

Pengaruh Variasi Bahan Penghancur terhadap Sifat Fisikokimia dan Disolusi Tablet Aminofilin sebagai Terapi Asma

Taufikurrahmi¹, Hani'atul Kharimah¹, Hanida Destriana Fatmawati¹, Syarif Hidayatullah¹,
Lutfi Chabib^{1,2}

¹Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

²Prodi Profesi Apoteker, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

taufikurrahmi@gmail.com

ABSTRAK

Pembuatan tablet Aminofilin menggunakan metode granulasi basah dikarenakan memiliki sifat alir dan kompaktilitas yang kurang baik. Granulasi basah memerlukan bahan penghancur agar formula tablet sangat berlawanan dengan fungsi bahan pengikat. Semakin kuat daya ikat bahan pengikat maka dipilih bahan penghancur dengan daya hancur yang semakin besar. Konsentrasi dari bahan penghancur akan mempengaruhi kecepatan disintegrasi. Tujuan dari penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh dari konsentrasi bahan penghancur yaitu primojel yang digunakan terhadap kualitas tablet aminofilin yang dihasilkan. Pada penelitian akan dibuat sediaan tablet aminofilin dengan variasi bahan penghancur yaitu primojel. Dilakukan evaluasi granul seperti uji sifat alir serta evaluasi tablet seperti keseragaman bobot, ukuran, kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa formula tablet yang mengandung bahan penghancur pada formula I, formula II, Formula III menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan tablet yang baik.

Kata Kunci: Aminofilin, Granulasi Basah, Variasi Primojel

ABSTRAK

Aminophylline tablet manufacturing using wet granulation method due to having flow properties and compactibility unfavorable. Wet granulation requires a shredder material that tablet formula is in contrast with the function of the binder. The stronger the power tie then selected binder material crushers with crushed greater power. The concentration of disintegrant will affect the speed of disintegration. The purpose of the study was to determine the effect of the concentration of primojel crushers are used to the quality of the resulting tablet aminophylline. The research will be made with a variety of aminophylline tablet dosage shredder material that is primojel. Test to evaluate the granules as flow properties and evaluation of tablets such as uniformity of weight, size,

content, hardness, friability, disintegration time and dissolution. The results obtained from this study can be concluded that the formula tablets containing material crusher of formula I, Formula II, Formula III to produce a tablet that meets the requirements of a good tablet.

Keywords: *Aminophylline, Wet Granulation, Variation Primojel*

I. PENDAHULUAN

Aminofilin, merupakan obat yang dipakai untuk mengobati penyakit asma dimana mekanisme kerjanya, sebagai bronkodilator (Mary Novena et al., 2017). Memiliki 2 mekanisme aksi utama di paru yaitu dengan cara relaksasi otot polos dan menekan stimulan yang terdapat pada jalan nafas (suppression of airway stimuli). Mekanisme aksi yang utama belum diketahui secara pasti. Diduga efek bronkodilasi disebabkan oleh adanya penghambatan 2 isoenzim yaitu phosphodiesterase (PDE III) dan PDE IV (Malamatari et al., 2016). Sedangkan efek selain bronkodilasi berhubungan dengan aktivitas molekular yang lain. Aminofilin juga dapat meningkatkan kontraksi otot diafragma dengan cara peningkatan uptake Ca melalui Adenosin-mediated Channels (Kim et al., 2016).

Pada proses granulasi basah penambahan bahan penghancur dimaksudkan untuk penghancur agar formula tablet sangat berlawanan dengan fungsi bahan pengikat (Räsänen et al., 2001). makin kuat daya ikat bahan pengikat maka dipilih bahan penghancur

dengan daya hancur yang semakin besar. Konsentrasi dari bahan penghancur akan mempengaruhi kecepatan disintegrasi (Airaksinen et al., 2003).

Bahan penghancur akan membantu menghancurkan tablet menjadi granul, selanjutnya akan menjadi partikel-partikel penyusun, ketika tablet kontak dengan cairan lambung sehingga akan meningkatkan disolusi tablet, contohnya adalah amilum, avicel, solka floc, asam alginat, explotak (sodium stearat glikolat), gom guar, policlar at (crosslinked PVP) amberlite IPR 88, metilselulosa, CMC, HPMC (Shiohira et al., 2009).

