

Karakterisasi Padatan Mikrosfer Metformin HCl / Alginat-Ca²⁺ Paut Silang

Ilma Nugrahani, Sukmadjaja Asyarie, *Belda Nurmeyna

*Kelompok Keilmuan Farmakokimia, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung,
Jalan Ganesha 10 Bandung 40132*

Abstrak

Telah dilakukan karakterisasi padatan metformin HCl - natrium alginat-Ca²⁺ paut silang untuk memprediksi kemampuannya menahan pelepasan bahan aktif dikaitkan dengan sifat kristalinitas dan higroskopisitasnya. Karakterisasi mikrosfer dilakukan dengan membandingkan mikrosfer berisi metformin HCl (MDM) dengan persen penjeratan bahan aktif tertinggi yang diperoleh dari optimasi formulasi sebelumnya, mikrosfer tanpa metformin HCl (MTM), dan campuran fisik dari natrium alginat dengan metformin HCl (CF). Selanjutnya setiap sampel dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang disimpan pada desikator dengan RH 75% dan kelompok yang disimpan pada RH 85% selama 72 jam. Karakteristik kristalinitas padatan mikrosfer dikarakterisasi dengan *Powder X-Ray Diffractometry* (PXRD). Deteksi adanya perubahan struktur dan perubahan gugus hidrat dilakukan dengan *Fourier Transform Infra Red Spectroscopy* (FTIR). Sedangkan interaksi metformin HCl dengan matriks dan higroskopisitasnya dievaluasi menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan *Thermogravimetric Analysis* (TGA). Hasil karakterisasi dengan PXRD menunjukkan MDM memiliki sifat amorf setelah pemaotan silang. Hasil FTIR menunjukkan terjadinya perubahan struktur setelah pemaotan silang dan kandungan hidrat yang semakin bertambah setelah penyimpanan MDM pada RH 85%. Hasil DSC mengindikasikan terjadinya interaksi higroskopisitas antara metformin HCl dengan matriksnya pada MDM. Kecuali itu ditunjukkan juga higroskopisitas MDM yang tinggi, didukung data TGA yang menunjukkan bahwa MDM sebelum penyimpanan mengandung hidrat sebesar 9,98% sedangkan setelah penyimpanan selama 72 jam pada RH 85% sebesar 54,31%. Dari keseluruhan karakterisasi menunjukkan bahwa MDM memiliki sifat amorf dan higroskopisitas tinggi; yang diduga dapat menyebabkan pelepasan metformin HCl secara cepat dan menyebabkan stabilitas fisik yang kurang baik. Maka, sistem metformin HCl - natrium alginat-Ca²⁺ paut silang disarankan untuk tidak digunakan sebagai sediaan *controlled release*.

Kata kunci: mikrosfer, natrium alginat, metformin HCl, analisis padatan.

Abstract

Solid characterization of metformin hydrochloride - sodium alginate cross linked to predict the ability to withstand the release of active ingredients related with crystallinity and hygroscopicity by solid analysis has been done. The characterization was performed by comparing microspheres containing metformin HCl (MDM) that the initial formulation of the study showed the highest percent of active ingredient trapping, microspheres without metformin HCl (MTM) and a physical mixture of sodium alginate and metformin HCl (CF). Subsequently each sample was divided into two groups: the group that is stored in a desiccator with RH 75% and 85% RH for 72 hours. Characteristics of the crystallinity of the solid microspheres were characterized by X-Ray Powder Diffractometry (PXRD). Detection of structural and water crystal changes detected by Fourier Transform Infra Red Spectroscopy (FTIR). Then physical interaction with the matrix of metformin hydrochloride and its hygroscopicity was detected by Differential Scanning Calorimetry evaluated (DSC) and Thermogravimetric Analysis (TGA). Characterization with PXRD results showed MDM has an amorphous nature after the cross linked. FTIR results indicate the spectra changes indicate interaction has after the cross linked and increment of the hydrate content after storage at RH 85% MDM. DSC results showed possibility of interaction between metformin HCl with the matrix on the MDM and its high hygroscopicity that is supported by TGA data showed that the MDM before storage contained hydrate 9.98%; then contained 54.31% after storage for 72 hours at 85%. Overall yields of characterization showed that MDM has an amorphous form and has an high hygroscopicity which causing the rapid release of metformin HCl and decreasing its physical stability. Thus, MDM should not be recommended as a controlled release dosage.

Keywords: microsphere, sodium alginate, metformin HCl, solid analysis.

Pendahuluan

Natrium alginat telah digunakan sebagai polimer pada pembuatan mikrosfer yang dipaut silang dengan metformin HCl untuk sediaan *controlled release* karena kemampuannya sebagai polimer mukoadhesif dan mengembang pada pH basa. Jika natrium alginat

dipaut silang dengan kation divalen akan membentuk struktur yang tidak larut air. Diantara kation divalen yang sering digunakan adalah Ca²⁺ dan Zn²⁺. Akan tetapi Ca²⁺ lebih dipilih karena secara selektif dapat berikatan dengan L-glukoronat membentuk *egg box*. Pemanfaatan struktur *egg box* ini digunakan pada proses mikroenkapsulasi zat aktif yang dalam hal ini metformin HCl.

