

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan oleh (Hayati, 2010) dengan judul Pengaruh kombinasi HidroksiPropil Metilselulosa dan Xanthan Gum sebagai matrikas pada profil pelepasan tablet teofilin lepas terkendali, berdasarkan penelitian tersebut Kombinasi HPMC dan xanthan gum diharapkan dapat menghasilkan tablet dengan sifat fisik yang memenuhi persyaratan serta memiliki kemampuan untuk memperlambat kecepatan pelepasan teofilin dari matriks tablet. Perbandingan HPMC-Xanthan gum yang digunakan dalam formulasi ini yaitu 1:4, 1:1, dan 4:1. Dari perbandingan formulasi tersebut dapat dihasilkan Kombinasi HPMC dan xanthan gum dapat memperlambat kecepatan pelepasan teofilin dari matriks sehingga dapat digunakan dalam formulasi sediaan lepas terkendali. Peningkatan konsentrasi HPMC yang digunakan mengakibatkan teofilin yang dilepaskan semakin lama.

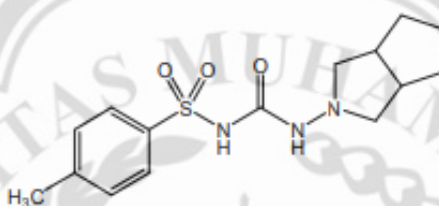
Berdasarkan penelitian yang di bahwa lakukan oleh (Anggarrini, n.d.) dengan judul optimasi hidroksi propil metil selulosa dan carbopol pada pada tablet gliclazide system floating-muoadhesif menggunakan metode desain factorial, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan polimer HPMC dan carbopol serta interaksinya terhadap kemampuan floating tablet lepas lambat tablet gliclazide. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan hasil yaitu, komposisi dari hasil polimer HPMC dan carbopol yang dapat memberikan respon optimum yang diinginkan yaitu jumlah polimer HPMC 136,209-159,493 mg, sedangkan jumlah polimer carbopol 76,791-89-876mg. penggunaan polimer HPMC dan *carbopol* meningkatkan respon *floating lag time* dan memperlama *floating duration time*, sedangkan interaksinya menurunkan *floating lag time* dan memperlama *floating duration time*.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Maya Laela Mardiyah (2018), dengan judul optimasi tablet sustained release teofilin dengan menggunakan kombinasi matriks hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dan Xhantan gum. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa semakin banyak Xanthan Gam dibandingkan HPMC yang digunakan dalam formula dapat meningkatkan kecepatan alir, kekerasan tablet, kesergaman bobot, keseragaman kandungan dan kecepatan disolusi. Interaksi HPMC dan Xanthan Gam menurunkan sudut diam, kombinasi HPMC dan Xanthan Gam meningkatkan kerapuhan tablet.

Semua formula memiliki keseragaman kandungan sesuai dengan persyaratan dalam Farmakope Indonesia edisi keempat. Semakin banyak HPMC pelepasan obat dari matriks tablet semakin lambat, kombinasi HPMC dan Xanthan Gum menghasilkan pola pelepasan mengikuti kinetika orde nol dan model Higuchi. Diharapkan 1 prediksi formula optimum tablet lepas lambat teofilin yang disarankan yaitu dengan komponen HPMC sebesar 67,53 mg dan XG sebesar 82,47 mg.

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Gliklazid



gambar 1. Struktur kimia gliklazid (Depkes RI, 2012)

Gliklazid berupa serbuk putih atau hampir putih. Gliklazid memiliki sifat yang praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida, larut dalam aseton, agak larut etanol 96%, mudah larut diklormetana. Gliklazid mudah diabsorpsi dari saluran cerna. Gliklazid secara ekstensif mudah dimetabolisme di hati menjadi metabolit yang tidak mempunyai aktivitas hipoglikemik yang signifikan. Metabolit dan obat yang berukuran kecil diekresikan. Gliklazid dapat diberikan secara oral dengan dosis awal 40-80 mg/hari. Dosis meningkat secara bertahap, jika dibutuhkan bias mencapai 320 mg/hari. Dosis lebih dari 160 mg/hari dibagi menjadi dua dosis (Timmermans and Moës, 1990).

