

Kajian Formulasi Sediaan *Floating Drug Delivery System* pada Pengobatan Infeksi *Helicobacter pylori*

Siti Anggina Ismiyati Solihat*, Sani Ega Priani, Anan Suparman

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

*sitianggina22@gmail.com, egapriani@gmail.com, anan_multisains@yahoo.co.id

Abstract. Floating drug delivery system (FDDS) is a drug delivery system that can increase the residence time in the stomach. This delivery system was developed to increase the effectiveness of treatment of *H. pylori* infection, by extending the contact time with the mucosa (target), through the mechanism of floating in gastric fluid. This study aims to assess the formulation of FDDS preparations for the treatment of *H. pylori* infection. In this study, a systematic literature review was conducted from reputable articles based on inclusion and exclusion criteria. From this study, several conclusions were obtained that FDDS preparations have been developed on the active substances amoxicillin, clarithromycin, ciprofloxacin, metronidazole, and levofloxacin. Formulations using effervescent and non-effervescent systems meet the requirements of a good FDDS preparation, which has a floating lag time of <60-600 seconds and a floating time of >12 hours. The most widely used polymers were sodium alginate and HPMC.

Keywords: *Floating Drug Delivery System, H. pylori, Stomach.*

Abstrak. *Floating drug delivery system* (FDDS) merupakan sistem penghantaran obat yang dapat meningkatkan waktu tinggal di lambung. Sistem penghantaran ini dikembangkan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan infeksi *H. pylori*, dengan cara memperpanjang waktu kontak dengan mukosa (target kerja), melalui mekanisme mengapung di cairan lambung. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan pengkajian mengenai formulasi pada sediaan FDDS untuk pengobatan infeksi *H. pylori*. Dalam penelitian ini dilakukan *systematic literatur review* yang bersumber dari artikel bereputasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dari penelitian ini didapatkan beberapa kesimpulan bahwa sediaan FDDS telah dikembangkan pada zat aktif amoxicillin, claritromycin, ciprofloxacin, metronidazol, dan levofloxacin. Formulasi dengan menggunakan sistem *effervescent* dan *non-effervescent* memenuhi persyaratan sediaan FDDS yang baik, yaitu memiliki *floating lag time* <60-600 detik dan *floating time* >12 jam. Polimer yang paling banyak digunakan adalah sodium alginat dan HPMC.

Kata Kunci: *Floating Drug Delivery System, H. pylori, Lambung*

A. Pendahuluan

Infeksi *Helicobacter pylori* merupakan penyakit infeksi yang banyak menyerang saluran pencernaan, khususnya pada bagian lambung. Diperkirakan pada tahun 2015 terdapat sekitar 4,4 miliar orang terinfeksi *H. pylori* di seluruh dunia, yang didapatkan dari data 62 negara [1]. Pada tahun 2014 prevalensi infeksi *H. pylori* di Indonesia pada pasien *ulkus peptikum* bervariasi 90-100% dan untuk pasien *dispepsia* fungsional sekitar 20-40% (2).

Cara penularan infeksi *H. pylori* yang paling umum adalah melalui *person-to-person*, *fecal-oral*, *oral-oral*, atau *gastro-oral*. Ketika infeksi *H. pylori* terjadi, adanya aktivitas *urease* pada *H. pylori* yang sangat penting dalam menyeimbangkan lingkungan di cairan lambung yang asam. Selain itu, bakteri *H. pylori* dapat melakukan perjalanan ke arah sel epitel lambung berkat *motilitas* yang di mediasi dengan *flagella*. Selanjutnya, *adhesin* bakteri akan berikatan dengan reseptor pada sel inang, dan menghasilkan suatu kolonisasi yang efektif dalam menimbulkan infeksi dengan jangka waktu yang panjang di lambung. Kemudian, bakteri *H. pylori* akan melepaskan protein efektor dan toksin, yang menyebabkan suatu kerusakan pada jaringan inang dan mengakibatkan terjadinya *gastritis* dan pembentukan *ulkus* [3].

