

Studi Padatan dengan *Differential Scanning Calorimetry* dan *Scanning Electron Microscope* pada Mikrosfer Pautan Silang Alginat yang Mengandung Metformin HCl

*Ilma Nugrahani¹, Sukmadjaja Asyarie², Ratna A. Utami², Okky D. Putra¹

¹ *Kelompok Keilmuan Farmakokimia, Sekolah Farmasi*

² *Kelompok Keilmuan Farmaseutika, Sekolah Farmasi
Institut Teknologi Bandung, Jl. Ganesha 10 Bandung*

Abstrak

Tujuan dari penelitian ini adalah mempelajari interaksi fisika antara alginat dan metformin HCl dalam bentuk mikrosfer. Interaksi fisika diamati dengan menggunakan *differential scanning calorimetry* (DSC) dan *scanning electron microscope* (SEM). Mikrosfer dengan efisiensi penjeratan optimum ditentukan jenis interaksinya dengan DSC yang didukung dengan analisis morfologi mikrosfer yang dihasilkan oleh SEM. Termogram DSC menunjukkan interaksi fisika metformin HCl-matriks alginat yang ditunjukkan dengan perubahan profil kurva endotermik pada suhu 228-230°C dan 265-35°C. Hasil SEM mikrosfer menunjukkan bahwa metformin berada dalam bentuk kristal sedangkan alginat hasil pautan silang dalam bentuk amorf. Dapat disimpulkan bahwa interaksi fisika yang terjadi adalah ikatan hidrogen yang kuat antara metformin HCl dengan alginat yang berefek pada meningkatnya efisiensi penjeratan.

Kata kunci : *Metformin HCl, alginat, mikrosfer, DSC dan SEM.*

Abstract

The aim of this research is investigated physical interaction between alginate and metformin HCl in microsphere. Physical interaction is observed by differential scanning calorimetry (DSC) and scanning electron microscope (SEM). Microsphere with optimum entrapment efficiency were determined kind of interaction by DSC which supported by morphology analysis by SEM. DSC thermogram showed physical interaction metformin HCl-alginate matrices which proven by changing of endothermic curve in 228-230°C and 265-350°C. SEM results showed metformin HCl in crystal form and alginate in amorphous form in microsphere. Conclusion of this research is physical interaction which occurs is hydrogen bonding formed between metformin HCl and alginate that affected of increasing drug entrapment.

Key words: *metformin HCl, alginate, microsphere, DSC, and SEM*

Pendahuluan

Metformin HCl merupakan suatu anti diabetes oral yang digunakan pada pasien pengidap diabetes tipe 2 (Mc Evoy, 2005). Penggunaan klinis dengan dosis tinggi dan pemberian berulang menyebabkan fluktuasi kadar obat di dalam plasma. Salah satu upaya untuk mencegah fluktuasi kadar obat di dalam plasma dan mengurangi frekuensi pemberian melalui pembuatan sediaan lepas diperlambat dalam bentuk mikrosfer.

Mikrosfer adalah suatu penghantaran mikropartikel dengan bentuk kurang lebih sferis dan memiliki ukuran 1-1000 (Rastogi, 2007). Komponen utama dari mikrosfer adalah zat aktif dan polimer. Natrium alginat dipilih sebagai polimer karena mampu mengatur pelepasan obat dan memiliki kemampuan mukoadesif pada tempat absorpsi zat aktif yang optimal yaitu di usus. Salah satu metode pembuatan mikrosfer alginat adalah melalui pembentukan pautan silang antara alginat dengan ion kalsium. Pautan silang terjadi antara gugus glukoronat dari natrium alginat dan ion kalsium yang mempengaruhi susunan rantai polimer sehingga mampu menjerat zat aktif. Pautan silang adalah ikatan suatu rantai polimer

dengan polimer lain sebagai hasil interaksi kimia atau fisika (Kroschwitz, 1992).