Gliclazide termasuk klasifikasi biofarmasi kelas II (tingkat kelarutan rendah dan tingkat permeabilitas tinggi). Laju disolusi *gliclazide* tergantung pada waktu pengosongan lambung. (Vishal *et al.*, 2013). Gliklazid adalah obat hipoglikemik oral generasi kedua sulfonilurea yang digunakan pada terapi jangka panjang dari diabetes militus tipe NIDDM (non- Insulin Dependent Diabetes Militus). Obat ini menyebabkan hipoglikemia dengan cara merangsang pelepasan insulin dari sel β pancreas. Ketidaklarutan gliklazid dalam air menyebabkan rendahnya kecepatan disolusi dan menurunkan kemampuan absorpsi dalam saluran cerna. Dosis untuk

sustained release tablet *gliclazide* antara 30-120 mg/hari dengan waktu paruhnya 10 jam (Lacy *et al.*,2009).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa absorpsi dipengaruhi oleh keterbatasan dari kecepatan disolusi gliklazid. Perubahan menjadi bentuk amorf untuk meningkatkan kelarutan obat, memperkecil ukuran partikel, hingga memperluas permukaan untuk disolusidan menurunkan tegangan antarmuka dengan menambahkan pembawa yang larut air merupakan mekanisme yang mungkin dilakukan untuk meningkatkan kecepatan disolusi dengan meningkatkan bioavailabilitas obat yang kelarutannya buruk dalam air (Shavi,*et al.*, 2010).

Sifat- sifat farmakokinetika dari gliklazid yaitu, penyerapan oral gliklazide serupa pada pasien dan sukarelawan sehat, tetapi ada variasi antar subyek dalam waktu untuk mencapai konsentrasi plasma puncak (t_{max}). Perbedaan terkait usia dalam konsentrasi puncak plasma (C_{max}) dan t_{max} , telah diamati. Dosis oral tunggal 40 hingga 120 mg hasil gliclazide dalam C_{max} 2,2 hingga 8,0 $\mu\text{g} / \text{ml}$ dalam 2 hingga 8 jam. T_{max} dan c_{max} meningkat setelah pemberian gliclazide berulang. Stabil konsentrasi dicapai setelah 2 hari pemberian 40 hingga 120 mg gliclazide. Gliclazide memiliki volume distribusi yang rendah (13 hingga 24L) pada pasien dan sukarelawan sehat karena proteinnya yang tinggi afinitas mengikat (85 hingga 97%). Waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) adalah sekitar 8,1 hingga 20,5 jam pada sukarelawan sehat dan pasien sesudahnya pemberian 40 hingga 120 mg per oral. Apalagi plasma-nya jarak bebas 0,78 L / jam (13 ml / menit). Ini dimetabolisme secara ekstensif untuk 7 metabolit dan diekskresikan dalam urin, oleh karena itu insufisiensi ginjal tidak memiliki efek dalam farmakokinetik gliclazide (Holmes *et al.*,1984).

2.2.2 Gastro Retentive Drug System (GRDDS)

Beberapa bentuk sediaan padat dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh agar diserap secara cepat seluruhnya, sebaliknya produk lain dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Tipe obat yang disebutkan terakhir umumnya dikenal tablet atau kapsul yang kerjanya controlled release, delayedrelease, sustained-action, prolonged-action, sustained release, prolonged-release, timed-release, slow-release, extended-action atau extended-release (Ansel, *et al* 1999).

Pada beberapa keadaan penyakit, bentuk sediaan obat yang ideal adalah mampu memberikan konsentrasi obat pada tempat aksi dicapai secara cepat dan kemudian

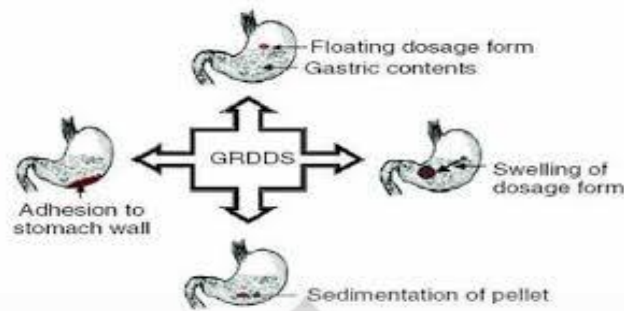
secara konstan dipertahankan selama waktu pengobatan yang diinginkan. Pemberian obat dalam dosis yang cukup dan frekuensi yang benar maka konsentrasi obat terapeutik steady state di plasma dapat dicapai secara cepat dan dipertahankan dengan pemberian berulang dengan bentuk sediaan konvensional peroral. Namun terdapat sejumlah keterbatasan dari bentuk sediaan konvensional peroral (Collett and Moreton, 2002).