Metode ini membentuk granul dengan cara mengikat serbuk dengan suatu perekat sebagai pengganti pengompakan, tehnik ini membutuhkan larutan, suspensi atau bubur yang mengandung pengikat yang biasanya ditambahkan ke campuran serbuk atau dapat juga bahan tersebut dimasukan kering ke dalam campuran serbuk dan cairan dimasukan terpisah (Gift et al., 2009). Cairan yang ditambahkan memiliki peranan yang cukup penting dimana jembatan cair yang terbentuk di antara partikel dan kekuatan ikatannya

akan meningkat bila jumlah cairan yang ditambahkan meningkat, gaya tegangan permukaan dan tekanan kapiler paling penting pada awal pembentukan granul, bila cairan sudah ditambahkan pencampuran dilanjutkan sampai tercapai dispersi yang merata dan semua bahan pengikat sudah bekerja, jika sudah diperoleh massa basah atau lembab maka massa dilewatkan pada ayakan dan diberi tekanan dengan alat penggiling atau oscillating granulator tujuannya agar terbentuk granul sehingga luas permukaan meningkat dan proses pengeringan menjadi lebih cepat, setelah pengeringan granul diayak kembali ukuran ayakan tergantung pada alat penghancur yang digunakan dan ukuran tablet yang akan dibuat (Campisi et al., 1999).

II. METODE PENELITIAN

A. Bahan

Bahan-bahan kimia lain yang digunakan antara lain terbagi menjadi dua fase yaitu fase eksternal terdiri dari Magnesium Stearat dan *talcum*, sedangkan dalam fase internal terdiri atas aminofillin, avicel, primojel, dan mucilago amilum.

B. Pembuatan Granul dan Tablet

Formula tablet Aminofillin dibuat dengan metode granulasi basah dengan variasi bahan penghancur primogel.

Tabel 1. Rancangan Formulasi Tablet Aminofillin dengan variasi bahan penghancur

Bahan	Formulasi			Ket
	I	II	III	
Aminofillin (g)	80 g	80 g	80 g	Zat aktif
Avicel (g)	29,2 g	29,2 g	29,2 g	Pengisi
Primojel (g)	30,4 g	29,2 g	28 g	Penghancur
Talkum (g)	2.4 g	2.4 g	2.4 g	Glidant
Mg.Stearat (g)	1.2 g	1.2 g	1.2 g	Lubrikan
Mucilago amilum 10% (g)	5 g	5 g	5 g	Pengikat
Aquades (ml)	95 ml	95 ml	95 ml	Pelarut

Keterangan: Formula untuk 400 tablet; Tiap formula mengandung bobot bahan penghancur berbeda.

C. Evaluasi Granul

1. Uji waktu dan kecepatan alir

Granul dimasukkan kedalam corong kemudian dibuka penutup corong lalu catat waktu granul mengalir dengan *stopwatch*. Hitung kecepatan alir dan waktu alir. Dilakukan 3 kali replikasi (Suihko et al., 2001).

2. Uji sudut istirahat

Diameter dan tinggi tumpukan kerucut 50 gram granul yang terbentuk dari mengalirkan granul melalui corong diukur dan dihitung besar sudut diam granul. Dilakukan 3 kali replikasi (Suihko et al., 2001).

3. Uji *tapping density*

Granul dimasukkan secara perlahan ke dalam alat volumeter. Dihentakkan mesin pengetap sebanyak 100 hentakkan. Dicatat perubahan volume yang terjadi. Diulangi sebanyak 8 hentakkan lagi, hingga volume granul tidak berubah lagi. Dari data uji *tapping density* dihitung persen kompresibilitas granul dan *Rasio Hausner*. Dilakukan 3 kali replikasi (Suihko et al., 2001).

4. Uji Kelembaban

Granul minimal 500 mg dimasukkan ke loyang dalam alat *moisture balance* kemudian ditunggu sampai lampu mati yang menunjukkan proses telah selesai. Dilakukan 3 kali replikasi (van Veen et al., 2000).

D. Evaluasi Tablet

1. Uji keseragaman ukuran

Dilakukan 10 tablet dan diukur tiap tablet diameter dan tebal tablet menggunakan jangka sorong (Qiu et al., 1998).

2. Uji keseragaman bobot

Dilakukan 20 tablet dan ditimbang tiap tablet. Dihitung bobot rata - rata tablet dan hitung persen penyimpangan bobot tablet (Mullarney MP et al., 2013).