Suatu sediaan farmasi yang tersusun atas polimer dan zat aktif merupakan suatu objek penelitian yang menarik. Interaksi kimia atau fisika dari zat aktif dan polimer dapat menimbulkan suatu inkompatibilitas yang mungkin menghasilkan perubahan pada efek farmakologi berupa efek toksik atau tidak adanya efek (Freifield, 1999). Interaksi kimia dan fisika dapat diamati melalui profil termodinamika obat dan polimer menggunakan DSC. Pengamatan interaksi juga dapat didukung dengan analisis morfologi menggunakan SEM.

Tujuan dari penelitian ini adalah menentukan jenis interaksi yang terjadi dan memprediksikan interaksi fisikokimia yang ada menggunakan DSC dan SEM.

Percobaan

Bahan

Metformin HCl (PT Kalbe Farma Tbk bet no: MT-05380509), natrium alginat (Kimica Algin), asam

*Penulis yang dapat dihubungi untuk korespondensi
ilma_nugrahani@fa.itb.ac.id

sitrat (C₆H₈O₇·H₂O) (Merck), Na₂HPO₄·12H₂O (Merck), parafin cair (Brataco), Span 80 (Tri Tunggal Arta), CaCl₂·2H₂O, etanol 95% (Brataco), aseton (Brataco), NaOH (Merck), aquades (PAU ITB).

Alat

DSC (DSC 6, Perkin Elmer USA), SEM (JEOL-JSM-6510LV, FMIPA ITB), timbangan analitik (Mettler Toledo PG 5002 dan Mettler Toledo AG 204), ultraturax (Eurostar IKA T 25 digital), stirrer (Eurostar IKA RW 20 digital), pH meter (Beckman ΦTM 50), *ultrasound bath* (Bandelin Sonorex Super RK 1050), spektrofotometer UV (Beckman DU 7500i), alat-alat gelas lain yang biasa digunakan di laboratorium.

Prosedur

Pembuatan Mikrosfer

Pembuatan mikrosfer dilakukan dengan mendispersikan larutan metformin HCl (3 mL) ke dalam larutan yang mengandung alginat dengan konsentrasi tertentu (7 mL). Fasa air kemudian didestruksi ke dalam parafin cair yang mengandung 2% b/v dengan rasio 1:10 menggunakan *ultraturax* dengan kecepatan tertentu selama 10 menit. Kemudian hasil destruksi diaduk dengan menggunakan pengaduk mekanis dengan kecepatan dan durasi tertentu sambil ditambahkan secara perlahan 5mL CaCl₂·2H₂O 0,25 M yang dilarutkan dalam campuran etanol-aseton (2:3) agar terjadi pautan silang. Optimasi proses dan formula dilakukan dengan melakukan variasi suhu, pH, kecepatan destruksi, kecepatan untuk pautan silang dan waktu untuk pautan silang.

DSC

Termogram DSC didapat dengan cara sampel mikrosfer dihomogenasi secara manual selama 5 menit. Kemudian 2-5 mg sampel mikrosfer dimasukkan ke dalam wadah alumunim dalam alat DSC dan dipanaskan mulai suhu 30-35°C dengan laju pemanasan 10°C/menit di bawah aliran gas nitrogen.

SEM

Karakterisasi topografi permukaan mikrosfer dilakukan dengan menggunakan SEM. Sampel mikrosfer kering ditempelkan pada *specimen holder* dan dibersihkan dengan *hand blower*. Sampel yang telah menempel disalut dengan paladium emas lalu diletakan dalam *specimen chamber* dan diamati pada layar dengan perbesaran dan kekuatan tertentu morfologinya.

