

OPTIMASI SISTEM PENGHANTARAN OBAT ANTIDIABETES ORAL MELALUI POMPA OSMOTIK UNTUK PENINGKATAN BIOAVAILABILITAS DAN EFEKTIVITAS TERAPI

Deki Rifa Elvano, *Garnadi Jafar

*Magister Ilmu Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung, Indonesia

Jl. Soekarno Hatta No.754, Cipadung Kidul, Kec. Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat 40614

Email Korespondensi: garnadi.jafar@bku.ac.id

ABSTRAK

Peningkatan prevalensi Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia memerlukan pengobatan yang efektif untuk mengontrol kadar glukosa darah. Obat antidiabetes oral semakin disukai karena kemudahan penggunaannya, meskipun sering kali menyebabkan fluktuasi kadar glukosa darah. Review artikel ini bertujuan untuk mengeksplorasi sistem pompa osmotik sebagai metode penghantaran obat yang dapat memberikan pelepasan obat yang lebih stabil, meningkatkan bioavailabilitas obat, dan efektivitas terapi. *PubMed*, *Science Direct* dan *Google scholar* adalah beberapa sumber artikel yang digunakan dalam pencarian informasi mengenai sistem penghantaran obat baru untuk antidiabetes oral. Artikel-artikel yang digunakan mayoritas adalah artikel terbaru yang ditulis dalam kurun waktu 10 tahun terakhir yaitu dari tahun 2014-2024. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian jurnal-jurnal tersebut adalah "*drug design diabetes*" "*new drug delivery diabetes*" "*drug delivery system for oral antidiabetes*" "*osmotic pump capsule*". Melalui pencarian yang komprehensif, 10 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dipilih untuk dianalisis. Artikel-artikel ini memberikan wawasan yang berharga mengenai perkembangan terbaru dalam bidang ini, termasuk desain formulasi, evaluasi kinerja, dan potensi klinis. Formulasi yang dioptimalkan menunjukkan laju pelepasan obat yang konstan dan kinerja yang lebih baik dibandingkan dengan formulasi yang ada di pasaran, serta meningkatkan bioavailabilitas obat antidiabetes. Pendekatan ini diharapkan dapat memberikan solusi inovatif dalam pengobatan DMT2, dengan potensi untuk meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi frekuensi dosis.

Kata Kunci : diabetes, pompa osmotik, formulasi.

Diterima: 08-08-2024

Direview: 12-08-2024

Diterbitkan:26-08-2024

ABSTRACT

The increasing prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in Indonesia requires effective treatment to control blood glucose levels. Oral antidiabetic drugs are increasingly preferred due to their ease of use, although they often cause fluctuations in blood glucose levels. This review article aims to explore the osmotic pump system as a drug delivery method that can provide a more stable drug release, improve

drug bioavailability, and therapeutic effectiveness. PubMed, Science Direct and Google scholar are some of the sources of articles used in the search for information on new drug delivery systems for oral antidiabetics. The majority of the articles used were recent articles written within the last 10 years, from 2014-2024. The keywords used in searching the journals were "drug design diabetes" "new drug delivery diabetes" "drug delivery system for oral antidiabetes" "osmotic pump capsule". Through a comprehensive search, 10 articles that met the inclusion criteria were selected for analysis. These articles provide valuable insights into the latest developments in this field, including formulation design, performance evaluation, and clinical potential. The optimized formulations showed a constant drug release rate and better performance compared to existing formulations on the market, as well as improved bioavailability of antidiabetic drugs. This approach is expected to provide an innovative solution in the treatment of T2DM, with the potential to improve therapeutic effectiveness and reduce dosing frequency.

Keywords : diabetes, osmotic pump, formulation.

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2) adalah penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi insulin dalam jumlah cukup atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur glukosa darah. Hiperglikemia, yang juga disebut peningkatan glukosa darah atau gula darah, adalah efek umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan seiring waktu menyebabkan kerusakan serius pada banyak sistem tubuh, terutama saraf dan pembuluh darah. (World Health Organization, 2023)

International of Diabetic Federation (IDF) atlas pada tahun 2021 menyebutkan bahwa terdapat 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) atau 1 dari 10 orang hidup dengan diabetes di seluruh dunia. Diabetes juga menyebabkan kematian sekitar 6,7 juta atau 1 tiap 5 detik. IDF memperkirakan pada tahun 2030 diabetes akan meningkat menjadi 643 juta dan 783 juta pada tahun 2045 (IDF, 2021). Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan prevalensi penyakit Diabetes Mellitus di Indonesia mengalami peningkatan dari tahun 2013 sebesar 6,9% menjadi 8,5% pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018).

Rasa haus yang meningkat, sering buang air kecil dan rasa lapar yang terus menerus merupakan pertanda timbulnya DMT2 (Bingga, 2021). Latihan fisik dan diet sehat dianggap sangat penting untuk mengobati DMT2 pada awalnya, namun pengobatan diperlukan untuk mengontrol kadar glukosa darah jika penyakit memburuk. Pengendalian glukosa darah yang

ketat harus dilakukan untuk mencegah komplikasi jangka panjang, strategi pengelolaan yang efektif sangat penting dalam meningkatkan kualitas hidup pasien.

Obat anti-diabetes bertujuan untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal dengan mengurangi konsentrasi glukosa plasma. Dibandingkan dengan formulasi insulin suntik, obat antidiabetes oral lebih disukai oleh dokter karena kemudahan penggunaannya dengan kontrol yang lebih baik terhadap tingkat glukosa. Namun, sering kali obat antidiabetes oral membuat fluktuasi konsentrasi glukosa darah yang disebabkan karena waktu pelepasannya yang cepat sehingga berpotensi menimbulkan efek samping yang serius. (Pan et al., 2017)

Sistem penghantaran obat baru telah dikembangkan untuk menargetkan obat-obatan antidiabetes secara lebih spesifik dan aman ke lokasi yang diinginkan. Sistem ini memungkinkan pelepasan obat secara terkontrol dalam jangka waktu tertentu, sehingga meningkatkan efektivitas terapi dan pengendalian penyakit diabetes melitus (DM). Sifat lipofilik dan kelarutan dalam air yang rendah pada beberapa obat antidiabetes oral, seperti glibenklamid, menjadi tantangan tersendiri bagi para ahli formulasi. Upaya peningkatan laju disolusi dilakukan untuk meningkatkan kelarutan obat dalam cairan tubuh, dengan memodifikasi berbagai variabel proses. Selain itu, pencapaian pelepasan obat yang terkendali, konsentrasi obat dalam plasma yang stabil, serta peningkatan permeabilitas juga menjadi fokus penelitian, terutama untuk

obat antidiabetes dengan waktu paruh yang pendek, fluktuasi konsentrasi plasma yang signifikan, dan metabolisme lintas hati pertama yang tinggi. (Rai et al., 2016)

Beberapa pengembangan sistem penghantaran obat untuk obat antidiabetes oral yang sudah ada diantaranya :

Tabel 1. Perbandingan teknologi sistem penghantaran obat untuk antidiabetes

Sistem Penghantaran	Antidiabetes	Kelebihan	Kekurangan	Sitasi
Mikropartikel	Glipizide	Mengurangi frekuensi pemberian dosis dan efek samping terkait dosis dan memperoleh pelepasan berkelanjutan	Beberapa kondisi yang dapat mempengaruhi proses seperti perubahan suhu, pH, penambahan pelarut, dan penguapan / agitasi dapat mempengaruhi stabilitas partikel inti	(Rai et al., 2016)
Nanopartikel	Metformin	Mengurangi frekuensi pemberian dosis	Tidak efektif dari segi biaya Tingkat keberhasilan rendah Data toksisitas tidak memadai	(Rai et al., 2016)
Niosom	Metformin	Peningkatan bioavailabilitas melalui rute oral dan pencegahan asidosis laktat	Efisiensi penjebaran molekul obat yang rendah selama proses pembuatan, serta ketidakstabilan sistem akibat perubahan susunan molekul surfaktan yang digunakan sebagai pembawa	(Rai et al., 2016)
Gastro-retentive Granul	Repaglinide	Peningkatan bioavailabilitas	Sistem pengiriman obat yang menggunakan keseimbangan hidrodinamik kurang efektif dalam memperlambat pengosongan lambung. Ini dapat menyebabkan jumlah obat yang diserap tubuh tidak stabil dan dapat mengganggu saluran pencernaan di daerah tertentu	(Rai et al., 2016)
Pompa osmotik	Metformin	Pelepasan obat yang lebih stabil dan bebas dari pengaruh faktor fisiologis, seperti pH dan gerak peristaltik saluran cerna	Diperlukan persyaratan yang lebih tinggi, peralatan dan metode yang lebih rumit dalam proses pembuatan tabletnya	(N. Li et al., 2019), (Nie et al., 2020)

Sistem penghantaran obat osmotik merupakan salah satu sistem yang paling menjanjikan dalam meningkatkan bioavailabilitas suatu obat. Prinsip kerjanya didasarkan pada fenomena osmosis (Rai et al., 2016). Osmosis adalah proses perpindahan spontan molekul pelarut dari larutan hipotonik (konsentrasi zat terlarut rendah) menuju larutan hipertonik (konsentrasi zat terlarut tinggi) melalui membran semipermeabel. Membran ini selektif

permeabel, lapisan ini membuat hanya pelarut saja yang dapat melewatinya, sedangkan zat lain yang terlarut di dalamnya tidak akan bisa melewati lapisan ini. Tekanan osmotik adalah gaya yang diperlukan untuk menghentikan proses osmosis, yaitu tekanan yang harus diberikan pada larutan hipertonik agar aliran pelarut berhenti (Khare et al., 2015). Sistem ini dirancang untuk melepaskan obat secara konstan dengan laju orde nol, dan dikenal

