

# Optimasi Formula Tablet *Floating* Metformin Hidroklorida Menggunakan Polimer *Guar Gum*

Siska Elim<sup>(a)</sup>, Lannie Hadisoewignyo<sup>(a)\*</sup>, Emi Sukarti<sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup>Faculty of Pharmacy, Widya Mandala Catholic University Surabaya, Indonesia

Metformin hidroklorida (500 mg) adalah obat golongan biguanid yang diberikan secara peroral dan berfungsi sebagai anti hiperglikemik pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dengan bioavailabilitas sekitar 50-60%. Sistem *floating* (mengapung) adalah salah satu metode untuk meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas dari metformin hidroklorida. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi *guar gum* dan konsentrasi komponen eferesen serta interaksi keduanya terhadap sifat fisik massa tablet, *floating lag time*, *floating time*, dan konstanta laju disolusi serta untuk memperoleh formula optimum dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol. Pada penelitian ini menggunakan metode *factorial design* dengan 2 faktor yaitu faktor konsentrasi *guar gum* pada konsentrasi 15-20% dan faktor konsentrasi komponen eferesen yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat (1:1) pada konsentrasi 5-10%. Metode yang digunakan adalah metode cetak langsung. Konsentrasi *guar gum* memberikan efek yang signifikan terhadap *floating lag time* dan konstanta laju disolusi tetapi tidak memberikan efek yang signifikan terhadap kekerasan tablet. Sedangkan konsentrasi komponen eferesen tidak memberikan efek yang signifikan terhadap kekerasan tablet dan konstanta laju disolusi tetapi memberikan efek yang signifikan terhadap *floating lag time*. Interaksi antara konsentrasi *guar gum* dan konsentrasi komponen eferesen tidak memberikan efek yang signifikan terhadap kekerasan tablet, *floating lag time*, dan konstanta laju disolusi. Berdasarkan program optimasi *Design - Expert* diperoleh formula optimum yaitu formula dengan kombinasi *guar gum* 19,5% dan komponen eferesen 5,5% yang menghasilkan kekerasan 11,43 Kp, *floating lag time* 8,69 menit dan K disolusi 0,324 mg/menit.

Kata kunci: metformin hidroklorida, *guar gum*, asam sitrat, natrium bikarbonat, *factorial design*.

## Optimization of The Formula of Metformin Hydrochloride Floating Tablets Using *Guar Gum* As A Polymer

*Metformin hydrochloride is an orally administered biguanide derivative drug and functions as an anti hyperglycemic in patient with type 2 diabetes mellitus with bioavailability between 50-60%. Floating system is the one method to enhance absorption and bioavailability of metformin hydrochloride. The purpose of this research was to determine the effect of guar gum concentration and concentration effervescent components and interactions of both components on physical properties of tablets, floating lag time, floating time, and dissolution rate constant and get the optimum formula with drug release pattern according to zero order kinetics. In this research using factorial design with two factors is concentrations factor of guar gum at 15-20% and concentrations factor of effervescent components is citric acid and sodium bicarbonate (1:1) at 5-10%. The method used is direct compression method. Concentration of guar gum have a significant effect on floating lag time and dissolution rate constant but do not have a significant effect on tablet hardness. While the concentration of effervescent components not have a significant effect on tablet hardness and dissolution rate constant but a significant effect on floating lag time. Interaction between guar gum concentration and concentration effervescent components not have a significant effect on tablet hardness, floating lag time, and dissolution rate constant. Based on Design - Expert program optimization, the optimum formula obtained is formula with combination 19,5% guar gum concentration and 5,5% concentration effervescent components which resulting 11,43 Kp hardness, floating lag time 8,69 min and K dissolution 0,324 mg/min.*

Keywords: metformin hydrochloride, *guar gum*, citric acid, sodium bicarbonate, *factorial design*.