Hasil dan pembahasan

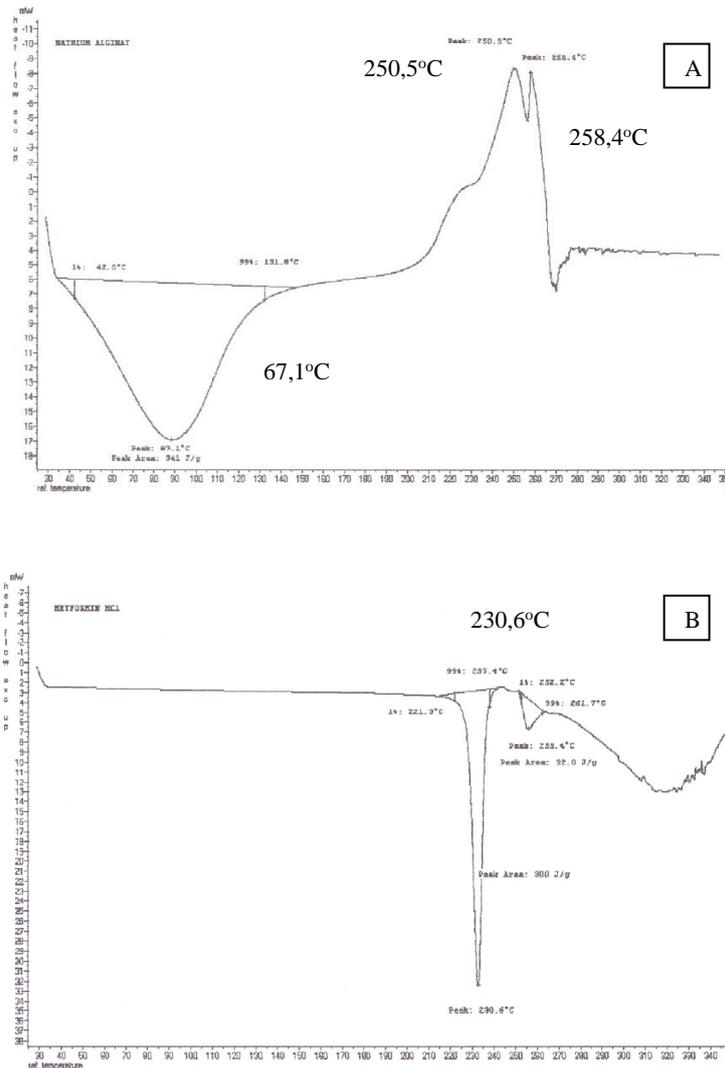
Hasil formulasi menunjukkan bahwa pemisahan proses destruksi dan pautan silang pada pembuatan mikrosfer alginat yang mengandung metformin HCl akan menunjukkan efisiensi penjeratan yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan proses destruksi dan pautan silang dilakukan secara terpisah (Putra, 2011; Utami, 2010). Formula optimum yang dihasilkan dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Tiga Formula dengan Efisiensi Penjeratan Optimum

	FO 1	FO 2	FO 3
Metformin HCl (mg)	500	500	500
Natrium alginat (mg)	700	700	700
pH	4,60	4,60	4,60
Suhu pautan silang (°C)	37	37	37
CaCl ₂ ·2H ₂ O (M)	0,25	0,25	0,25
Kecepatan destruksi (rpm)	13500	10000	10000
Waktu destruksi (menit)	10	10	10
Kecepatan pautan silang (rpm)	1500	1500	1500
Waktu pautan Silang (menit)	120	120	180
Efisiensi Penjeratan (%)	93,67	81,87	72,00