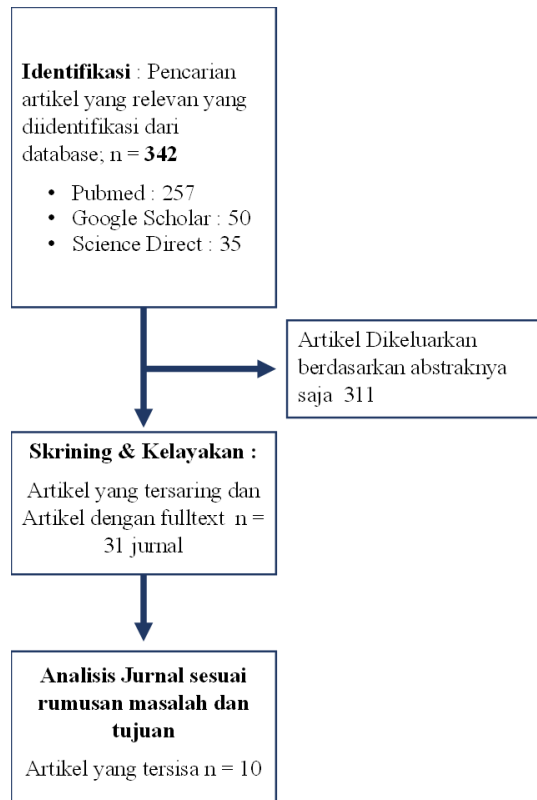
sebagai sistem penghantaran oral pelepasan terkendali osmotik (OROS). Sistem ini terdiri dari inti obat yang dikelilingi oleh zat osmotik aktif (misalnya, manitol) dan dilapisi oleh membran semipermeabel. Membran ini memiliki pori-pori berukuran 0,4 mm yang dibuat dengan laser untuk memungkinkan keluarnya obat. Ketika sistem ini kontak dengan cairan lambung, air akan masuk melalui membran akibat perbedaan tekanan osmotik. Tekanan osmotik yang meningkat mendorong obat keluar melalui pori-pori yang telah disediakan (Rajput et al., 2020). Sistem pengiriman obat yang menggunakan teknologi osmosis sangat menjanjikan di pasaran. Hal ini terlihat dari banyaknya obat yang sudah beredar dan jumlah paten yang sudah didaftarkan dalam beberapa tahun terakhir (Banerjee et al., 2015). Oleh karena itu, review artikel ini akan membahas mengenai sistem penghantaran pompa osmotik untuk meningkatkan bioavailabilitas, dan efektivitas terapi.

METODE PENELITIAN

PubMed, *Science Direct* dan *Google Scholar* adalah beberapa sumber artikel yang digunakan dalam pencarian informasi mengenai sistem penghantaran obat baru untuk antidiabetes oral. Tiga basis data tersebut merupakan sumber daya penting bagi para peneliti di bidang farmasi dan teknologi penghantaran obat. *PubMed* dikenal sebagai database utama untuk literatur biomedis, menawarkan artikel-artikel peer-reviewed yang terjamin kualitasnya. *Science Direct* menyediakan akses ke berbagai jurnal ilmiah, khususnya dalam bidang sains

dan teknologi. Sementara itu, *Google Scholar* menawarkan cakupan yang lebih luas, memungkinkan peneliti menemukan artikel dari berbagai sumber dan mendapatkan perspektif yang lebih komprehensif. Artikel-artikel yang digunakan mayoritas adalah artikel terbaru yang ditulis dalam kurun waktu 10 tahun terakhir yaitu dari tahun 2014-2024 untuk memastikan bahwa informasi yang digunakan dalam penelitian ini mutakhir dan relevan dengan pengembangan sistem penghantaran obat baru, teknologi dan metodologi yang terus berkembang pesat. Dengan membatasi pada artikel dalam kurun waktu ini, penelitian dapat fokus pada inovasi terkini yang relevan dengan kondisi klinis dan teknologi saat ini. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian jurnal-jurnal tersebut adalah "*drug design diabetes*" "*new drug delivery diabetes*" "*drug delivery system for oral antidiabetes*" "*osmotic pump capsule*". Kriteria inklusi dan eksklusi ditentukan untuk meminimalkan bias yang mungkin terjadi. Kriteria inklusi meliputi artikel ilmiah yang diterbitkan dalam bahasa Inggris sejak tahun 2014, terutama studi eksperimental yang telah melalui proses *peer-review*. Kriteria eksklusi, seperti artikel *non-peer-reviewed*, artikel yang diterbitkan sebelum tahun 2014, atau artikel dalam bahasa selain Inggris, akan dikecualikan dari review artikel ini. Jumlah artikel awal yang ditemukan sebanyak 342 artikel. Artikel kemudian diekstrak berdasarkan abstraknya saja sebanyak 311 artikel, dilakukan skrining dan kelayakan yang menghasilkan 31 artikel dan dianalisis sesuai kriteria inklusi menghasilkan 10 artikel yang memberikan informasi mengenai formulasi dan evaluasi

obat antidiabetes oral dengan sistem penghantaran pompa osmotik.



Gambar 1. Diagram alir sintesis data

HASIL DAN PEMBAHASAN

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT 2)

Diabetes melitus tipe 2, yang juga dikenal sebagai gangguan metabolisme, adalah penyakit tidak menular kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh gangguan pada kemampuan insulin yang diproduksi untuk berfungsi secara efektif, yang menyebabkan hiperglikemia persisten (Zurita-Cruz et al., 2018). Diperkirakan sekitar 10% dari populasi orang dewasa di dunia saat ini mengidap diabetes, yang merupakan penyebab kematian ketujuh, dan jumlah penderita diabetes, yang sebagian besar adalah diabetes tipe 2, sangat mengkhawatirkan meningkat baik di negara

maju maupun negara berkembang. Pencegahan dan pengobatan diabetes telah menjadi salah satu tantangan terpenting di abad ke-21, yang bertujuan untuk mengendalikan komplikasi dan kemudian meningkatkan kualitas hidup (Qin et al., 2014).

Klasifikasi dan Terapi Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT 2)

Berdasarkan Pedoman Pengelolaan DM Tipe 2 di Indonesia yang disusun oleh PERKI pada tahun 2019 disebutkan bahwa penetapan diagnosa DM ditegakkan apabila hasil laboratorium darah pada HbA1C yaitu : $\geq 6,5\%$, $5,7 - 6,4 \%$ termasuk ke dalam Kategori Pra Diabetes, dan $< 5,7 \%$ termasuk ke dalam

kategori Normal. Pengobatan diberikan berdasarkan hasil HbA1C saat diperiksa :

1. Untuk pasien DM tipe 2 dengan HbA1C saat diperiksa $< 7,5$ % maka pengobatan dimulai dengan modifikasi gaya hidup sehat dan monoterapi oral (Metformin menjadi urutan pertama dalam memulai terapi dengan monoterapi oral).
2. Untuk pasien DM tipe 2 dengan HbA1C saat diperiksa $\geq 7,5$ % atau pasien yang sudah mendapatkan monoterapi dalam waktu 3 bulan namun tidak bisa mencapai target HbA1C $< 7\%$, maka dimulai terapi kombinasi 2 macam obat yang terdiri dari metformin ditambah dengan obat lain yang memiliki mekanisme kerja berbeda.
3. Kombinasi 3 obat perlu diberikan bila sesudah terapi 2 macam obat selama 3 bulan tidak mencapai target HbA1C < 7 %
4. Untuk Pasien dengan HbA1C saat diperiksa > 9 % namun tanpa disertai dengan gejala dekomposisi metabolik atau penurunan berat badan yang cepat, maka boleh diberikan terapi kombinasi 2 atau 3 macam obat, yang terdiri dari metformin ditambah obat dari lini ke 2.

Desain dan Pengembangan Sistem Penghantaran Obat Baru

Beberapa obat DMT 2 seperti Metformin, Glibenclamide, Gliclazide, Repaglinide, Nateglinide diberikan dalam frekuensi lebih dari 1 kali dalam sehari (PERKENI, 2019). Frekuensi minum obat merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kepatuhan minum obat pasien. Pasien yang mendapat obat

antidiabetes dengan frekuensi minum obat sekali sehari cenderung lebih patuh dibandingkan frekuensi minum obat dua kali sehari atau lebih. (Akrom et al., 2019).

Salah satu alasan utama untuk hasil terapi yang kurang optimal adalah kepatuhan yang buruk terhadap rejimen pengobatan yang diresepkan. Untuk penyakit-penyakit kronis yang membutuhkan perawatan pengobatan, seperti diabetes dan hipertensi, kepatuhan yang tidak penuh atau sebagian sering terjadi. Sejumlah sistem penghantaran obat telah dibuat dengan tujuan meningkatkan kepatuhan terhadap terapi (Yang et al., 2016).

Keterkaitan antara frekuensi minum obat, kepatuhan terapi, dan efektivitas pengobatan tidak dapat dipisahkan. Frekuensi minum obat yang terlalu sering seringkali menjadi kendala bagi pasien untuk patuh pada terapi, sehingga menurunkan efektivitas pengobatan. Pengembangan sistem penghantaran obat baru yang memungkinkan pelepasan obat secara terkontrol dan berkelanjutan dapat meningkatkan kepatuhan pasien dengan cara mengurangi frekuensi pemberian dosis dan meningkatkan kenyamanan. Dengan demikian, sistem penghantaran obat baru tidak hanya meningkatkan efektivitas terapi, tetapi juga meningkatkan kualitas hidup pasien.