\*Corresponding author: Faculty of Pharmacy, Widya Mandala Catholic University Surabaya, Jl. Dinoyo 42-44, Surabaya, Indonesia, Phone/fax number : (+62-31)5678478, E-mail : lanhadi@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Metformin hidroklorida adalah obat golongan biguanid yang diberikan secara peroral dan berfungsi sebagai antihiperlipidemik pada penderita diabetes mellitus tipe 2 atau yang sering disebut dengan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). Diabetes mellitus tipe 2 ini merupakan penyakit diabetes yang disebabkan oleh karena terjadinya resistensi tubuh terhadap efek insulin yang diproduksi oleh sel beta pankreas. Metformin hidroklorida akan merangsang penyerapan glukosa di jaringan, terutama di otot dan diperkirakan untuk mengurangi penyerapan glukosa pada gastrointestinal. Metformin hidroklorida memiliki durasi kerja yang pendek dengan waktu paruh antara 1,3-4,5 jam (Katzung, 2007). Bioavailabilitas dari metformin hidroklorida sekitar 50-60% dan memiliki dosis antara 1,5-2 g/hari (Kshirsagar *et al.*, 2009). Pada penelitian ini, menggunakan sistem *floating* untuk memperpanjang penyerapan metformin hidroklorida dalam lambung dengan waktu yang cukup lama sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya. Sistem *floating* (mengapung) adalah sistem penghantaran obat yang mana obat akan terapung di cairan lambung untuk waktu yang cukup lama sehingga absorpsi metformin hidroklorida bisa lebih ditingkatkan, terutama di usus bagian atas yang merupakan tempat absorpsi terbaik untuk metformin hidroklorida. Sistem *floating* yang digunakan adalah sistem *floating* dengan komponen eferfesen yang akan mempercepat proses pengapungan dari tablet, dan obat akan dilepas perlahan-lahan dalam jangka waktu yang lama sehingga bioavailabilitas dapat ditingkatkan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi *guar gum* dan konsentrasi komponen eferfesen yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat serta interaksinya terhadap sifat fisik massa tablet, *floating lag time*, *floating time*, dan konstanta laju disolusi. Selain itu, untuk mendapatkan rancangan komposisi formula optimum yang secara teoritis memiliki sifat fisik massa tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah timbangan analitis (Sartorius tipe Al-500, Jerman), mesin cetak tablet *single punch*

(model TDT, Shanghai, China), alat uji kekerasan tablet (Erweka tipe TBH-220, Jerman), alat uji kerapuhan tablet (Erweka tipe TA-3, Jerman), alat uji disolusi tablet USP tipe II (Erweka tipe Dt-70, Jerman), spektrofotometer UV-Vis *single beam* (Hitachi tipe U-1100, Jepang), alat uji kelembaban serbuk (Sartorius tipe MA-30, Jerman), *stopwatch* (Herwina tipe NR 47727, Swiss), jangka sorong, dan peralatan gelas.

### Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini mempunyai spesifikasi *pharmaceutical grade* (p.g), yang meliputi metformin hidroklorida, avicel PH 102 (Asahi Kasei Chemical Corp., Tokyo, Jepang), asam sitrat (Merck, Darmstadt, Jerman), natrium bikarbonat, magnesium stearat (Peter Greven, Venlo) dan spesifikasi *food grade* yaitu *guar gum* (Shreeji Industries). Bahan-bahan yang mempunyai spesifikasi *pro analytical grade* (p.a) adalah asam klorida (Sigma Aldrich, Germany).

### Jalan Penelitian

#### Pembuatan Tablet *Floating* Metformin Hidroklorida

Tablet dibuat dengan metode cetak langsung, dengan komposisi formula tercantum pada **Tabel 1**. Ditimbang metformin hidroklorida pada masing-masing formula kemudian ditambahkan avicel PH 102 dan *guar gum*, kemudian diaduk hingga merata. Kemudian, pada campuran ditambahkan asam sitrat dan natrium bikarbonat sambil digerus hingga merata. Selanjutnya ditambahkan magnesium stearat dan dilakukan pengujian terhadap mutu fisik massa tablet. Massa tablet dicetak dengan bobot 800 mg per tablet dengan dosis metformin hidroklorida 500 mg per tablet.