3. Uji kerapuhan

Dilakukan 20 tablet yang telah dibebas debukan, kemudian ditimbang dan

dimasukkan ke dalam *friability tester* diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Bobot tablet yang hilang ditimbang dan ditentukan persen nilai kerapuhan tablet (Hadžović et al., 2010).

4. Uji kekerasan

Dilakukan 10 tablet dan tiap tablet diletakkan dengan posisi tegak lurus pada alat *hardness tester*. Selanjutnya alat penekan diputar sampai tablet pecah. Dibaca skala alat yang menunjukkan kekerasan tablet dalam satuan Kg (Hadžović et al., 2010).

5. Uji waktu hancur

Dilakukan 6 tablet dan tiap tablet dimasukan pada masing-masing tabung dari keranjang alat *desintegration tester*, digunakan air dengan suhu $37^{\circ}\pm 2^{\circ}$ C sebagai media. Pada akhir pengujian diamati semua tablet, dipastikan semua tablet hancur sempurna dan dicatat waktu hancur tablet (Hadžović et al., 2010).

6. Uji keseragaman kandungan

Digerus 20 tablet aminofilin, ditimbang setara dengan 300 mg dan diambil aminofilin murni ditimbang 300 mg. Dilarutkan dengan NaOH sampai larut kemudian ditambahkan aquades sampai 100 ml labu ukur. Dilakukan pengenceran 10 kali dalam labu ukur 10 ml (Lakukan 3

kali replikasi). Baca absorbansi dengan spektrofotometer UV (Li et al., 2009).

7. Uji Disolusi

Dimasukkan tablet aminofilin ke dalam tabung disolusi yang telah berisi 900 ml aquadest. Diambil larutan tiap menit ke-5, 10,15,20,30,45 dimasukkan ke tabung kosong. Kemudian diisi 5 ml aquadest ke dalam tabung disolusi sebagai penambah volume agar tetap 900 ml pada tabung disolusi (Lakukan 3 kali replikasi). Baca absorbansi dengan spektrofotometer UV dan hitung % disolusi (Stamatopoulos et al., 2016).

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Evaluasi Mutu Fisik Granul

1. Uji Sifat Alir Granul

Uji ini dilakukan untuk mengetahui granul aminofilin yang dibuat mempunyai sifat alir yang baik, karena sifat alir granul akan sangat berpengaruh pada daya alir granul saat proses pengempaan. Uji sifat alir meliputi, waktu alir dan kecepatan alir, sudut diam, *Carrs Index* atau *Compressibility Index (CI)*, *Ratio Hausner* dan uji kelembaban.

Tabel II. Data hasil evaluasi mutu fisik granul

Evaluasi Granul	Formula ($\bar{X} \pm SD$)		
	Formula I	Formula II	Formula III
Sudut Istirahat (°)	45.0±0,26	39.6±0,55	40.0±1,68
Kompresibilitas/CI (%)	26.0	17.0	20.0
Rasio Hausner	1.30	1.00	1.20
Waktu Alir (s)	6.0±0,11	7.0±0,36	7.4±0,12
Kecepatan Alir	8.3±0,16	7.2±0,37	6.8±0,023
Kadar air (%)	5.7±1,18	6.5±0,37	6.9±0,58

Keterangan: \bar{X} = rata-rata; SD = standar deviasi.

2. Waktu alir dan kecepatan alir

Uji waktu dan kecepatan alir massa granul dilakukan untuk mengetahui granul aminofilin mempunyai waktu dan kecepatan alir yang baik atau tidak. Granul dengan aliran granul yang kurang baik akan menyebabkan aliran granul dari *hopper* kedalam *die* tidak sempurna, akibatnya bobot tablet yang dihasilkan tidak konstan.

Pada tabel 2 menunjukkan bahwa formula I 6.0±0,11, formula II 7.0 ±0,36, formula III 7.4±0,12. Formula I memiliki waktu alir yang besar dan memiliki kecepatan alir yang kecil dibanding formula II dan III walaupun ketiga formula tersebut memiliki kecepatan alir yang kurang baik karena tidak memenuhi syarat.

Tablet ideal yaitu lebih dari 10 g/detik, sehingga dapat disimpulkan ketiga

formula tersebut memiliki sifat alir yang kurang baik karena kecepatan alir yang dihasilkan kurang dari 10 g/detik. Hal ini disebabkan karena ukuran partikel kecil yang dapat mempengaruhi sifat adhesi dan kohesi besar. Namun, ketiga formula tersebut memiliki waktu alir yang baik karena memenuhi syarat tablet ideal yaitu tidak lebih dari 10 detik (Xiao et al., 2016).

