

APLIKASI XANTHAN GUM DALAM SISTEM PENGHANTARAN OBAT: REVIEW

Prisca Safriani Wicita

Program studi Pascasarjana Fakultas Farmasi,
Universitas Padjajaran
Jl. Raya Bandung, Sumedang Km 21 Jatinangor 45363
Phone : (022) 779 6200
Email : Priscawicita194@gmail.com

ABSTRAK

Dalam proses penemuan terapi farmasetis yang baru, teknologi formulasi sediaan farmasi dan sistem penghantaran obat memegang peranan penting. Hal ini yang mendorong semakin berkembangnya sistem penghantaran obat terutama dari segi formulasi untuk mengoptimalkan penggunaan zat tambahan sehingga memperoleh suatu sediaan obat dengan sistem penghantaran yang baik dan memenuhi efek terapi. Beberapa tahun terakhir penggunaan polimer untuk sistem penghantaran obat menjadi perhatian beberapa peneliti. Salah satunya adalah xanthan gum. Xanthan gum memberikan hasil positif sebagai media penghantaran obat terutama untuk pelepasan obat terkontrol (untuk tujuan penghantaran obat pada usus besar) serta memiliki banyak fungsi diantaranya sebagai matriks/film tablet, *coating*, penghantaran obat *floating*, bukal, transdermal, topikal dan sebagai hidrogel.

Kata kunci: Xanthan gum, polimer, sistem penghantaran obat

ABSTRACT

*In discovery of new pharmaceutical drugs process, pharmaceutical formulation technology and drug delivery systems play an important role. This encourages the development of drug delivery systems, especially in terms of formulation to optimize the use of excipients to obtain a drug preparation with a good delivery system and have therapy effects. In recent year, the use of polymers for drug delivery systems was concern to some researchers. One of them is xanthan gum (*Xanthomonas campestris*). Xanthan gum gives positive results as a drug delivery medium especially to drug controlled release (to colon drug delivery system) and has many pharmaceutical functions such as tablet matrix/film, coating, floating drug delivery system, buccal, transdermal, topical and hydrogel.*

Keywords: Xanthan gum, polymer, drug delivery system.

Pendahuluan

Dalam pengertian umum, obat merupakan suatu substansi yang melalui efek kimianya membawa perubahan dalam fungsi biologi. Molekul obat berinteraksi dengan molekul khusus dalam sistem biologi yang

berperan sebagai pengatur dalam hal ini adalah reseptor. Untuk berinteraksi secara kimia dengan reseptornya, molekul obat harus mempunyai ukuran, bentuk muatan listrik, dan komposisi atom yang sesuai. Saat ini terdapat banyak pertimbangan-

pertimbangan yang mendasari perkembangan teknologi untuk terapi farmasetis terdiri dari tiga faktor utama yaitu efektif (*effectiveness*), menekan efek bahaya pada sistem jika diaplikasikan (*safety*), dan dapat diterima dengan baik oleh pasien (*acceptability*) (Martien Ronny et al, 2012).

Dalam proses penemuan terapi farmasetis yang baru, teknologi formulasi sediaan farmasi dan sistem penghantaran obat memegang peranan penting. Faktor utama yang umumnya diperhatikan pada bidang ini diantaranya adalah pertimbangan molekuler dan fisikokimia seperti kesetimbangan ion-molekul, kesetimbangan hidrofilik-lipofilik, proses biofarmasetika, metabolisme dan biodegradasi, afinitas obat-reseptor, pertimbangan fisiologis, serta biokompatibilitas (Martien Ronny et al, 2012). Suatu molekul obat sangat sulit mencapai tempat aksinya karena jaringan seluler yang kompleks pada suatu organisme, sehingga sistem penghantaran ini berfungsi untuk mengarahkan molekul obat mencapai sasaran yang diinginkan. Hal ini yang

mendorong semakin berkembangnya sistem penghantaran obat terutama dari segi formulasi untuk mengoptimalkan penggunaan zat tambahan sehingga memperoleh suatu sediaan obat dengan sistem penghantaran yang baik dan memenuhi efek terapi.