#### Karakterisasi Massa Tablet

Dilakukan uji kelembapan pada tiap formula, dimana kelembapan massa tablet yang baik adalah 3-5% (Voight, 1995). Sifat alir massa tablet ditentukan dengan menentukan nilai sudut diam, Carr's index, dan Hausner ratio. Sudut diam ditentukan dengan cara menimbang 100 gram massa tablet, dimasukkan ke dalam corong dengan bagian bawah corong ditutup. Massa tablet dibiarkan mengalir melalui corong, kemudian sudut diamnya dihitung dari gundukan berbentuk kerucut dengan rumus seperti pada persamaan (1) (Voigt, 1995).

$$tg \alpha = \frac{\text{Tinggi kerucut } (h)(cm)}{\text{Jari - jari } (r)(cm)} \dots\dots\dots(1)$$

$$\text{sudut diam } (\alpha) = \text{inv } tg \alpha$$

**TABEL 1. Formula Tablet Floating Metformin Hidroklorida**

Nama Bahan	Bobot Bahan per Tablet (mg)			
	FA (-),(-)	FB (+),(-)	FC (-),(+)	FD (+),(+)
Metformin hidroklorida	500	500	500	500
Guar gum	120	160	120	160
Asam Sitrat	20	20	40	40
Natrium Bikarbonat	20	20	40	40
Avicel PH 102	136	96	96	56
Magnesium Stearat	4	4	4	4

**TABEL 2. Hubungan antara Sudut Diam, Carr's Index, dan Hausner Ratio terhadap Sifat Alir**

Sifat Alir	Sudut Diam (α, °)	Carr's Index (%)	Hausner Ratio
Sangat baik	25 - 30	< 10	1,00 - 1,11
Baik	31 - 35	11 - 15	1,12 - 1,18
Cukup	36 - 40	16 - 20	1,19 - 1,25
Agak buruk	41 - 45	21 - 25	1,26 - 1,34
Buruk	45 - 55	26 - 31	1,35 - 1,45
Sangat buruk	56 - 65	32 - 37	1,46 - 1,59
Sangat sangat buruk	> 66	> 38	1,60

**Keterangan :** sudut diam (α)>60°→serbuk kohesif; sudut diam (α)<25°→partikel non-kohesif.

*Carr's Index* ditentukan dengan cara mengisikan massa tablet yang akan diuji ke dalam gelas ukur volume 100 mL, setelah itu dengan menggunakan alat erweka volumenometer dijalankan sebanyak 500 ketukan dan diamati volume akhir serbuk, nilai *Carr's Index* dihitung berdasarkan persamaan (2).

$$Carr's\ Index = \frac{\rho_{tapped} - \rho_{bulk}}{\rho_{tapped}} \times 100\% \dots(2)$$

Hausner ratio juga memiliki hubungan dengan sifat alir, semakin kecil *Hausner ratio* maka makin mudah mengalir bebas (Wells, 1988). Penentuan nilai Hausner ratio dapat dilihat pada persamaan (3).

$$Hausner\ Ratio\ (HR) = \frac{Bobot\ Jenis\ Mampat\ (\rho\ tapped)}{Bobot\ Jenis\ Nyata\ (\rho\ bulk)} \dots(3)$$

Persyaratan untuk nilai sudut diam, *Carr's Index*, dan *Hausner Ratio* sehingga serbuk dikatakan mengalir dengan baik adalah seperti pada **Tabel 2**.

**Karakterisasi Tablet**

Keragaman bobot tablet ditentukan menurut persyaratan yang ada pada Farmakope Indonesia Ed. IV (Anonim, 1995). Kekerasan tablet dilakukan dengan menggunakan alat uji kekerasan dengan 10 tablet acak, kemudian tablet diletakkan pada posisi diantara dua penjepit pada alat kemudian alat dijalankan dan penjepit akan bergerak menekan tablet sampai pecah. Nilai kekerasan tablet yang muncul pada monitor dicatat dan nilai yang diperoleh menyatakan kekerasan tablet dalam Kp (Kilopound). Kerapuhan tablet dilakukan dengan menggunakan alat uji kerapuhan dengan 20 tablet acak kemudian dibebaskan dan ditimbang bobot tablet mula-mula seluruhnya (W1). Tablet-tablet tersebut

kemudian dimasukkan ke dalam alat dan alat dijalankan 25 putaran per menit selama empat menit. Kemudian tablet dibebaskan lagi dan ditimbang (W2). Penentuan nilai kerapuhan berdasarkan persamaan (4), dengan persyaratan kerapuhan tablet tidak boleh lebih dari 0,8% (Lachman *et al.*, 1986).