Adapun keterbatasan bentuk sediaan konvensional peroral adalah: melepaskan secara cepat seluruh kandungan dosis setelah diberikan, konsentrasi obat dalam plasma dan di tempat aksi mengalami fluktuasi sehingga tidak mungkin untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik secara konstan di tempat aksi selama waktu pengobatan, fluktuasi konsentrasi obat dapat menimbulkan 5 overdosis atau underdosis jika nilai C_{max} dan C_{min} melewati jendela terapeutik obat. Pada obat dengan $t_{1/2}$ pendek membutuhkan frekuensi pemberian lebih sering untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam jendela terapeutik, dan frekuensi pemberian obat yang lebih sering dapat menyebabkan pasien lupa sehingga dapat menyebabkan kegagalan terapi (Collett and Moreton, 2002).

Kebanyakan bentuk *sustained release* dirancang supaya pemakaian satu unit dosis tunggal menyajikan pelepasan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan secara berangsur-angsur dan terus-menerus melepaskan sejumlah obat lainnya untuk memelihara tingkat pengaruhnya selama periode waktu yang diperpanjang, biasanya 8 sampai 12 jam. Keunggulan tipe bentuk sediaan ini menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengurangi pemberian unit dosis (Ansel, et al, 2005).

Gastro Retentive Drug System (GRDDS) merupakan sebuah pendekatan untuk memperpanjang waktu tinggal obat di lambung dan menargetkan pelepasan obat yang spesifik pada saluran cerna untuk memberikan efek lokal maupun sistemik. Bentuk sediaan gastroretentive dapat tetap bertahan di dalam lambung untuk jangka waktu yang cukup lama sehingga secara signifikan system tersebut dapat memperpanjang GRT (Gastric Retention Time) dari suatu obat (Garg, 2008). Untuk dapat mencapai retensi lambung, bentuk sediaan harus memiliki persyaratan tertentu seperti sediaan harus mampu untuk menahan kekuatan yang disebabkan oleh gerakan peristaltic di perut dan kontraksi terus-menerus untuk menolak pengosongan lambung

(Chavantapil et al., 2005; Chavantapil et al., 2006; Chen et al., 2010; Chen et al., 2013; Jang et al., 2008).



Gambar 2 : ilustrasi penghantaran obat gastroretentive (Pallavi et al., 2012)

Kandidat obat yang sesuai untuk GRDDS (Singh dan Kim, 2000, Chen et al., 2013; Mostafavi et al., 2011; Hoffman et al., 2004; Kagan dan Hoffman, 2008; Amrutkar et al., 2012) :

1. Obat diinginkan untuk bekerja secara local di perut.
2. Obat memiliki waktu paruh yang singkat atau cepat diserap.
3. Obat dieliminasi dengan cepat dari sirkulasi sistemik.
4. Obat tidak stabil di lingkungan usus atau kolon sehingga mengganggu penyerapan obat dalam gastrointestinal.
5. Obat memiliki kelarutan rendah pada pH tinggi.

Ada beberapa pendekatan formulasi sediaan gastroretentive yaitu :

A. Floating

system floating pertama kali dijelaskan oleh Davis pada tahun 1968. System ini penting untuk mendapatkan respon atau efek terapi yang efektif. Pada system ini, dapat memperpanjang waktu tinggal obat di lambung dan memperbaiki bioavailabilitas obat (Vasir et al., 2003; Stockwell et al., 1986; Timmermans dan Moes, 1990). System floating sapat dibagi menjadi 2 yakni effervescent dan non effervescent. Pada system effervescent, system penghantaran obat akan tercapai dengan adanya pelepasan gas CO₂ yang dihasilkan dari reaksi effervescent antara asam organik dan garam karbonat atau bikarbonat (Reddy dan Murthy, 2002). Sedangkan pada system non effervescent, digunakan matriks pembentuk gel yang dapat mengembang seperti HPC, HEC, HPMC, dan Na CMC, polisakarida atau matriks pembentuk polimer misalnya polikarbofil, poliakrilat, dan polistiren (Hilton dan Deasy, 1992). System ini dibagi menjadi empat sub tipe (Dehghan dan Khan, 2009):

1. Colloidal gel barrier system

System ini mengandung obat dengan satu atau lebih pembentuk gel hidrokoloid (HPMC, HPC, HEC, poliakrilat, polikarbofil, dan polistiren) yang ditambahkan agar obat tetap mengapung di lambung sehingga dapat memperpanjang GRT dan memaksimalkan jumlah obat yang terabsorpsi.