Pada beberapa tahun terakhir penggunaan polimer untuk sistem penghantaran obat menjadi perhatian beberapa peneliti. Baik polimer yang digunakan secara tunggal maupun polimer yang digunakan dengan kombinasi polimer yang lain serta polimer yang dimodifikasi. Polimer yang banyak digunakan untuk sistem penghantaran obat yaitu gum. Terdapat beberapa jenis gum dari familia yang berbeda-beda digunakan untuk sistem penghantaran obat, salah satunya adalah xanthan gum (*Xanthomonas campestris*). Berdasarkan beberapa penelitian, xanthan gum memberikan hasil positif sebagai media penghantaran obat dan memiliki banyak fungsi diantaranya sebagai *suspending agent*, *emulsifier*, *stabilizer* pada pasta gigi dan

salep, *sustained release agent*, *buccal drug delivery system*, dan hydrogel (Ganesh et al, 2011; Dhopeshwarkar dan Zatz, 1993; Santos, Veiga, Pina, dan Sousa, 2005; Vendruscolo, Andreazza dan Ganter 2005).

Untuk itu tulisan ini akan membahas secara spesifik tentang aplikasi xanthan gum yang digunakan secara tunggal, kombinasi, maupun dalam bentuk modifikasinya dalam sistem penghantaran obat berdasarkan beberapa penelitian.

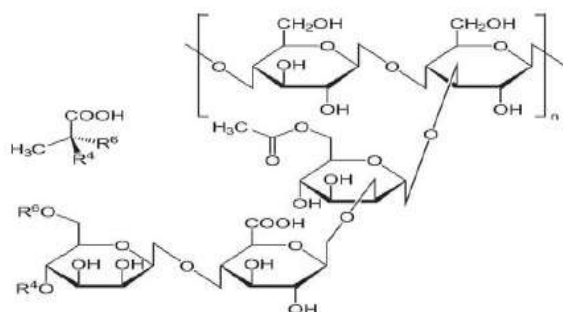
Xanthan Gum

Xanthan gum merupakan *exopolysaccharide* bakteri ekstraselular yang disintesis oleh *Xanthomonas campestris* (Benny et al., 2014). Xanthan gum sekarang ini sudah menjadi produk yang banyak digunakan di pasaran dibandingkan polisakarida lain yang berasal dari tumbuhan dan mikroba. Meskipun Polisakarida yang berasal dari tanaman lebih murah daripada polisakarida mikroba, satu keuntungan dari polisakarida mikroba yaitu kualitas produk yang lebih baik dapat dipastikan selama

produksi inkompatibel (Shanmugam et al, 2005). Viskositas xanthan gum konstan dari suhu 0°C sampai 100°C (Pai et al., 2002).

Xanthan gum memiliki karakteristik yang unik sehingga termasuk dalam suatu eksipien multifungsi. Xanthan gum sangat larut air, stabil pada kondisi asam dan basa serta stabil pada berbagai suhu. Selain itu, xanthan gum juga diketahui tahan terhadap degradasi enzimatik dan menunjukkan interaksi sinergis dengan hidrokoloid lainnya (Benny et al., 2014).

Xanthan gum adalah polimer asam unit pentasakarida berulang yang memiliki dua unit glukosa, dua unit mannose dan satu unit asam glukuronat dengan perbandingan 2,8: 2,0: 2,0 (Becker et al, 1998). Mannose yang paling dekat dengan *backbone* dapat membawa kelompok asetil, dan mannose terminal kelompok piruvat gum ini mengembangkan struktur yang lemah di air ketika larutan viskositas tinggi dengan konsentrasi rendah (Kumar et al., 2012).



Gambar 1. Struktur kimia xanthan gum
(Kumar et al., 2012)

Xanthan gum diproduksi dengan proses fermentasi mikroba alami yang mengubah glukosa untuk menghasilkan produk ini (Benny et al., 2014).

Gum alami umumnya lebih disukai dibandingkan gum sintetis karena tidak beracun, murah, biokompatibel, mudah terdegradasi dan tersedia secara komersial sehingga mudah didapat. Selain xanthan gum, terdapat berbagai jenis gum yang banyak digunakan di industri farmasi seperti alginate, chitosan, carrageenan, gellan gum, guar gum, gelatin dan lain-lain (Jana et al., 2011; Prajapati et al., 2013).

