



Pengaruh Kombinasi Matriks terhadap Karakter Tablet Metformin HCl Lepas Lambat Sistem *Floating Effervescent*

Melati Permata Hati^{1*}, Yandi Syukri², Bambang Hernawan Nugroho²

^{1*} Departemen Farmasetika, Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Mataram, Mataram, Indonesia

² Departemen Farmasetika, Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

INFO ARTIKEL

Sejarah artikel:

Penerimaan naskah: 05 September 2021
Penerimaan naskah revisi: 01 April 2022
Disetujui untuk dipublikasikan: 27 Mei 2022

Kata kunci :

Metformin HCl, lepas lambat, *floating*

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk membuat dan mengevaluasi sediaan tablet metformin HCl lepas lambat dengan sistem *floating*, sehingga dapat menurunkan frekuensi pemberian obat menjadi sekali sehari. Tablet metformin HCl lepas lambat dibuat dengan metode granulasi basah menggunakan HPMC K4M dan kitosan sebagai matriks dengan perbandingan kombinasi polimer HPMC K4M dan kitosan dengan proporsi (b/b) 17,78%:4,44%; 14,44%:7,78%; 11,11%:11,11% ;7,78%;14,44%; 4,44%:17,78%. Tablet yang dihasilkan dievaluasi sifat fisik tablet meliputi kekerasan, keseragaman bobot, kerapuhan, dan penetapan kadar. Studi *in vitro* tablet dievaluasi uji *floating* dan uji disolusi. Uji disolusi dilakukan dengan pengaduk tipe dayung, 50 rpm, medium HCl pH 3,0 pada suhu $37 \pm 0,5$ %. Hasil evaluasi sifat fisik tablet menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia dan USP (*United State Pharmacopeia*). Hasil uji *floating* menunjukkan semakin tinggi konsentrasi HPMC K4M, dan semakin rendah konsentrasi kitosan menunjukkan semakin cepat tablet mengapung dan durasi mengapungnya semakin meningkat, sementara waktu hancurnya semakin menurun. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa tidak ada formula yang memenuhi persyaratan % disolusi metformin HCl lepas lambat menurut USP. Dapat disimpulkan bahwa sediaan tablet *floating* metformin HCl yang telah dibuat dengan polimer HPMC K4M dan kitosan mampu mengapung selama lebih dari 12 jam, namun tidak terbentuk lepas lambat.

Kata Kunci : Metformin HCl, lepas lambat, *floating*

Keywords:

Metformin HCl, Sustained release, *floating*

ABSTRACT

The research aimed to prepare and evaluate of sustained release metformin HCl tablet with floating system. The tablets were prepared by wet granulation using HPMC K4M and chitosan as matrixes with proportions (w/w) 17.78%:4.44%; 14.44%:7.78%; 11.11%:11.11% ;7.78%;14.44%; 4.44%:17.78%. The tablets were evaluated of weight variation, drug content, hardness, friability, and in vitro floating and drug release studies. The dissolution study had been carried out for 6 hours using USP dissolution apparatus II (paddle) in 900 ml HCl pH 3.0 media at 37 ± 0.5 °C. All tablet formulas showed closed similarity with the requirement physical tablet of United State Pharmacopeia (USP) and Farmakope Indonesia reference. The matrixes containing higher HPMC K4M, and lower chitosan showed floating lag time decreased and duration time increased. Meanwhile, tablet disintegration was the lowest. The release test showed that all formulas did not meet the requirements dissolution metformin HCl sustained release tablet. The result of this study is sustained release tablet metformin HCl with matrixes HPMC K4M and chitosan able to float, but it did not form sustained release.