2. Microporous compartement system

Teknologi ini didasarkan pada enkapsulasi reservoir obat dalam kompartemen mikro dengan pori-pori yang ada di dinding atas dan bawahnya. Dalam perut, ruang pengapungan berisi udara yang menyebabkan terjadinya system penghantaran dengan mengapungnya obat di lambung. Cairan lambung masuk melalui celah dan melarutkan obat kemudian membawanya ke usus untuk selanjutnya obat mengalami proses penyerapan.

3. Alginate beads

Pada system ini terbentuk bulatan dengan ukuran 2,5 mm yang dibuat dengan menjatuhkan larutan natrium alginate dalam larutan kalsium klorida sehingga terbentuk endapan kalsium alginate. Bulatan menyerupai manik-manik tersebut kemudian dipisahkan, lalu snap-beku dalam nitrogen cair dan di beku keringkan di suhu -40°C selama 24 jam untuk membentuk system berpori yang dapat mempertahankan kekuatan mengapung selama lebih dari 12 jam. Mengapungnya bulatan tersebut memberi waktu tinggal berkepanjangan yakni lebih dari 5 jam.

4. Hollow microspheres/ microballons

Pada system ini terdapat fasa gas yang dihasilkan dan terdispersi polimer droplet oleh adanya penguapan diklorometana dan rongga internal dalam microsphere yang dihasilkan dari polimer dengan obat. Mikroballon akan terus mengapung di atas permukaan pada suatu media asam yang mengandung surfaktan selama lebih dari 12 jam.

Sediaan tablet yang dimodifikasi menjadi tablet sustained release dengan system floating memiliki beberapa keunggulan, diantaranya dapat meningkatkan penyerapan obat, sehingga obat dengan sediaan floating dapat menimbulkan efek

dengan cepat, serta dapat mengendalikan penghantaran obat. Penghantaran obat pada system floating akan dilepaskan secara perlahan sesuai waktu yang diinginkan. Penghantaran obat untuk tindakan local diperut, dapat meminimalisir iritasi mukosa dan pengobatan gangguan pencernaan. Beberapa kelemahan dari system floating diantaranya obat tablet floating tidak cocok untuk obat dengan stabilitas atau masalah kelarutan dalam lambung, tablet floating membutuhkan cairan yang cukup banyak (200-250 ml) dilambung sehingga system dapat mengapung, dan obat yang memiliki efek iritasi pada mukosa lambung tidak cocok untuk dijadikan sediaan tablet floating (Neetika and Manish, n.d.)

Sistem floating memberikan banyak keuntungan dalam pemberian obat (Meenakshi, 2014) yaitu :

- a. Sediaan floating dapat tetap berada di dalam perut selama beberapa jam dan oleh karena itu dapat memperpanjang waktu retensi lambung berbagai obat.
- b. Memberikan keuntungan bagi obat yang memiliki target aksi lokal di perut misalnya : Antasida
- c. Bioavailabilitas dapat meningkat
- d. Menurunkan fluktuasi konsentrasi obat didalam plasma. Konsentrasi obat plasma yang diinginkan dipertahankan dengan pelepasan obat secara terus-menerus.
- e. Sediaan floating menguntungkan bagi obat yang diserap melalui perut misalnya: Garam besi, Antasida. Penyerapan obat dapat meningkat, karena peningkatan GRT dan lebih banyak waktu yang dihabiskan dengan dosis di tempat penyerapannya.

Persyaratan obat untuk dapat dibuat kedalam sistem floating (Meenakshi, 2014) yaitu :

- a. Tidak untuk obat yang dapat mengiritasi mukosa lambung.
- b. Tidak untuk obat yang tidak stabil di lingkungan asam lambung.
- c. Obat-obatan yang diserap secara signifikan melalui saluran cerna, yang menjalani metabolisme pass pertama yang signifikan.

Pendekatan sistem formulasi sediaan tablet floating dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu sistem *effervescent* dan sistem *non effervescent*. Sistem *Effervescent* terjadi karena adanya pelepasan gas CO₂ yang didapat dari reaksi antara asam dan natrium bikarbonat dengan adanya H₂O. Komponen asam yang umum digunakan dalam pembuatan *effervescent* adalah asam sitrat, asam malat, asam tartarat, dan asam adipicand fumarate. Komponen bikarbonat yang digunakan dalam pembuatan *effervescent* adalah natrium bikarbonat, kalium bikarbonat, natrium karbonat, dan kalium karbonat (Ahmed *et al*, 2014). sistem *effervescent* dikenal juga dengan sistem yang menghasilkan gas. Sistem ini menggunakan matriks yang disiapkan dengan bantuan matriks polimer yang *swellable* seperti metilselulosa dan kitosan, dan penambahan senyawa *effervescent* seperti natrium bikarbonat, asam tartarat, dan asam sitrat. Penggabungan matriks polimer *swellable* dan senyawa *effervescent* dalam tablet, ketika tablet tertelan dan kontak dengan cairan lambung yang bersifat asam maka akan timbul CO₂ yang dibebaskan dan akan terperangkap dalam hidrokoloid yang membengkak sehingga akan menimbulkan daya apung bagi tablet tersebut (Jondhale *et al*, 2015).

