

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Pembuatan tablet floating sebelumnya telah dilakukan, misalnya pada penelitian mengenai optimasi formula tablet floating propranolol hidroklorida dengan HPMC E6LV dan Natrium CMC sebagai matriks dengan model *Simplex Lattice Design* (SLD). Penelitian tersebut menggunakan propranolol hidroklorida sebagai zat aktif dan kombinasi matriks berupa HPMC E6LV dan Natrium CMC dengan range konsentrasi optimum dari kombinasi matriks yang didapat yaitu antara 0-60%. Konsentrasi matriks 0-60% tersebut dapat menghasilkan tablet floating dengan durasi floating yang melebihi target yaitu lebih dari 6 jam (7 jam 8 menit), selain itu pada konsentrasi optimum tersebut dapat menghasilkan sifat fisik tablet, karakteristik floating, dan profil disolusi yang baik (Rosmawati, 2016).

Pada penelitian tersebut menjelaskan bahwa semakin besar konsentrasi HPMC E6LV yang digunakan maka dapat meningkatkan kekerasan tablet yang dihasilkan, hal ini dikarenakan HPMC E6LV yang berfungsi sebagai matriks mampu memberikan daya ikat dengan partikel yang tinggi sehingga konsistensi tablet yang dihasilkan akan lebih kuat. Meningkatnya nilai kekerasan tablet maka nilai kerapuhan tablet yang dihasilkan semakin baik. Selain itu, semakin besar konsentrasi HPMC E6LV yang digunakan maka waktu hancurnya akan semakin lama karena HPMC dapat menahan lebih kuat pelepasan obat (Rosmawati, 2016).

Konsentrasi HPMC E6LV yang digunakan semakin besar maka *floating lag time* yang dihasilkan semakin lama, karena kekuatan gel polimer yang terbentuk akan semakin meningkat. Namun konsentrasi HPMC yang semakin besar dapat memperlama durasi floating tablet, karena daya ikat HPMC yang baik sehingga dapat mengendalikan pelepasan obat dan profil disolusi yang dihasilkan lebih lama (Rosmawati, 2016). Penelitian lain mengenai HPMC yang digunakan sejumlah 16,7% dapat

memberikan *floating lag time* yang baik dan durasi floating mencapai 6 jam, pelepasan obat pada jam pertama mencapai 28%, dan pelepasan obat pada jam keenam mencapai 84% (Alkarib *et al*, 2015). Perbedaan dari penelitian yang akan dilakukan yaitu dimana konsentrasi matriks HPMC E6LV yang digunakan antara 20-60% dan menggunakan glibenklamid sebagai zat aktifnya.

B. Tinjauan Pustaka

A. Sistem Floating

Sistem floating memiliki kepadatan kurang dari isi lambung sehingga tetap mengapung di dalam perut untuk jangka waktu yang lama tanpa mempengaruhi isi lambung (Chhetri dan Thapa, 2014). Tujuan obat di formulasikan ke dalam sistem floating yaitu agar obat tetap mengapung di dalam perut dan dilepaskan perlahan-lahan pada kecepatan tingkat yang diinginkan dari sistem. Setelah pelepasan obat, sistem residual dikosongkan dari perut. Sehingga dapat meningkatkan konsentrasi obat di dalam plasma (Firoz *et al*, 2012). Obat-obatan dengan bioavailabilitas yang rendah dan waktu paruh eliminasi yang pendek, seperti glibenklamid dapat ditingkatkan bioavailabilitasnya dengan memformulasikan ke dalam sistem floating (Sheth dan Mistry, 2011).

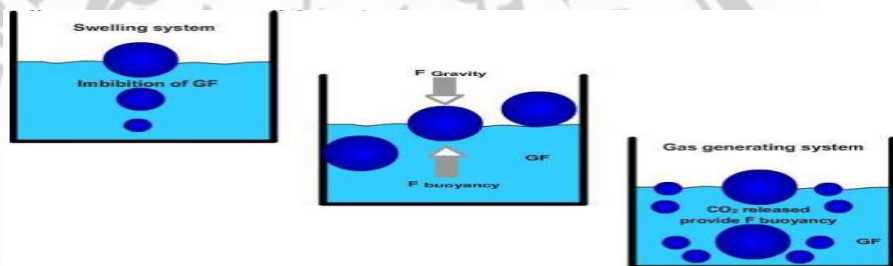
Sistem floating memberikan banyak keuntungan dalam pemberian obat (Meenakshi, 2014) yaitu :

- 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.



Gambar 2.1. *Mechanism floating system* (Firoz et al, 2012)

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 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).