Terapi untuk infeksi *H. pylori* sendiri sudah banyak dikembangkan, diantaranya yaitu penggunaan *proton pump inhibitor* dan antibiotik. Penggunaan *proton pump inhibitor* bertujuan untuk mengurangi sekresi asam lambung dan memfasilitasi penyembuhan mukosa lambung yang mengalami peradangan [4]. Sedangkan penggunaan antibiotik efektif untuk mengeliminasi *H. pylori* yang berada di lambung [5]. Pengobatan infeksi *H. pylori* ini akan sesuai target, apabila pada pemberian antibiotik efektif untuk melawan bakteri [6].

Namun, terdapat beberapa masalah yang dapat menurunkan efektivitas antibiotik dalam mengeliminasi bakteri, salah satunya yaitu waktu tinggal antibiotik di tempat kerja (lambung) yang terbatas, pada antibiotik konvensional hanya bertahan 0,5-2 jam, dimana obat tidak akan dapat tertahan di lambung dalam jangka waktu yang lama. Dari masalah tersebut telah mendorong penelitian untuk menghasilkan pengembangan alternatif sistem penghantaran obat untuk terapi infeksi *H. pylori* [7].

Salah satu sistem yang banyak dikembangkan untuk pengobatan infeksi *H. pylori* adalah *Floating Drug Delivery System* (FDDS). *Floating Drug Delivery System* (FDDS) merupakan pendekatan utama untuk memperpanjang waktu tinggal obat di lambung (8). Pada sediaan *floating drug delivery system* sediaan memiliki bobot jenis yang lebih rendah dibandingkan dengan cairan lambung yaitu $\approx 1 \text{ g/cm}^3$ dengan demikian sediaan dapat mengapung dan meningkatkan waktu tinggal obat di lambung [9].

Untuk mencapai bobot jenis yang rendah pada sediaan dapat dilakukan dengan 2 mekanisme yaitu: sistem *effervescent* dan sistem *non-effervescent*. Pada sistem *effervescent* kemampuan mengapung dapat dicapai karena adanya polimer dan agen penghasil gas. Sedangkan sistem *non-effervescent* terdapat polimer yang mudah mengembang. Berdasarkan salah satu penelitian, pengembangan FDDS pada sediaan dengan zat aktif amoksisilin menghasilkan tablet dapat mengapung selama 12 jam di cairan lambung dengan pelepasan obat sebanyak 97,7% [10].

Berdasarkan penjelasan tersebut rumusan masalah pada penelitian ini adalah, bagaimana formulasi sediaan *floating drug delivery system* pada pengobatan infeksi *H. pylori*. Tujuan dilakukannya studi literatur yaitu, untuk mengetahui formulasi sediaan *floating drug delivery system* pada pengobatan infeksi *H. pylori*. Manfaat dari penelitian ini yaitu dapat memberikan informasi dan pengetahuan mengenai formulasi pada sediaan yang dibuat dengan *floating drug delivery system*.

B. Metodologi Penelitian

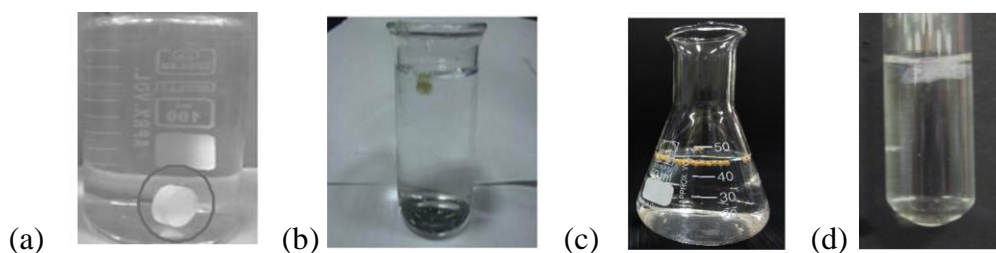
Pada penelitian ini digunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR), yang mana dilakukan pencarian data, yang didapatkan dari jurnal internasional sebagai acuan sumber pustaka primer untuk mengkaji formulasi sediaan *Floating Drug Delivery System* (FDDS) pada terapi infeksi *H. pylori*. Data tersebut diperoleh dengan melakukan penelusuran pustaka melalui mesin pencari yaitu *Science Direct*, *PubMed*, *Research Gate*, *ProQuest*, *Taylor and Francis*, *Sage Publication*, dan *Springer-Verlag*. Pencarian sumber pustaka dilakukan dengan menggunakan kata kunci '*Floating Drug Delivery System*' AND '*Helicobacter pylori*'.