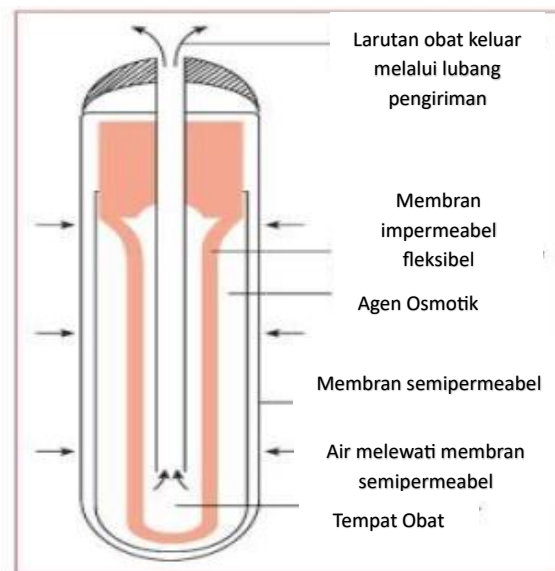
Sistem Penghantaran Pompa Osmotik

Sistem penghantaran obat osmotik telah mendapatkan banyak perhatian di antara sistem pengiriman obat oral baru karena keunggulan uniknya seperti independensinya terhadap pelepasan obat, yang membuat tidak

terpengaruh dengan ada atau tidak adanya makanan, perubahan pH dan faktor fisiologis lainnya. Sistem ini menjadi sangat berharga untuk pengiriman obat, terutama untuk obat dengan waktu paruh yang pendek, waktu paruh biologis yang membutuhkan konsumsi yang sering dalam 24 jam. (B et al., 2019)

Sistem penghantaran obat osmotik, atau pompa osmotik, umumnya terdiri dari inti obat dan zat osmotik. Komponen-komponen ini dilapisi dengan membran semipermeabel yang memiliki satu atau lebih pori untuk pelepasan obat. Dengan demikian, obat dilepaskan secara berkelanjutan dalam bentuk larutan atau

suspensi. Sistem osmotik oral biasanya berupa tablet yang dilapisi dengan membran semipermeabel. Pori-pori pada membran ini dibuat menggunakan sinar laser atau bor mekanik. Sistem terkontrol ini didasarkan pada prinsip osmosis dan tekanan osmotik, serta tidak dipengaruhi oleh berbagai faktor gastrointestinal. Namun, perlu diperhatikan bahwa desain sistem penghantaran obat osmotik sangat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti kelarutan obat, ukuran pori, tekanan osmotik, sifat membran semipermeabel, jenis dan sifat polimer, ketebalan membran, serta jenis dan jumlah plasticizer (Almoshari, 2022).



Gambar 2. Mekanisme Kerja Sistem Pompa Osmotik (Rahayu et al., 2022)

Komponen Sistem Pompa Osmotik

1. Obat

Tidak semua obat dapat menggunakan sistem pompa osmotik. Sistem ini paling efektif untuk obat-obatan yang membutuhkan pelepasan berkelanjutan dalam tubuh selama beberapa jam. Obat yang terlalu cepat atau terlalu lambat

dikeluarkan dari tubuh tidak cocok untuk sistem ini (Almoshari, 2022).

2. Agen Osmotik

Untuk mempercepat pelepasan obat yang sulit larut, seringkali ditambahkan zat osmotik ke dalam formulasi obat. Agen ini bekerja dengan cara menciptakan perbedaan tekanan di dalam obat, sehingga

mendorong obat keluar. Agen-agen ini menghasilkan gradien tekanan osmotik yang tinggi di dalam sistem osmotik, sehingga meningkatkan laju pelepasan obat. Beberapa zat osmotik yang tersedia di pasaran meliputi laktosa, fruktosa, sorbitol, dekstrosa, natrium klorida, asam sitrat, kalium klorida, sukrosa, xilitol, dan manitol. Agen osmotik juga dapat berupa campuran, seperti manitol + sukrosa, dekstrosa + fruktosa, sukrosa + fruktosa, dekstrosa + sukrosa, manitol + fruktosa, laktosa + fruktosa, manitol + dekstrosa, atau laktosa + dekstrosa. Pilihan agen osmotik dipengaruhi oleh kelarutan obat dan kemampuan zat tersebut untuk menghasilkan tekanan osmotik yang diperlukan (Almoshari, 2022).

3. Membran Semipermeabel

Membran pada sistem penghantaran obat osmotik berperan sebagai penyaring yang hanya memungkinkan air untuk dapat melewatinya. Bahan pembuat membran yang umum digunakan adalah selulosa asetat dengan berbagai tingkat modifikasi. Selain selulosa asetat, ester dan eter selulosa juga dapat digunakan. Pemilihan bahan membran didasarkan pada kemampuannya untuk mengatur laju aliran air dan kompatibilitasnya dengan tubuh (Almoshari, 2022).

4. Agen Pembasah

Agen pembasah berfungsi sebagai pembawa molekul pelarut dalam sistem penghantaran obat osmotik. Dengan meningkatkan luas permukaan kontak antara pelarut dan obat, agen pembasah

mempercepat proses pelarutan dan pelepasan obat. Pemilihan agen pembasah didasarkan pada kemampuannya mengalami fisisorpsi, yaitu interaksi lemah antara molekul agen pembasah dan pelarut (Almoshari, 2022).

5. Agen Pembentuk Pori

Proses pembentukan pori pada membran diawali dengan penambahan agen pembentuk pori. Zat ini akan membentuk struktur seperti kerangka yang nantinya akan menjadi pori-pori. Setelah struktur ini terbentuk, agen pembentuk pori akan larut, meninggalkan pori-pori yang diinginkan. Garam logam alkali seperti kalium klorida, natrium klorida, dan lainnya dapat digunakan sebagai agen pembentuk pori. Logam alkali tanah seperti kalsium nitrat dan karbohidrat seperti fruktosa dan glukosa juga dapat digunakan untuk tujuan ini (Almoshari, 2022).

6. Larutan Penyalut

Fungsi utama larutan penyalut dalam proses ini adalah untuk membawa dan mendistribusikan bahan-bahan yang diperlukan untuk membentuk lapisan pada permukaan. Larutan penyalut yang ideal adalah larutan penyalut yang tidak bereaksi dengan bahan lain dan tidak merusak komponen sistem. Beberapa contoh pelarut yang memenuhi kriteria ini adalah metanol, sikloheksana, dan air (Almoshari, 2022).

7. Lubang Pengiriman

Untuk mencapai pelepasan obat yang terkendali, obat didorong keluar melalui pori-pori kecil dengan mekanisme difusi. Ukuran pori yang tepat sangat penting untuk menghindari masalah tekanan. Pori-pori ini dapat dibuat dengan berbagai

metode, mulai dari pengeboran sederhana hingga penggunaan teknologi laser. Selain itu, teknik pelarutan bahan tertentu dalam membran juga dapat digunakan untuk membentuk pori-pori (Almoshari, 2022)

Beberapa hasil penelitian obat antidiabetes yang dikembangkan melalui formulasi sistem pompa osmotik sebagai berikut :

Tabel 2. Obat antidiabetes dengan formulasi sistem pompa osmotik

Formulasi	Metode Penelitian	Hasil	Sitasi Jurnal
Formulasi yang optimal yaitu Metformin (250 mg), fruktosa (60 mg), manitol (30 mg), polietilena oksida-N60K (9 mg), ludipress® (49,5 mg), magnesium stearat (1,5 mg), dan diameter lubang yang optimal untuk pelepasan obat adalah 0,8 mm.	<ol style="list-style-type: none"> Persiapan Kapsul Pompa Osmotik Enterik: Peneliti merancang dan merakit kapsul pompa osmotik enterik dengan cangkang kapsul semipermeabel. Uji Pelepasan Obat Secara In Vitro: Uji disolusi dilakukan menggunakan metode pengadukan keranjang pada suhu dan kecepatan tertentu untuk memantau pelepasan obat dari kapsul pompa osmotik enterik. Studi Pelacakan Kapsul In Vivo: Studi dilakukan pada anjing beagle untuk melacak pergerakan kapsul pompa osmotik enterik dalam tubuh menggunakan CT spiral 64-baris 128-slice. Analisis Statistik: Parameter farmakokinetik dihitung dan dianalisis menggunakan perangkat lunak khusus, serta dilakukan analisis statistik untuk mengevaluasi hasil penelitian. 	Berdasarkan hasil penelitian, kapsul pompa osmotik enterik terbukti menjadi formulasi yang efektif dalam mengoptimalkan pelepasan metformin hidroklorida, dengan potensi untuk meningkatkan efektivitas pengobatan diabetes tipe 2 melalui pengiriman obat yang lebih baik.	(M. Li et al., 2020)
Formulasi optimal yang digunakan: Lapisan Metformin:	<ol style="list-style-type: none"> Persiapan Tablet Pompa Osmotik: Tablet Pompa Osmotik disiapkan dengan menggunakan metode 	Dalam penelitian ini, karakteristik pelepasan orde nol untuk Metformin dan Repaglinide dalam 12	(Qin et al., 2014)

<p>Metformin 250 mg, PVP K90 37 mg, Granulac 200 60 mg. Lapisan pendorong : WRS 303 75 mg, Flowlac 100 100 mg. Lapisan Repaglinide : Repaglinide dispersi padat 11 mg, WRS N80 50 mg, Granulac 200 75 mg, Tartaric Acid 30 mg. Formulasi Coating : Selulosa Asetat 3 g, PEG 400 0,6 g, Acetone 95 g, Air 3 g</p>	<p>kompresi dan pelapisan film. Formulasi terdiri dari tiga lapisan: satu lapisan untuk Metformin, satu lapisan untuk Repaglinide, dan satu lapisan dorong (push layer) yang terbuat dari bahan yang sesuai untuk mengontrol pelepasan obat. PVP K90 ditambahkan ke lapisan Metformin untuk mengontrol pelepasan obat, menghindari pelepasan mendadak yang dapat terjadi tanpa adanya retardant.</p> <p>2. Studi Pelepasan In Vitro: Uji pelepasan dilakukan untuk mengevaluasi profil pelepasan obat dari tablet. Data pelepasan yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan model kinetika pelepasan, seperti model zero-order, untuk menentukan karakteristik pelepasan obat.</p> <p>3. Analisis Kadar Obat: Kadar Metformin diukur menggunakan metode UV pada panjang gelombang 233 nm, sedangkan kadar Repaglinide diukur menggunakan HPLC pada panjang gelombang 243 nm. Prosedur analisis HPLC dilakukan dengan menggunakan kolom ODS dan fase gerak yang terdiri dari ammonium asetat dan metanol.</p> <p>4. Studi Farmakokinetik: Uji coba dilakukan pada anjing beagle untuk mengevaluasi kinerja in vivo dari tablet osmotic pump. Desain percobaan menggunakan metode crossover acak, di mana hewan dibagi menjadi dua kelompok yang menerima tablet pelepasan segera</p>	<p>dan 8 jam pertama dicapai dengan menggunakan sistem tablet pompa osmotik yang diapit dengan tiga lapisan. Konsentrasi plasma yang stabil, Cmax yang jauh lebih rendah, Tmax yang lebih lama dan sangat baik bioavailabilitas dari kedua obat secara bersamaan diperoleh dari tablet pompa osmotik, menunjukkan bahwa pelepasan obat yang terjadi perlahan dan dalam durasi yang lebih panjang untuk pengobatan diabetes. Selain itu, penyerapan obat dapat diprediksi dengan pelepasan obat in vitro dengan korelasi in vivo-in vitro yang sangat baik. Singkatnya, Metformin dan Repaglinide dapat secara bersamaan dikontrol pelepasannya pada orde nol, tingkat dari sistem pompa osmotik. Percobaan secara in vivo juga menunjukkan kinerja yang baik dengan pelepasan yang bertahap. Oleh karena itu, formulasi sistem pompa osmotik untuk Metformin dan Repaglinide memiliki potensi besar sebagai pengganti formulasi tablet senyawa yang diuji.</p>	
--	--	--	--