Aplikasi xanthan gum dalam sistem penghantaran formulasi tablet dan microcapsules

Untuk meningkatkan efektivitas terapi obat, perlu adanya pertimbangan dari sistem penghantarannya misalnya dengan pelepasan obat terkontrol (*controlled release*). Sistem penghantaran obat terkontrol ini dapat mengurangi kemungkinan toksik dan dapat mengurangi pemberian obat berulang sehingga memberikan kenyamanan penggunaan pada pasien (Benny et al., 2014; Gothoskar et al., 2004). Sistem pelepasan yang ditargetkan/ terkontrol dapat berfungsi sebagai *taste masking*, *stabilizing agent*, tujuan proteksi dan sebagai agen pengendali (Kola et al., 2013).

Sistem penghantaran obat terkontrol/ yang ditargetkan sangat dianjurkan untuk usus besar terkait penyakit seperti kolitis ulserosa, sindrom Crohn, amebiosis, adenokarsinoma kolorektal, penghantaran protein dan obat peptida. Karena dengan sistem penghantaran obat yang ditargetkan atau terkontrol dapat meningkatkan

bioavailabilitas dan mengurangi resiko hilangnya obat dalam perjalanan menuju reseptor target atau adanya kemungkinan degradasi enzim atau zat lain serta menghindari terjadinya pelepasan/penyerapan bukan pada daerah yang ditargetkan untuk terapi (Philip et al., 2010).

Penghantaran obat ke daerah terapi tentunya membutuhkan suatu pembawa yang potensial yang sesuai untuk dapat mengantarkan obat tepat pada reseptor target dan memberikan efek farmakologi. Pembawa yang diperlukan harus memiliki karakteristik biodegradable (dapat terurai secara alami dalam tubuh) ataupun suatu pembawa yang dapat dengan mudah diekskresikan oleh tubuh. Xanthan gum ini termasuk salah satu polisakarida yang secara selektif terdegradasi pada usus besar tidak pada usus halus maupun lambung (Salyers et al., 1977).

Rasio erosi tablet yang mengandung xanthan gum dan Aceclofenac ditunjukkan oleh Ramasamy et al, melakukan penelitian penggunaan xanthan gum untuk aplikasi

penghantaran obat ke usus besar menggunakan zat aktif aceclofenac dan diperoleh hasil peningkatan rasio polimer pada tablet, juga meningkatkan erosi tablet dan tablet dengan konsentrasi xanthan gum yang ditingkatkan hanya melepaskan sedikit obat dalam lambung dan usus kecil dibandingkan tablet dengan konsentrasi xanthan gum yang sedikit (Ramasamy, Devi, Kandhasami, & Ruttala, 2011). Hal ini juga dibuktikan oleh Alvarez et al yang membuat formulasi obat teofilin anhidrat dengan kombinasi konjak glucomannan dan xanthan gum sebagai eksipien untuk pelepasan obat terkontrol (Alvarez-mance et al., 2008). Newton AMJ et al juga membuat penelitian dengan memformulasikan suatu obat untuk penghantaran obat ke usus besar menggunakan pectin, guar gum dan, xanthan gum untuk melihat pelepasan dari propranolol HCL yang dibuat menjadi sediaan tablet menggunakan metode cetak langsung (Amj, Kaur, VI, & Ks, 2014). Selain itu penggunaan xanthan gum sebagai coating tablet juga telah dikembangkan dan

diteliti oleh Niranjan et al, mereka meneliti efek guar gum dan xanthan gum yang dibuat sebagai coating untuk melihat pelepasan metronidazole untuk penghantaran obat ke usus besar (Niranjan et al., 2013).

Mikrokapsul menawarkan fleksibilitas yang lebih besar untuk enkapsulasi dan aplikasi pelepasan terkontrol (Nakano et al., 1980). Dalam penelitian mikrosfer yang mengandung kompleks Verapamil hidroklorida - xanthan gum yang diikat dengan etil selulosa yang diformulasi untuk tujuan pelepasan terkontrol dibuat dengan metode pengendapan pelarut yang bervariasi dengan rasio xanthan gum masing-masing (1: 0,2, 1: 0,4 dan 1: 0,6) . Hasil karakterisasi menunjukkan tidak adanya puncak endotermik baru berdasarkan karakteristik menggunakan DSC, tidak adanya pergeseran puncak endotermik menjelaskan bahwa tidak ada interaksi antara obat dan eksipien serta obat stabil secara termal (Gaikwad, 2012). Formulasi mikrokapsul dengan perbandingan obat dan gum, menunjukkan persentase hasil,

kandungan obat, dan pelepasan obat in-vitro sangat dipengaruhi oleh konsentrasi polimer yang digunakan. Konsentrasi polimer alami berkorelasi langsung dengan kandungan obat dan hasil kompleks. Mekanisme pelepasan obat dan disolusi juga lebih terkontrol. Kestabilan formulasi mikrokapsul Verapamil hydrochloride (VXM2) disimpan pada $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ selama 3 bulan (Gaikwad, 2012).