Keterangan: FO = Formula Optimum

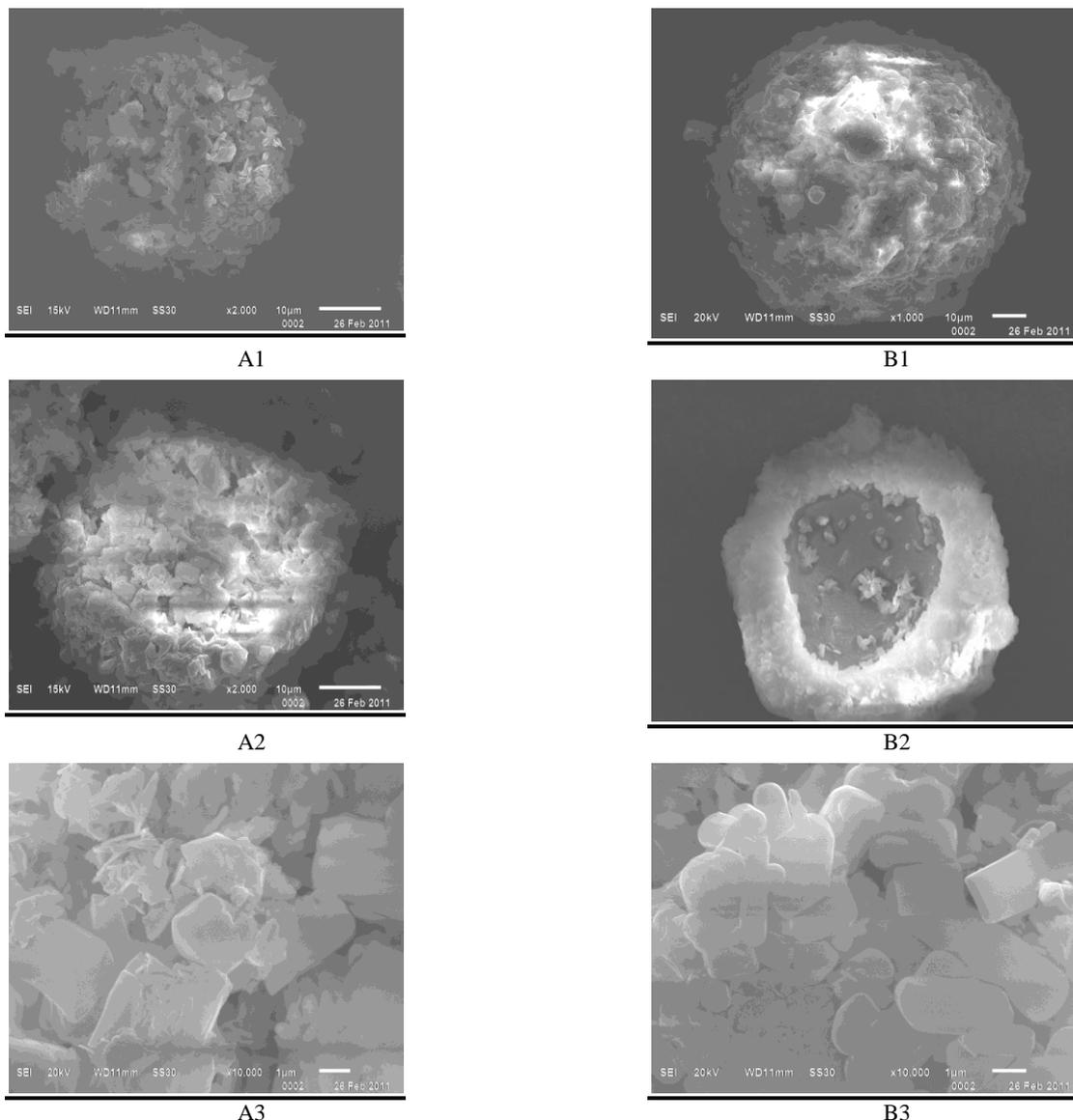
Salah satu cara paling umum untuk mendeteksi adanya interaksi fisika adalah dengan menggunakan analisis termal. Analisis dengan menggunakan DSC adalah metode yang paling lazim digunakan di bidang farmasi untuk mendeteksi interaksi fisika atau kimia, polimorfisme, transformasi padatan, dan stabilitas. Pada penelitian ini DSC digunakan untuk menentukan interaksi fisika yang terjadi pada formula optimum yang dihasilkan pada formulasi mikrosfer pautan silang alginat-metformin HCl.



Gambar 1. Termogram DSC natrium alginat (A) dan metformin HCl (B)

Dari gambar A1 dan B1, bentuk mikrosfer yang dihasilkan baik pada formula optimum 1 dan 2 hampir sferis. Jika dibandingkan dengan hasil penelitian sebelumnya dimana proses destruksi dan pautan silang dilakukan secara simultan (Utami, 2010), pemisahan proses destruksi dan pautan silang juga berefek pada semakin sferisnya mikrosfer yang dihasilkan. Analisis morfologi yang dilakukan dengan menggunakan SEM menunjukkan adanya deposit zat aktif di permukaan. Hal ini dapat dilihat gambar A2 dan B2 dimana terdapat gradien jumlah zat aktif yang berbeda dari permukaan ke inti mikrosfer. Hal ini kemungkinan besar dikarenakan pada proses pautan silang terjadi