Keyword : Metformin HCl, Sustained release, *floating*

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus Tipe II merupakan penyakit hiperglikemi akibat insensitivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Diabetes tipe II ini dianggap sebagai *non-insulin dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pancreas (1). Metformin adalah obat yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dan merupakan obat lini pertama untuk penderita DM tipe II. Obat ini memiliki bioavailabilitas yang rendah yaitu 50-60% ketika diberikan oral dan waktu paruh yang pendek (1,5-4,5 jam) sehingga dikonsumsi 2-3 kali sehari yang akan menurunkan kepatuhan pasien dan target terapi menjadi tidak tercapai (2,3). Selain itu, obat ini memiliki efek samping berupa gangguan pencernaan dengan kasus mencapai 30%. Maka, metformin dimodifikasi pelepasan obatnya di dalam lambung untuk mengurangi frekuensi pemberian, menurunkan efek samping obat, dan memperbaiki bioavailabilitas obat. Salah satunya dengan formulasi tablet *sustained release* atau sediaan sistem mengapung (*floating system*) dengan dosis metformin 500 mg per tablet yang diperkirakan dapat mencukupi kadar terapi obat dalam darah 10-16 jam (4).

Sistem mengapung (*floating system*) atau *floating drug delivery system* (FDDS) atau disebut juga *hydrodynamically Balanced System* (HBS) ini memiliki kemampuan mengembang kemudian mengapung dalam saluran cerna dan tinggal dilambung untuk beberapa waktu. Ketika obat mengapung di lambung, obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang dapat ditentukan, dimana hasil yang diperoleh adalah peningkatan *gastric residence time* (GRT) dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (5). Bentuk tablet *floating* dapat memberikan keuntungan dalam memperlama perjalanan obat dari lambung ke usus untuk segera diabsorpsi di usus sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (6).

Matriks yang digunakan adalah *Hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) K4M dan kitosan. HPMC sebagai polimer atau *floating agent* karena bersifat lebih hidrofil. Kitosan menunjukkan sifat-sifat polimer biomedis seperti nontoksik, *biocompatible* dan *biodegradable*, juga merupakan polimer kationik yang dapat membentuk gel dalam suasana asam, seperti pada lambung. Kombinasi kedua polimer tersebut mampu mengembang sempurna dengan cepat dan bertahan dalam waktu yang lama dibandingkan dengan menggunakan HPMC K4M tunggal maupun kitosan tunggal. Kitosan mampu mengembang dan membentuk pori dengan cepat. HPMC K4M merupakan polimer dengan viskositas rendah yang memiliki keunggulan dibandingkan dengan HPMC lainnya yaitu

HPMC K4M mampu menahan pergerakan air lebih lama selama pembentukan gel atau secara langsung dapat menahan obat berdifusi keluar dari matriks, selain itu juga bersifat *mucoadhesive* yang bagus, sehingga mampu tinggal lama di lambung dan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (7).

Sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan agar pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Tipe obat tersebut umumnya dikenal tablet atau kapsul yang kerjanya *controlled release*, *delayed release*, *sustained release*, *prolonged release timed*, *slow release*, dan *extended release*. Sediaan lepas lambat didesain untuk melepaskan suatu dosis terapeutik awal yang diikuti oleh suatu pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan (8). Tujuan utama dari sediaan ini adalah untuk mencapai suatu efek terapi yang diperpanjang, penggunaan obat yang efisien, memperkecil efek samping yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma serta mengurangi frekuensi pemberian obat.

Sistem mengapung merupakan sistem dengan densitas yang rendah atau *floating drug delivery system* (FDDS) atau biasa disebut *hydrodynamically balanced system* (HBS), yang memiliki kemampuan mengembang kemudian mengapung dan tinggal di lambung untuk beberapa waktu karena memiliki *bulk density* yang lebih rendah daripada cairan lambung (8,9). *Effervescent system*, mekanisme pelepasan tablet lepas lambat *effervescent system* menggunakan polimer yang dapat mengembang seperti Methocel, polisakarida, *chitosan* dan komponen *effervescent* (misalkan natrium bikarbonat dan asam sitrat atau tartrat). Matriks ketika kontak dengan cairan lambung akan membentuk gel, dengan adanya gas yang dihasilkan dari sistem *effervescent*, maka gas akan terperangkap dalam *gelyfiedhydrocolloid*, akibatnya tablet akan mengapung, meningkatkan pergerakan sediaan, sehingga akan mempertahankan daya mengapungnya (5).