Aplikasi xanthan gum dalam sistem penghantaran sebagai matriks dan film

Obat yang terlarut atau terdispersi akan mengalami pola pelepasan obat yang terkontrol. Mundargi et al, melaporkan bahwa dengan xanthan gum yang di *graft* (dicangkok) dengan ko-polimer akrilamida, laju pelepasan obat meningkat dengan meningkatkan rasio *graft* (Mundargi et al., 2007). Hal ini dipengaruhi oleh sifat *swelling* (pembengkakan) dari polimer xanthan gum. Sehingga berpengaruh pada disintegrasi tablet dan meningkatkan disolusi obat (Benny et al., 2014).

Jackson et al, melaporkan ketika xanthan gum dan etil selulosa digunakan sebagai matriks tablet untuk penghantaran obat ke usus besar, diperoleh hasil dengan konsentrasi yang lebih tinggi xanthan gum menunjukkan kemampuan pelepasan obat yang lebih lama dibandingkan dengan formulasi yang menggunakan etil selulosa (Jackson et al, 2011). Matrix tablet juga dapat dibuat dengan kombinasi galactomannan dan xanthan gum untuk melihat pelepasan terkontrol dari teofilin, seperti studi yang dilakukan oleh Jian et al (Jian, Zhu, Zhang, Sun, & Jiang, 2012).

Amir Et al. juga telah membuktikan bahwa dalam formulasi matriks tablet menggunakan xanthan gum, guar gum, dan k-carrageenan. Xanthan gum dan k-carrageenan menunjukkan daya *swelling* (pembengkakan) matriks yang tinggi dan juga menghambat pelepasan obat lebih dari guar gum (Shaikh et al., 2011).

Untuk aplikasi penggunaan xanthan gum sebagai film juga telah diteliti, dimana dalam penelitian tersebut dibuat suatu

pengembangan komposit film dari tiga polimer yang berbeda untuk menginduksi reaksi *cross-link* yang meningkatkan kualitas film dari dua jenis polimer. Film gelatin-*Carboxymethyl Cellulose* (CMC)- xanthan gum disiapkan dengan *casting* untuk mengetahui efek dari penambahan konsentrasi yang berbeda (0, 5, 10, 15, 20 dan 25% w/w). Setelah dievaluasi fisik dan sifat mekanik, penambahan xanthan gum menunjukkan peningkatan kadar kelembaban, ketebalan, dan permeabilitas uap air dari film gelatin-CMC. Berdasarkan karakterisasi dengan menggunakan spektroskopi *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR), tidak ada kelompok fungsional baru terbentuk sekalipun dan hanya terjadi sedikit pergeseran dari nilai intensitas dan hasil yang ditunjukkan oleh Sinar Difraksi X (XRD) menunjukkan puncak kristal yang berkurang. Hasilnya Film juga menunjukkan. Secara keseluruhan, film gelatin-CMC dengan xanthan gum (5%, berat w/w) menunjukkan peningkatan sifat fisik

dan sifat mekanik yang lebih baik (Hazirah, Isa, & Sarbon, 2016).

Aplikasi xanthan gum dalam sistem penghantaran obat *Floating* (mengapung)

Xanthan gum juga digunakan sebagai eksipien tablet untuk meningkatkan atau menurunkan tingkat pelepasan obat. Xanthan gum memiliki potensi pelepasan kinetika order nol (Kumar et al, 2012). Patel et al, menyelidiki tablet Gastroretentive verapamil Hidroklorida menggunakan berbagai polimer hidrokoloid termasuk karbopol, hidroksipropil metilselulosa dan xanthan gum dengan teknik kompresi langsung. Hasil studi yang dilakukan menunjukkan tablet yang mengandung xanthan gum beserta asam sitrat memiliki daya apung selama lebih dari 24 jam (Patel et al., 2009).