*Penulis korespondensi, e-mail: beldanurmeyna@gmail.com

Pada penelitian sebelumnya telah ditemukan formula mikroenkapsulasi yang telah optimal persen penjeratannya, namun belum dilengkapi dengan karakterisasi padatan mikrosfer (Utami 2010; Putra 2011). Hasil penelitian terakhir menyisakan pertanyaan tentang laju disolusi yang terlalu cepat untuk suatu sediaan *controlled release*. Diduga penyebab utamanya adalah higroskopisitas dari alginat yang mengubah kelarutan mikrosfer. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan karakterisasi mikrosfer dengan instrumen analisis padatan, yaitu *Powder X-Ray Diffractometry* (PXRD), *Fourier Transform Infra Red Spectroscopy* (FTIR), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan *Thermogravimetric Analysis* (TGA). Selanjutnya untuk mempelajari sifat higroskopisitasnya, sampel disimpan pada RH 75% dan RH 85% pada waktu 0 sampai 72 jam. Hasil karakterisasi MDM dengan DSC-TGA menunjukkan perubahan termogram dan PXRD menunjukkan perubahan difraktogram, sedangkan FTIR menunjukkan perubahan spektra. Data tersebut mengindikasikan terjadinya interaksi antara metformin HCl dengan alginat paut silang. Sampel yang diamati adalah: campuran fisik (CF), mikrosfer tanpa metformin HCl (MTM) dan mikrosfer berisi metformin HCl (MDM). Hasil karakterisasi MDM digunakan untuk mengetahui profil kestabilan dan kelayakan sediaan sebagai sediaan *controlled release* sedangkan hasil karakterisasi MTM untuk mengetahui proses yang terjadi selama pautan silang.

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu timbangan analitik (Mettler AE200), stirrer (Eurostar IKA RW 20 Digital), pH meter (Mettler Toledo, Seven Easy), oven (Binder), spektrofotometer UV (Beckman DU 7500i), DSC-TGA (Netstch Eurostar, Jerman), PXRD (Philips, Belanda), FTIR (Jasco, Jepang), syringe, penangas air dan alat-alat gelas lain yang biasa digunakan di laboratorium.

Bahan

Sedangkan bahan yang digunakan yaitu Metformin HCl pemberian dari PT Kalbe Farma Tbk bet no: MT-05380509, natrium alginat (Kimica Algin), asam sitrat ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) (Merck), $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ (Merck), $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, aseton (Brataco), aquades (PAU ITB).

Prosedur

Pembuatan Mikrosfer (Mikroenkapsulasi)

Metformin HCl 500 mg dalam 300 ml dapar fosfat sitrat pH 4,6 didispersikan ke dalam natrium alginat 700 mg yang dilarutkan dalam 7 ml dapar fosfat sitrat pH 4,6 kemudian diaduk dengan pengaduk mekanis dengan kecepatan 1.000-1500 rpm dengan waktu 20-180 menit. Campuran ini dimasukkan ke dalam

syringe ditambahkan ke dalam 5 ml $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 0,25M yang dilarutkan dalam aseton agar terjadi pautan silang kemudian diaduk dengan pengaduk mekanis pada kecepatan 1.500 RPM selama 120 menit. Hasil pengadukan tersebut dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C 24 jam. Setelah mendapatkan persen penjeratan optimum, formula dibuat ulang bersamaan dengan pembuatan formula tanpa penambahan zat aktif, dan campuran fisik bahan-bahan menyusun mikrosfer.

Karakterisasi Mikrosfer

Efisiensi Penjeratan

Sampel berupa mikrosfer yang dilarutkan dengan konsentrasi 10 mg per 10 ml aquades kemudian di sonikasi dan diencerkan. Pengujian kadar dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 233 nm. Perhitungan efisiensi penjeratan:

$$\% \text{Penjeratan} = \frac{\text{konsentrasi obat awal} - \text{konsentrasi obat bebas}}{\text{konsentrasi obat}} \times 100\%$$

Konsentrasi obat awal merupakan jumlah obat yang digunakan dalam pembuatan, sedangkan konsentrasi obat bebas adalah konsentrasi obat yang dihitung.

Uji Adsorpsi Isotermal

Pembuatan desikator RH 75% dan 85% dengan larutan jenuh NaCl dan KCl. Fungsi penyimpanan pada RH 75% adalah sebagai pembanding higroskopisitas, dan pada RH 85% adalah untuk melihat profil higroskopisitas dan perubahan kristalinitas akibat higroskopisitas. Kemudian sebanyak 2g sampel diratakan pada cawan penguap dan disimpan dalam masing-masing desikator (Hong, 2005). Pengambilan sampel dari cawan penguap dilakukan pada 24, 48 dan 72 jam lalu dimasukkan ke dalam vial kedap udara yang kemudian ditempatkan di dalam wadah tertutup untuk menjaga hidrat yang telah didapatkan dari penyimpanan. Sampel yang diujikan pada uji ini adalah MDM, MTM dan CF.