3. Sudut Istirahat

Sudut Istirahat merupakan sudut maksimum yang dibentuk permukaan serbuk dengan permukaan horizontal pada waktu pengujian. Menurut *British Pharmacopoeia Edisi IV*, suatu granul memiliki sudut istirahat yang sangat baik jika kurang dari 30° maka mengalir bebas (*free flowing*) maka dapat dikatakan granul memiliki sifat alir yang baik. Pada tabel 2 menunjukkan bahwa formula I memiliki nilai 45.0±0,26, formula II 39.6±0,55 dan formula III 40.0±1,68. Formula I memiliki sudut diam yang paling kecil dibanding formula II dan formula III walaupun ketiga formula tersebut memiliki sudut diam yang kurang baik karena tidak memenuhi syarat tablet ideal yaitu kurang dari 30°, sehingga dapat disimpulkan ketiga formula tersebut memiliki sifat alir yang kurang baik karena sudut diam yang dihasilkan lebih dari 30°. Hal ini disebabkan karena ikatan antar partikelnya besar atau kohesi jelek sehingga

menghasilkan sudut besar (Mastiholimath et al., 2007).

4. Compresibility Index (CI)

Menurut *British Pharmacopoeia Edisi IV* nilai % CI yang baik adalah antara 12-16. Berdasarkan hasil uji yang sudah dilakukan pada formula I memiliki nilai CI 26.0, formula II 17.0 dan formula III 20.0. Formula I memiliki nilai CI yang jelek dibanding formula II dan formula III karena formula amilum masuk dalam kategori jelek sedangkan formula Formula II dan formula III masuk dalam kategori agak bagus, sehingga memerlukan perbaikan sifat alir yaitu dengan penambahan glidant (Wikstrom H et al., 2008).

5. Rasio Hausner

Pada tabel 2 menunjukkan bahwa formula I memiliki nilai Rasio Hausner 1.30, formula II 1.00 dan formula III 1.30. Formula I memiliki nilai RH yang baik dibanding formula II dan formula III karena kurang dari 1.28 yang berarti serbuk cenderung mudah mengalir. Formula amilum dan gelatin masuk dalam range 1.28 - 1.57 berarti memiliki kemampuan mengalir serbuk sedang (Masataka et al., 2004).

6. Kelembaban

Penetapan kelembaban bertujuan untuk mengetahui kadar air pada granul yang telah dibuat setelah mengalami pengeringan. Pengeringan bermaksud untuk mengontrol agar massa granul tidak mudah ditumbuhi jamur dan mikroba. Pengujian kelembaban dilakukan dengan menggunakan alat *moisture analyzer*. Granul yang baik memiliki kelembaban 2-5%. Pada tabel 2, menunjukkan bahwa formula I memiliki nilai kelembaban kecil dibanding formula II dan formula III. Namun, semua formula tidak masuk kedalam rentang nilai kelembaban yang baik yaitu 2-5% karena hasil yang diperoleh berturut-turut 5.7, 6.5, dan 6.9. Hasil tersebut dapat mengakibatkan sifat tablet mudah rapuh (van Veen et al., 2000).

B. Evaluasi Karakteristik Tablet

Evaluasi tablet dilakukan untuk mengetahui kualitas dan membuktikan tablet memenuhi persyaratan farmasetika. Evaluasi tablet yang dilakukan adalah keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan serta uji waktu hancur.

Tabel III. Data hasil Uji Evaluasi Mutu Fisik Tablet

Evaluasi Tablet	Formula ($\bar{X} \pm SD$)		
	Formula I	Formula II	Formula III
Diameter tablet (cm)	100,5 \pm 0,0971	100,6 \pm 0,0971	100,6 \pm 0,0971
Tebal tablet (cm)	27,58 \pm 0,0078	3019 \pm 0,5676	29,55 \pm 0,0212
Bobot tablet (g)	0,30235 \pm 0,0067	0,3107 \pm 0,0028	0,3097 \pm 0,0047
Kekerasan (kg)	6,33 \pm 2,0105	52,2 \pm 1,5533	10,8 \pm 2,2642
Kerapuhan (%)	0,92 \pm 0,14	2,33 \pm 1,23	1,94 \pm 2,16
Waktu Hancur (s)	0	0	0
Keseragaman	93,72 \pm 0,173	115,72 \pm 0,048	122,51 \pm 0,077

Keterangan: \bar{X} = rata-rata; SD = standar deviasi.

1. Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan untuk melihat keseragaman dosis obat yang masuk kedalam tubuh sehingga dosis setiap tablet diharapkan sama dan sesuai dengan keamanan terapi dari sediaan tablet tersebut. Pengujian keseragaman bobot dapat dilakukan dengan menggunakan neraca analitik. Bobot tablet sebesar 400 mg termasuk pada rentang 417.5 - 482.5 mg, maka akan digunakan penyimpangan bobot rata-rata untuk 2 tablet tidak lebih dari 5%. Pada tabel 3, menunjukkan bahwa semua formula memiliki nilai keseragaman bobot yang memenuhi persyaratan karena tidak ada formula tablet yang menyimpang dari rentang keseragaman bobot (Boyapally et al., 2010). Hasil yang diperoleh berturut-turut Formula I 0,30235 \pm 0,0067, Formula II

0,3107±0,0028, dan Formula III 0,3097±0,0047.

2. Keseragaman Ukuran

Pengujian ketebalan dan diameter tablet dilakukan dengan menggunakan jangka sorong. Persyaratan yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia III menyatakan bahwa diameter tablet tidak lebih dari 3 dan kurang dari 1 1/3 tebal tablet (Mullarney MP et al., 2013). Hasil yang di dapatkan formula I 27,58, formula II 3019, formula III 100,6.

3. Kekerasan

Kekerasan tablet menunjukkan ketahanan tablet terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan, dan pengangkutan. Pengujian kekerasan dilakukan menggunakan alat *hardness tester*. Kekerasan tablet ideal pada rentang 4-10 kg (Pontremoli et al., 2015). Pada tabel 3, menunjukkan bahwa formula I 4% memiliki kekerasan yang kecil dan formula III 8% memiliki kekerasan yang paling besar. Namun semua formula memiliki nilai kekerasan yang memenuhi persyaratan karena tidak ada formula tablet yang menyimpang dari rentang kekerasan tablet yaitu 4-10 kg.

4. Kerapuhan

Evaluasi kerapuhan untuk melihat seberapa besar gesekan antar tablet dan jatuhnya tablet terhadap pengurangan bobot tablet sebelum dan setelah diuji serta untuk mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan pada waktu pengemasan dan pengiriman. Pengujian kerapuhan menggunakan alat *friability tester*. Batas nilai kerapuhan yaitu $\leq 1\%$ (Hadžović et al., 2010). Pada tabel 3, menunjukkan bahwa formula amilum yang memiliki nilai kerapuhan yang memenuhi syarat karena 0,92 kurang dari 1 %. Sedangkan, formula II dan formula III tidak memenuhi persyaratan tablet yang ideal karena nilai kerapuhan berturut-turut 2,33 dan 1,94 melebihi dari persyaratan yang ditetapkan yaitu $\leq 1\%$.

5. Waktu hancur

Uji waktu hancur dilakukan untuk mengetahui lamanya waktu hancur tablet didalam tubuh. Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan *desintegration tester*. Tablet yang tidak bersalut waktu yang diperlukan untuk menghancurkan 6 tablet ≤ 15 menit (Hadžović et al., 2010). Pada tabel 3, menunjukkan bahwa formula I, formula II, formula III tidak hancur selama ≤ 15

6. Keseragaman Kandungan

Penetapan kadar ditujukan untuk mengetahui kandungan di dalam tablet aminofilin. Menurut, Farmakope Indonesia IV bahwa tablet Aminofilin mengandung teofilin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (Li and Zhang, 2008). Pada tabel 3, menunjukkan bahwa formulasi I memiliki kandungan Aminofilin memenuhi persyaratan yang ditetapkan karena memiliki nilai keseragaman kandungan berturut – turut pada Formulasi I $93,72 \pm 0,173$. Namun, pada formulasi II dan formulasi III memiliki nilai keseragaman kandungan yang tidak memenuhi persyaratan yang ditetapkan karena memiliki nilai keseragaman kandungan $155,72 \pm 0,048$ dan $122,51 \pm 0,077$. Sehingga, disimpulkan bahwa pada formulasi II dan formulasi III memiliki kadar kandungan yang tidak homogen.