Hal ini juga dibuktikan oleh Khan et al, mereka membuat suatu penelitian dari formulasi tablet *floating* asam mefenamat yang menggunakan kombinasi xanthan gum dan guar gum. Tablet *floating* dibuat dengan metode granulasi basah. Hasil penelitian menunjukkan xanthan gum lebih baik

daripada guar gum dalam mempertahankan pelepasan obat, namun kombinasi polimer tersebut menunjukkan pelepasan yang lebih baik lagi dengan kombinasi campuran polimer (30% - 15% xanthan gum + 15% guar gum) menunjukkan pelepasan berkelanjutan yang baik dan konstan sampai 12 jam. Hasil karakterisasi dengan *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR) dan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) menunjukkan tidak adanya interaksi, dan tampak stabil (Atta et al., 2016).

Sehingga terbukti bahwa xanthan gum juga dapat digunakan untuk sistem penghantaran tablet *floating*.

Aplikasi dalam sistem penghantaran obat dengan hidrogel sebagai pembawa

Hidrogel bersifat tiga dimensi, berupa jaringan polimer *crosslink* yang larut dalam air (Bindu Sri. M, 2017). Hidrogel ini dapat diformulasikan ke dalam berbagai bentuk fisik seperti film, lempengan, coating, gel dan lain-lain (Benny et al., 2014).

Superporous Hydrogels (SPHs) adalah *Crosslink* (sambung silang) polimer hidrofilik yang dapat mengalami pembengkakan (*swelling*) struktur, menyerap dan menahan larutan/air sampai ratusan kali lipat dari beratnya sendiri dalam waktu per menit, ke keadaan membengkak ekuilibrium terlepas dari ukurannya dalam keadaan kering (O hossein et al, 2005).

Swelling hidrogel ditentukan oleh faktor-faktor seperti rasio *cross-link* dan struktur kimia polimer. Kinetika *swelling* hidrogel meliputi difusi (Fickian) dan relaksasi yang terkendali (Non-Fickian) (Peppas et al., 2000). Porositas hidrogel merupakan faktor penting yang menentukan kapasitas muatan obat serta dapat mengendalikan pelepasan obat dengan menggunakan agen *cross-link* dan polimer (Bindu Sri. M, 2017).

Porositas memainkan peran ganda dalam meningkatkan kemampuan penyerapan air maksimal dan laju respon untuk mengurangi hambatan transportasi. Oleh karena dengan adanya porositas dalam

hidrogel dianggap sebagai proses penting untuk fungsi dari hidrogel (Sunny, Ray, & Kumar, 2009).

Saat ini hidrogel banyak digunakan dalam praktek klinis dan eksperimental obat untuk berbagai macam aplikasi, termasuk untuk kepentingan obat regeneratif dan rekayasa jaringan, diagnostik, imobilisasi seluler, pemisahan biomolekul atau sel, dan untuk mengatur adhesi biologis (Bindu Sri. M, 2017).

Hidrogel ini dapat dibuat dari polimer larut air jenis apa saja (Bindu Sri. M, 2017). Xanthan gum merupakan salah satu polimer yang dapat dibuat hidrogel untuk penghantaran obat. Beberapa penelitian telah membuktikan aplikasi xanthan gum dalam bentuk hidrogel, contohnya penelitian yang dilakukan oleh Sunny et al, mereka membuat *superporous hydrogels* berbasis biopolymer yang disintesis dengan ikatan silang secara kimia dengan metode *graft copolymerization* dari 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) dan acrylic acid (AA) yang disabungkan dengan Xanthan Gum (XG) melalui sistem

inisiasi redoks dari ammonium persulfate (APS) dan tetramethylethylenediamine (TMED) pada agen *crosslink* methylenebisacrylamide (MBA). Hasil sintesis menunjukkan suatu hidrogel yang stabil secara termal dan dinyatakan cocok untuk berbagai aplikasi biomedis karena memiliki kemampuan penyerapan air, kemampuan pembengkakan (*swelling*) dan *de-Swelling* yang baik serta bersifat biodegradable (Sunny et al., 2009).

Selain itu juga ada penelitian tentang penggunaan xanthan gum yang dibuat hidrogel untuk penghantaran obat yang dibuat oleh Shalviri et al, mereka mengembangkan hidrogel *crosslink* dari pati gelatinasi- dan xanthan gum untuk tujuan pelepasan obat yang terkontrol/terkendali. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa hidrogel *crosslink* pati gelatinasi – xanthan gum berpotensi digunakan sebagai bahan pembentuk film dalam formulasi pelepasan terkontrol (Shalviri, Liu, Abdekhodaie, & Yu, 2010).