Powder X Ray Diffractometry (PXRD)

Analisis difraktogram dari alginat, metformin HCl, CF, MTM, dan MDM yang belum dilakukan penyimpanan menggunakan PXRD pada 2θ rentang 5 – 45°, tabung anoda berupa Cu. Kemudian alat dipasang standar pada tegangan 40 kV, arus 25 mA dan kecepatan pengukuran 0,02° per detik.

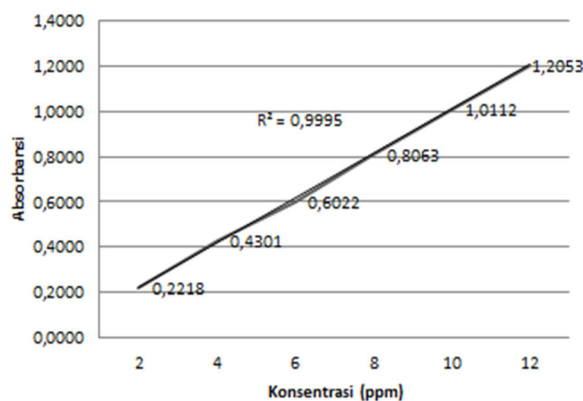
Fourier Transform Infra Red Spectroscopy (FTIR)

Sebanyak 2 mg sampel didispersikan pada padatan 100 mg KBr dengan penggerusan. Kemudian dibentuk pelet dan dimasukkan ke dalam alat FTIR untuk dianalisis.

Hasil dan Pembahasan

Efisiensi Penjeratan

Pengukuran efisiensi penjeratan dilakukan dengan membuat kurva kalibrasi data serapan larutan metformin HCl-aquades terhadap konsentrasi (ppm) dengan spektrofotometri UV yang ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Kurva kalibrasi metformin HCl.

Dari regresi antara konsentrasi dan rata-rata absorbansi, didapatkan persamaan regresi untuk kurva kalibrasi dari rentang konsentrasi 2-12 ppm yaitu:

$$(y) = 0,0981 x + 0,0263$$

$$R = 0,9997$$

$$R^2 = 0,9995$$

Dari penelitian sebelumnya, didapatkan suatu rancangan formula yang memiliki persen penjeratan tertinggi dengan komposisi yang tetap dan digunakan dalam penelitian ini, yaitu: metformin HCl 500 mg, natrium alginat 700 mg, suhu pautan silang 37°C, konsentrasi CaCl_2 0,25 M, pH destruksi 4,6 dan ROP 5:7.

Pengembangan formula ini diperoleh dari penelitian sebelumnya yaitu Utami (2010) dan Putra (2011) yang dilakukan dengan metode emulsifikasi. Pada penelitian Putra (2011), pengembangan formula optimum dilakukan dengan kecepatan destruksi yang tinggi yaitu 13500 rpm. Dengan kecepatan destruksi yang sangat tinggi diperkirakan dapat membuat metformin HCl terlepas sehingga hasil optimasi persen penjeratan pada penelitian Putra (2011) seharusnya bisa ditingkatkan dengan kecepatan destruksi yang lebih rendah. Namun, kecepatan destruksi yang terlalu rendah juga dapat mengurangi persen penjeratan. Oleh karena itu, dipilih metode gelasi eksternal yang pada umumnya memiliki kecepatan destruksi hanya sampai 2000 rpm. Variasi

perlakuan formula dilakukan pada kecepatan dan waktu destruksi (Tabel 1). Kecepatan 1000 rpm mempresentasikan kecepatan sedang, sedangkan 1.500 rpm mempresentasikan kecepatan tinggi. Kecepatan destruksi 2.000 rpm tidak mudah dalam penanganan karena membuat *bulk* tumpah (Fitriyani, 2011). Selain itu pemilihan waktu destruksi maksimal 30 menit umum digunakan untuk mencapai homogenisasi optimum. Waktu destruksi yang lebih dari 30 menit dapat menurunkan persen penjeratan (Putra 2011).