Evaluasi sifat fisik tablet meliputi : keragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, swelling index, floating lag time, total waktu floating, disolusi obat, dan penetapan kadar. (Sari *et al.*, 2019)

B. High density

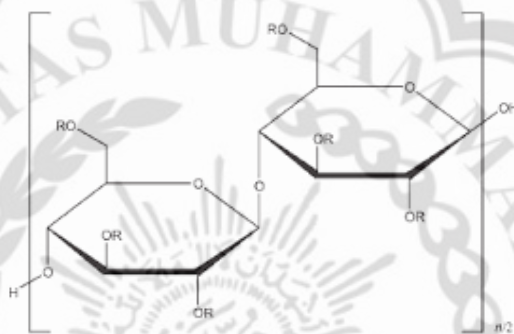
Dilakukan dengan meningkatkan kepadatan pellet sehingga dapat meningkatkan waktu retensi obat di lambung khususnya di wilayah pylorus. Untuk tujuan ini, eksipien yang umumnya digunakan adalah barium sulfat, seng oksida, dan bubuk besi (Dharmesh *et al.*, 2012).

C. Mukoadhesif/ bioadhesive

System penghantaran obat bioadhesive mukoadhesif digunakan untuk system penghantaran dalam lumen untuk meningkatkan penyerapan obat pada tempat yang spesifik (Dehghan dan Khan, 2009). Adanya polimer mukoadhesif pada formulasi sediaan mukoadhesif, menyebabkan adanya kontak antara polimer dengan membran karena adanya pembasahan yang baik pada permukaan membran Hoffman, 1998; Hwang *et al.*, 1998; Mojaverian, 1988).

Adanya pelekatan pada system mukoadhesif dengan permukaan sel epitel lambung atau musin dapat memperpanjang GRT dengan meningkatkan durasi kontak antara bentuk sediaan dengan membrane biologis. Konsep ini didasarkan atas mekanisme perlindungan dari saluran pencernaan itu sendiri dimana pada saluran cerna ada lendir yang disekresi terus menerus oleh sel goblet khusus yang terdapat pada saluran cerna yang berperan sebagai sitoprotektif. Fungsi utama dari lendir pada saluran cerna tersebut adalah untuk melindungi sel-sel mukosa permukaan dari asam dan peptidase serta berfungsi sebagai penghalang dari antigen, bakteri dan virus (Iannuccelli, 1998).

2.2.3 HPMC (Hydroxy propyl methyl cellulose)



Gambar 3 :rumus struktur HPMC (Rowe et al., 2009)

Hypromellose merupakan sinonim dari HPMC yang memiliki polimer selulosa dan karbohidrat alami dengan struktur dasar yang berulang berupa anhidroglukosa. HPMC memiliki rasio yang bervariasi pada gugus *hydroxypropyl* dan gugus *methozyl* dimana kedua gugus tersebut yang akan menentukan kelarutan organik dan suhu pembentukan gel termal pada larutan (Phadtare et al, 2014). Sifat HPMC sebagai gelling agent sangat penting dalam mengontrol pelepasan obat. (Siswanto, 2006)

HPMC merupakan turunan selulosa hidrofilik non ionic yang mengandung metoksil dan hidroksipropil yang mendukung sifat hidraksinya. HPMC dapat berinteraksi dengan air membentuk lapisan gel yang dapat menghalangi pelepasan obat dari sediaan. HPMC merupakan polimer yang berupa serbuk granul atau berserat dengan warna putih kecoklatan, tidak memiliki rasa dan bau. HPMC larut dalam air dingin dan akan membentuk larutan koloid kental, praktis tidak larut dalam air panas, klorofom, etanol 95% dan eter, tetapi dapat larut dalam campuran etanol dan

diklormetan campuran methanol dan diklormetan serta larutan air dan alcohol (Rowe et al., 2009). HPMC faktor dominan dalam menurunkan *floating lag time* , meningkatkan integritas tablet, dan menurunkan jumlah obat (gliklazid) yang terdisolusi. HPMC menunjukkan kemampuan *floating* yang lebih baik pada viskositas yang tinggi dibandingkan dengan analognya dengan viskositas yang rendah. Penambahan bahan hidrofobik, seperti magnesium stearat, secara signifikan dapat memperbaiki kemampuan *floatingnya*. HPMC merupakan polimer yang baik untuk sistem *floating* (Li et al.,2005).