Kriteria pemilihan jurnal terdiri dari kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu jurnal harus membahas mengenai pengembangan sediaan FDDS untuk infeksi *H. pylori*, jurnal tersedia dalam bentuk *full text*, jurnal terbit 10 tahun terakhir (2013-2023). Sedangkan, untuk kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu jurnal dalam bentuk *review article*, jurnal tidak membahas evaluasi sediaan yang dibuat dengan sistem FDDS secara *in vitro* dan jurnal yang digunakan tidak terindeks *scopus*.

Terhadap jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan ekstraksi data. Data yang diekstraksi dari jurnal yang terpilih diantaranya formula sediaan yang dibuat dengan FDDS meliputi zat aktif yang digunakan, bentuk sediaan, sistem yang digunakan, dan eksipien utama. Selain itu, dilakukan pula ekstraksi data hasil evaluasi sediaan FDDS meliputi, hasil karakterisasi fisik sediaan (*floating time* dan *floating lag time*). Data yang diperoleh kemudian dianalisis untuk menjawab rumusan masalah mengenai bagaimana formulasi pada sediaan FDDS untuk pengobatan infeksi *H.pylori*. Setelah dilakukan analisis data, kemudian dilakukan pelaporan hasil dari *review* artikel mengenai kajian formulasi sediaan FDDS pada pengobatan infeksi *H. pylori*.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Sediaan yang dikembangkan dengan FDDS dapat mengapung di cairan lambung. Sediaan dapat mengapung dikarenakan adanya daya apung, daya apung ini dapat dicapai tergantung pada sistem yang digunakan. Sistem yang sering digunakan yakni dengan sistem *effervescent* dan *non-effervescent* [11], [12]. Saat ini FDDS sudah banyak dikembangkan dalam berbagai bentuk sediaan, diantaranya yaitu terdapat tablet, mini tablet [13], *beads*, dan, *liquid raft* atau *in situ gel* [14].



Gambar 1. Berbagai macam bentuk sediaan FDDS (a) tablet; (b) mini tablet; (c) *beads*; (d) *in situ gel* [15]–[18].

Berikut merupakan beberapa penelitian pengembangan sediaan FDDS pada pengobatan infeksi *H. pylori* yang mana disajikan pada **Tabel 1.** mengenai formulasi (zat aktif, bentuk sediaan, sistem, dan eksipien utama), serta karakteristik dari sediaan yang dibuat dengan FDDS yang dihasilkan dari studi literatur yang telah dilakukan.

Tabel 1. Formulasi dan karakteristik sediaan FDDS untuk pengobatan infeksi *H. pylori*