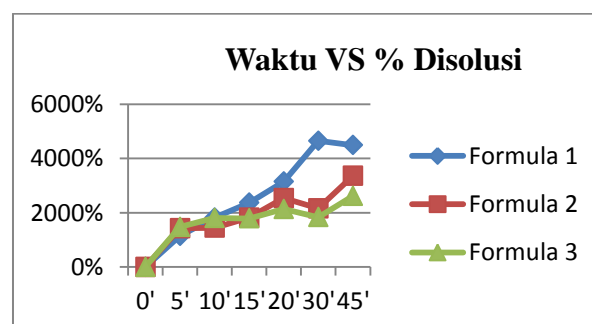
7. Disolusi

Uji disolusi adalah suatu metode *in vitro* yang digunakan untuk mengetahui pelepasan obat dari bentuk sediaan menjadi bentuk yang terlarut. Semakin lama waktu uji disolusi maka semakin meningkat persen disolusi yang artinya semakin banyak zat aktif yang terlarut dalam cairan tubuh. Persyaratan disolusi tablet yang ideal tidak kurang dari 80%

dari jumlah yang tertera dilabel yang akan terdisolusi dalam 45 menit (Varshosaz et al., 2000). Pada tabel 4, menunjukkan bahwa ketiga formulasi tidak mengalami peningkatan namun mengalami fluktuasi. Sedangkan, hasil persen disolusi pada menit ke-45 pada formulasi I sebesar 44,900, formulasi II sebesar 33,585, dan formulasi III 26,188. Hasil tersebut kurang baik karena ketiga formulasi pada menit ke-45 tidak mencapai persen disolusi yang ditetapkan yaitu 80% dan perlu di lakukan pengkajian ulang mengenai uji disolusi karena hasil yang di dapatkan tidak sesuai dengan literatur.

Tabel IV. Data hasil uji disolusi

Waktu (menit)	%Disolusi		
	Formulasi I	Formulasi II	Formulasi III
5	11,423	14,297	14,752
10	18,157	14,468	18,056
15	23,646	18,145	17,859
20	31,419	25,335	21,324
30	46,442	21,590	18,330
45	44,900	33,585	26,188



Gambar 3. Grafik Disolusi dari formulasi Primojel

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa formula tablet yang mengandung bahan penghancur (disintegran), formula I, formula II, Formula III menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan tablet yang baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penyusun mengucapkan terima kasih kepada Program Kreativitas Mahasiswa Kemenristek Dikti yang memberikan pendanaan penyusunan Artikel Ilmiah dan Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan sarana dan fasilitas pendukung dalam percobaan ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Airaksinen, S., Luukkonen, P., Jørgensen, A., Karjalainen, M., Rantanen, J., Yliruusi, J., 2003. Effects of excipients on hydrate formation in wet masses containing theophylline. *J. Pharm. Sci.* 92, 516–528.
- Boyapally, H., Nukala, R.K., Bhujbal, P., Douroumis, D., 2010. Controlled release from directly compressible theophylline buccal tablets. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 77, 227–233. doi:10.1016/j.colsurfb.2010.01.031
- Campisi, B., Vojnovic, D., Chicco, D., Phan-Tan-Luu, R., 1999. Melt granulation in a high shear mixer: optimization of mixture and process variables using a combined experimental design. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 48, 59–70.
- Gift, A.D., Luner, P.E., Luedeman, L., Taylor, L.S., 2009. Manipulating Hydrate Formation During High Shear Wet Granulation Using Polymeric Excipients. *J. Pharm. Sci.* 98, 4670–4683. doi:10.1002/jps.21763
- Hadžović, E., Betz, G., Hadžidedić, Š., El-Arini, S.K., Leuenberger, H., 2010. Roller compaction of different pseudopolymorphic forms of Theophylline: Effect on compressibility and tablet properties. *Int. J. Pharm.* 396, 53–62. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.06.009
- Kim, W.-Y., Park, S.H., Kim, W.Y., Huh, J.W., Hong, S.-B., Koh, Y., Lim, C.-M., 2016. Effect of theophylline on ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *J. Crit. Care* 33, 145–150. doi:10.1016/j.jcrc.2016.01.007
- Li, Q., Zhang, T., Lv, W., 2009. A novel spectrophotometric method for the determination of aminophylline with boric acid in pharmaceutical and mixed serum samples. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 1452–1456. doi:10.1016/j.ejmech.2008.09.046
- Li, Q., Zhang, H., 2008. A novel spectrophotometric method for the determination of aminophylline in pharmaceutical samples in the presence of methanol. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 70, 284–289. doi:10.1016/j.saa.2007.07.056
- Malamatari, M., Somavarapu, S., Kachrimanis, K., Bloxham, M., Taylor, K.M.G., Buckton, G., 2016. Preparation of theophylline inhalable microcomposite particles by wet milling and spray drying: The influence of mannitol as a co-milling agent. *Int. J. Pharm.* 514, 200–211. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.06.032
- Mary Novena, L., Suresh Kumar, S., Athimoolam, S., Saminathan, K., Sridhar, B., 2017. Single crystal, vibrational and computational studies of Theophylline (a