$$Kerapuhan\ (\%) = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \dots\dots\dots(4)$$

**Penetapan Kadar Metformin Hidroklorida dalam Tablet**

Diambil 20 tablet secara acak, kemudian digerus halus. Timbang dengan seksama 800 mg sampel yang setara dengan 500 mg metformin hidroklorida, dilarutkan dalam akuades, dalam labu takar 100,0 mL, dikocok sampai homogen, kemudian disaring dengan kertas saring Whatman nomor 40, filtrat hasil penyaringan pertama dibuang. Kemudian dari hasil saringan tersebut dipipet sebanyak 0,045 mL dan dimasukkan ke labu takar 25,0 mL, ditambah akuades sampai garis tanda, dikocok homogen. Absorbansinya diamati pada panjang gelombang serapan maksimum dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS dan dihitung kadar metformin hidroklorida dalam tablet. Kadar metformin hidroklorida tidak boleh kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (Anonim, 1995).

**Uji Floating**

Tablet dimasukkan ke dalam wadah 100 mL yang berisi larutan HCl 0,1 N. Uji *floating* dilakukan untuk mengetahui *floating lag time* dan *floating time*. Waktu tablet mencapai permukaan dan mengambang maka waktu tersebut disebut *floating lag time*, sedangkan *floating time* adalah lamanya waktu mengambang tablet metformin hidroklorida (Shah *et al.*, 2009).

**Uji Disolusi**

Uji pelepasan obat dari matriks dilakukan dengan alat disolusi model apparatus II USP yakni model *paddle*. Tablet dimasukkan ke dalam labu yang berisi larutan HCl 0,1N sebagai medium. Jarak pengaduk dayung dari dasar labu adalah 2,5±0,2 cm dan pengaduk dayung diputar pada kecepatan 50 rpm. Suhu medium dijaga konstan 37±0,5°C dan volume media disolusi adalah 900 mL. Sampel obat yang terlepas ke medium diambil sebanyak 5,0 mL pada menit ke 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600. Setiap volume sampel yang diambil, digantikan dengan medium yang baru dengan volume yang sama sehingga volume medium selalu konstan. Tiap sampel yang diambil

TABEL 3. Karakterisasi Massa Tablet

Mutu Fisik yang Diuji	Formula A	Formula B	Formula C	Formula D
Kadar air (persen)	3,29±0,35	3,21± 0,09	3,03±0,15	3,38±0,13
Sudut diam (derajat)	24,06±0,99	25,16±1,83	22,61±1,23	25,37±1,17
Carr's indeks (persen)	14,44±1,29	13,77±0,67	12,58±1,15	13,54±1,05
Hausner ratio	1,17±0,02	1,16±0,01	1,14±0,02	1,16±0,01

TABEL 4. Hasil Uji Mutu Fisik dan Penetapan Kadar Tablet Floating Metformin HCl

For- mula	Keragaman Bobot (%)	Kekerasan Tablet (Kp)	Kerapuhan Tablet (%)	Floating lag time (menit)	Floating time (jam)	Kadar Bahan Aktif (%)
A	100,54±1,04	11,47±0,42	0,21±0,10	13,21±0,64	> 10	100,54±1,04
B	101,14±0,87	11,43±0,20	0,27±0,03	8,43±0,16	> 10	101,13±0,87
C	100,99±0,51	11,16±0,16	0,29±0,08	11,21±0,74	> 10	100,99±0,51
D	100,89±1,04	11,37±0,19	0,25±0,06	6,28±0,71	> 10	100,90±1,03

dari medium disolusi diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang serapan maksimum.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakterisasi Massa Tablet

Hasil uji kelembapan, sudut diam, Carr's Index, dan Hausner Ratio (Tabel 3) memenuhi persyaratan (Tabel 2). Hal ini menunjukkan bahwa massa tablet dari keempat formula memiliki kelembapan dan sifat alir yang baik sehingga massa tablet dapat mengalir dengan baik pada saat memasuki ruang cetak pada proses kompresi tablet sehingga diperoleh tablet dengan keragaman bobot dan keseragaman ukuran yang sama.