	<p>(IR) dan tablet osmotic pump (OP). Sampel darah diambil pada interval waktu tertentu untuk mengukur konsentrasi obat dalam plasma menggunakan HPLC-MS/MS.</p> <p>5. Analisis Data: Data farmakokinetik dianalisis menggunakan model compartment dan metode Wagner–Nelson untuk menghitung parameter farmakokinetik seperti T_{max} dan C_{max}. Korelasi antara pelepasan in vitro dan penyerapan in vivo juga dievaluasi.</p>		
<p>Formulasi optimal yang digunakan: Lapisan Obat: Gliclazide SD 180 mg, Na₂CO₃ 45 mg. Larutan Penyalut: Selulosa Asetat 13%, Glycerol 9%, P 188 4%, Air:Aseton 1:9 v/v 100 ml</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Persiapan Kapsul: Kapsul dibuat menggunakan proses inversi fase basah dengan membran semi-permeabel dari asetat selulosa. Glycerol dan kolliphor P188 digunakan sebagai pembentuk pori 2. Pembuatan Dispersi Padat: Dispersi padat dari gliclazide disiapkan dengan metode penguapan pelarut, menggunakan polyethylene glycol 6000 dan kolliphor P188 sebagai pembawa. Ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi gliclazide 3. Karakterisasi Fisikokimia: Karakterisasi dilakukan menggunakan beberapa teknik, termasuk: <ol style="list-style-type: none"> a. Difraksi Sinar-X (XRD) untuk menentukan struktur kristal b. Spektroskopi Inframerah Transformasi Fourier (FTIR) untuk menganalisis interaksi antara komponen c. Mikroskop Elektron Pemindaian (SEM) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Peningkatan Kelarutan: Sistem dispersi padat yang digunakan dalam formulasi menunjukkan peningkatan signifikan dalam kelarutan dan laju disolusi gliclazide, yang merupakan obat dengan kelarutan rendah. 2. Desain Kapsul yang Efektif: Kapsul yang dibuat dengan membran semi-permeabel dari asetat selulosa dan pori yang dibentuk oleh glycerol dan kolliphor P188 menunjukkan kemampuan untuk mengontrol laju pelepasan obat secara efektif. 3. Profil Pelepasan yang Stabil: Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa formulasi optimal dapat mencapai pelepasan kumulatif yang tinggi (91,32%) 	<p>(Yang et al., 2016)</p>

	<p>untuk mempelajari morfologi kapsul</p> <p>4. Studi Disolusi In Vitro: Uji disolusi dilakukan menggunakan alat disolusi USP untuk mengevaluasi pelepasan obat dari kapsul dalam berbagai media pH. Studi Farmakokinetik In Vivo: Evaluasi dilakukan pada anjing beagle sehat untuk membandingkan bioavailabilitas kapsul dengan tablet komersial gliclazide. Desain studi menggunakan metode <i>crossover</i> dua periode</p>	<p>dalam waktu tertentu, dengan pola pelepasan yang stabil dan konsisten</p> <p>4. Potensi Bioavailabilitas yang Baik: Studi farmakokinetik in vivo menunjukkan bahwa kapsul ini memiliki potensi bioavailabilitas yang baik dibandingkan dengan tablet komersial, yang menunjukkan bahwa sistem ini dapat menjadi alternatif yang efektif untuk pengobatan gliclazide</p>	
<p>Formulasi optimal yang digunakan: Metformin 850 mg, PEO 900 K 5,5% w/w, Magnesium Stearate 1%, Talk 1%, Selulosa Asetat:PEG 400 2.0:1,5 w/w)</p>	<p>1. Formulasi Tablet: Tablet inti metformin hidroklorida diformulasikan dengan menggunakan berbagai rasio bahan pembentuk membran, termasuk polietilen oksida (PEO) dan kitosan. PEG 400 digunakan sebagai bahan pembentuk pori yang dapat larut untuk memodulasi permeabilitas membran.</p> <p>2. Analisis Termal: Analisis perilaku termal dilakukan menggunakan Differential Scanning Calorimetry (DSC) untuk mengeksplorasi keadaan obat dan polimer dalam berbagai sampel. Sampel dianalisis di bawah kondisi penyimpanan yang berbeda untuk menilai stabilitasnya.</p> <p>3. Pengujian Kromatografi: Metode HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) digunakan untuk analisis kuantitatif metformin</p>	<p>1. Penelitian ini berhasil mengembangkan sistem pompa osmotik porositas terkontrol untuk metformin hidroklorida, yang menunjukkan pola pelepasan zero-order. Ini menunjukkan bahwa formulasi dapat memberikan pelepasan obat yang konsisten dan terkontrol.</p> <p>2. Pengaruh PEO: Peningkatan persentase polietilen oksida (PEO) dalam inti tablet berpengaruh signifikan terhadap laju pelepasan metformin. Semakin tinggi persentase PEO, semakin rendah laju pelepasan metformin, yang</p>	(Hashem et al., 2020)

	<p>hidroklorida dalam media biorelevan. Sistem HPLC terdiri dari beberapa komponen, termasuk kolom Symmetry C18 dan detektor absorbansi ganda.</p> <p>4. Mikroskopi Elektron: Morfologi permukaan membran diperiksa menggunakan Scanning Electron Microscopy (SEM) sebelum dan setelah studi pelepasan. Ini memberikan wawasan tentang perubahan struktur membran akibat kontak dengan media pelepasan.</p> <p>5. Uji Pelepasan: Tablet yang telah diformulasikan diuji untuk pelepasan metformin hidroklorida dalam media biorelevan, dengan pengamatan terhadap pola pelepasan dan stabilitas formulasi selama periode tertentu.</p>	<p>menunjukkan bahwa PEO berperan penting dalam mengontrol permeabilitas membran .</p> <p>3. Stabilitas Formulasi: Sebagian besar tablet yang disimpan dalam kondisi yang berbeda menunjukkan stabilitas yang baik selama enam bulan, dengan tidak ada perubahan signifikan dalam kandungan metformin, yang dikonfirmasi melalui analisis DSC dan SEM. Puncak endothermic metformin tetap stabil, menunjukkan bahwa tidak ada degradasi obat selama penyimpanan.</p> <p>4. Pelepasan dalam Media Biorelevan: Laju pelepasan metformin dari formulasi yang menjanjikan meningkat sebesar 28% dalam media biorelevan dibandingkan dengan buffer fosfat pH 6.8. Ini menunjukkan bahwa media biorelevan dapat digunakan sebagai alat untuk memprediksi perilaku in vivo dari formulasi CPOP.</p> <p>5. Implikasi untuk Pengembangan</p>	
--	--	---	--

		<p>Obat: Hasil penelitian ini memberikan wawasan penting untuk pengembangan sistem pengiriman obat yang lebih efektif, khususnya untuk obat-obatan yang memerlukan pelepasan terkontrol dan stabilitas jangka panjang.</p>	
<p>Formulasi optimal yang digunakan: Lapisan Obat: Metformin 500 mg, Glipizide 5 mg, PVP K90 25 mg, NaHCO₃ 10 mg, Etanol 95%, Etil Selulosa 5 mg. Lapisan Penyalut : Selulosa Asetat:PEG 1500 3:5</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desain Formulasi: Penelitian ini menggunakan perangkat lunak <i>Design-Expert</i> untuk menghasilkan 13 formulasi yang mungkin. Formulasi optimal (F07) dipilih berdasarkan analisis statistik dan pemodelan matematis yang mempertimbangkan rasio CA:PEG-1500 2. Analisis Statistik dan Pemodelan Matematis: Pengaruh parameter independen (rasio CA:PEG-1500) terhadap respons seperti persentase pelepasan kumulatif obat dan data pelepasan yang sesuai dengan model orde nol dianalisis menggunakan regresi linier berganda. Model matematis untuk setiap respons divisualisasikan dalam bentuk grafik 3D. 3. Uji In Vivo: Studi in vivo dilakukan pada anjing beagle untuk mengevaluasi kinerja formulasi EOP. Desain crossover dua periode digunakan, di mana satu kelompok menerima tablet konvensional dan kelompok lain menerima tablet EOP. Sampel darah diambil pada waktu 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Formulasi Optimal: Formulasi EOP (<i>Elementary Osmotic Pump</i>) yang dihasilkan menunjukkan profil pelepasan yang terkoordinasi dan sinergis antara metformin dan glipizide, yang penting untuk mencapai efek terapeutik yang lebih baik dalam pengelolaan diabetes. 2. Pengaruh Variabel Formulasi: Variabel seperti ketebalan pelapis membran dan kekuatan tablet memiliki dampak signifikan terhadap profil pelepasan obat. Desain eksperimen yang digunakan, yaitu <i>Face-Centered Central Composite Design (FCCD)</i>, berhasil mengoptimalkan formulasi dengan mempertimbangkan interaksi antara variabel-variabel tersebut. 	<p>(Pan et al., 2017)</p>