No.	Zat Aktif	Bentuk Sediaan	Sistem	Eksipien Utama	Karakteristik Sediaan		Sumber Referensi
					FLT	FT	
1.	Amoxicillin Trihidrat	Tablet	<i>Effervescent</i>	Carbopol 974P, <i>Polymethacrylic acid</i> , dan Natrium bikarbonat	32 ± 2,7 detik	>12h	(Dudhipala & Narala, 2013)
2.	Amoxicillin Trihidrat	<i>Beads</i>	<i>Non-effervescent</i>	Sodium alginat, HPMC, dan <i>Chitosan</i>	46,3 ± 3,2 detik	>24h	(Dey <i>et al.</i> , 2016)
3.	Amoxicillin Trihidrat	<i>Beads</i>	<i>Effervescent</i>	Sodium alginat, Kalsium karbonat, dan <i>Caesalpinia pulcherrima galactomannan</i> (CPG)	4-10 menit	>8h	(Thombre & Gide, 2016)
4.	Clarithromycin	Tablet	<i>Effervescent</i>	HPMC K15, Natrium bikarbonat, dan Asam sitrat	<30 detik	>8h	(Uğurlu <i>et al.</i> , 2014)
5.	Clarithromycin	<i>Beads</i>	<i>Non-effervescent</i>	Sodium alginat dan <i>Chitosan</i>	< 60 detik	>12h	(Adebisi <i>et al.</i> , 2015)
6.	Clarithromycin	Mini Tablet	<i>Effervescent</i>	HPMC K4M, Polox WSR 1105, dan Natrium bikarbonat	9 detik	>12h	(Reddy & Reddy, 2017)
7.	Metronidazol	<i>In Situ Gel</i>	<i>Effervescent</i>	<i>Gellan gum</i> , Sodium alginat, Asam sitrat, dan Kalsium karbonat	2 menit	>24h	(Abou Youssef <i>et al.</i> , 2015)
8.	Metronidazol	Tablet	<i>Effervescent</i>	HPMC K4M, Carbopol 934P, Sodium alginat, dan Natrium karbonat	5 detik	>12h	(Naseem <i>et al.</i> , 2022)
9.	Metronidazol	<i>Beads</i>	<i>Effervescent</i>	Sodium alginat dan <i>Chitosan</i>	<60 detik	>24h	(Adebisi & Conway, 2014)
10.	Ciprofloxacin	<i>In Situ Gel</i>	<i>Effervescent</i>	Sodium alginat, HPMC K100, dan Natrium sitrat	61 ± 2 detik	>12h	(Pashikanti & Jyothsna, 2019)
11.	Levofloxacin	Mini Tablet	<i>Effervescent</i>	Carbopol 940P, HPMC K100, Natrium bikarbonat, dan Asam Sitrat.	<1 detik	>24h	(El-Zahaby <i>et al.</i> , 2014)

Keterangan: FLT = *Floating Lag Time* FT = *Floating Time*

Pada **Tabel 1.** disajikan formulasi dan karakterisasi sediaan FDDS pada pengobatan infeksi *H. pylori*. Sediaan FDDS tersebut mengandung zat aktif yang man

merupakan golongan antibiotik diantaranya yaitu sebagai berikut, amoxycillin trihidrat, clarithromycin, ciprofloxacin, metronidazol, dan levofloxacin. Alasan dibuatnya sediaan FDDS pada pengobatan infeksi *H. pylori*, dikarenakan waktu tinggal sediaan konvensional singkat bertahan di lambung, sehingga menyebabkan kendala untuk mencapai konsentrasi penghambatan minimum di dalam lambung tempat *H. pylori* berkolonisasi [10], [19].

Sistem yang paling banyak digunakan berdasarkan dari penelitian **Tabel 1.** yaitu sistem *effervescent*. Sistem *effervescent* merupakan sistem yang digunakan untuk pembuatan sediaan FDDS dengan menggunakan polimer dengan penambahan agen penghasil gas. Agen penghasil gas yang digunakan antara lain, natrium bikarbonat, kalsium karbonat, dan natrium sitrat. Pada sistem ini, terjadi pembentukan karbondioksida yang diakibatkan karena kontak dengan cairan lambung atau karena adanya penambahan asam organik kedalam sediaan. Keuntungan digunakannya sistem *effervescent* ini adalah dengan adanya agen penghasil gas dapat mengurangi *floating lag time* dari sediaan. Kemudian dari hasil penelitian penambahan asam organik yaitu asam sitrat yang dikombinasikan dengan natrium bikarbonat dapat menurunkan *floating lag time* lebih besar dibandingkan jika natrium bikarbonat ditambahkan secara tunggal (14,15).