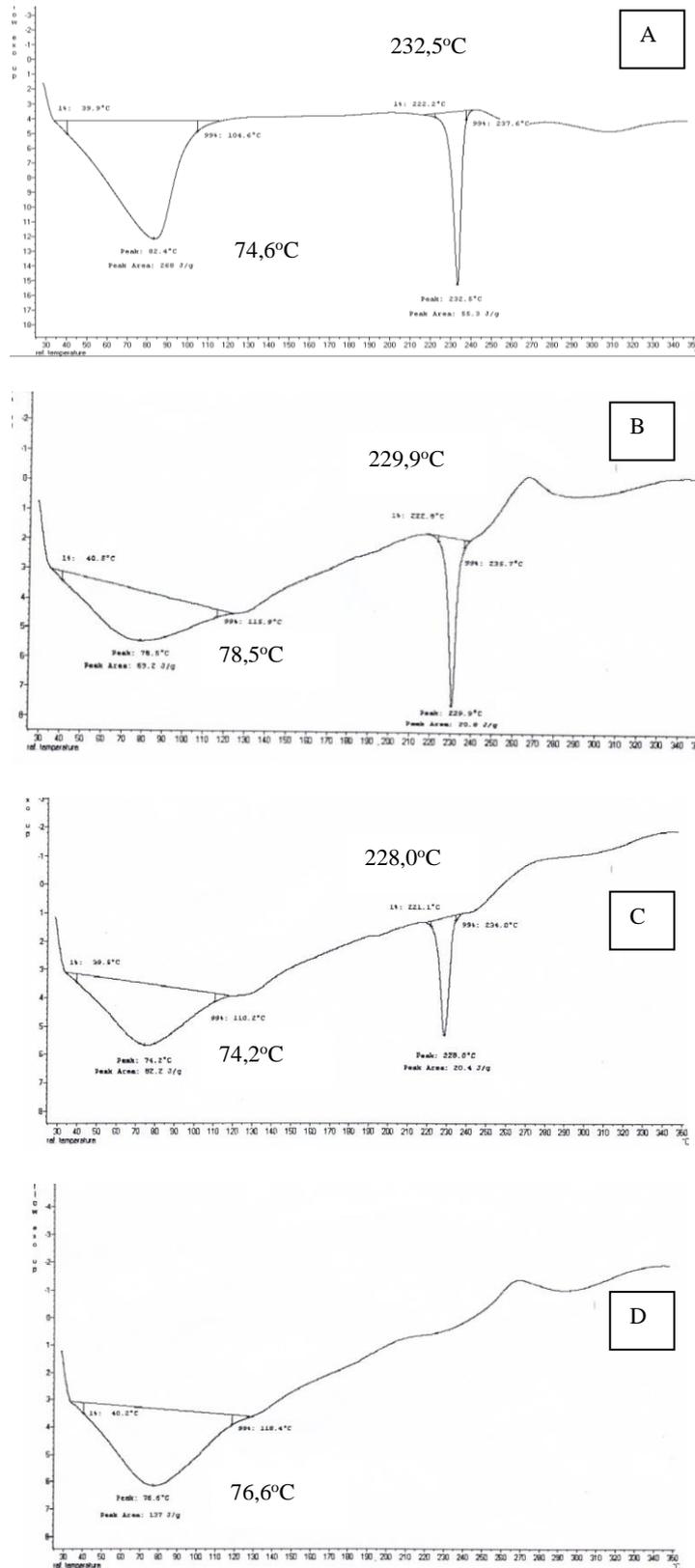
proses pelepasan air sehingga terdapat zat aktif yang terbawa ke permukaan mikrosfer yang turut membawa zat aktif. Dari analisis termogram DSC, bentuk metformin HCl berupa kristalin dengan kurva endotermik yang sempit pada 237,4°C sedangkan bentuk natrium alginat adalah amorf dengan adanya kurva eksotermik pada 253,8°C. Jika dielaborasi dengan gambar A3 dan B3, maka tidak terjadi perubahan yang tipe kristalinitas dari metformin HCl dan alginat dalam bentuk mikrosfer.