Tabel 1. Rancangan Formulasi Mikrosfer

| Destruksi | | Pautan Silang | |
|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| Kecepatan (RPM) | Waktu (menit) | Kecepatan (RPM) | Waktu (menit) |
| 1000 | 10 | 1500 | 120 |
| 1000 | 20 | 1500 | 120 |
| 1000 | 30 | 1500 | 120 |
| 1500 | 10 | 1500 | 120 |
| 1500 | 20 | 1500 | 120 |
| 1500 | 30 | 1500 | 120 |

Tabel 2. Hasil Optimasi Formula

| Konsentrasi | Rata-rata Absorbansi | Persen Penjeratan |
|-------------|----------------------|-------------------|
| F1 | 0,5145 | 95,022% |
| F2 | 0,965 | 90,428% |
| F3 | 0,9828 | 90,247% |
| F4 | 0,8259 | 91,847% |
| F5 | 0,7471 | 92,650% |
| F6 | 0,67185 | 93,418% |

Berdasarkan hasil optimasi formula tersebut, F1 memiliki persen penjeratan terbaik dari variasi kecepatan destruksi 1000 RPM selama 20 menit dan variasi kecepatan pautan silang 1500 RPM dengan waktu 120 menit dengan perolehan persen penjeratan 95,022% (Tabel 2). MDM pada Putra (2011) memiliki persen penjeratan paling optimum 93,67%. Maka MDM dengan metode gelasi eksternal memiliki persen penjeratan yang lebih baik. Kemudian MDM dibuat ulang agar memenuhi jumlah untuk karakterisasi, disertai dengan pembuatan MTM berdasarkan formula F1 yang tidak ditambahkan metformin HCl. Selain itu dibuat juga campuran fisik dari formula F1. Maka didapatkan sampel CF, MTM, dan MDM. Semua sampel tersebut akan melanjutkan proses lainnya yaitu uji adsorpsi isothermal dan karakterisasi.

Karakterisasi Padatan

Gambar 2 merupakan gambar gabungan difraktogram PXRD untuk analisis padatan pada sampel-sampel yang baru dibuat dan belum mengalami penyimpanan. Berdasarkan Gambar 2, alginat

memiliki sifat amorf karena tidak menunjukkan adanya puncak-puncak yang tajam pada difraktogram. Metformin HCl berbentuk kristalin karena dilihat dari keberadaan puncak-puncaknya yang tajam pada 2θ sama dengan $12,3^\circ$; $17,66^\circ$; $24,56^\circ$; $32,7^\circ$. Hal ini sesuai dengan data kristalinitas metformin HCl pustaka yang berbentuk kristal ortorombik.

Gambar 3 menunjukkan spektrum PXRD dari metformin HCl bentuk A yang apabila dibandingkan antara spektrum PXRD hasil percobaan dan dari literatur, maka teridentifikasi bahwa metformin HCl yang digunakan adalah bentuk A (Jagdale *et al.* 2011).

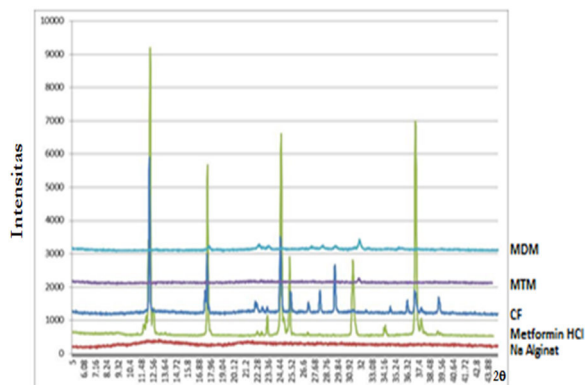
Pada CF tampak adanya keberadaan puncak yang sama dengan metformin HCl murni (Gambar 2). Penurunan tinggi puncak metformin HCl karena adanya pencampuran metformin HCl dengan bahan-bahan lain dalam formula mikrosfer. Metformin HCl terdapat dalam formula sebesar 31,58%, maka kemunculan tinggi puncaknya hanya 31,58% daripada puncak metformin HCl murni.

MTM pada Gambar 2 dapat diamati bahwa mikrosfer hasil pautan silang antara alginat dan Ca^{2+} berbentuk amorf. Hanya ditemukan satu puncak kecil pada 2θ sama dengan $31,36^\circ$. Kemungkinan puncak tersebut berasal dari bahan penyusun lain seperti CaCl_2 dan dapar sitrat-fosfat.

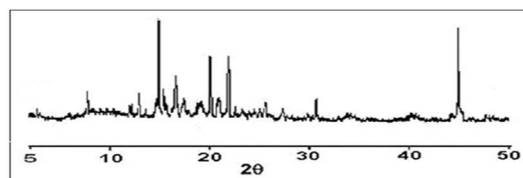
Sedangkan pada MDM (Gambar 2) juga menunjukkan bentuk kristalinitas yang berubah menjadi amorf dengan turunnya intensitas pada puncak dominan metformin HCl pada 2θ sama dengan $12,3^\circ$; $17,66^\circ$; $24,56^\circ$; $32,7^\circ$. Namun, terdapat puncak-puncak kecil pada 2θ sama dengan $17,38^\circ$; $21,96^\circ$; $22,94^\circ$; $26,72^\circ$; $27,92^\circ$; $29,08^\circ$ dan $31,96^\circ$. Puncak pada 2θ sama dengan $17,38^\circ$ diduga puncak yang berasal dari metformin HCl sedangkan puncak-puncak kecil lainnya berasal dari bahan-bahan eksipien. Penurunan tinggi puncak tersebut lebih kecil daripada 31,58% daripada puncak metformin HCl murni. Diduga hal ini berasal dari hilangnya kristalinitas yang terjadi karena kristal menjadi amorf setelah pembuatannya.