METODE

Alat

Alat yang digunakan dalam pembuatan tablet pada penelitian ini adalah oven, *moisture balance* (Mettler HB 43), mesin cetak tablet (Single Punch Korsch tipe EK0), timbangan analitik (Mettler Toledo), *stopwatch*, ayakan mesh 16 dan mesh 20, *tapped density tester* (Erweka), *hardness tester* (Erweka TBH 125), alat uji sifat alir, alat uji kerapuhan tablet (Erweka TA-100), *magnetic stirrer*, alat uji disolusi, spektrofotometer UV - VIS, dan tabung reaksi.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam pembuatan tablet

pada penelitian ini adalah metformin HCl (Bernofarm), NaHCO₃ (Brataco), HPMC K4M (Colorcon), kitosan (CV.M&H Farm), asam sitrat (Brataco), PVP K-30 (Brataco), talkum (Brataco), Mg Stearat (Brataco), HCl 37% (p.a), kertas *Whatmann*. Semua bahan yang digunakan memiliki kualitas farmasetika.

Desain Formula

Desain formula yang dibuat berdasarkan formula acuan dan desain dari *Simplex Lattice Design* dengan kombinasi polimer HPMC K4M dan kitosan (tabel I).

Tabel 1. Desain formula tablet metformin HCl lepas lambat

Bahan	Formula				
	I	II	III	IV	V
Metformin (mg)	500	500	500	500	500
Kitosan (mg)	40	70	100	130	160
HPMC K4M (mg)	160	130	100	70	40
NaHCO ₃ (mg)	102,3	102,3	102,3	102,3	102,3
Asam sitrat (mg)	77,7	77,7	77,7	77,7	77,7
Talc (mg)	10	10	10	10	10
Mg Stearat (mg)	10	10	10	10	10
PVP K-30 (mg)	8,3	8,7	8,3	8	8,7
Total (mg)	908,3	908,7	908,3	908	908,7

Keterangan: Jumlah HPMC K4M (mg): kitosan (mg)

- Formula I = 160:40
- Formula II = 130:70
- Formula III = 100:100
- Formula IV = 70:130
- Formula V = 40:160

Tablet lepas lambat metformin HCl dengan system *floating* dengan formula sebagaimana pada table I dibuat dengan metode granulasi basah dengan PVP K-30 5% sebagai pengikat. Metformin HCl, HPMC K4M, dan kitosan dicampur hingga homogen dan dibuat menjadi granul, diayak dengan ayakan mesh 16 dan keringkan pada suhu 60°C selama 24 jam. Granul kering kemudian diayak dengan ayakan mesh 20, ditambahkan asam sitrat, natrium bikarbonat, magnesium stearate dan talcum. Granul kering dievaluasi dengan metode corong dan pengetapan.

Pemeriksaan Fisik Granul

Pemeriksaan fisik granul dilakukan dengan 3 parameter, yaitu mengukur kecepatan alir granul dengan corong alir, mengukur sudut diam tumpukan, dan pengetapan granul untuk mendapatkan % pengetapan.

Pemeriksaan Fisik Tablet

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan penimbangan terhadap 20 tablet satu persatu dan

dibandingkan dengan persyaratan Farmakope, uji kekerasan dilakukan dengan 10 tablet yang diuji dengan *hardness tester*, dan uji kerapuhan dilakukan dengan *friability tester*.

Uji floating

Pengamatan dilakukan dengan mengamati 2 faktor yaitu kemampuan mengembang (*floating lag time*) dan mengapung (*floating duration time*). *Floating lag time* (FLT) adalah waktu yang dibutuhkan sediaan mulai kontak dengan medium hingga mulai mengapung. Sedangkan *Floating duration time* (FDT) adalah kemampuan matriks dari tablet untuk mempertahankan sediaan tablet tetap mengapung. Uji ini dilakukan secara visual, dengan cara tablet dimasukkan ke dalam gelas beker yang diisi medium simulasi lambung yaitu larutan HCl pH 3 dan diamati selama 12 jam (10).

Penetapan kadar metformin HCl

Dua puluh tablet metformin HCl digerus sampai homogen dan ditimbang secara seksama setara dengan 500 mg metformin HCl. Serbuk yang sudah ditimbang dilarutkan dalam larutan HCl pH 3,0. Dan ditetapkan kadarnya dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 230 nm.