Kesimpulan

Xanthan gum adalah *exopolysaccharide* bakteri ekstraselular yang disintesis oleh *Xanthomonas campestris* yang sekarang ini sudah menjadi produk yang banyak digunakan di pasaran dibandingkan polisakarida lain yang berasal dari tumbuhan dan mikroba . Xanthan gum memiliki sifat sangat larut air, stabil pada berbagai kondisi baik asam maupun basa serta stabil pada berbagai suhu., tahan terhadap degradasi enzimatik dan menunjukkan interaksi sinergis dengan hidrokoloid lainnya. Dengan sifat-sifatnya yang unik xanthan gum banyak diaplikasikan dalam ssstem penghantaran obat seperti dalam formulasi tablet dan mikroskapsul sebagai matriks, film, *coating*, dan akhir-akhir ini sering digunakan sebagai pembawa/matriks dalam formulasi untuk tujuan penghantraan obat ke usus besar, obat *floating* (mengapung), dan sebagai pembawa dalam bentuk hidrogel.

DAFTAR PUSTAKA

- Alvarez-mance, F., Landin, M., & Lacik, I. (2008). *Konjac glucomannan and konjac glucomannan / xanthan gum mixtures as excipients for controlled drug delivery systems . Diffusion of small drugs*, 349, 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.07.015>
- Amj, N., Kaur, B., Vl, I., & Ks, R. (2014). *Chronotherapeutic Drug Delivery of Pectin Vs . Guar Gum , Xanthan Gum Controlled Release Colon Targeted Directly Compressed Propranolol Hcl Matrix Tablets*, 1(2), 1–12. <https://doi.org/10.18875/2375-2262.1.201>
- Atta, K., Rehman, U. R., Naeem, M., Ali, A., Rehman, N. U. R., Nawaz, Z., ... Khan, J. A. (2016). *Assessment of guar and xanthan gum based floating drug delivery system containing mefenamic acid. Acta Poloniae Pharmaceutica Ñ Drug Research*, Vol. 73 No. 5, 73(5), 1287–1297.
- Becker A., Katzen F., Puhler A. and Ielpi L. (1998). *Xanthan gum biosynthesis and application: a biochemical/genetic perspective*, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 50, 145–152.
- Benny, I. S., Gunasekar, V., & Ponnusami, V. (2014). *Review on Application of Xanthan Gum in Drug Delivery*, 6(4), 1322–1326.
- Bindu Sri. M, A. V. and A. chatterjee. (2017). *A Review on Hydrogels as Drug Delivery in the Pharmaceutical Field*, (April 2012).
- Dhopeshwarkar, V., & Zatz, J. L. (1993). *Evaluation of xanthan gum in the preparation of sustained release matrix tablets. Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(9), 999–1017.
- Gaikwad, B. E. W. and N. J. (2012). *Development and evaluation of verapamil hydrochloride xanthan gum microcapsules as controlled drug delivery system. Ijpsr* (2012), Vol. 3, Issue 09, 3(9), 3296–3303.
- Ganesh, G. N. K., Manjusha, P., Gowthamarajan, K., Suresh, K. R., Senthil, V., Jawahar, N., et al. (2011). *Design and development of buccal drug delivery system for labetalol using natural polymer. International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 3(3), 37–49.
- Gothoskar A. V., Anagha M. J., and Nitin H. J. (2004). *Pulsatile drug delivery systems: a review, Drug delivery tech.* 4, 1-11.
- Hazirah, M. A. S. P. N., Isa, M. I. N., & Sarbon, N. M. (2016). *Effect of xanthan gum on the physical and mechanical properties of gelatin-carboxymethyl cellulose fi lm blends. Food Packaging and Shelf Life*, 9, 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2016.05.008>
- Jackson, C., and Ofoefule, S. (2011). *Use of Xanthan Gum and Ethylcellulose in Formulation of Metronidazole for Colon Delivery. J. Chem. Pharm. Res.*, 2011, 3, 11–20.
- Jana S., Gandhi A., Sen K.K. and Basu S. K., (2011). *Natural Polymers and their Application in Drug Delivery and Biomedical Field*, *J. PharmaSci Tech.* 1, 16–27.
- Jian, H., Zhu, L., Zhang, W., Sun, D., & Jiang, J. (2012). *Galactomannan (from Gleditsia sinensis Lam .) and xanthan gum matrix tablets for controlled delivery of theophylline : In vitro drug release and swelling behavior. Carbohydrate Polymers*, 87(3), 2176–2182. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.10.043>