Adapun kelebihan HPMC dalam hal mengendalikan pelepasan obat yaitu bahan tersebut apabila kontak dengan cairan maka akan membentuk lapisan gel sehingga matriks akan sulit mengalami erosi dan obat berdifusi keluar dari matriks dengan sangat lambat (Anroop, 2010). HPMC memiliki perhatian yang besar sebagai bahan tambahan dalam sediaan farmasi karena memiliki toksisitas yang rendah dan adanya kemudahan manufaktur(Sujja et al., 1998). HPMC merupakan matriks hidrofilik yang banyak diaplikasikan karena kemampuan mengembangnya yang bagus, kompresibilitas yang baik dan hidrasinya cepat (Champion et al., 2008).

HPMC merupakan bahan matrik yang mempunyai viskositas tinggi sehingga lapisan gel yang terbentuk relatif sulit dikikis oleh pelarut, matrik sulit mengalami erosi(Siswanto, 2006). Matriks hidrofilik seperti HPMC dapat dimanfaatkan dalam pembuatan tablet floating. Perinsip pelepasan zat aktif obat dari polimer hidrofilik yaitu dengan hidrasi dan pembengkakan (swelling). Matriks lapisan gel terbentuk, matriks hidrofilik akan mengendalikan laju pelepasan obat (Phadtare et al, 2014)

Kegunaan HPMC antara lain sebagai bahan penyalut, bahan pengemulsi, bahan penstabil, bahan pengikat pada tablet (2-5%), polimer untuk mengatur laju pelepasan pada sediaan *sustained release* (10-80%), bahan pengental, dan bahan peningkat viskositas. HPMC bersifat non ionik, zat ini tidak akan membentuk kompleks dengan garam besi ataupun bahan organik ionik untuk membentuk endapan yang tak larut (Rowe et al.,2009).

Saat ini HPMC menjadi salah satu eksipien terbesar pada sediaan farmasi karena HPMC memiliki keuntungan sebagai berikut (Qin et al., 2004; Lin et al., 2003; Shen, 2007) ;

a. Insert secara kimia

HPMC merupakan jenis eter selulosa non ionic yang kelarutannya tidak ada pengambilan muatan ionic dan tidak bereaksi dengan garam logam atau organic ionic, sehingga tidak menimbulkan reaksi antara HPMC dengan bahan larut.

b. Stabilitas

HPMC relatif stabil dalam asam dan basa dan memberikan stabilitas viskositas yang baik pada pH 3-11 selama penyimpanan. Penggunaan HPMC kualitas dan stabilitasnya lebih baik dari pada bahan tradisional seperti dekstrin, pati, dan lain-lain.

c. Keamanan

HPMC umumnya dianggap sebagai bahan tidak beracun dan tidak mengiritasi.

d. Viskositas dapat diatur

Viskositas pada HPMC dapat diubah sesuai aturan tertentu dan memiliki hubungan linier yang baik.

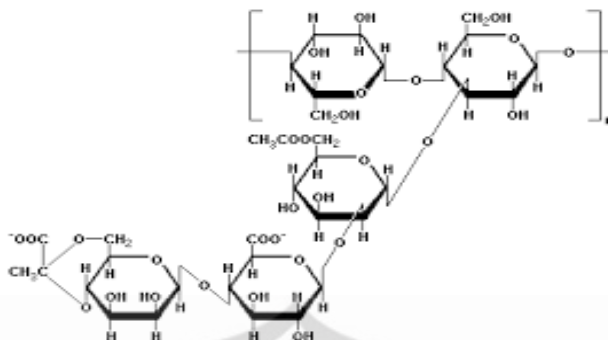
e. HPMC tidak diserap atau dimetabolisme oleh tubuh sehingga disimpulkan bahwa HPMC aman digunakan.

f. Larut dalam air dingin

Karakteristik HPMC sebagai gelling agent, yaitu :

1. HPMC memiliki rasio yang bervariasi pada gugus *hydroxypropyl* dan gugus *methozyl* dimana kedua gugus tersebut yang akan menentukan kelarutan organic dan suhu pembentukan gel termal pada larutan.
2. Kelarutan yang khas dalam cairan lambung dan usus serta dalam pelarut organic dan air.
3. Fleksibilitas, mengurangi resistensi, tidak berasa, dan tidak berbau.

