. Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. *Sch. Acad. J. Pharm*. 2014; 3(5): 388-396.
16. Rani, M., Agarwal, A., Maharana, T., dan Negi, Y.S. A Comparative Study for Interpenetrating Polymeric Network (IPN) of Chitosan Amino Acid Beads for Controlled Drug Release. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010; 4(2): 35-54.
17. Robinson, J.R., Hon, V. dan Lee, L. *Method to Achieve Sustained Drug Delivery*. Dalam: *Sustained and Controlled Release Drug Delivery*

- Systems. Editor: J.R. Robinson. New York dan Basel: Marcel Dekker, Inc. ; 1978. p. 146.
18. Shargel, L. dan Andrew B.C.Yu. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi Kedua. Surabaya: Airlangga University Press; (1988). p. 454-455.
 19. Singhvi, G and Singh, M. Review: In-Vitro Drug Release Characterization Models. *IJPSR*. 2011; 2(1): 77-84.
 20. Shaikh, H.K., Kshirsagar, R. V. and Patil, S. G. Mathematical Model for Drug Release Characterization: A Review. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2015; 4(4): 324-338.
 21. Voigt, R. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. Revisi. Yogyakarta: Gajah Mada University Press; 1994. p. 349- 670.
 22. Vashi, V.I. and Meyer, M.C. Effect pH on the in Vitro Dissolution and in Vivo Absorption of Controlled Release Theophylline in Dogs. *J. Pharm. Sci*. 1988; 77(9): 760-764.
 23. Clarke EGC. Isolation and Identification of Drug. London: The Pharmaceutical Press; 1969. p. 270-271.
 24. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *F'armakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Depkes RI.
 25. Murtaza, G., Ahmad, M., Khan, S.A., dan Hussain, I. Evaluation of Cefixime Loaded Chitosan Microspheres: Analysis of Dissolution Data Using DDSolver. [internet]. 2012. [cited 2013 August 12]. Available from: http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201205Articles/DT201205_A02.pdf