	<p>tertentu setelah pemberian untuk analisis lebih lanjut.</p> <p>4. Metode Analisis: Sampel plasma yang diambil dari anjing dianalisis menggunakan metode HPLC untuk menentukan konsentrasi metformin dan glipizide.</p>	<p>3. Studi In Vivo: Hasil dari studi in vivo pada anjing beagle menunjukkan bahwa tablet EOP memberikan pelepasan obat yang lebih stabil dan berkepanjangan dibandingkan dengan tablet konvensional, yang dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan efektivitas pengobatan.</p> <p>4. Penelitian ini menunjukkan potensi penggunaan sistem pompa osmotik dalam pengembangan formulasi kombinasi untuk pengobatan diabetes, yang dapat membantu dalam pengelolaan kadar glukosa darah secara lebih efektif dan konsisten.</p>	
<p>Formulasi optimal yang digunakan: Lapisan Kapsul: PEG 6000 35%, TEC 2%, lubang diameter 1mm. Lapisan Metformin: Metformin 125 mg, PVP K90 25 mg, Lapisan Gliclazide; Gliclazide 20 mg, wsr N80 60 mg. Lapisan Pendorong : wsr 303 60 mg, NaCl 35 mg</p>	<p>1. Pengembangan Formulasi: Formulasi kapsul pompa osmotik sandwic dilakukan dengan menggunakan berbagai jenis dan jumlah agen osmotik serta bahan pengontrol pelepasan. Formulasi yang berbeda diuji untuk menentukan kombinasi yang paling efektif.</p> <p>2. Uji In Vitro: Uji pelepasan obat dilakukan dalam medium larutan fosfat (pH 7.4) pada suhu 37°C dengan kecepatan agitasi 100 rpm. Sampel diambil pada interval waktu tertentu untuk dianalisis menggunakan</p>	<p>1. Pengembangan Formulasi yang Efektif: Penelitian ini berhasil mengembangkan kapsul pompa osmotik sandwic yang dapat secara simultan melepaskan Metformin dan Gliclazide dengan laju yang terkontrol. Formulasi yang dioptimalkan menunjukkan kemampuan untuk mengatasi masalah pelepasan obat yang cepat dan waktu paruh yang pendek, yang sering terjadi</p>	<p>(Gao et al., 2020)</p>

	<p>kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC).</p> <p>3. Analisis Kinetika Pelepasan: Data pelepasan obat dianalisis untuk menentukan model kinetika yang paling sesuai, termasuk model orde nol, orde pertama, dan kinetika Higuchi. Koefisien korelasi regresi digunakan untuk menilai kecocokan model.</p> <p>4. Desain Orthogonal: Desain orthogonal digunakan untuk mengoptimalkan formulasi berdasarkan faktor-faktor yang mempengaruhi pelepasan obat. Analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak R untuk memvisualisasikan hasil dan hubungan antar faktor.</p> <p>5. Studi Farmakokinetik: Studi farmakokinetik dilakukan pada anjing beagle untuk membandingkan profil pelepasan dan bioavailabilitas kapsul yang dikembangkan dengan produk konvensional yang dipasarkan. Parameter farmakokinetik seperti C_{max} dan T_{max} diukur untuk mengevaluasi efektivitas formulasi</p>	<p>pada kedua obat tersebut.</p> <p>2. Kinetika Pelepasan Obat: Data pelepasan obat dari kapsul yang dioptimalkan menunjukkan bahwa pelepasan mengikuti kinetika orde nol, yang berarti laju pelepasan obat konstan dan tidak tergantung pada konsentrasi obat dalam sistem. Ini menunjukkan potensi untuk pengendalian pelepasan yang lebih baik dalam aplikasi klinis.</p> <p>3. Studi Farmakokinetik yang Menjanjikan: Hasil studi farmakokinetik pada anjing beagle menunjukkan bahwa kapsul pompa osmotik sandwich ini memiliki profil bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan produk konvensional yang ada di pasaran. Parameter seperti C_{max} yang lebih rendah dan T_{max} yang lebih lama menunjukkan bahwa formulasi ini dapat memberikan efek terapeutik yang lebih stabil dan berkelanjutan.</p> <p>4. Potensi untuk Pengobatan Diabetes Tipe 2: Kapsul ini menawarkan</p>	
--	--	---	--

		<p>alternatif yang menjanjikan untuk pengobatan diabetes tipe 2, dengan kemampuan untuk mengontrol pelepasan dua obat dengan solubilitas yang berbeda secara bersamaan, yang dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan hasil pengobatan</p>	
<p>Formulasi optimal yang digunakan : Lapisan Obat: Nateglinid 335 mg, PEG 4000 60 mg, KCl 40 mg, MCC 10 mg, Mg Stearate 1 mg, Starch 40 mg, Talk 10 mg, Aerosil 10 mg. Lapisan Pendorong: PEG 6000 60 mg, KCl 40 mg, MCC 10 mg, Mg Stearate 1 mg, Starch 40 mg, Talk 10 mg</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Persiapan Formulasi Tablet: Tablet diformulasikan menggunakan teknik granulasi basah. Bahan-bahan seperti Nateglinide, polyethylene glycol (PEG), potassium chloride (KCl), dan microcrystalline cellulose (MCC) dicampur dan dibasahi dengan pasta pati 10% sebelum digranulasi. 2. Pembuatan Lapisan: Formulasi terdiri dari dua lapisan, yaitu lapisan obat dan lapisan dorong. Setiap lapisan dicampur dengan bahan pengikat dan agen osmotik, kemudian dikeringkan dan dipadatkan. 3. Pelapisan Tablet: Tablet yang telah dipadatkan dilapisi menggunakan metode pencelupan dengan larutan Eudragit (RLPO grade) yang dilarutkan dalam isopropil alkohol. 4. Pengujian Karakteristik Tablet: Setelah pembuatan, tablet dievaluasi untuk parameter seperti variasi berat, kekerasan, dan disintegrasi. Uji disolusi dilakukan dalam cairan asam lambung simulasi pH 1.2 dan buffer fosfat pH 6.8 selama 12 jam 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efektivitas Sistem Pengiriman: Tablet osmotic push-pull yang dikembangkan mampu memberikan pelepasan obat yang terkontrol dan berkelanjutan. Formulasi ini menunjukkan potensi untuk meningkatkan kepatuhan pasien dengan mengurangi frekuensi dosis dan mempertahankan kadar obat dalam plasma. 2. Pengaruh Komponen Formulasi: Penelitian menunjukkan bahwa pengurangan kandungan microcrystalline cellulose (MCC) mengurangi pelepasan obat karena berkurangnya kandungan hidrofilik dalam tablet, yang berperan dalam penyerapan air dari lingkungan. Sebaliknya, 	<p>(Karri et al., 2014)</p>

	<p>menggunakan alat disolusi tipe USP.</p> <p>5. Modeling Data Pelepasan: Data pelepasan dianalisis menggunakan model Zero order, First order, Higuchi, dan Korsmeyer-Peppas untuk memprediksi perilaku pelepasan obat dari polimer.</p> <p>Studi Kompatibilitas: Analisis kompatibilitas dilakukan menggunakan Differential Scanning Calorimeter (DSC) dan Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) untuk memastikan tidak ada interaksi kimia yang merugikan antara obat dan polimer</p>	<p>peningkatan konsentrasi polyethylene glycol (PEG) dapat menyebabkan pembengkakan berlebih, yang juga mempengaruhi pelepasan obat .</p> <p>3. Hasil Uji Disolusi: Uji disolusi yang dilakukan dalam buffer fosfat pH 6.8 selama 12 jam menunjukkan bahwa formulasi F memiliki profil pelepasan yang baik, dengan 91.75% pelepasan obat, sementara formulasi lainnya (F1, F2, dan F3) menunjukkan pelepasan yang bervariasi antara 60.89% hingga 83.16%.</p> <p>4. Modeling Kinetika Pelepasan: Analisis kinetika pelepasan menunjukkan bahwa formulasi F mengikuti model pelepasan first order, sedangkan formulasi lainnya mengikuti model zero order, yang menunjukkan karakteristik pelepasan yang stabil dan terkontrol .</p> <p>Sistem pengiriman obat ini berpotensi untuk digunakan dalam pengobatan hiperglikemia, dengan manfaat tambahan berupa pengurangan efek samping terkait dosis tinggi, serta peningkatan</p>	
--	--	--	--

		<p>kualitas hidup pasien diabetes tipe 2</p>	
<p>Formulasi optimal yang digunakan : Glibenclamide 10 mg, HPMC 10 mg, Lactose 300 mg, Sucrose 100 mg, SLS 50 mg, CaCO₃ 50 mg</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Persiapan Formulasi Co-grinding: Formulasi co-grinding dibuat dengan mencampurkan glibenclamide dan laktosa (rasio 1:30) atau SLS (rasio 1:1, 1:2, dan 1:5) dan menggilingnya dalam ball mill selama 3 jam pada 350 rpm. Proses ini dilakukan dengan jeda 10 menit setiap 10 menit untuk mencegah masalah stabilitas akibat panas. 2. Pembuatan Tablet Inti: Setelah penggilingan, bubuk co-ground dicampur dengan bahan inti lainnya dan ditekan menjadi tablet menggunakan mesin tablet punch. Berat akhir setiap tablet dijaga konstan pada 520 mg untuk menjaga volume dan luas permukaan tablet. 3. Proses Pelapisan: Tablet inti dilapisi menggunakan suspensi pelapisan yang terdiri dari selulosa asetat, minyak jarak, gliserol, PEG200, dan sukrosa nano yang terdispersi dalam pelarut (asetat/etanol). Proses pelapisan dilakukan dengan teknik celup, di mana tablet dicelupkan ke dalam suspensi pelapisan dan kemudian dikeringkan. 4. Analisis Ukuran Partikel: Ukuran partikel dari glibenclamide yang tidak digiling dan yang telah digiling diukur menggunakan analisis ukuran partikel laser. 5. Studi Solubilitas: Solubilitas glibenclamide dalam formulasi co-ground diukur dengan menambahkan formulasi ke dalam buffer dan 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Peningkatan Kelarutan: Metode co-grinding yang digunakan dalam penelitian ini, terutama dengan penambahan surfaktan anionik seperti SLS dan penggunaan agen alkalin seperti kalsium karbonat, secara signifikan meningkatkan kelarutan glibenclamide. Peningkatan pH dalam formulasi juga berkontribusi pada peningkatan kelarutan. 2. Kinerja Sistem CPOPs: Formulasi CPOPs yang dihasilkan menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam parameter pelepasan obat, termasuk D24h (persentase pelepasan kumulatif setelah 24 jam) dan laju pelepasan obat. Formulasi dengan konsentrasi SLS yang lebih tinggi dan kalsium karbonat menunjukkan hasil terbaik dalam hal pelepasan obat. 3. Efektivitas Metode: Penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi teknik co-grinding dan penyesuaian pH dalam formulasi inti dapat menghasilkan 	<p>(B et al., 2019)</p>