### Karakterisasi Tablet

#### Hasil Uji Keragaman Bobot Tablet

Semua formula diatas memenuhi persyaratan keragaman bobot (Tabel 4) yaitu jumlah zat aktif dalam masing-masing dari 10 satuan sediaan terletak antara 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0% (Anonim, 1995). Persamaan yang terkait dengan respon kekerasan tablet, dapat dilihat pada persamaan (5).

$$Y = 11,36 + 0,042X_a - 0,093X_b + 0,063X_aX_b \dots (5)$$

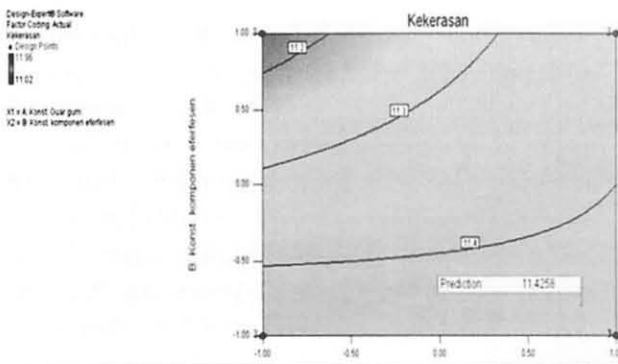
Y adalah respon,  $X_a$  adalah nilai faktor dari konsentrasi guar gum,  $X_b$  adalah nilai faktor dari konsentrasi komponen eferfesen, dan  $X_aX_b$  adalah nilai dari interaksi konsentrasi guar gum dan konsentrasi komponen eferfesen. Berdasarkan ANAVA dari Design-Expert, konsentrasi guar gum ( $F$  hitung=0,30 <  $F_{0,05(3,8)}=4,07$ ), konsentrasi komponen eferfesen ( $F$  hitung=1,50 <  $F_{0,05(3,8)}=4,07$ ), dan interaksi keduanya ( $F$  hitung=0,69 <  $F_{0,05(3,8)}=4,07$ ) memberikan efek yang tidak signifikan terhadap kekerasan tablet.

Guar gum, selain sebagai matriks tablet, juga memiliki fungsi sebagai pengikat sehingga mampu