Sifat sediaan mikrosfer yang amorf kemungkinan menjadi alasan mikrosfer tersebut mudah larut dalam disolusinya karena bentuk amorf memiliki kestabilan yang lebih rendah daripada bentuk kristalin (Cartensen 2001). Hal ini berarti formulasi MDM untuk *controlled release* sebaiknya tidak dianjurkan karena amorfisitasnya menyebabkan tingginya kecepatan disolusi.

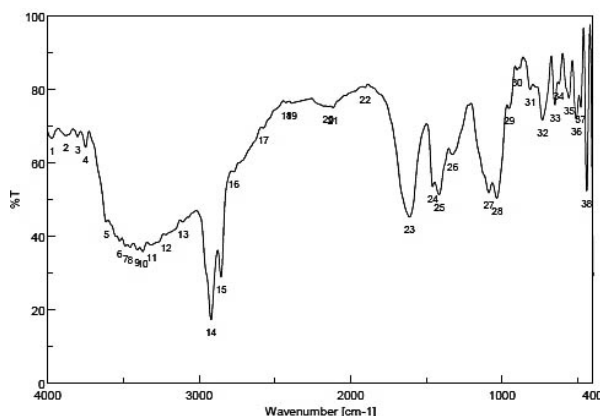
Pada penelitian ini FTIR digunakan untuk memeriksa adanya perubahan yang terjadi sebelum dan selama penyimpanan pada RH 75% dan RH 85%.



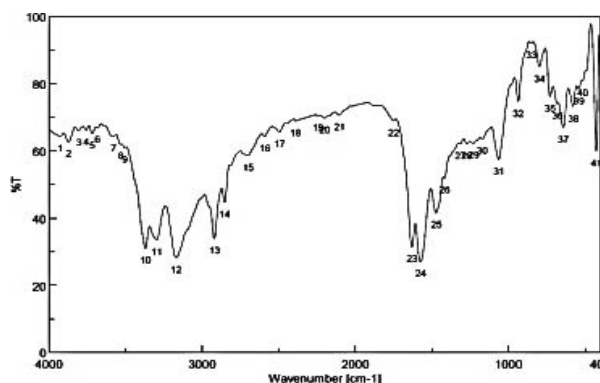
Gambar 2. Difraktogram PXRD Natrium Alginat, Metformin HCl, CF, MTM, MDM.



Gambar 3. Spektrum PXRD Metformin HCl Bentuk A.

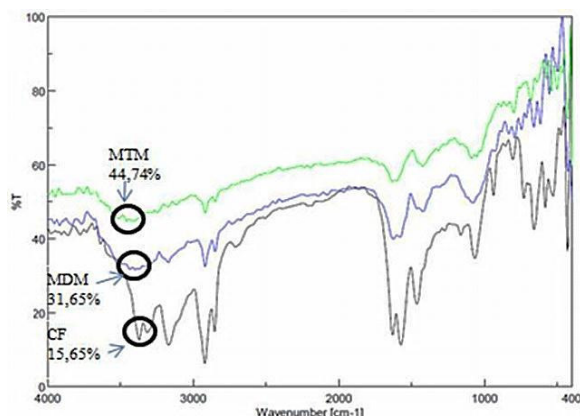


Gambar 4. Spektrum FTIR Na Alginat.

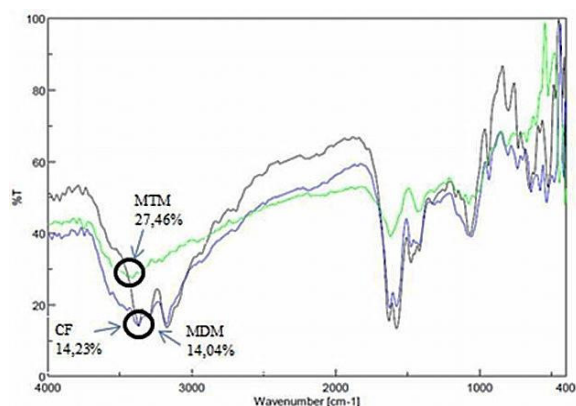


Gambar 5. Spektrum FTIR Metformin HCl.

Berdasarkan Gambar 6 terlihat spektrum FTIR dari MDM mengalami perubahan setelah mengalami proses pautan silang karena spektrum MDM mengalami banyak perbedaan bila dibandingkan dengan CF. Spektrum FTIR dari MTM juga mengalami perbedaan yang signifikan bila dibandingkan dengan spektrum FTIR natrium alginat (Gambar 4). Sedangkan CF masih memiliki kemiripan yang tajam dengan spektrum FTIR campuran dari natrium alginat dan metformin HCl (Gambar 5).