Sistem yang dipilih untuk sediaan FDDS sangat berpengaruh terhadap eksipien utama yang digunakan, dan eksipien yang digunakan pun berpengaruh terhadap karakteristik sediaan FDDS. Polimer yang paling banyak digunakan pada penelitian adalah sodium alginat dan HPMC. Sodium alginat dapat meningkatkan *bioavailabilitas*, cocok untuk zat aktif yang memiliki target kerja di mukosa lambung, dan menghasilkan pelepasan sediaan yang berkelanjutan. Selain dapat mengontrol pelepasan obat, sodium alginat dapat meningkatkan viskositas dari sediaan. Sedangkan banyak digunakannya HPMC dikarenakan HPMC tersedia dalam berbagai berat molekul yang mana banyak digunakan dalam penelitian dan terbukti dapat memperpanjang waktu pelepasan obat. Maka dari itu telah banyak dijumpai pengembangan sediaan FDDS dengan kombinasi HPMC dan sodium alginat hal ini dikarenakan jika HPMC digunakan secara tunggal maka viskositas sediaan akan rendah, berat molekulnya rendah, dan tidak dapat mempertahankan integritas matriksnya sehingga dikombinasikan dengan sodium alginat, dimana sodium alginat dapat meningkatkan viskositas sediaan dan dapat mengontrol pelepasan obat [22]–[24].

Berdasarkan dari **Tabel 1.** semua formulasi baik menggunakan sistem *effervescent* maupun *non-effervescent* memenuhi persyaratan sediaan yang baik, dimana dilihat dari parameter *floating lag time* dan *floating time* dari sediaan. Sediaan dikatakan baik apabila memiliki *floating lag time* <60-600 detik sedangkan untuk *floating time* tidak kurang dari 12 jam [25], [26]. Dilihat dari parameter sediaan FDDS yang baik, sediaan FDDS dengan sistem *non-effervescent* maupun sistem *effervescent* dapat memenuhi persyaratan sediaan yang baik. Namun pada **point 3** dan **point 4** sediaan yang dibuat dengan sistem *effervescent* memiliki *floating time* >8 h, hal ini dikarenakan pengujian waktu apung secara *in vitro* hanya dilakukan sampai 8 jam, dan setelah 8 jam dilakukan pengujian sediaan tetap mengapung di medium uji [15], [20].

D. Kesimpulan

Berdasarkan studi literatur diketahui bahwa sediaan FDDS sudah dikembangkan untuk zat aktif amoxycillin trihidrat, clarithromycin, ciprofloxacin, metronidazol, dan levofloxacin untuk pengobatan infeksi *H. pylori* dengan hasil kajian, sediaan FDDS dapat dibuat dalam bentuk *beads*, mini tablet, tablet, dan *in situ gel*, dengan sistem

effervescent maupun *non-effervescent*. Jenis polimer yang paling banyak digunakan adalah sodium alginat dan HPMC.