Sedangkan sistem *non effervescent* hanya menggunakan bahan yang dapat membentuk gel, hidrokoloid selulosa (seperti hidroksipropil selulosa, hidroksipropil metil selulosa (HPMC), dan natrium karboksi metil selulosa), polisakarida, atau matriks polimer (seperti polikarbofil, poliakrilat, dan polystyrene) pada konsentrasi tinggi (20-75% b/b) ke dalam formulasi tablet atau kapsul. Setelah dilakukan pemberian sediaan dengan sistem ini secara per oral, selanjutnya setelah sediaan kontak dengan cairan lambung maka sediaan tersebut akan membengkak. Struktur yang mirip dengan gel yang membengkak ini bertindak sebagai reservoir dan memungkinkan terjadinya pelepasan obat yang berkelanjutan melalui massa gelatin tersebut (Jondhale *et al*, 2015). Sistem *non effervescent* dapat dilakukan dengan menggunakan sistem *Hydrodynamically balanced system, microporous compartement, alginate beads, hollow microsphere/microballons, raft forming system* (Firoz *et al*, 2012).

Terdapat berbagai parameter yang perlu di evaluasi untuk formulasi sediaan floating, parameter tersebut dikategorikan ke dalam kelas yang berbeda yaitu (Firoz *et al*, 2012) :

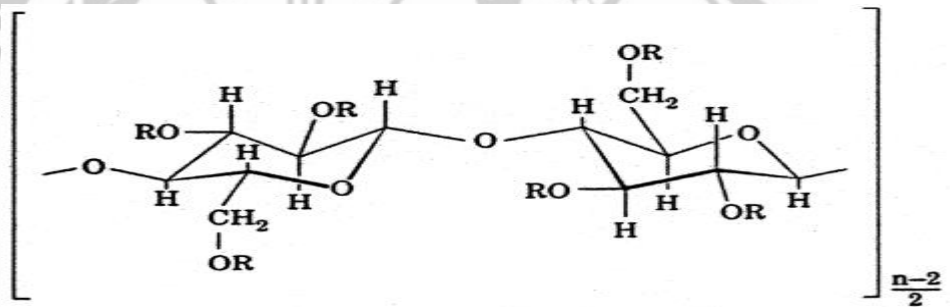
- a. Parameter galenik : ukuran diameter, fleksibilitas, dan kepadatan matriks.
- b. Parameter kontrol : floating time, disolusi, berat jenis, keseragaman konten, kekerasan, dan kerapuhan.

Perkembangan sediaan oral berupa sediaan dengan sistem floating telah banyak dilakukan, misalnya pada pembuatan tablet floating klaritomin dengan sistem floating (Sheth dan Mistry, 2011), pembuatan tablet floating teofilin dengan matriks HPMC (Rashati dan

Rohmah, 2016), pembuatan tablet floating famotidine (Barhate *et al*, 2010), pembuatan tablet floating sustained release ranitidine hidroklorida (Kaza *et al*, 2009), dan pembuatan tablet floating propranolol hidroklorida dengan matriks HPMC E6LV dan Na CMC (Rosmawati, 2016).

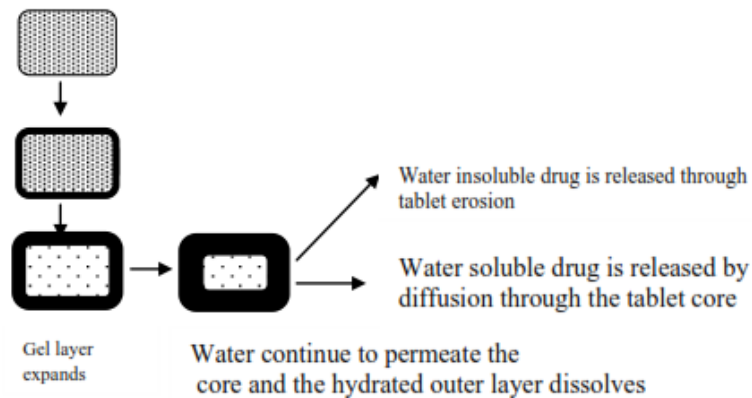
B. HPMC

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 *methoxyl* dimana kedua gugus tersebut yang akan menentukan kelarutan organik dan suhu pembentukan gel termal pada larutan (Phadtare *et al*, 2014).



Gambar 2.2. Struktur HPMC (Phadtare *et al*, 2014)

Matriks hidrofilik seperti HPMC E6LV dapat dimanfaatkan dalam pembuatan tablet floating. Prinsip pelepasan zat aktif obat dari polimer hidrofilik yaitu dengan hidrasi dan pembengkakan (*swelling*). Matriks hidrofilik akan membentuk gel pada awal pelepasan obat. Setelah lapisan gel terbentuk, matriks hidrofilik akan mengendalikan laju pelepasan obat (Phadtare *et al*, 2014).