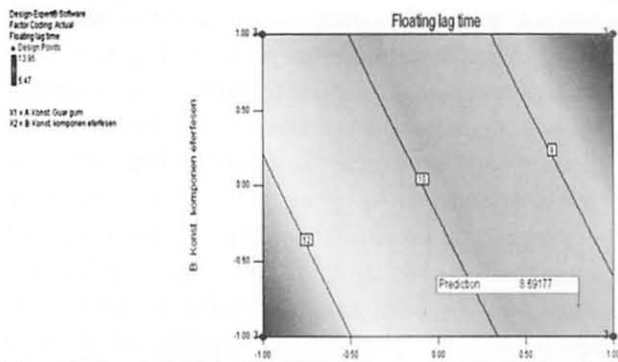
meningkatkan daya ikat dalam massa tablet yang dapat meningkatkan kekerasan tablet, sedangkan komponen eferfesen dapat menurunkan kekerasan tablet, hal ini bisa disebabkan karena komponen eferfesen merupakan zat yang bersifat higroskopis. Berdasarkan persamaan yang diperoleh (5) dapat dibuat suatu contour plot seperti pada Gambar 1. Hasil uji kerapuhan tablet pada semua formula yang tercantum pada Tabel 4, memenuhi persyaratan yaitu tidak boleh lebih dari 0,8% (Lachman et al., 1986). Uji kerapuhan tablet dimaksudkan untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap goresan ringan atau kerusakan dalam penanganan, pengemasan, dan transportasi. Hasil uji floating lag time pada semua formula dapat dilihat pada Tabel 4. Uji floating lag time dimaksudkan untuk mengetahui kecepatan mengapung dari suatu tablet mencapai permukaan. Pada uji floating lag time dengan menggunakan medium HCl 0,1 N 100 mL, menunjukkan bahwa formula D lebih cepat mengapung (6,28 menit) dibandingkan formula A (13,21 menit), formula B (8,43 menit), dan formula C (11,21 menit). Floating lag time yang berbeda antar formula disebabkan karena konsentrasi polimer yaitu guar gum dan konsentrasi komponen eferfesen yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat yang digunakan pada tiap formula tidak sama. Sedangkan pada uji floating time yang tercantum pada Tabel 4, menunjukkan bahwa semua formula memiliki floating time lebih dari 10 jam. Uji floating time ini dimaksudkan untuk mengetahui lamanya tablet mengapung dalam cairan lambung. Hal ini menunjukkan bahwa tiap formula dengan perbedaan konsentrasi polimer yaitu guar gum dan konsentrasi komponen eferfesen yang berbeda-beda mampu bertahan di cairan lambung untuk waktu yang cukup lama sehingga absorpsi metformin hidroklorida yang didapat bisa dimaksimalkan. Berdasarkan uji floating lag time, didapat persamaan (6).

$$Y = 9,78 - 2,43X_a - 1,04X_b - 0,036X_aX_b \dots (6)$$

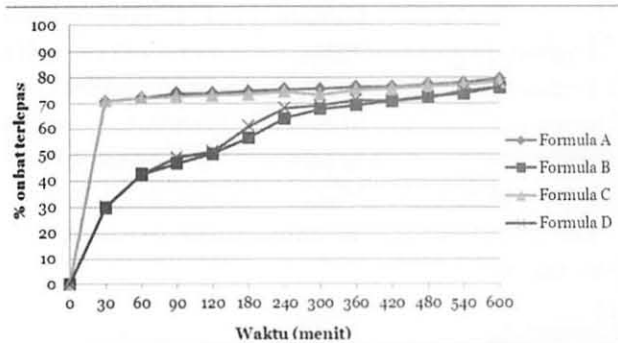
Y adalah respon,  $X_a$  adalah nilai faktor dari konsentrasi guar gum,  $X_b$  adalah nilai faktor dari konsentrasi komponen eferfesen, dan  $X_aX_b$  adalah nilai dari interaksi konsentrasi guar gum dan konsentrasi komponen eferfesen. Berdasarkan ANAVA dari Design-Expert, konsentrasi guar gum ( $F$  hitung=189,70 >  $F_{0,05(3,8)}=4,07$ ) dan konsentrasi komponen eferfesen ( $F$  hitung=34,59 >  $F_{0,05(3,8)}=4,07$ ) memberikan efek yang signifikan, sedangkan interaksi keduanya memiliki nilai  $F$  hitung=0,041 <  $F_{0,05(3,8)}=4,07$ , berarti memiliki efek yang tidak signifikan terhadap floating lag time. Guar gum ketika kontak dengan



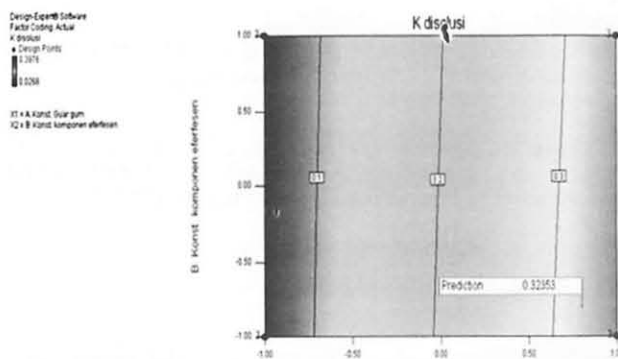
GAMBAR 1. Contour plot kekerasan tablet floating metformin hidroklorida.