Acknowledge

Alhamdulillah tiada hentinya diucapkan, sebagai bentuk rasa syukur kepada Allah SWT, atas berkat Rahmat dan hidayah-Nya yang senantiasa dilimpahkan kepada kita semua. Terimakasih saya ucapkan kepada bapak Abdul Kudus, M.Si.,Ph.D. selaku Dekan Fakultas MIPA Universitas Islam Bandung, Kepada ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si. dan bapak apt. Anan Suparman, M.M selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan, masukan, dan dorongan. Seluruh keluarga besar terutama kepada bapak, mamah, adik, dan teman-teman selalu yang memberikan semangat, dorongan, doa selama menyelesaikan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] J. K. Y. Hooi *et al.*, “Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis,” *Gastroenterology*, vol. 153, no. 2, pp. 420–429, 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- [2] Simadibrata. *Konsensus Nas. Penatalaksanaan Dispepsia dan Infeksi Helicobacter pylori*, p. xvi+16 halaman, 2014.
- [3] S. Diaconu, A. Predescu, A. Moldoveanu, C. S. Pop, and C. Fierbințeanu-Braticevici, “*Helicobacter pylori* infection: old and new.” *J. Med. Life*, vol. 10, no. 2, pp. 112–117, 2017.
- [4] L. Luciana, F. S. Maelaningsih, and D. P. Sari, “Penggunaan Proton Pump Inhibitor Pada Pasien Rawat Jalan Di Rsia Dhia Ciputat Tangerang Selatan,” *Edu Masda J.*, vol. 6, no. 1, p. 36, 2022, doi: 10.52118/edumasda.v6i1.151.
- [5] A. Ozturk, “Periodontal Treatment Is Associated With Improvement in Gastric *Helicobacter pylori* Eradication: An Updated Meta-analysis of Clinical Trials,” *Int. Dent. J.*, vol. 71, no. 3, pp. 188–196, 2021, doi: 10.1111/idj.12616.
- [6] A. Talebi Bezmin Abadi, “*Helicobacter pylori* treatment: New perspectives using current experience,” *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, vol. 8, pp. 123–130, 2017, doi: 10.1016/j.jgar.2016.11.008.
- [7] C. B. Adebisi A, “Gastroretentive microparticles for drug delivery applications. J Microencapsul,” *J Microencapsul*, vol. 28, pp. 689–708, 2011, doi: 10.3109/02652048.2011.590613.
- [8] D. J. Ankit Namdev, “Floating Drug Delivery Systems: An Emerging Trend for the Treatment of Peptic Ulcer,” *Curr Drug Deliv*, vol. 16, no. 10, pp. 874–886, 2019, doi: 10.2174/1567201816666191018163519.
- [9] R. A. H. Ishak, “Buoyancy-generating agents for stomach-specific drug delivery: An overview with special emphasis on floating behavior,” *J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 18, no. 1, pp. 77–100, 2015, doi: 10.18433/j3602k.
- [10] N. Dudhipala and A. Narala, “Amoxycillin Trihydrate Floating-Bioadhesive Drug Delivery System for Eradication of *Helicobacter pylori*: Preparation, In Vitro and Ex Vivo Evaluation,” *J. Bioequiv. Availab.*, vol. 08, no. 03, 2013, doi: 10.4172/jbb.1000280.
- [11] V. S. Meka, V. A. H. W. Liang, S. R. Dharmalingham, R. Sheshala, and A. Gorajana, “Preparation and in vitro characterization of non-effervescent floating