Uji disolusi

Uji disolusi metformin HCl dilakukan dengan menggunakan chamber USP tipe II (*paddle*) atau pengaduk dayung selama 6 jam dengan medium HCl pH 3,0 yang menggambarkan pH lambung saat terisi makanan. Uji disolusi dilakukan dengan memasukkan tablet metformin HCl ke dalam *chamber*, kemudian ditutup dengan saringan agar tablet tetap berada pada dasar *chamber*. Suhu diatur konstan 37°C±5°C. Media yang digunakan adalah HCl pH 3,0 sebanyak 900 ml, dengan perputaran pengaduk 50 rpm. Sampling larutan dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, dan 360 masing-masing sebanyak 5,0 ml. Kemudian dimasukkan cairan pengganti HCl pH 3 sebanyak 5 ml sebagai faktor koreksi. Sampel yang didapat diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 230 nm.

Analisis hasil

Hasil yang diperoleh dari pengujian keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan dibandingkan dengan standar di USP (*United State Pharmacopeia*) dan Farmakope Indonesia. Kemudian hasil uji disolusi dibuat kurva hubungan antara jumlah obat yang terdisolusi versus waktu, dan dibandingkan dengan persyaratan disolusi metformin HCl lepas lambat pada USP. Hasil uji *floating* dianalisis dengan menggunakan *simplex lattice design*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil uji sifat alir granul

Hasil uji sifat alir ditunjukkan pada tabel II dengan tiga parameter uji sifat alir, yaitu pengukuran kecepatan alir dengan menggunakan corong, sudut diam tumpukan granul, dan nilai indeks pengetapan. Kecepatan alir granul kelima formula tergolong baik yaitu tidak kurang dari 10 g/detik (11). Hasil uji pengetapan semua formula menunjukkan bahwa formula V memiliki nilai % pengetapan yang paling kecil atau kurang dari 20%. Semakin kecil nilai % pengetapan maka semakin mudah granul atau serbuk tersebut mengalir (11). Hal ini disebabkan oleh komponen granul yang mudah menggumpal karena pengaruh kelembaban dan suhu yang tinggi pada saat di ruang terbuka oleh adanya bahan *effervescent* dalam formula. Akibatnya terbentuk rongga antar partikel yang disebabkan sedikitnya granul yang ukuran kecil, sehingga saat dilakukan penghentakan mengalami penurunan volume yang besar dan hasil indeks pengetapan juga besar. Hasil sudut diam kelima formula menunjukkan bahwa granul dari masing-masing formula baik menurut USP 32 yaitu antara 31^o-35^o (12). Hal ini disebabkan oleh gaya tarik dan gaya gesek antar partikel kecil, maka granul mudah mengalir dan menghasilkan sudut diam yang kecil.

Tabel 2. Hasil uji sifat alir granul metformin HCl

Formula	Uji Granul		
	Kecepatan alir (g/detik)	Sudut diam (°)	Index pengetapan (%)
I	13,90 ± 0,21	31,30 ± 0,80	20,33 ± 0,58
II	13,63 ± 0,52	32,71 ± 1,37	24,66 ± 1,53
III	13,48 ± 0,10	30,86 ± 0,50	24,00 ± 1,00
IV	14,62 ± 0,22	33,50 ± 0,94	22,00 ± 0,00
V	12,61 ± 0,13	30,50 ± 0,68	16,66 ± 2,31

Hasil uji sifat fisik tablet

Hasil uji sifat fisik tablet Metformin HCl lepas lambat kelima formula ditunjukkan pada tabel III. Uji sifat fisik dilakukan adalah kekerasan, kerapuhan, dan keseragaman bobot. Keseragaman bobot ditujukan untuk mengetahui bobot tablet yang seragam. Keseragaman bobot dari tablet dipengaruhi oleh bahan dan jumlah bahan yang digunakan, yang hal ini mempengaruhi sifat alir yang dihasilkan oleh granul masing-masing formula. Semakin baik sifat alir granul maka keseragaman bobot tablet akan semakin baik. Dari hasil penelitian bobot tablet masing-masing formula sebagaimana pada tabel III menunjukkan semua formula memenuhi persyaratan dimana nilai koefisien korelasi tidak lebih dari 5% (≤5%) (11).

Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan tablet terhadap goncangan

mekanik. Hasil uji kekerasan tablet metformin HCl lepas lambat pada tekanan kompresi yang sama didapatkan hasil kekerasan seperti ditunjukkan pada tabel III yaitu berkisar antara 5,58 kg hingga 8,51 kg. Hasil kekerasan tablet menunjukkan semakin besar jumlah kitosan dan semakin kecil jumlah HPMC K4M menunjukkan kekerasan tablet semakin kecil. Hal ini disebabkan oleh berkurangnya HPMC K4M yang juga berfungsi sebagai pengikat yang dapat menghasilkan tablet dengan kompaktibilitas yang baik.

Uji kerapuhan bertujuan untuk mengetahui kerapuhan dari tablet metformin HCl lepas lambat sehingga dapat diketahui kemampuan tablet dalam menahan guncangan selama proses manufaktur, pengemasan, hingga sampai pada konsumen. Nilai persen kerapuhan yang diperoleh sebagaimana pada tabel V untuk semua formula menunjukkan nilai berkisar antara 0,68% hingga 0,95% yang hal ini berarti memenuhi persyaratan *United State Pharmacopeia* (USP) yaitu tidak lebih dari 1% (11,12).

Tabel 3. Hasil uji sifat fisik tablet metformin HCl lepas lambat

Formula	Hasil Uji (Rata-rata±SD)			
	Bobot rata-rata (mg)	CV (%)	Kekerasan (kg)	Kerapuhan (%)
I	899,15±5,35	0,60	8,51 ± 1,00	0,68 ± 0,05
II	898,95±5,90	0,66	7,74 ± 0,70	0,82 ± 0,05
III	901,60±6,91	0,77	7,43 ± 1,28	0,95 ± 0,04
IV	899,25±5,98	0,67	7,01 ± 0,54	0,76 ± 0,05
V	899,40±4,98	0,55	5,58 ± 0,62	0,73 ± 0,04

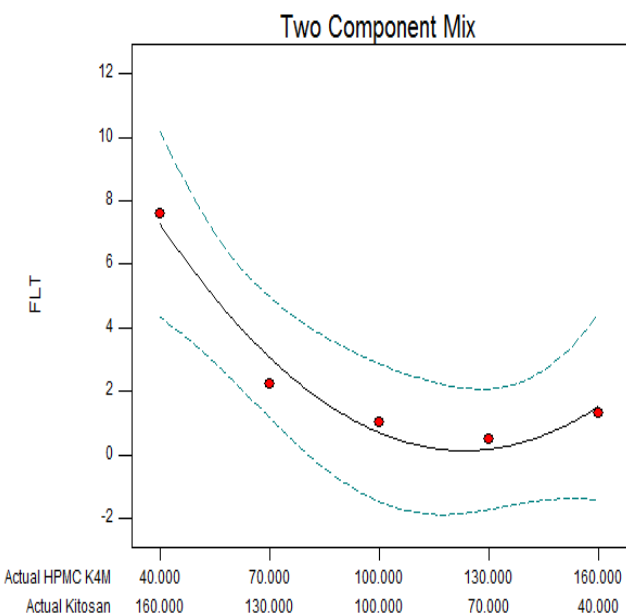
Uji Floating

Uji floating atau uji mengapung tablet metformin HCl lepas lambat dipengaruhi oleh dorongan ke atas gas CO₂ yang dihasilkan oleh NaHCO₃ dan HCl serta asam sitrat. Selain itu adanya pengaruh matriks hidrogel HPMC K4M dengan kitosan yang mampu membentuk pori sehingga dengan mudah terjadi penetrasi air yang memudahkan tablet mengapung. Parameter uji *floating* yang diamati adalah *Floating Lag time* (FLT) dan *Floating Duration Time* (FDT). FLT adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk mulai mengapung secara stabil pada permukaan medium disolusi. FDT adalah lamanya waktu dari tablet untuk dapat mengapung secara konstan dan stabil pada permukaan medium disolusi. Hasil uji *floating* ditunjukkan pada tabel IV.