2.2.4 Xanthan gum



Gambar 4: Struktur kimia xanthan gum (Gustiani et al., 2018)

Xanthan gum banyak digunakan dalam farmasi oral dan topikal formulasi, kosmetik, dan makanan sebagai penangguhan dan zat penstabil. Ini juga digunakan sebagai penebalan dan agen pengemulsi. Kompatibel dengan sebagian besar lainnya bahan farmasi, dan memiliki stabilitas dan sifat viskositas pada rentang pH dan suhu yang luas. Xanthan gum merupakan matrik hidrofil yang mudah terhidrasi karena bersifat larut dalam air sehingga setelah kontak dengan medium akan mengembang dan mengalami erosi hebat. Xanthan gum merupakan faktor yang sangat dominan dalam meningkatkan kompaktibilitas massa tablet. Xanthan Gum merupakan polimer alam yang dapat juga digunakan sebagai matriks tablet. Xanthan Gum sangat potensial digunakan sebagai bahan pembawa obat karena bersifat free flowing, inert dan biocompatible. (Setyorini and Irawan, 2016)

Xanthan gum sangat potensial digunakan sebagai bahan pembawa obat karena bersifat free flowing, inert dan biocompatible. Gum xanthan berpengaruh dalam meningkatkan kompaktibilitas tablet sehingga semakin tinggi konsentrasinya maka akan semakin kompak tablet yang dihasilkan, semakin kecil persentase dari gum xanthan akan meningkatkan swelling index tablet (Siswanto, 2006).

Xanthan Gum telah dimasukkan dalam oftalmik bentuk sediaan cair, yang berinteraksi dengan musin, dengan demikian membantu dalam retensi berkepanjangan dari bentuk sediaan dalam daerah prakarsa. Studi terbaru mengungkapkan bahwa permen karet xanthan juga bisa digunakan sebagai eksipien untuk pengeringan semprot dan pengeringan beku proses untuk hasil yang lebih baik. Xanthan gum dapat digunakan untuk meningkatkan bioadhesif kekuatan dalam formulasi dan sebagai

pengikat dalam usus besar sistem pengiriman obat tertentu. Gusi Xanthan juga digunakan sebagai hidrokoloid dalam makanan industri, dan dalam kosmetik. (Fudholi and Rohman, 2014)

Pada penelitian (Sari et al., 2019) menunjukkan bahwa Gum xanthan merupakan polimer alam yang dapat juga digunakan sebagai matriks tablet. Gum xanthan sangat potensial digunakan sebagai bahan pembawa obat karena bersifat free flowing, inert dan biocompatible. Gum xanthan berpengaruh dalam meningkatkan kompaktibilitas tablet sehingga semakin tinggi konsentrasinya maka akan semakin kompak tablet yang dihasilkan. Peningkatan gum xanthan meningkatkan kecepatan alir granul, kerapuhan tablet, dan floating lag time secara signifikan.

2.2.5 Emcompress

Emcompress merupakan bahan pengisi yang termasuk golongan *calcium phosphates* dengan nama lain yaitu *dibasic calcium phosphate*. Calcium phosphates sendiri merupakan bahan pengisi yang tidak larut dalam air, bersifat kompresible, memiliki sifat alir yang sangat baik, tidak higroskopis dan harganya tidak mahal. Karena memiliki sifat alir yang sangat baik, maka emcompress banyak digunakan sebagai bahan pengisi dalam tablet yang dibuat secara cetak langsung (Sulaiman, 2007). pada sediaan sustained releas selain dapat digunakan eksipien yang larut air, penambahan eksipien yang tidak larut seperti emcompress dapat menjadi salah satu modifikasi untuk pelepasan obat secara terkontrol.