	<p>mengocoknya selama 24 jam. Setelah itu, sampel disentrifugasi untuk analisis UV.</p> <p>6. Uji Pelepasan In Vitro: Uji pelepasan dilakukan menggunakan alat disolusi dengan metode paddle, diatur pada kecepatan 50 ± 2 rpm dalam 900 mL buffer fosfat pada pH 8.5.</p>	<p>sistem pompa osmotik yang lebih efisien, dengan peningkatan yang jelas dalam parameter kinetik terkait pelepasan obat.</p> <p>4. Hasil penelitian ini menunjukkan potensi besar dari CPOPs yang dirancang untuk meningkatkan bioavailabilitas glibenclamide, yang dapat berkontribusi pada pengembangan formulasi obat yang lebih efektif untuk pengobatan kondisi yang memerlukan pengendalian pelepasan obat yang lebih baik.</p>	
<p>Formulasi optimal yang digunakan Saxagliptine HCl 2,5 mg, NaCl 15 mg, HPMC 65 mg, PVP K30 15 mg, Starch 102,5 mg, SLS 15 mg, Mg Stearate 2 mg, Talk 3 mg,</p>	<p>1. Evaluasi Tablet Sebelum Pelapisan: Tablet yang belum dilapisi dievaluasi untuk kekerasan, friabilitas, keseragaman berat, keseragaman kandungan, dan ketebalan .</p> <p>2. Pengujian Friabilitas: Dua puluh tablet ditimbang dan ditempatkan dalam alat uji friabilator. Tablet diberikan getaran dan jatuh bebas dari ketinggian 6 inci. Setelah 100 putaran, tablet ditimbang kembali untuk menentukan persentase kehilangan berat.</p> <p>3. Variasi Berat: Dua puluh tablet ditimbang secara individu, dan rata-rata berat dihitung. Persentase deviasi berat dihitung untuk memastikan bahwa variasi berat berada dalam</p>	<p>1. Formulasi tablet osmotik porositas terkontrol dari Saxagliptin HCL berhasil disiapkan menggunakan teknologi osmotik. Tablet dirancang dengan menggunakan desain faktorial penuh 3^2 dan metode granulasi basah.</p> <p>2. Stabilitas Formulasi: Formulasi optimal (F8) yang mengandung NaCl (15 mg) dan HPMC (65 mg) menunjukkan stabilitas yang baik selama periode penyimpanan 3 bulan pada suhu $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ dan kelembapan $75\% \pm 5\%$. Tidak ada</p>	<p>(Kawale et al., 2022)</p>

	<p>batas yang dapat diterima (7,5%).</p> <p>4. Keseragaman Bobot: Tablet ditimbang dan dihancurkan, kemudian diekstraksi dengan larutan buffer fosfat. Kandungan Saxagliptin diukur menggunakan spektrofotometer UV.</p> <p>5. Studi Pelepasan In Vitro: Uji pelepasan obat dilakukan menggunakan alat disolusi tipe paddle dengan kecepatan rotasi 50 rpm dan suhu $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Medium disolusi yang digunakan adalah 0.1N HCl selama 2 jam, diikuti dengan buffer fosfat (pH 6.8) hingga 24 jam.</p> <p>6. Evaluasi Tablet Setelah Pelapisan: Tablet yang telah dilapisi dievaluasi untuk variasi berat, kekerasan, ketebalan, friabilitas, dan kandungan obat</p>	<p>variasi signifikan dalam penampilan fisik, kandungan obat, dan pelepasan obat .</p> <p>3. Pelepasan Obat: Uji disolusi in vitro menunjukkan bahwa formulasi optimal (F8) melepaskan 98.42% obat dalam 24 jam, yang menunjukkan bahwa pelepasan obat berbanding lurus dengan tingkat agen osmotik yang digunakan .</p> <p>4. Evaluasi Kualitas: Semua parameter evaluasi tablet, baik sebelum maupun setelah pelapisan, berada dalam batas yang dapat diterima, menunjukkan bahwa tablet memenuhi standar kualitas yang diperlukan untuk aplikasi farmasi.</p> <p>5. Penelitian ini menegaskan bahwa teknologi osmotik dapat digunakan secara efektif untuk mengembangkan sistem penghantaran obat yang terkontrol, yang dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan hasil terapeutik dalam pengelolaan diabetes tipe 2</p>	
<p>Formulasi optimal yang digunakan: Gliclazide Hydroxypropyl cellulose-Solid Dispersion</p>	<p>1. Pengembangan Formulasi: a. Studi Kesesuaian: Kesesuaian excipien yang dipilih dengan bahan aktif GLZ dievaluasi menggunakan</p>	<p>1. Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi: Formulasi dispersi padat GLZ dengan <i>Hydroxypropyl Cellulose</i> (HPC)</p>	<p>(Banerjee et al., 2015)</p>

<p>(GLZ-HPC SD) 240 mg, NaCl 80 mg, Lactose 80 mg, Hydroxypropyl cellulose 20 mg, Colloidal silicon dioxide 5 mg, Mg Stearate 5 mg.</p>	<p><i>Differential Scanning Calorimetry (DSC)</i> untuk memastikan tidak ada interaksi yang signifikan antara eksipien dan GLZ.</p> <p>b. Pembuatan Dispersi Padat: GLZ dicampur dengan <i>Hydroxypropyl Cellulose (HPC)</i> dalam berbagai rasio (1:0.5, 1:1, 1:2, dan 1:3) menggunakan teknologi ekstrusi panas untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi GLZ. Rasio 1:3 dipilih karena menunjukkan kelarutan maksimum.</p> <p>2. Karakterisasi Fisik: Analisis DSC dan PXRD: Karakterisasi fisik dari dispersi padat dilakukan menggunakan DSC dan Powder X-ray Diffraction (PXRD) untuk mengevaluasi sifat fisik dan struktur kristal dari formulasi.</p> <p>3. Uji Disolusi: Uji disolusi dilakukan menggunakan medium pH 6.8 phosphate buffer pada suhu $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Sampel diambil pada interval waktu tertentu dan dianalisis menggunakan metode UV spektrofotometri pada panjang gelombang 226 nm.</p> <p>4. Optimasi Variabel Formulasi: Berbagai variabel formulasi seperti jenis dan tingkat pembentuk pori, serta ketebalan pelapisan dioptimalkan untuk mencapai laju pelepasan obat yang konstan.</p>	<p>menunjukkan peningkatan signifikan dalam kelarutan dibandingkan dengan GLZ murni. Rasio 1:3 antara GLZ dan HPC memberikan kelarutan maksimum, yang berkontribusi pada peningkatan laju disolusi.</p> <p>2. Formulasi yang Dioptimalkan: Tablet osmotik dengan porositas terkontrol (CPOP) yang dikembangkan mampu memberikan pelepasan obat yang terkontrol selama 16 jam. Formulasi ini menunjukkan kinetika pelepasan orde nol, yang menunjukkan bahwa laju pelepasan obat tidak tergantung pada konsentrasi obat dalam media.</p> <p>3. Prediksi Kinerja In Vivo: Metode konvolusi numerik yang digunakan untuk memprediksi konsentrasi plasma obat menunjukkan bahwa formulasi yang dikembangkan memiliki kinerja yang lebih baik dibandingkan dengan formulasi pelepasan berkepanjangan yang ada di pasaran. Ini menunjukkan potensi formulasi untuk memberikan</p>	
---	---	---	--

	<p>5. Analisis Kinetika dan Mekanisme Pelepasan Obat: Data disolusi dari formulasi yang dioptimalkan diterapkan pada berbagai model matematis untuk menentukan kinetika dan mekanisme pelepasan obat.</p> <p>6. Simulasi Kinerja In Vivo: Konsentrasi plasma obat dari formulasi CPOP yang dioptimalkan diprediksi menggunakan metode konvolusi numerik berdasarkan data disolusi in vitro dan parameter farmakokinetik yang dilaporkan .</p> <p>7. Karakterisasi Morfologi: Morfologi dan struktur poros dari formulasi yang dikembangkan diperiksa menggunakan <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM) untuk memahami perubahan yang terjadi setelah studi disolusi</p>	<p>respons hipoglikemik yang lebih baik.</p> <p>4. Keberhasilan Teknologi Ekstrusi Panas: Penggunaan teknologi ekstrusi panas dalam pembuatan dispersi padat dan tablet osmotik terbukti efektif dalam meningkatkan bioavailabilitas GLZ, yang merupakan tantangan utama dalam formulasi obat ini.</p> <p>5. Penelitian ini menunjukkan bahwa pendekatan kombinasi antara metode solubilization dan teknik tablet osmotik dapat menjadi solusi inovatif untuk meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas obat-obatan yang memiliki kelarutan rendah, khususnya untuk pengobatan diabetes dan kondisi kronis lainnya</p>	
--	---	---	--

Golongan Obat Antidiabetes Berdasarkan Mekanisme Kerja Obat

1. Peningkat sensitivitas terhadap Insulin

a. Metformin

Metformin mempunyai efek mengurangi produksi glukosa di hati (gluconeogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. (PERKI, 2015). Dalam *biopharmaceutical classification system*, metformin merupakan zat yang termasuk kedalam kelas III (kelarutan tinggi, permeabilitas rendah)(Chaudhari et al., 2016). Sebagian besar obat-obatan yang tersedia termasuk dalam kelas III dari sistem klasifikasi biofarmasi (BCS), memiliki potensi terapeutik yang tinggi tetapi tidak dapat secara efektif disampaikan melalui rute oral karena permeasinya yang buruk di epitel gastrointestinal (Kumar et al., 2014)

Metformin yang diserap oleh tubuh dari usus kecil memiliki rentang jendela terapi yang sempit. Metformin memiliki waktu pelepasan obat yang cepat, yang kemudian diikuti dengan penyerapan intensif di usus. Hal tersebut menyebabkan peningkatan konsentrasi metformin dalam tubuh dengan cepat, sehingga akan berpotensi memicu terjadinya efek samping pada saluran pencernaan (mual, muntah, diare, dan lain-lain). Bioavailabilitas yang rendah juga menjadikan dosis metformin harus

diberikan secara berulang agar konsentrasi metformin tetap berada dalam rentang jendela terapi. Pengulangan dosis tersebut mempengaruhi kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat dan konsentrasi metformin dalam tubuh. (M. Li et al., 2020).