Gambar 2.3 Rilis obat dengan matriks hidrofilik (Phadtare *et al*, 2014)

Penelitian kali ini menggunakan HPMC E6LV sebagai matriks hidrofilik dengan konsentrasi 20-60%. Seperti pada penelitian sebelumnya mengenai pembuatan tablet floating propranolol dengan matriks HPMC E6LV dan Na CMC dengan konsentrasi matriks HPMC E6LV yang digunakan antara 0-60%, penggunaan HPMC konsentrasi tinggi dapat menyebabkan meningkatnya kekerasan tablet, sehingga tablet tidak mudah hancur dan rapuh (Rosmawati, 2016).

Karakteristik HPMC sebagai gelling agent, yaitu :

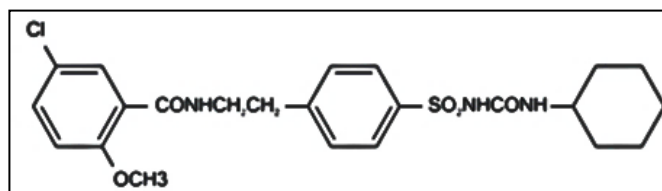
1. HPMC memiliki rasio yang bervariasi pada gugus *hydroxypropyl* dan gugus *methoxyl* dimana kedua gugus tersebut yang akan menentukan kelarutan organik dan suhu pembentukan gel termal pada larutan (Phadtare *et al*, 2014).
2. Kelarutan yang khas dalam cairan lambung dan usus serta dalam pelarut organik dan air (Ulya, 2016).
3. Fleksibilitas, mengurangi resistensi, tidak berasa, dan tidak berbau (Ulya, 2016).

Penelitian sebelumnya menggunakan HPMC E6LV sebagai matriks dalam pembuatan tablet floating propranolol dengan konsentrasi 0-60%, peneliti tersebut mengatakan bahwa penggunaan HPMC konsentrasi tinggi

dapat meningkatkan kekerasan tablet, sehingga tablet tidak mudah hancur dan rapuh (Rosmawati, 2016). Peningkatan konsentrasi HPMC dapat membentuk gel yang kuat sehingga dapat memperlambat pelepasan obat dan penggunaan HPMC sebagai matriks dapat meningkatkan *floating duration time* (Rashati dan Rohmah, 2016). Dalam penelitian mengenai formulasi tablet floating Diltiazem Hidroklorida, penggunaan HPMC K100M (Methocel K100M) yang dikombinasikan dengan HPMC E6LV (Methocel E6LV) dapat digunakan sebagai polimer dalam tablet floating untuk meningkatkan waktu tinggal sehingga dapat meningkatkan absorpsi obat di dalam perut atau saluran pencernaan bagian atas (Suresh *et al*, 2013).

C. Glibenklamid

Glibenklamid memiliki nama IUPAC 1-[4-[2-(5-Kloro-2-metoksibenzamido)etil]benzenasulfonil)-3-sikloheksilurea [10238-21-8] dan rumus molekul $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ serta berat molekul 494,0. Glibenclamide mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Glibenklamid merupakan serbuk hablur, berwarna putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Kelarutan dari glibenklamid yaitu praktis tidak larut dalam air dan dalam eter, sukar larut dalam etanol dan dalam methanol, larut sebagian dalam kloroform (Depkes RI, 1995). Dipasaran glibenklamid dikenal dengan nama dagang glyburide (Patil *et al*, 2013).