GAMBAR 2. Contour plot floating lag time tablet floating metformin hidroklorida.



GAMBAR 3. Profil pelepasan tablet floating metformin hidroklorida.



GAMBAR 4. Contour plot konstanta laju disolusi tablet floating metformin hidroklorida.

medium mampu menyerap air kemudian mengembang sehingga membentuk gel, sedangkan komponen eferfesen akan langsung bereaksi sehingga dapat menurunkan floating lag time tablet. Berdasarkan persamaan (6) dapat dibuat suatu

TABEL 5. Pelepasan Obat dari Tablet Floating Metformin Hidroklorida

Waktu (menit)	Persen Metformin Hidroklorida Telepas ± SD			
	FA	FB	FC	FD
30	70,98±2,00	29,92±3,96	71,10±0,60	30,16±1,00
60	72,21±1,55	42,51±7,56	72,30±2,46	42,48±0,46
90	74,01±0,93	46,61±4,94	72,89±0,37	48,84±1,16
120	74,07±1,30	50,31±2,65	73,29±0,82	51,03±1,97
180	74,70±0,95	56,46±1,37	73,64±1,86	61,06±1,11
240	75,47±0,26	64,19±0,64	74,68±1,53	68,18±0,64
300	75,67±0,72	67,89±0,98	73,49±1,53	69,11±2,25
360	76,40±1,44	69,34±0,51	75,27±1,97	71,33±1,59
420	76,33±0,85	70,93±0,74	75,62±2,31	70,90±1,06
480	77,23±1,10	72,71±1,35	76,66±2,22	72,19±1,51
540	78,06±0,69	73,90±1,96	77,21±1,50	74,87±0,65
600	79,42±1,22	76,28±0,58	78,35±1,63	76,30±0,30

TABEL 6. Nilai K Orde Nol Berdasarkan Hasil Uji Disolusi

Formula	K Orde Nol (mg/menit)
A	0,0587±0,0130
B	0,3542±0,0379
C	0,0538±0,0261
D	0,3419±0,0041

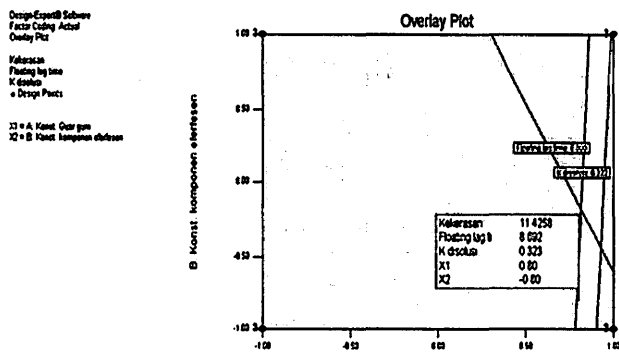
contour plot seperti pada Gambar 2. Pada uji penetapan kadar (Tabel 4), semua formula memenuhi persyaratan penetapan kadar tablet metformin hidroklorida yaitu tidak boleh kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (Anonim, 1995).

Hasil Uji Disolusi

Hasil uji disolusi berdasarkan persen pelepasan obat yang tercantum pada Tabel 5, dan profil pelepasan obat tampak pada Gambar 3, menunjukkan bahwa pada menit ke-600, formula B (76,28%) dan formula D (76,30%) memiliki persen pelepasan obat yang lebih kecil dibandingkan formula A (79,42%) dan formula C (78,35%), hal ini disebabkan karena formula B dan D menggunakan konsentrasi polimer yaitu guar gum yang lebih besar (20%) dibandingkan formula A dan C (15%), di dalam tiap tabletnya. Guar gum sebagai matriks tablet memiliki kemampuan untuk mengembang dan membentuk lapisan gel sehingga dapat mengendalikan pelepasan obat untuk dilepaskan secara perlahan. Berdasarkan nilai K disolusi (orde nol) diperoleh persamaan (7).