Oleh karena itu, diperlukan sistem penghantaran baru yang efektif untuk mengatasinya. Sistem pompa osmotik hadir dengan keunggulannya yang dapat memperbaiki bioavailabilitas untuk senyawa memiliki permeabilitas rendah, sehingga dapat menjaga konsentrasi obat dalam darah, menurunkan frekuensi pemberian, serta meminimalisasi efek samping yang berpotensi terjadi.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (M. Li et al., 2020) metformin dapat dikembangkan dengan menggunakan sistem penghantaran pompa osmotik. Fruktosa dan Mannitol digunakan sebagai agen osmotik, metformin memiliki kelarutan yang sangat tinggi dalam air, hanya fruktosa yang dapat digunakan untuk menahan pelepasan metformin pada awal pemberian. Kombinasi yang digunakan fruktosa dan mannitol 2:1 bobot/bobot yang dapat membuat pelepasan 80% lebih lama hingga 12 jam dibanding awal. Kombinasi ini memiliki bobot 90 mg, yang dapat membuat pelepasan obat mendekati kinetika orde nol diantara 2 hingga 14 jam. Untuk menahan

pelepasan metformin yang melonjak secara tiba-tiba, PEO (Polyethylene Oxide) digunakan sebagai agen penghambat pelepasan. Ketika PEO bertemu dengan fase air, air akan terhidrasi dan membentuk lapisan gel untuk mengontrol pelepasan obat. PEO dengan berat molekul tinggi dapat mengembang hingga menjadi sangat besar dan membentuk lapisan gel keras yang memperpanjang jalur difusi obat dan membuat erosi menjadi sulit. PEO N60 K sebanyak 9 mg digunakan untuk mengoptimalkan fungsinya sebagai agen penghambat pelepasan. Optimalisasi diameter lubang juga menjadi hal yang penting dalam formulasi sediaan pompa osmotik, yang dapat disesuaikan untuk mencapai pelepasan obat yang diinginkan. Lubang yang terlalu kecil dapat menghambat pelepasan obat karena obat itu dikemas dalam kapsul. Kemungkinan terburuk, tekanan osmotik yang tinggi dapat terakumulasi, dan dapat menyebabkan deformasi serta pecahnya cangkang kapsul. Sedangkan lubang yang terlalu besar dapat menyebabkan pelepasan obat yang melonjak. Laju pelepasan MH dipercepat dengan bertambahnya lubang diameter. Pelepasan Metformin yang optimal dicapai oleh lubang 0,8 mm yang mendekati kinetika orde nol antara 2 hingga 14 jam dan pelepasan obat secara sempurna tercapai dalam 14 jam.

2. Pemacu sekresi insulin

a. Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Obat yang termasuk ke dalam golongan ini adalah Glibenclamide, Glipizide, Gliclazide, dan Glimepiride. Efek samping utama dari obat golongan sulfonilurea adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Penggunaan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal) harus diwaspadai (PERKENI, 2019)

Gliclazide adalah generasi kedua dari golongan sulfonilurea antidiabetes oral. Gliclazide memiliki kelarutan yang rendah dalam air yang akan berpengaruh terhadap kelarutan obat dalam tubuh, penyerapan dalam saluran cerna, dan bioavailabilitas. Diperlukan pengembangan formulasi sediaan yang pelepasannya terkontrol agar membuat Gliclazide memiliki kontrol yang baik terhadap kadar glukosa darah dan meningkatkan kepatuhan pasien, pengembangan formulasi dengan pelepasan terkontrol salah satunya adalah sistem pompa osmotik yang dapat menurunkan pelepasan obat di saluran cerna, serta membuat obat memiliki waktu paruh yang lebih lama tapi dengan efek samping yang minimal. (Abdul Hadi et al., 2019).

Formulasi yang digunakan untuk Gliclazide dengan sistem pompa

osmotik dibuat dengan menyiapkan kapsul menggunakan proses inversi fase basah dengan membran semi-permeabel dari asetat selulosa. Asetat selulosa 13% digunakan untuk menghasilkan kinetika pelepasan yang mendekati orde nol, dicapai dalam 12 jam. Glycerol 9% dan kolliphor P188 4% digunakan sebagai pembentuk pori, dilanjutkan pembuatan dispersi padat gliclazide yang disiapkan dengan metode penguapan pelarut, menggunakan PEG 6000 dan kolliphor P188 sebagai pembawa yang bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi gliclazide. Agen osmotik yang digunakan dalam formulasi ini adalah Natrium Karbonat 45 mg. Natrium karbonat bekerja dengan cara memodifikasi pH lingkungan, karena sifatnya yang merupakan basa kuat membuat kelarutan obat meningkat, karbon dioksida (CO₂) dihasilkan dari reaksi antara Natrium karbonat dan gliclazide setelah air memasuki membran, hal tersebut yang menyebabkan peningkatan tekanan osmotik dan memastikan pelepasan obat yang lengkap. (Yang et al., 2016). Glipizide merupakan generasi kedua dari golongan sulfonylurea obat antidiabetes oral, glipizide termasuk ke dalam BCS (*biopharmaceutical classification system*) kelas II yang memiliki kelarutan dan permeabilitas tinggi. Glipizide memiliki waktu

paruh 2 - 4 jam yang membutuhkan dosis 2 kali dalam sehari untuk menimbulkan efek antidiabetes, hal tersebut sering kali menimbulkan kepatuhan pasien yang rendah. Konsentrasi obat yang konstan dalam plasma dari glipizide dapat dicapai dengan memperpanjang pelepasan obat selama rentang dosis 24 jam. (Rajaram et al., 2022). Sistem pompa osmotik dapat menjadi pilihan untuk pengembangan formulasi agar pelepasan gliclazide menjadi lebih lama dan menurunkan frekuensi dosis harian.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Pan et al., 2017) dengan judul sinkronisasi dan pelepasan terkontrol metformin dan glipizide dalam formulasi tablet *Elementary Osmotic Pump* (EOP), dirancang untuk memanfaatkan kombinasi dua obat dan mencapai tingkat obat dalam darah yang stabil dalam waktu lama. Dalam sistem EOP ini sistem ini, Metformin tidak hanya sebagai bahan aktif, tetapi juga bertindak sebagai agen osmotik untuk menghasilkan tekanan osmotik yang cukup untuk memfasilitasi pelepasan Glipizide. Natrium hydrogen karbonat (NaHCO₃) juga bertindak sebagai agen osmotik, konsentrasi NaHCO₃ simultan dengan profil pelepasan glipizide, semakin tinggi konsentrasi NaHCO₃ maka semakin tinggi pula pelepasan glipizide. NaHCO₃ bekerja

dengan memodifikasi pH lingkungan yang membuat peningkatan kelarutan glipizide. Dengan kombinasi metformin dan NaHCO_3 sebagai agen osmotik dan pH modifier, pelepasan kumulatif glipizide dicapai dalam 12 jam, lebih besar tiga kali lipat dibanding formulasi konvensional. Etil selulosa digunakan sebagai bahan pengisi dan penghambat pelepasan, hasil menunjukkan bahwa dalam 4 - 6 jam tidak terjadi pelepasan obat yang melonjak secara tiba-tiba. Polietilen Glikol (PEG) digunakan sebagai agen pembentuk pori yang bekerja dengan cara membentuk lebih banyak pori-pori pada membran tablet yang akan membuat peningkatan laju pelepasan obat. Laju pelepasan kumulatif untuk kedua obat metformin dan glipizide dicapai dalam 4 jam dan bertambah ketika konsentrasi PEG 1500 yang digunakan juga bertambah. Formulasi tablet EOP dioptimalkan oleh *Face-Centered Central Composite Design* (FCCD) untuk profil pelepasan yang lebih terkontrol.

b. Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya mirip dengan sulfonilurea, tetapi berbeda lokasi reseptor, dengan hasil akhir berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan obat ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini

diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral. (PERKI, 2015). Efek samping yang mungkin terjadi untuk obat golongan ini adalah hipoglikemia. (PERKENI, 2019)

Repaglinide merupakan obat antidiabetes oral dengan kelarutan yang buruk, memiliki waktu paruh yang rendah sekitar 1,3 jam, yang membuat pasien harus mengonsumsi 2 sampai 3 tablet dalam sehari. Hal tersebut membuat pasien menjadi kurang nyaman dalam penggunaannya, dan berpengaruh terhadap fluktuasi konsentrasi plasma. Selain itu, bentuk sediaan konvensional dapat mempengaruhi kepuasan dan kepatuhan pasien karena diabetes adalah penyakit kronis yang membutuhkan pengobatan jangka panjang. Dengan demikian, bentuk sediaan baru dengan waktu pelepasan yang lebih panjang untuk tablet menarik untuk dibuat. (Qin et al., 2014)

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Qin et al., 2014) dengan judul Pelepasan terkontrol metformin dan repaglinide dengan formulasi pompa osmotik tablet berlapis. Tablet pompa osmotik disiapkan dengan kombinasi tiga prosedur pembuatan tablet dan pembuatan lapisan film penyalut. Faktor-faktor termasuk jenis dan jumlah propelan, zat aktif osmotik, jumlah agen porogenik, bobot lapisan penyalut, dan diameter lubang

dioptimalkan. PVP K90 merupakan polimer hidrofobik digunakan sebagai agen penghambat pelepasan metformin agar pelepasan tidak melonjak secara tiba-tiba dalam 2 jam pertama setelah pemberian. Repaglinide termasuk dalam BCS (*biopharmaceutical classification system*) kelas II dengan kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi, sehingga tidak dapat larut sempurna di dalam air, dan membuat repaglinide tidak dapat diserap dengan sempurna oleh tubuh. Dengan demikian, dispersi padat Repaglinide disiapkan untuk meningkatkan kelarutan. Diindikasikan bahwa Repaglinide dalam dispersi padat memiliki pelepasan yang lebih baik daripada repaglinide konvensional. WSR 303 digunakan sebagai propelan untuk lapisan pendorong. Secara umum, propelan mengkompensasi kekuatan pendorong, menunjukkan bahwa jumlah propelan menghasilkan efek yang lebih kuat pada pelepasan obat. WSR N80 digunakan sebagai agen pensuspensi. Pelepasan Metformin tidak dipengaruhi secara signifikan oleh jenis zat pensuspensi, sedangkan efek yang signifikan terjadi pada pelepasan Repaglinide. Pelepasan Repaglinide dalam 6 jam pertama berbanding terbalik dengan molekul berat polimer. Itu disebabkan oleh peningkatan viskositas lapisan obat karena peningkatan berat molekul

polimer. Baru-baru ini dilaporkan juga bahwa PEO dengan berat molekul tinggi digunakan sebagai agen penanggungan tidak hanya membentuk dispersi obat dan pembentukan partikel obat yang baik untuk pelepasan dan penyerapan obat tetapi juga menghambat pelepasan obat karena peningkatan viskositas pada inti tablet. Flowlac 100 digunakan sebagai agen osmotik, dalam 6 jam pertama, pelepasan obat tidak terpengaruh oleh jumlah Flowlac 100; pada periode selanjutnya, peningkatan jumlah Flowlac 100 secara bersamaan menyebabkan peningkatan pelepasan dua obat. Agen osmotik di lapisan dorong terutama memiliki peran dalam mempercepat penyerapan air ke dalam struktur polimer, menghasilkan efek positif pada pengembangan atau perluasan propelan. Penggabungan PEG 400, yang bertindak sebagai agen porogenik dan plasticizer, dapat memodulasi permeabilitas membran dan rilis obat.