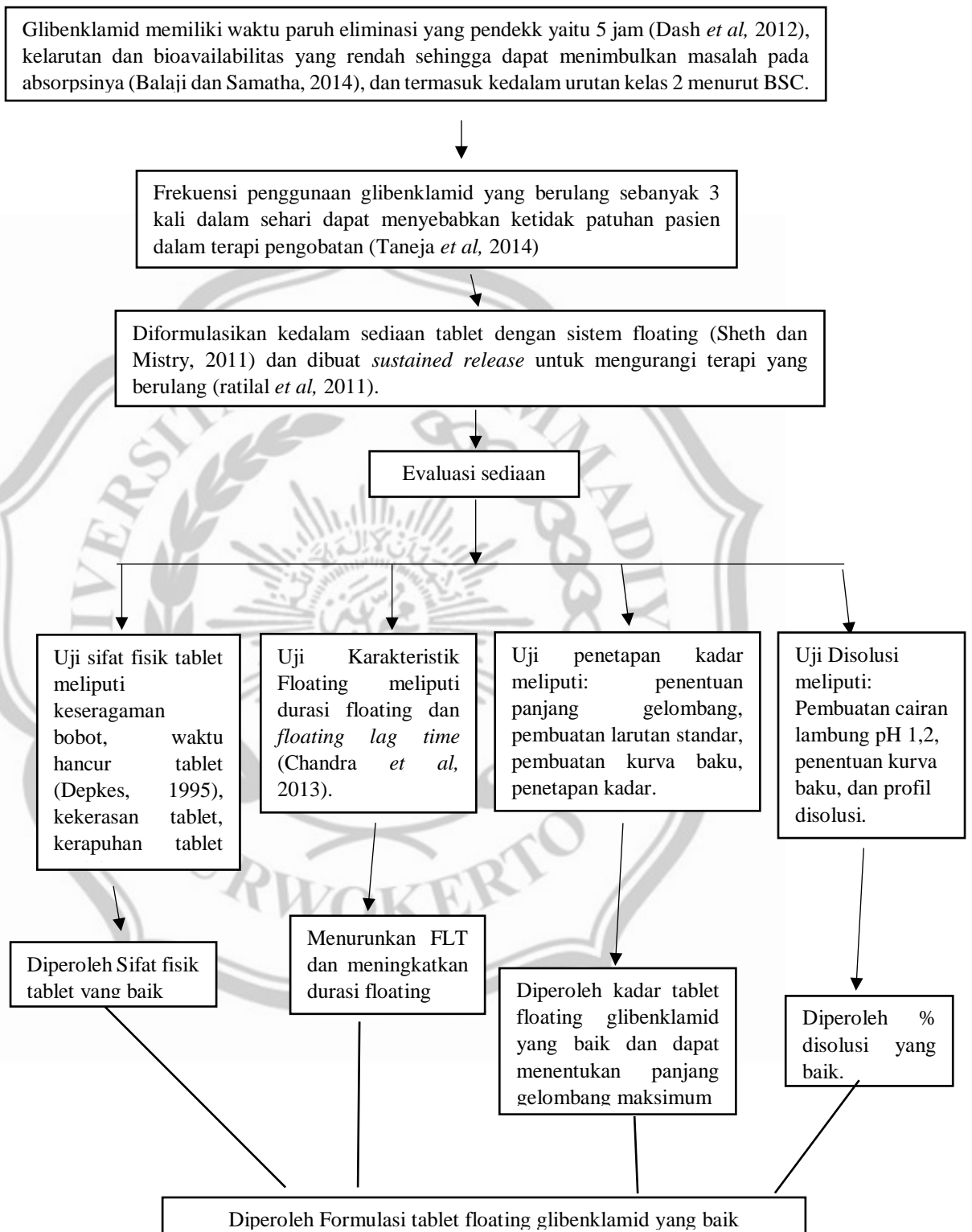
Gambar 2.4 Struktur glibenklamid (Depkes RI, 1995)

Profil farmakokinetika glibenklamid *sustained release* memiliki waktu paruh eliminasi yang pendek yaitu 5 jam sehingga memiliki pengulangan dosis 3 kali dalam sehari (Dash et al, 2012). Waktu paruh yang pendek dapat diatasi dengan memformulasikan glibenklamid ke dalam sistem floating (Sheth dan Mistry, 2011) untuk menjaga agar obat tetap mengapung di dalam perut sehingga zat aktif akan di lepaskan perlahan (Firoz et al, 2012). Pengembangan formulasi glibenklamid ke dalam bentuk *sustained release* telah dilakukan, misalnya pada penelitian mengenai formulasi dan evaluasi sediaan glibenklamid yang digabung dengan metformin hidroklorida dengan sistem *immediate release* dan *sustained release* (Udayakumar et al, 2013), formulasi dan evaluasi in vitro mikrosfer glibenklamid *sustained release* (Dash et al, 2012).

Glibenklamid merupakan obat antidiabetes golongan sulfonilurea yang memiliki dosis sehari mencapai 5 mg sampai 20 mg. Apabila pemberian dihentikan, obat akan bersih dari serum setelah 36 jam. Glibenklamid menurunkan kadar glukosa darah pada diabetes mellitus tipe 2. Mekanisme aksi dari glibenklamid yaitu dengan menstimulasi sekresi insulin, meskipun secara kualitatif golongan sulfonilurea mempunyai efek farmakologi yang sama tetapi secara kuantitatif ada perbedaan (Ganiswarna, 1995). Glibenklamid yang dikonsumsi secara per oral akan diserap dengan cepat di saluran gastrointestinal dan diangkut ke dalam darah sebagai kompleks terikat protein tinggi. Karena kelarutan glibenklamid rendah maka glibenklamid dikarakterisasi dengan absorpsi terbatas dan dimetabolisme dalam hati menjadi produk dengan aktifitas hipoglikemik rendah. Glibenklamid memiliki dosis awal 2,5 mg/hari dan dosis pemeliharaan antara 5 mg sampai 10 mg/hari. Obat ini diekskresikan dalam kotoran dan, sebagai metabolit, dalam urin (Elkarib, 2006).

C. Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian dapat dilihat pada gambar 2.5



D. Hipotesis

HPMC E6LV dapat digunakan sebagai matriks pada tablet floating glibenklamid.