- bronchodilator drug) and its chloride salt. *J. Mol. Struct.* 1133, 294–306. doi:10.1016/j.molstruc.2016.11.087
- Masataka, K., Shunsuke, W., Shigeo, T., Kazuhiro, Toyohiro, S., Yashinori, M., 2004. Scintigraphic evaluation of a novel colon-targeted delivery systems (CODESTM) in healthy volunteers. *J. Pharm. Sci.* 93, 1287–1298.
- Mastiholimath, V.S., Dandagi, P.M., Jain, S.S., Gadad, A.P., Kulkarni, A.R., 2007. Time and pH dependent colon specific, pulsatile delivery of theophylline for nocturnal asthma. *Int. J. Pharm.* 328, 49–56. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.07.045
- Mullarney MP, Hancock BC, Carlson GT, Ladipo DD, Langdon BA. 2003. The powder flow and compact mechanical properties of sucrose and three high-intensity sweeteners used in chewable tablets. *Int J Pharm* 257:227–236.
- Pontremoli, C., Barbero, N., Viscardi, G., Visentin, S., 2015. Mucin–drugs interaction: The case of theophylline, prednisolone and cephalexin. *Bioorg. Med. Chem.* 23, 6581–6586. doi:10.1016/j.bmc.2015.09.021
- Räsänen, E., Rantanen, J., Jørgensen, A., Karjalainen, M., Paakkari, T., Yliruusi, J., 2001. Novel identification of pseudopolymorphic changes of theophylline during wet granulation using near infrared spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* 90, 389–396.
- Shiohira, H., Fujii, M., Koizumi, N., Kondoh, M., Watanabe, Y., 2009. Novel chronotherapeutic rectal aminophylline delivery system for therapy of asthma. *Int. J. Pharm.* 379, 119–124. doi:10.1016/j.ijpharm.2009.06.017
- Stamatopoulos, K., Batchelor, H.K., Simmons, M.J.H., 2016. Dissolution profile of theophylline modified release tablets, using a biorelevant Dynamic Colon Model (DCM). *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 108, 9–17. doi:10.1016/j.ejpb.2016.08.004
- Suihko, E., Lehto, V.P., Ketolainen, J., Laine, E., Paronen, P., 2001. Dynamic solid-state and tableting properties of four Theophylline forms. *Int. J. Pharm.* 217, 225–236.
- Van Veen, B., van der Voort Maarschalk, K., Bolhuis, G.K., Zuurman, K., Frijlink, H.W., 2000. Tensile Strength of Tablets Containing Two Materials with a Different Compaction Behavior. *Int. J. Pharm.* 203 (1–2), 71–79.
- Qiu, Y., Chidambaram, N., Flood, K., 1998. Design and evaluation of layered diffusional matrices for zero-order sustained-release. *J. Controlled Release* 51, 123–130.
- Varshosaz, J., Ghafghazi, T., Raisi, A., Falamarzian, M., 2000. Biopharmaceutical characterization of oral theophylline and aminophylline tablets. Quantitative correlation between dissolution and bioavailability studies. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, 301–306.
- Wikstrom H, Carroll WJ, Taylor LS. 2008. Manipulating theophylline monohydrate formation during high-shear wet granulation through improved understanding of the role of pharmaceutical excipients. *Pharm Res* 25:923–935.
- Xiao, G., Wen, R., Wei, D., Wu, D., 2016. A novel hyper-cross-linked polymeric adsorbent with high microporous surface area and its adsorption to theophylline from aqueous solution. *Microporous Mesoporous Mater.* 228, 168–173. doi:10.1016/j.micromeso.2016.03.048