Gambar 6. Overlay Spektrum FTIR dari MDM, MTM dan CF sebelum penyimpanan.

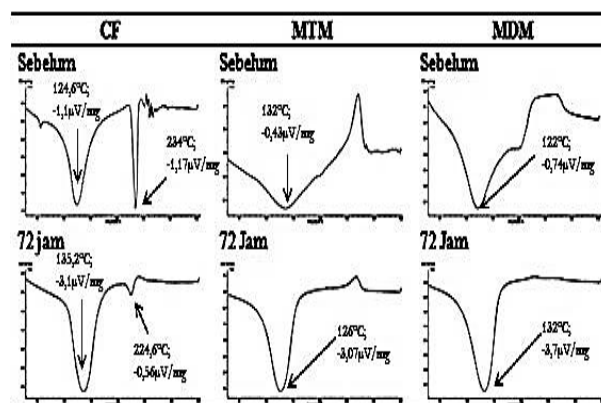


Gambar 7. Overlay Spektrum FTIR dari MDM, MTM dan CF Sesudah Penyimpanan pada RH 85% Selama 72 Jam.

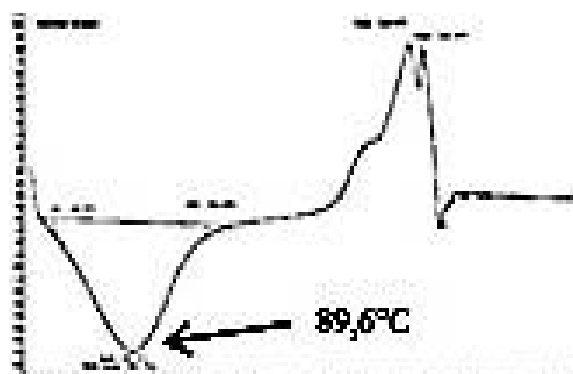
Hasil spektrum FTIR sebelum penyimpanan ini menunjukkan bahwa semua sampel yang telah mengalami proses pautan silang mengalami perubahan struktur yang ditandai dengan perbedaan bentuk spektrum FTIR masing-masing sampel dengan bahan yang tidak dipaut silang. Selain itu pada kondisi sebelum penyimpanan terlihat bahwa CF merupakan sampel yang paling higroskopis diikuti dengan MDM dan MTM (Gambar 6). Hal ini terlihat dari perbandingan intensitas pada daerah bilangan gelombang untuk gugus hidrat ($3400 - 3700 \text{ cm}^{-1}$) di

mana intensitas transmitan CF paling rendah diikuti dengan MDM dan MTM.

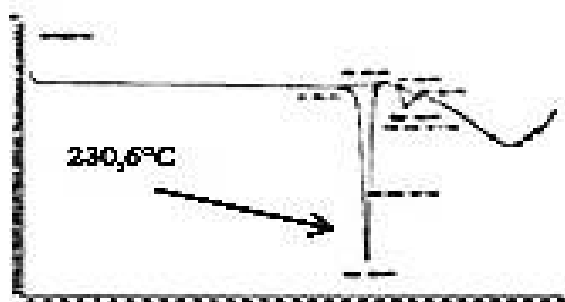
Semua sampel memperlihatkan perubahan hidrat yang lebih signifikan setelah penyimpanan pada RH 85% selama 72 jam daripada sampel-sampel hasil penyimpanan pada RH 75% selama 72 jam. Maka dibuatlah overlay dari hasil penyimpanan pada RH 85% untuk membandingkan tingkat higroskopisitas dari setiap sampel (Gambar 7). Sebelum penyimpanan, CF merupakan sampel yang paling higroskopis (Gambar 6). Namun setelah penyimpanan MDM merupakan sampel yang paling higroskopis (Gambar 7). Dapat dibandingkan bahwa perbedaan yang signifikan terlihat adalah kecepatan penyerapan air dari setiap sampel berbeda-beda pada waktu dan kondisi yang sama. MDM memiliki kecepatan menyerap sampel paling cepat diantara sampel lainnya. Sampel-sampel hasil penyimpanan pada RH 85% menunjukkan peningkatan spektra hidrat yang lebih terlihat lebih jelas dibandingkan dengan hasil penyimpanan pada RH 75%. Selanjutnya sampel-sampel hasil penyimpanan pada RH 85% dikarakterisasi lebih lanjut menggunakan DSC dan TGA.



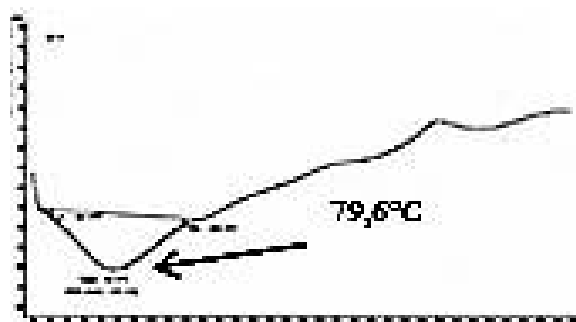
Gambar 8. Termogram DSC sebelum dan sesudah penyimpanan pada RH 85%.