Formula	<i>Floating lag time</i> (menit) (n=3)	<i>Floating duration</i> (jam)
I	1,30 ± 1,85	>12
II	0,52 ± 0,58	>12
III	1,05 ± 1,42	< 3 (hancur)
IV	2,25 ± 2,50	< 1 (hancur)
V	7,60 ± 1,09	< 1 (hancur)

Tabel 4. Hasil uji *floating tablet metformin HCl lepas lambat*.
 Keterangan: Jumlah HPMC K4M (mg): kitosan (mg)
 Formula I = 160:40
 Formula II = 130:70
 Formula III = 100:100
 Formula IV = 70:130
 Formula V = 40:160

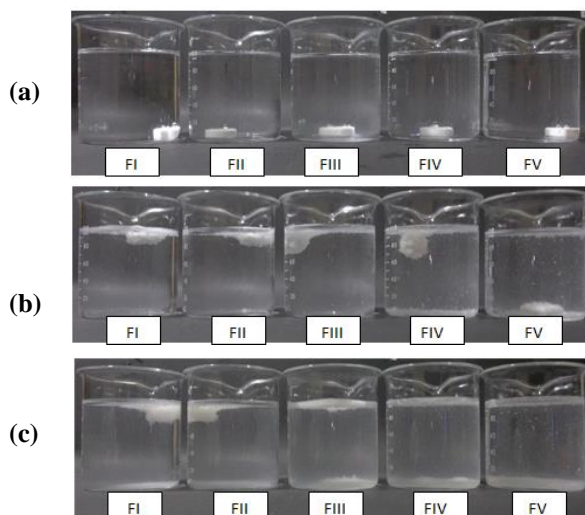
Profil *floating lag time* tablet metformin HCl lepas lambat berdasarkan *Simplex Lattice Design* sebagaimana ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. Profil *floating lag time* tablet metformin HCl lepas lambat berdasarkan pendekatan *Simplex Lattice Design*

$$Y = 0,031A + 0,079B - (1,026E-003) AB \dots\dots\dots 1$$

Persamaan FLT berdasarkan pendekatan *Simplex Lattice Design* ditunjukkan pada persamaan 1, dimana Y adalah respon, A adalah HPMC K4M, dan B adalah kitosan. Dari persamaan tersebut menunjukkan bahwa HPMC K4M dan kitosan dapat memperlama waktu mulai mengapung tablet (FLT). Kitosan lebih menunjukkan pengaruh dalam meningkatkan FLT tablet dibandingkan HPMC K4M. Secara teori, semakin besar jumlah HPMC K4M maka semakin cepat waktu *floating* tablet. Hal ini dikarenakan HPMC K4M memiliki laju hidrasi atau kecepatan menyerap air yang cepat sehingga akan mempengaruhi kecepatan waktu *floating* sediaan tersebut (11). Kombinasi kedua matriks tersebut menunjukkan nilai negatif yang berarti interaksi keduanya dapat mempercepat FLT tablet metformin HCl lepas lambat walaupun secara tidak signifikan. Kemampuan *floating* tablet metformin HCl lepas lambat dapat dilihat pada gambar 2, 3, dan 4.



Gambar 2. Hasil uji *floating tablet metformin HCl lepas lambat* (a) pada jam ke-0, (b) jam ke-1, (c) jam ke-12

Kemampuan *floating* tablet metformin HCl lepas lambat pada jam ke-0 saat tablet mulai dimasukkan dalam medium HCl pH 3,0 secara bersamaan, semua formula terlihat membentuk gas *effervescent*, mengembang, dan mulai untuk mengapung (gambar 2a). Setelah 1 jam mengapung, terlihat tablet pada formula V yang merupakan komponen kitosan yang paling besar berintegrasi lebih cepat dan akhirnya tenggelam kembali (gambar 2b). Namun, pada jam ke-12, hanya tablet pada formula I dan II saja yang masih mengembang dan mengapung pada medium HCl pH 3,0 (gambar 2c).