- drug delivery system of poorly soluble drug, carvedilol phosphate,” *Acta Pharm.*, vol. 64, no. 4, pp. 485–494, 2014, doi: 10.2478/acph-2014-0038.
- [12] V. Srikanth Meka, C. Ee Li, and R. Sheshala, “Design and statistical optimization of an effervescent floating drug delivery system of theophylline using response surface methodology,” *Acta Pharm.*, vol. 66, no. 1, pp. 35–51, 2016, doi: 10.1515/acph-2016-0002.
- [13] S. A. El-Zahaby, A. A. Kassem, and A. H. El-Kamel, “Design and evaluation of gastroretentive levofloxacin floating mini-tablets-in-capsule system for eradication of *Helicobacter pylori*,” *Saudi Pharm. J.*, vol. 22, no. 6, pp. 570–579, 2014, doi: 10.1016/j.jsps.2014.02.009.
- [14] H. Patil, R. V. Tiwari, and M. A. Repka, “Recent advancements in mucoadhesive floating drug delivery systems: A mini-review,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 31, pp. 65–71, 2016, doi: 10.1016/j.jddst.2015.12.002.
- [15] T. Uğurlu, U. Karaçicek, and E. Rayaman, “Optimization and evaluation of clarithromycin floating tablets using experimental mixture design,” *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.*, vol. 71, no. 2, pp. 311–321, 2014.
- [16] M. M. Louis, A. A. Badawy, D. I. Nessem, and N. S. Abd Elmalak, “Drotaverine hydrochloride gastroretentive floating mini-tablets: Formulation, in-vitro and in-vivo evaluation,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 57, no. January, p. 101733, 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101733.
- [17] S. Treesinchai, S. Puttipipatkachorn, T. Pitaksuteepong, and S. Sungthongjeen, “Development of curcumin floating beads with low density materials and solubilizers,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 51, no. January, pp. 542–551, 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2019.03.002.
- [18] N. A. H. Abou Youssef, A. A. Kassem, M. A. E. El-Massik, and N. A. Boraie, “Development of gastroretentive metronidazole floating raft system for targeting *Helicobacter pylori*,” *Int. J. Pharm.*, vol. 486, no. 1–2, pp. 297–305, 2015, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.04.004.
- [19] N. D. Reddy and A. B. Reddy, “Development of Multiple-Unit Floating Drug Delivery System of Clarithromycin: Formulation, in vitro Dissolution by Modified Dissolution Apparatus, in vivo Radiographic Studies in Human Volunteers,” *Drug Res. (Stuttg.)*, vol. 67, no. 7, pp. 412–418, 2017, doi: 10.1055/s-0043-102952.
- [20] N. A. Thombre and P. S. Gide, “Floating-bioadhesive gastroretentive *Caesalpinia pulcherrima*-based beads of amoxicillin trihydrate for *Helicobacter pylori* eradication,” *Drug Deliv.*, vol. 23, no. 2, pp. 405–419, 2016, doi: 10.3109/10717544.2014.916766.
- [21] A. O. Adebisi, P. R. Laity, and B. R. Conway, “Formulation and evaluation of floating mucoadhesive alginate beads for targeting *Helicobacter pylori*,” *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 67, no. 4, pp. 511–524, 2015, doi: 10.1111/jphp.12345.
- [22] S. K. Dey *et al.*, “Floating mucoadhesive alginate beads of amoxicillin trihydrate: A facile approach for *H. pylori* eradication,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 89, pp. 622–631, 2016, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.05.027.
- [23] A. O. Adebisi and B. R. Conway, “Preparation and characterisation of gastroretentive alginate beads for targeting *H. pylori*,” *J. Microencapsul.*, vol. 31, no. 1, pp. 58–67, 2014, doi: 10.3109/02652048.2013.805840.
- [24] F. Naseem, S. U. Shah, S. A. Rashid, A. Farid, M. Almeahmadi, and S. Alghamdi, “Metronidazole Based Floating Bioadhesive Drug Delivery System for Potential Eradication of *H. pylori*: Preparation and In Vitro Characterization,” *Polymers*

- (*Basel*)., vol. 14, no. 3, pp. 1–24, 2022, doi: 10.3390/polym14030519.
- [25] S. P. Sari, A. N. Bestari, and T. N. S. Sulaiman, “Optimasi Formula Tablet Floating Famotidin Menggunakan Kombinasi Matriks Gum Xanthan dan Hidroksi Propil Metil Selulosa K100M,” *Maj. Farm.*, vol. 15, no. 2, p. 86, 2019, doi: 10.22146/farmaseutik.v15i2.46878.
- [26] E. Setyorini, E. D. Irawan, L. Oktora, and R. Kumala, “Optimasi Hydroxypropyl Methylcellulose dan Xanthan Gum pada Tablet Floating-Mucoadhesive Gliclazide Metode Desain Faktorial (Optimization of Hydroxypropyl Methylcellulose and Xanthan Gum on Floating-Mucoadhesive Gliclazide Tablet using Factorial Design),” *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, vol. 4, no. 2, pp. 249–254, 2016.