$$Y = 0,2 + 0,15X_a - 0,0043X_b - 0,0018X_aX_b, \dots (7)$$

Y adalah respon, X<sub>a</sub> adalah nilai faktor dari konsentrasi guar gum, X<sub>b</sub> adalah nilai faktor dari konsentrasi komponen eferfesen, dan X<sub>a</sub>X<sub>b</sub> adalah nilai dari interaksi konsentrasi guar gum dan konsentrasi komponen eferfesen. Berdasarkan ANAVA dari Design-Expert, konsentrasi guar gum (F hitung=441,73 > F<sub>0,05(3,8)</sub>=4,07) memberikan efek yang signifikan terhadap nilai K disolusi,



GAMBAR 5. Superimposed contour plot tablet floating metformin hidroklorida.

sedangkan konsentrasi komponen eferfesen (F hitung=0,39 <  $F_{0,05(3,8)}=4,07$ ) dan interaksi keduanya (F hitung=0,070 <  $F_{0,05(3,8)}=4,07$ ) memberikan efek yang tidak signifikan. *Guar gum* dapat meningkatkan nilai K disolusi, hal ini disebabkan karena pada saat awal kontak dengan medium cair, tablet dengan konsentrasi *guar gum* rendah tidak mengembang dengan cepat dan lapisan gel belum terbentuk sehingga memfasilitasi obat untuk segera lepas ke medium. Setelah lapisan gel terbentuk maka obat tidak lagi dilepas dengan cepat ke dalam medium sehingga persen obat terlepas tidak lagi meningkat dengan cepat. Berdasarkan persamaan yang diperoleh (7) dapat dibuat suatu *contour plot* seperti pada Gambar 4. *Contour plot* dari masing-masing respon (kekerasan, *floating lag time*, dan nilai k disolusi) kemudian ditumpangtindihkan (*superimposed contour plot*) sehingga didapat daerah optimum dengan sifat tablet yang diinginkan,

## DAFTAR PUSTAKA

Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, ed. IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

Katzung BG, 2007, *Basic and Clinical Pharmacology*, 10<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill Companies, Singapore.

Kshirsagar RV, Jain V, and Wattamwar S, 2009, Effect of Different Viscosity Grade HPMC Polymers on Gastroretentive Drug Delivery of Metformin HCL, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 1(1), 44-50.

dapat dilihat pada Gambar 5, kemudian dipilih satu titik yang menunjukkan formula optimum yaitu formula dengan kombinasi *guar gum* yang memiliki konsentrasi sebesar 19,5% dan komponen eferfesen yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat dengan perbandingan 1:1 yang memiliki konsentrasi sebesar 5,5% yang akan menghasilkan menghasilkan respon secara teoritis, yaitu kekerasan 11,43 kp, *floating lag time* 8,69 menit, dan K disolusi 0,324 mg/menit.

## KESIMPULAN

Konsentrasi *guar gum* memberikan efek yang signifikan terhadap *floating lag time* dan nilai konstanta laju disolusi tetapi tidak memberikan efek yang signifikan terhadap kekerasan tablet. Sedangkan konsentrasi komponen eferfesen tidak memberikan efek yang signifikan terhadap kekerasan tablet dan konstanta laju disolusi tetapi memberikan efek yang signifikan terhadap *floating lag time*. Interaksi antara konsentrasi *guar gum* dan konsentrasi komponen eferfesen tidak memberikan efek yang signifikan terhadap kekerasan tablet, *floating lag time*, dan konstanta laju disolusi.

Formula optimum yang terpilih adalah formula dengan kombinasi *guar gum* yang memiliki konsentrasi sebesar 19,5% dan komponen eferfesen yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat dengan perbandingan 1:1 yang memiliki konsentrasi sebesar 5,5% yang menghasilkan kekerasan 11,43 kp, *floating lag time* 8,69 menit, dan K disolusi (orde nol) 0,324 mg/menit.

Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, 1986, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3<sup>rd</sup> ed., Lea and Febiger, Philadelphia.

Shah SH, Patel JK, and Patel NV, 2009, Stomach Specific Floating Drug Delivery System: A Review, *International Journal of PharmTech Research*, 1(3), 623-633.