Hasil uji *floating* sebagaimana pada tabel IV menunjukkan semakin tinggi konsentrasi HPMC K4M, dan semakin rendah konsentrasi kitosan menunjukkan bahwa FDT semakin meningkat FLT semakin lama, sementara waktu hancurnya semakin menurun. Namun, beda halnya dengan FLT pada formula II yang mengapung paling cepat yaitu $0,52 \pm 0,58$ menit. Sehingga, dapat diduga bahwa formula II memiliki perbandingan matriks dengan proporsi yang paling tepat. Semua tablet dengan kombinasi polimer yang berbeda menunjukkan terjadinya erosi dengan perlahan.

Durasi mengapung tablet pada formula I dan II menunjukkan tablet mampu mengapung hingga lebih dari 12 jam, dan terlihat mengembang dengan sempurna membentuk hidrogel. Hal ini diperankan oleh pembentukan gel dari HPMC K4M yang juga efektif dalam terjadinya interaksi secara fisik dengan kitosan yang komponennya lebih sedikit dibandingkan HPMC K4M (13, 14). Sehingga, diduga pada formula II yang mengapung paling cepat menunjukkan interaksi komponen HPMC K4M dan kitosan yang mencukupi untuk membentuk hidrogel yang sempurna, sedangkan formula III, IV, dan V dengan jumlah

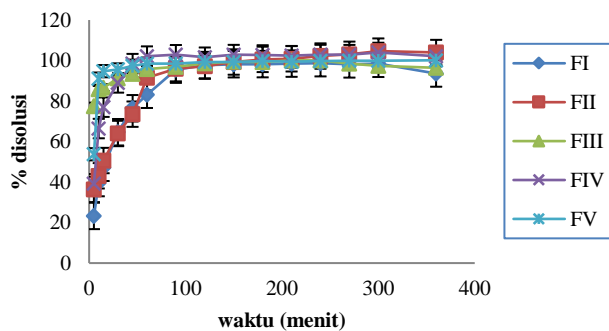
HPMC K4M yang kecil dan jumlah kitosan yang besar mengalami disintegrasi lebih cepat setelah kurang dari 3 jam mengapung dengan FLT yang lebih lama. Hal ini disebabkan oleh matriks yang tidak dapat menahan udara yang dihasilkan gas *effervescent* karena bererosi dengan cepat (6). Matriks yang bererosi terlalu cepat ini disebabkan oleh rantai kitosan yang terhidrolisis menjadi monomernya oleh adanya asam dalam medium asam (6). Selain itu, juga disebabkan oleh terlalu tingginya konsentrasi kitosan sehingga HPMC K4M tidak efektif atau tidak mencukupi untuk mengikat kitosan (proses kohesivitas) (7).

Hasil penetapan kadar zat aktif

Hasil penetapan kadar tablet metformin HCl menunjukkan semua formula memenuhi kadar metformin HCl menurut USP (*United Stated Pharmacopeia*) yaitu 90%-110% (12). Demikian dapat disimpulkan bahwa tidak ada permasalahan homogenitas zat aktif pada tablet lepas lambat dengan matriks HPMC K4M dan kitosan yang dibuat dengan metode granulasi basah.

Hasil uji disolusi

Hasil uji disolusi tablet metformin HCl lepas lambat dapat dilihat pada tabel persen disolusi pada grafik persen disolusi *versus* waktu (gambar 3).



Gambar 3. Grafik profil disolusi metformin HCl dalam tablet lepas lambat

Grafik pada gambar 3 terlihat bahwa tablet tidak membentuk lepas lambat tetapi membentuk pelepasan segera atau *immediated release*. Hal ini menunjukkan bahwa matriks yang digunakan dalam tablet metformin HCl lepas lambat ini tidak dapat mempertahankan integritasnya sebagai matriks dalam menahan kecepatan pelepasan obat karena polimer yang bererosi terlalu cepat sebelum pembentukan gel stabil. Akibatnya, medium disolusi yang dibutuhkan untuk masuk ke tablet tidak cukup untuk matriks membentuk gel. Erosi matriks tersebut disebabkan oleh kitosan yang terhidrolisis menjadi monomernya pada suasana asam (medium disolusi dengan pH 3,0). Selain itu juga disebabkan oleh komponen bahan *effervescent* yang

terlalu banyak sehingga menghasilkan gas yang tinggi (7).