Gambar 9. Termogram DSC Na Alginat.



Gambar 10. Termogram DSC Metformin HCl.

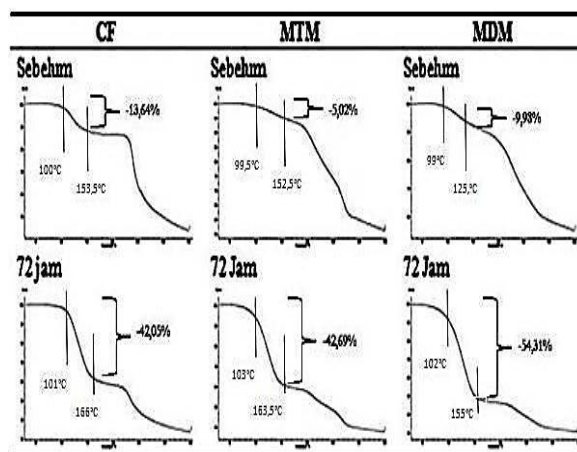


Gambar 11. Termogram DSC MDM (Putra, 2011).

MDM (Gambar 8) memiliki kemiripan bentuk termogram DSC dengan MDM yang sudah dilaporkan pada Putra, 2011 (Gambar 11). Kedua termogram menunjukkan hilangnya kurva endotermik dari metformin HCl, apabila dibandingkan dengan termogram DSC dari CF yang masih memiliki kurva endotermik dari metformin HCl (Gambar 10). Hal ini terjadi akibat persen penjeratan yang semakin tinggi karena interaksi fisika yang membuat kurva eksotermik semakin tinggi, sedangkan kurva endotermik metformin HCl semakin tidak tampak.

Pada termogram DSC, kurva endotermik menunjukkan titik leleh (Storey dan Ingvar 2011). Kurva endotermik natrium alginat dan metformin HCl pada keadaan tunggal berturut-turut adalah 89,6°C dan 230,6°C (Gambar 9 dan 10) sedangkan kurva endotermik pada semua sampel baik sebelum maupun sesudah penyimpanan berada pada 122°C-135,2°C (Gambar 8). Kemunculan kurva endotermik pada daerah suhu tersebut menunjukkan terjadinya interaksi. Interaksi dengan energi terendah berlangsung dengan suatu ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen adalah ikatan antar molekul yang memiliki hidrogen terikat pada atom yang memiliki keelektronegatifan tinggi. Hidrogen dari hidrat berikatan dengan atom nitrogen pada metformin HCl, selain itu juga ada yang berikatan dengan atom oksigen dan nitrogen pada alginat (Putra 2011). Semakin tajam kurva endotermik menunjukkan semakin besar kandungan hidrat dalam sampel (Nugrahani 2009). Kecepatan transfer panas

puncak endoterm dari CF, MTM dan MDM berturut-turut setelah penyimpanan jatuh pada $-3,1\mu\text{V/mg}$, $-3,07\mu\text{V/mg}$ dan $-3,7\mu\text{V/mg}$ (Gambar 8). Berarti puncak endoterm yang paling tajam dimiliki oleh MDM. Hal tersebut memperlihatkan bahwa MDM memiliki kemampuan lebih banyak menyerap air lembab daripada sampel lainnya, atau dengan kata lain MDM memiliki higroskopisitas yang paling tinggi.



Gambar 12. Termogram TGA Hasil Penyimpanan pada RH 85%

Pada perbandingan keseluruhan termogram TGA, semua sampel menunjukkan kehilangan hidrat pada suhu sampai sekitar 100°C (Gambar 12). Perubahan massa CF, MTM, dan MDM pada suhu sekitar 100°C berturut-turut dari sampel-sampel sebelum penyimpanan adalah 13,64%; 5,02%; 9,98% dan setelah penyimpanan 72 jam adalah 42,05%; 42,69%; 54,31%. Banyaknya hidrat yang hilang dapat ditunjukkan dengan banyaknya perubahan massa yang terjadi pada mikrosfer saat dipanaskan. Hal ini bisa dijadikan data untuk melihat tingkat higroskopisitasnya. Dari pembacaan data termogram TGA tersebut terlihat bahwa tingkat higroskopisitas yang paling tinggi dimiliki oleh MDM yang menunjukkan penurunan massa yang paling besar setelah penyimpanan.

Pada Tabel 3 berikut ini adalah tabel rekaman dari keseluruhan pembahasan karakterisasi sampel dengan FTIR, PXRD, DSC dan TGA untuk mempermudah dalam penarikan kesimpulan.