Implikasi Hasil Penelitian terhadap Teori dan Praktik yang Ada

Review artikel ini memperkuat teori bahwa sistem penghantaran obat yang terkontrol dapat meningkatkan efektivitas terapi diabetes. Hasil review ini memberikan bukti kuat untuk mendukung penggunaan pompa osmotik dalam praktik klinis sebagai alternatif yang lebih baik. Industri farmasi dapat memanfaatkan temuan ini untuk mengembangkan formulasi obat baru

yang lebih inovatif dan efektif. Hasil review ini dapat mendorong perubahan kebijakan terkait penggunaan dan akses terhadap teknologi pengiriman obat yang lebih canggih.

KESIMPULAN

Pengantaran obat antidiabetes melalui formulasi sistem osmotik merupakan inovasi signifikan dan membuka peluang baru dalam bidang farmasi. Formulasi ini menawarkan

pendekatan yang lebih presisi dalam pengelolaan diabetes, dengan memberikan pelepasan obat yang lebih stabil, meningkatkan bioavailabilitas obat, dan efektivitas terapi. Meskipun hasil penelitian sangat menjanjikan, diperlukan studi lanjutan untuk memvalidasi keamanan dan efektivitas jangka panjang, serta mengevaluasi aspek efektivitas biaya dari formulasi ini sebelum dapat diaplikasikan secara luas dalam praktik klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul Hadi, M., Priyanka, K., Sowmya, N., Vandana, M., Ashwini, G., & Teja, M. (2019). FORMULATION AND EVALUATION OF GLICLAZIDE OSMOTIC PUMP TABLETS. In *International Journal Of Advanced Research In Medical & Pharmaceutical Sciences* (Vol. 4, Issue 7). www.ijarmmps.org
- Akrom, A., Sari, O. M., Urbayatun, S., & Saputri, Z. (2019). Analisis Determinan Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kepatuhan Minum Obat Pasien Diabetes Tipe 2 di Pelayanan Kesehatan Primer. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(1), 54. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.1.54-62.2019>
- Almohari, Y. (2022). Osmotic Pump Drug Delivery Systems—A Comprehensive Review. In *Pharmaceuticals* (Vol. 15, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ph15111430>
- B, L., Javadzadeh, Y., Jalali, M., Nokhodchi, A., & Shokri, J. (2019). Design and formulation of nano-porous controlled porosity osmotic pumps (CPOPs) containing a poorly water soluble drug, glibenclamide. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32, 1979–1986.
- Banerjee, A., Verma, P. R. P., & Gore, S. (2015). Controlled Porosity Solubility Modulated Osmotic Pump Tablets of Gliclazide. *AAPS PharmSciTech*, 16(3), 554–568. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0246-0>
- Bingga, I. A. (2021). KAITAN KUALITAS TIDUR DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 2. *Jurnal Medika Hutama*, 2(4).
- Chaudhari, S. P., Dhumal, V., Daswadkar, S. C., & Shirode, D. S. (2016). STUDY OF FORMULATION VARIABLES ON BIOAVAILABILITY OF METFORMIN HYDROCHLORIDE. www.ejpmr.com
- Gao, S., Chen, Y., Hu, R., Lu, W., Yu, L., Chen, J., Liu, S., Guo, Y., Shen, Q., Wang, B., & Fang, W. (2020). Visualized analysis and evaluation of simultaneous controlled release of metformin hydrochloride and gliclazide from sandwiched osmotic pump capsule. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(11), 1776–1786. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1821047>
- Hashem, H. M., Abdou, A. R., Taha, N. F., Mursi, N. M., & Emara, L. H. (2020). Formulation and stability studies of metformin hydrochloride in a controlled porosity osmotic pump system. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(4), 100–112. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2020.104013>
- IDF. (2021). *Diabetes around the world in 2021*.
- Karri, S. R., Reddy K, V. V. S. N., Radhakrishna, K., & Ganesh, G. N. K.

- (2014). DEVELOPMENT OF OSMOTICALLY CONTROLLED ORAL DRUG DELIVERY SYSTEM FOR NATEGLINIDE AN ANTI-DIABETIC DRUG. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(7).
- Kawale, K. R., Gondkar, S. B., & Bacchav, R. S. (2022). Formulation, Development and Evaluation of Controlled Porosity Osmotic Pump Tablet of Saxagliptin Hydrochloride. *International Journal of All Research Education and Scientific Methods (IJARESM)*, 10(2), 2455–6211.
- Kemenkes RI. (2018). *Laporan Riskesdas 2018 Nasional*.
- Khare, N. K., Banweer, J., Tahilani, P., Goyanar, G., Nitin, M., & Khare, K. (2015). FORMULATION, DEVELOPMENT AND EVALUATION OF OSMOTIC DRUG DELIVERY SYSTEM OF GLIBENCLAMIDE. *Asian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 4(4). www.ajper.com
- Kumar, A., Bansal, M., & Ashwini Kumar, A. (2014). FORMULATION AND EVALUATION OF ANTIDIABETIC TABLETS: EFFECT OF ABSORPTION ENHANCER. *World Journal of Pharmaceutical Research World Journal of Pharmaceutical Research SJIF Impact Factor* 5, 3, 1426–1445. www.wjpr.net
- Li, M., Shen, Q., Lu, W., Chen, J., Yu, L., Liu, S., Nie, X., Shao, L., Liu, Y., Gao, S., & Hu, R. (2020). Development and evaluation of controlled release of metformin hydrochloride for improving the oral bioavailability based on a novel enteric osmotic pump capsule. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, 102054. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102054>
- Li, N., Fan, L., Wu, B., Dai, G., Jiang, C., Guo, Y., & Wang, D. (2019). Preparation and in vitro/in vivo evaluation of azilsartan osmotic pump tablets based on the preformulation investigation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45(7), 1079–1088. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1593441>
- Nie, X., Wang, B., Hu, R., Lu, W., Chen, J., Liu, S., Jin, D., Sun, C., Gao, S., Guo, Y., Fang, W., & Hao, H. (2020). Development and Evaluation of Controlled and Simultaneous Release of Compound Danshen Based on a Novel Colon-Specific Osmotic Pump Capsule. *AAPS PharmSciTech*, 21(2), 38. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1603-9>
- Pan, H., Jing, H., Yang, X., Pan, W., & Chen, T. (2017). Synchronized and controlled release of metformin hydrochloride/glipizide from elementary osmotic delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(5), 780–788. <https://doi.org/10.1080/03639045.2016.1200071>

- PERKENI. (2019). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan DM Tipe II Dewasa Di Indonesia*.
- PERKI. (2015). *Pedoman Tatalaksana Hipertensi Pada Penyakit Kardiovaskular*.
- Qin, C., He, W., Zhu, C., Wu, M., Jin, Z., Zhang, Q., Wang, G., & Yin, L. (2014). Controlled release of metformin hydrochloride and repaglinide from sandwiched osmotic pump tablet. *International Journal of Pharmaceutics*, 466(1), 276–285. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.03.002>
- Rahayu, A., Sukarjati, Wisnu Kusuma, P. S., & Ambarwati, N. (2022). *Sistem Penghantaran Obat* (I. Nawiroh, Ed.; 1st ed.). Gerbang Media Aksara.
- Rai, V. K., Mishra, N., Agrawal, A. K., Jain, S., & Yadav, N. P. (2016). Novel drug delivery system: an immense hope for diabetics. In *Drug Delivery* (Vol. 23, Issue 7, pp. 2371–2390). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.991001>
- Rajaram, S., Jamuna, B., & Senthil Rajan, D. (2022). Synchronous and Controlled Conveyance of Metformin Hydrochloride and Glipizide Controlled Porosity Osmotic Pump in-vitro Quantification. *Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Sciences*, 11(3), 4845–4850. <https://doi.org/10.55522/jmpas.V11I3.1928>
- Rajput, R., Kumar, K. M. K. P., Arya, D. S., Das, A. K., Zargar, A. H., Tiwaskar, M., Motghare, V., Shah, R., Ingole, S., & Jain, R. (2020). Osmotic controlled drug delivery system (OSMO technology) and its impact on diabetes care. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 9(1), 303. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20205861>
- World Health Organization. (2023, April 5). *Diabetes*.
- Yang, Y., Zhao, Z., Wang, Y., Yang, L., Liu, D., Yang, X., & Pan, W. (2016). A novel asymmetric membrane osmotic pump capsule with in situ formed delivery orifices for controlled release of gliclazide solid dispersion system. *International Journal of Pharmaceutics*, 506(1), 340–350. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.04.061>
- Zurita-Cruz, J. N., Manuel-Apolinar, L., Arellano-Flores, M. L., Gutierrez-Gonzalez, A., Najera-Ahumada, A. G., & Cisneros-González, N. (2018). Health and quality of life outcomes impairment of quality of life in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 16(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0906-y>