KESIMPULAN

Polimer HPMC K4M dan kitosan pada tablet metformin HCl lepas lambat dapat membentuk sistem *floating* dengan *floating lag time* yang cepat dan *floating duration time* lebih dari 12 jam. Tablet metformin HCl lepas lambat sistem *floating* dengan polimer HPMC K4M dan kitosan dapat dibuat sesuai dengan persyaratan sifat fisik menurut standar USP dan Farmakope Indonesia, namun tidak terbentuk tablet lepas lambat tetapi terbentuk pelepasan segera (*immediated release*). Hasil uji *floating* menunjukkan semakin tinggi konsentrasi HPMC K4M, dan semakin rendah konsentrasi kitosan menunjukkan semakin cepat *floating lag time* (FLT) tablet dan menunjukkan bahwa durasi mengapungnya (*Floating Duration Time*) semakin lama, sementara waktu hancurnya semakin menurun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Barry JG, Dirk MW. Type 2 Diabetes: Principles and Practice, Second Edition. *CRC Press*:United Kingdom; 2016
2. Nishiyama K, Toshimoto K, Lee W, Ishiguro N, Bister B, Sugiyama Y, Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling Analysis for Quantitative Prediction of Renal Transporter-Mediated Interactions Between Metformin and Cimetidine. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019; psp4.12398. <https://doi.org/10.1002/psp4.12398> PMID: 30821133
3. Mary J, Richard A, Pamela C. *Farmakologi Ulasan Bergambar*, Edisi II. Widya Medika:Jakarta; 2001
4. Kamlesh, j., Kakde, R., Milind, J., 2011, Formulation and Evaluation of Sustained Released Release Matrix Tablets of Metformin Hydrochloride Using pH Dependent and pH Independent Methacrylate Polymer, *BJPRes.*, 29-45:1(2)
5. Saifullah, T.N., Syukri, Y., Utami, R., 2007, *Profil Pelepasan Propranolol HCl dari Tablet Lepas Lambat dengan Sistem Floating Menggunakan Matriks Methocel K15M*, MFI, Yogyakarta, 18(1), 48-55
6. Vipul, D., Girish K. Jani, Tohra, A., 2012, Raft Forming System an Upcoming Approach of Gastroretentive Drug Delevery System, *Journal of Controlled Release*, 168: 151-165
7. Kumar, Atul, Verma, A., Shailendra, K., 2012, *Preparation of Hydrophilic Swelling Controlled-*

Release Floating Matrix Tablet Containing HPMC and Chitosan, JPPSci., 4,1

8. Darandale, A.S., Ghule P.J., Aher, A.A., Narwate B.M., 2017, Sustained Release Dosage Form: A Concise Review, *International Journal of Pharmaceutics and Drug Analysis*, 153: 153-160
9. Khan, G.M., 2001, Controlled Release Oral Dosage Forms: Some Recent Advances in Matrix Type Drug Delivery Systems, *The Sciences*, 1(5):350- 354
10. Higgins, Dan, *Patient Assessment Part 3: Measurement of Gastric Fluid pH*, Nursing Times: Gastroenterology, 2008
11. Departemen Kesehatan. *Farmakope Indonesia, Edisi Keempat*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Indonesia; 1996
12. The United States Pharmacopeial Convention. Pharmaceutical Dosage Forms. *The United States Pharmacopeia and The National Formulary, USP 34-NF 29* Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention; 2011
13. Suprpto, Setiyadi, G., 2010, Formulasi Sediaan Tablet Matrik Sustained Release Teofilin: Studi Optimasi Pengaruh Tekanan Kompresi dan Matrik Etilselulosa dan HPMC dengan Metode Faktorial Design, *Jurnal Penelitian Sains dan Teknologi*, 12(2): 100-111
14. Kiran, Bhise, Ravindra, S., Chauhan, B., 2007, Effect of Oppositely Charged Polymer and Dissolution Medium on Swelling, Erosion, and Drug Release from Chitosan Matrices, *AAPS PharmSciTech*, 8(2)