Hasil karakterisasi pada sampel uji MDM menunjukkan bahwa MDM memiliki sifat yang amorf setelah proses pemaatan silang dan higroskopisitas yang tinggi selama penyimpanan. Karakteristik amorf tersebut merupakan jawaban atas cepatnya disolusi MDM. Oleh karena itu, sediaan ini sebaiknya tidak dianjurkan untuk sediaan *controlled release*.

Tabel 3. Kesimpulan Hasil Karakterisasi dengan PXRD, FTIR, DSC, dan TGA

| | CF | MTM | MDM |
|-------------|--|--|--|
| PXRD | Masih terdapat sifat kristalin dari metformin HCl. | Amorf | Amorf |
| FTIR | Terdapat perubahan kristalinitas setelah proses pemaotan silang dan terdapat penambahan gugus OH terikat hidrogen (hidrat) pada daerah 3450 sampai 3200 cm ⁻¹ yang semakin banyak karena penyimpanan, terutama pada MDM. Didapatkan pula bahwa MDM memiliki kecepatan penyerapan air paling tinggi daripada sampel lainnya. | | |
| DSC | Ketajaman kurva endotermik yang paling besar dimiliki oleh MDM. Maka, MDM paling higroskopis. | | |
| TGA | Perubahan massa akibat kehilangan hidrat pada sebelum penyimpanan adalah 13,64% sedangkan setelah penyimpanan selama 72 jam adalah 42,05%. | Perubahan massa akibat hidrat pada sebelum penyimpanan adalah 5,02% sedangkan setelah penyimpanan selama 72 jam adalah 42,69%. | Perubahan massa akibat kehilangan hidrat pada sebelum penyimpanan adalah 9,98% sedangkan setelah penyimpanan selama 72 jam adalah 54,31%. Maka kemampuan menyerap air paling tinggi dari sampel lainnya. |

Telah dilaporkan juga bahwa natirum alginat dapat digunakan sebagai pengikat tablet dan *disintegrating agent* (Cartensen 2001). Kemungkinan karena persentase alginat yang tinggi, yaitu 44,2% atau ROP 5:7 dalam formula mikrosfer MDM, membuat fungsi alginat sebagai penghancur tablet saat disolusi cenderung lebih muncul daripada pengikatan metformin HCl.

Keamanan pelepasan obat dari sediaan *controlled release* ini sangat penting dalam efikasi obat. Jika pelepasannya tidak menunjukkan profil yang diinginkan, maka hal yang terjadi adalah pelepasan obat menjadi tidak terkontrol sehingga menyebabkan *dose dumping* yang dapat meningkatkan efek samping dari obat. Selain itu, perubahan kristalinitas juga dapat berpengaruh pada efisiensi penjeratan, perubahan kelarutan dan perubahan profil pelepasan.

Kesimpulan

Metformin HCl di dalam mikrosfer MDM bersifat amorf setelah pemaotan silang dan sangat higroskopis setelah penyimpanan. Hal ini menyebabkan pelepasan metformin HCl akan terjadi cepat dan stabilitas fisiknya kurang baik selama penyimpanan sehingga tidak dianjurkan untuk dikembangkan sebagai suatu sediaan *controlled release*.

Daftar Pustaka

- Cartensen JT, 2001, *Advanced Pharmaceutical Solids*, USA, Taylor and Francis Group, 107, 449.
- Fitriyani NN, Pamudji JS, Mudakhir D, 2011, Pembuatan Nano Partikel Mukoadhesif Alginat – Kitosan sebagai Pembawa Asiklovir. Tugas Akhir S1 Farmasi ITB.
- Hong TD, 2005, Saturated Salt Solutions for Humidity Control and The Survival of Dry Powder and Oil Formulations. *Journal of Intervertebrate Pathology* 89:136-143.
- Jagdale SC, Patil SA, Kuchekar BS, Chabukswar AR, 2011. Preparation and Characterization of Metformin Hydrochloride — Compritol 888 ATO Solid Dispersion, *J. Young Pharm.* 3(3): 197–204, doi: 10.4103/0975-1483.83758.
- Nugrahani I, 2009, Disertasi Program Doktorat: Identifikasi Interaksi Padatan Bahan Aktif dan Pengaruh Interaksi Amoksisilin Trihidrat - Kalium Klavulanat terhadap Potensi dan Profil Farmakokinetika. Sekolah Farmasi ITB.
- Putra OD, Asyarie S, Nugrahani I, 2011, Peningkatan Efisiensi Penjeratan pada Pembuatan Sediaan Oral Lepas Diperlambat Metformin HCl dalam Bentuk Mikrosfer Pautan Silang Alginat. Tugas Akhir S1 Farmasi ITB.
- Utami RA, Asyarie S, Tarini S, 2010, Pembuatan Sediaan Oral Sustained Release Metformin HCl dalam Bentuk Mikrosfer Pautan Silang Alginat. Thesis S2 Farmasi ITB.
- Storey RA, Ingvar Y, 2001, *Solid State Characterization of Pharmaceuticals*. Willey. United Kingdom. p: 137.