- Kola R and Kumar B.P. (2013). *A Detailed Description Of Synthetic And Natural Polymers Which Are Used In The Formulation Of Sustained Release Drug Delivery System : A Review*. J. Chem. Pharm. Sci., 6, 161-9.
- Kumar amit singh, dubey vivek, A. V. (2012). *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation role of natural polymers used in floating drug delivery system floating drug delivery system*. Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation, 1(June), 11–15.
- Mundargi R.C., Patil S.A., Aminabhavi T.M. (2007). *Evaluation of acrylamide-grafted-xanthan gum copolymer matrix tablets for oral controlled delivery of antihypertensive drugs*. Carbohydr. Polym., 69, 130–41.
- Nakano, M., Nakamura, Y., Juni, K. and Tomitsuka, T. (1980). *Evaluation of a New Sustained Release Theophylline Formulation by the Measurements of Salivary Levels of the Drug in Humans*, Pharmacobiodyn., 3(12): 702-708.
- Niranjan, K., Shivapooja, A., Muthyala, J., & Pinakin, P. (2013). *Effect of guar gum and xanthan gum compression coating on release studies of metronidazole in human fecal media for colon targeted drug delivery systems*, 6.
- O. Hossein, G.R. Jose, P. Kinam, J. (2005). *Control. Release*. 102.3–12.
- Pai VB and Khan SA. (2002). *Gelation and Rheology of Xanthan/enzyme modified guar blends*. Carbohydrate Polym. 49 : 207Y216.
- Patel VM, Prajapati BG and Patel AK. (2009). *Controlled release gastroretentive dosage form of verapamil hydrochloride*. Int. J. Pharm. Tech. Res. 1(2): 215-221.
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., and Ichikawa, H. (2000). *Hydrogels in pharmaceutical formulations*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 50, 27–46.
- Philip A. K. and Philip B. (2010). *Colon targeted drug delivery systems: a review on primary and novel approaches*,. Oman Med. J. 25, 79–87.
- Prajapati, V. D., Jani, G. K., Moradiya, N. G., & Randeria, N. P. (2013). *Pharmaceutical applications of various natural gums , mucilages and their modified forms*. Carbohydrate Polymers, 92(2), 1685–1699. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.11.021>
- Ramasamy, T., Devi, U., Kandhasami, S., & Ruttala, H. (2011). *Formulation and evaluation of xanthan gum based aceclofenac tablets for colon targeted drug delivery*, 47.
- Ronny Martien, Adhyatmika, Iramie D. K. Irianto, Verda Farida, D. P. S. (2012). *Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat*, 8(1), 133–144.
- Salyers A.A., Vercellotti J.R., West S.E.H. and Wilkins TD., (1977). *Fermentation of mucin and plant polysaccharides by strains of Bacteroides from the human colon*, Appl. Environ. Microbiol. 33, 319–22.
- Santos, H., Veiga, F., Pina, M. E., & Sousa, J. J. (2005). *Compaction compression and drug release properties of diclofenac sodium and ibuprofen pellets comprising xanthan gum as a sustained release agent*. International Journal of Pharmaceutics, 295(1–2), 15–27.
- Shaikh A., Shaikh P., Pawar Y. and Kumbhar S. (2011). *Effect of gums and excipients on drug release of ambroxol Hcl sustained release matrices*, J. Curr. Pharm. Res. 6, 11–15.
- Shalviri, A., Liu, Q., Abdekhodaie, M. J., & Yu, X. (2010). *Novel modified starch – xanthan gum hydrogels for controlled*

- drug delivery: Synthesis and characterization. Carbohydrate Polymers*, 79(4), 898–907. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.10.016>
- Shanmugam S., Manavalan R., Venkappayya D., Sundaramoorthy K., Mounnissamy VM., Hemalatha S. and Ayyappan, T. (2005). *Natural polymers and their applications* 4, 478-481.
- Sunny, P., Ray, D., & Kumar, P. (2009). *International Journal of Biological Macromolecules Characteristics of xanthan gum-based biodegradable superporous hydrogel*, 45, 364–371. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2009.07.007>
- Vendruscolo, C. W., Andreazza, I. F., & Ganter, J. L. (2005). *Xanthan and galactomannan (from M. scabrella) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline*. *International Journal of Pharmaceutics*, 296(1–2), 1–11.