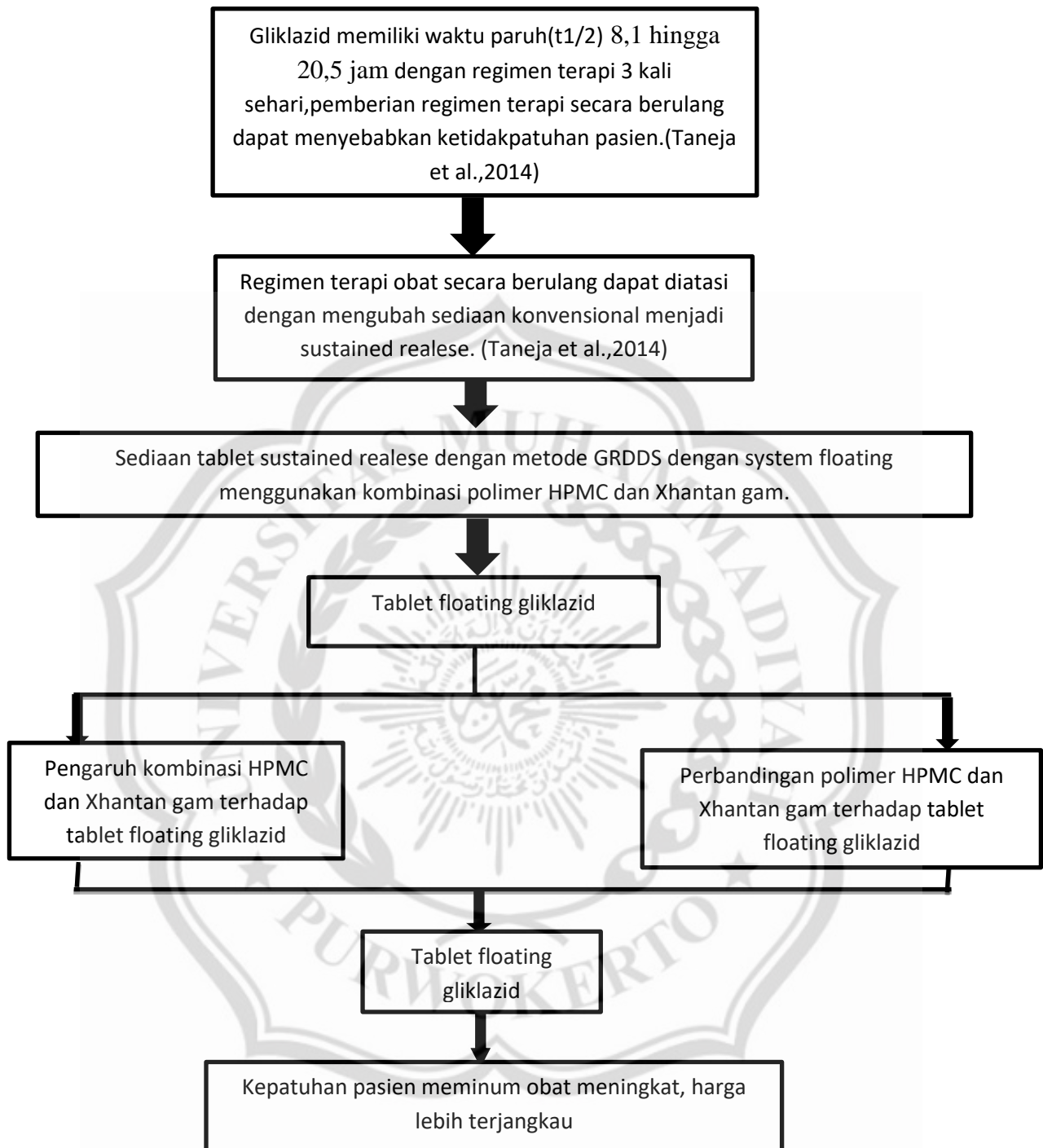
2.2.6 Magnesium stearate

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Magnesium stearat ini mengandung setara dengan tidak kurang dari 6.8% dan tidak lebih dari 8.3% MgO. Pemeriananya berupa serbuk halus, putih dan voluminous, bau irama khas, mudah melekat di kulit, bebas dari butiran. Bahan ini tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter (Depkes RI, 1995). dalam sediaan farmasi, magnesium stearat digunakan sebagai bahan pelicin (lubrikan) yang dapat mengurangi gesekan tablet dengan logam dan membuat tablet mudah dikeluarkan dari mesin cetak, bahan pengatur aliran (glidant) yang dapat memperbaiki daya alir dan memperkecil gesekan sesama partikel, dan bahan pemisah hasil cetakan (anti adheren) yang berfungsi mencegah melekatnya bahan pada mesin cetak (Voight, 1994; Lachman, 1994). Magnesium stearat

mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 8,5% MgO, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pemerianannya berupa serbuk halus, putih, licin dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas, praktis tidak larut dalam air, dalam etanol (95%) P, dan dalam eter P (Anonim, 1995).



2.2 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka konsep

2.3 Hipotesis

Kombinasi matriks HPMC dan Xanthan Gum pada zat aktif Gliklazid dapat menghasilkan tablet floating yang memiliki kekerasan tablet, kerapuhan tablet, floating lag time, dan konstanta laju disolusi yang optimum.