Gambar 2. Hasil SEM Mikrosfer; Formula Optimum 1 (A), Formula Optimum 2 (B); A1, B1= Perbesaran 2000 x ; A2, B2 = Penampang Melintang, Perbesaran 2000 x; A3,B3 = Penampang Permukaan; Perbesaran 10000 x

Termogram DSC mengindikasikan adanya interaksi fisika antara metformin HCl dengan natrium alginat dimana interaksi yang mungkin adalah pembentukan ikatan hidrogen. Termogram DSC pada gambar 3 menunjukkan interaksi fisika metformin HCl-matriks alginat yang ditunjukkan dengan perubahan profil kurva endotermik pada suhu 228-23°C dan 265-350°C. Ikatan hidrogen adalah ikatan antar molekul yang memiliki hidrogen yang terikat pada atom yang memiliki keelektronegatifan tinggi. Hidrogen pada metformin berikatan dengan atom nitrogen, sedangkan

hidrogen pada alginat berikatan dengan oksigen dimana oksigen dan nitrogen memiliki nilai keelektronegatifan yang besar. Ikatan hidrogen ini juga diperantai dengan adanya pelarut air, dimana air yang ada terjerat pada struktur mikrosfer sehingga pada termogram DSC memunculkan suatu lengkung hidrat yang ditandai dengan kurva endotermik pada 50-114°C. Kemampuan alginat dalam menyerap air yang ditandai dengan kurva endotermik pada gambar 1A merupakan suatu sifat yang menguntungkan dalam timbulnya ikatan hidrogen ini.



Gambar 3. Termogram DSC campuran fisik formula optimum 1,2 dan 3 (A), mikrosfer formula optimum 3 (B), formula optimum 2 (C) dan formula optimum 3 (D)

Kesimpulan

Dalam mikrosfer alginat yang mengandung metformin HCl efisiensi penjeratan yang tinggi berkorelasi dengan kuatnya interaksi fisika yang terjadi antara polimer dengan zat aktif berupa terbentuknya ikatan hidrogen antara hidrogen yang berikatan dengan oksigen dari alginat dan nitrogen dari metformin HCl.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Hibah Riset Penguatan Insitusi Institut Teknologi Bandung 2011, dan PT Kalbe yang memberikan bahan baku zat aktif.

Daftar Pustaka

Balasubramaniam, J., Rao, V.U., Vasudha, M., 2007, Sodium Alginate Microspheres of Metformin HCl: Formulation and In Vitro Evaluation. *Current Drug Delivery*, 4, 249-256.

Ching, A.L., C.V Liew, P.W.S. Heng, L.W, Chan Liew, 2007, Impact of Crosslinker on Alginate Matrix Integrity and Drug Release, *Int. J. Pharm.*, 355, 259-268.

Freifeld, A. Marchihiani, D., Walsh, T., 1999, A Double Blind Comparasion of Empirical Oral and Intravenous Antibiotic Therapy for Low Risk Pebrile Patiens of Neutropenia during Cancer Chemotherapy, *New England Journal of Medicine*, 341, 305-311.

Heng, P.W.S, Chan, L.W, Wong, T.W., 2003, Production of Alginate Microsphere Produced Using Emulsification Technique, *J. Microencapsulation*, 20(3), 401-413.

Kroschwitz, 1992, *Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, Jhn Wiley&Sons inc., 213-215.

Mc Evoy, K. Gerald, 2005, *AHFS drug information, vol 4*, American society of health pharmacist. Bethesda

Rastogi, R., Sultana, Y., M.Aqil, A.Ali, S. Kumar, K.Chutanni, A.K. Mishra., 2007, Alginate Microsphere of Isoniazid for Oral Sustained Drug Delivery. *Int. J. Pharm.*, 334, 71-77.

Utami, Ratna A., Sukmadjaja Asyarie, Sasanti Tarini, 2010, Pembuatan Sediaan Oral Sustained Release Metformin HCl dalam Bentuk Mikrosfer Pautan Silang Alginat. *Thesis S2 Farmasi*