

## Sintesis Dan Karakterisasi Enkapsulasi Metformin Pada Kitosan Alginat

Sari Edi Cahyaningrum<sup>1\*</sup>, dan Amaria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jurusan kimia, Fakultas matematika dan Ilmu pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya

\*The corresponding author: [saricahyaningrum@unesa.ac.id](mailto:saricahyaningrum@unesa.ac.id) [amaria@unesa.ac.id](mailto:amaria@unesa.ac.id)

**Abstract.** The aim of this research was to synthesize and characterize chitosan-alginate for matrix isoniazid encapsulation to produce controlled release metformin drug. The microparticles were evaluated for surface morphology, functional group, size particles, drug content, encapsulation efficiency and swelling index. The drug release kinetic was investigated at gastric and intestinal artificial pH. Spectra FTIR showed that carboxylate salt COOCa that showed the effect of interaction between functional group -NH<sub>2</sub> with chitosan and COO<sup>-</sup> from alginate to polyelectrolyte complex by Ca<sup>2+</sup> ion. The release mechanism of isoniazid through diffusion mechanism combination and erosion.

**Keywords:** metformine, encapsulation, chitosan alginate

*Abstrak.* Tujuan penelitian ini adalah sintesis dan karakterisasi kitosan-alginat sebagai matrik enkapsulasi isoniazid untuk menghasilkan isoniazid sistem lepas terkontrol. Mikropartikel yang dihasilkan dianalisis morfologi permukaan, gugus fungsional, dan uji kinetika disolusi. Kinetika disolusi metformin di lakukan pada pH larutan lambung dan usus buatan. Data spektra menunjukkan terbentuknya garam karboksilat COOCa, yang menunjukkan adanya interaksi antara gugusfungsional -NH<sub>2</sub> dari kitosan dan COO<sup>-</sup> dari alginat dalam membentuk kompleks polielektrolit oleh ion Ca<sup>2+</sup>. Mekanisme pelepasan isoniazid adalah melalui mekanisme kombinasi difusi dan erosi.

*Kata Kunci:* metformin, enkapsulasi, kitosan alginat

### 1. Pendahuluan

Diabetes mellitus merupakan merupakan penyakit akibat gangguan metabolisme tubuh yang dicirikan tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia) disertai gangguan pada metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai dampak dari menurunnya fungsi insulin. Data International Diabetes Federation (IDF) 2015 menyebut di Indonesia jumlah diabetisi sekitar 10 juta, berada pada peringkat ke-7 dari 10 negara dengan penyandang diabetes terbesar di seluruh dunia. Data WHO memperkirakan jumlah penderita DM tipe 2 di Indonesia akan meningkat signifikan hingga 21,3 juta jiwa pada 2030. Pengendalian glukosa darah merupakan salah satu pilar penting untuk pencapaian pengendalian glukosa darah sehingga dapat mengurangi risiko komplikasi (makrovaskular dan mikrovaskular) pada diabetisi tipe 1 maupun tipe 2. Salah satu caranya adalah dengan mengkonsumsi metformin yaitu anti diabetes secara teratur. Metformin yang tersedia adalah dalam bentuk tablet, waktu paruh biologis hanya 1-2 jam sehingga pasien harus mengkonsumsi 2-3 kali sehari secara terus menerus. Penggunaan secara terus menerus dapat meningkatkan risiko asidosis laktat sehingga dapat berakibat fatal. Salah satu cara untuk mengatasinya adalah dengan meningkatkan waktu paruh biologis yaitu dengan cara mengenkapsulasinya menggunakan material komposit (Jyothi, et.al, 2010). Beberapa material dapat digunakan untuk matrik enkapsulasi misalnya alginat (Sabitha, et.al, 2010), kitosan (Yan et.al, 2005), kombinasi alginat kitosan (Takka, et.al, 2010) Dalam penelitian ini digunakan

komposit kitosan alginat dengan ditambahkan suatu surfaktan sebagai matriks enkapsulasi metformin.

## **2. Metode Penelitian**

### *Material*

Beberapa alat digunakan dalam penelitian ini yaitu: alat gelas; Spektrofotometer *Fourier Transform Infra Red* (FT-IR) dan spektrofotometer UV-Vis Shimadzu 1800.

### *Instrumentasi*

Bahan-bahan yang digunakan yaitu: natrium alginat, kitosan dengan derajat deasetilasi 85% produksi PT. Chitosindo Indonesia, asam asetat glasial, akuademineral, obat tablet metformin kadar 500mg,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (Merck), NaOH (Merck),  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (Sigma Alderich),  $\text{CaCl}_2$  0,15 M,  $\text{AgNO}_3$  0,1 N, dan Tween 80 1%, 2%, 3%, 4% dan 5% (v/v).

### *Prosedur*

#### *Enkapsulasi Metformin*

Sebanyak 10 gram pirazinamid dilarutkan dalam 80 ml akuades diaduk sampai terlarut sempurna selanjutnya ditambahkan 20 mL larutan alginat 2% (b/v). campuran tersebut diaduk dengan *magnetic stirrer* sampai homogen. Larutan yang dihasilkan selanjutnya ditambahkan tetes demi tetes ke dalam larutan  $\text{CaCl}_2$  0,15 M menggunakan pipet tetes dan terbentuk butiran. Butiran tersebut selanjutnya didiamkan selama 10 menit, kemudian disaring dan dicuci dengan akuades sampai pH filtratnya netral dan bebas ion  $\text{Cl}^-$ . Butiran yang sudah dinetralkan direndam dalam larutan tween 80 dengan berbagai konsentrasi 3%, kemudian didiamkan selama 10 menit. Butiran yang dihasilkan disaring. Kemudian direndam dalam larutan kitosan 1%. Setelah itu, dibiarkan selama 10 menit, kemudian disaring dan dikeringkan dalam suhu ruang. Metformin terenkapsulasi yang dihasilkan dilakukan karakterisasi.

#### *Uji Disolusi*

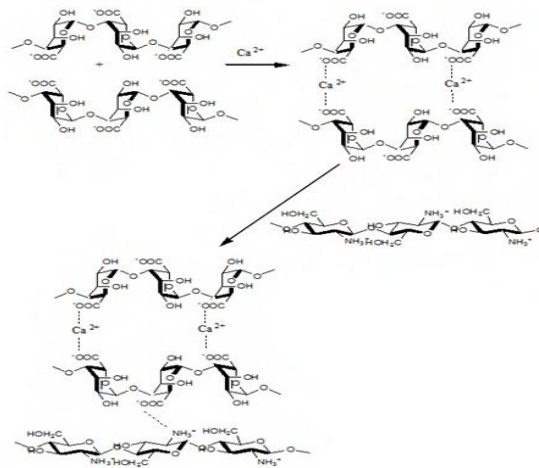
Uji disolusi metformin terenkapsulasi alginat-kitosan-Tween 80 dilakukan pada dua media, yaitu media larutan fisiologi lambung (pH 1,2) dan media larutan fisiologi usus (pH 7,4) yang dilakukan selama 60 menit. Masing-masing 100 mg metformin terenkapsulasi dimasukkan ke dalam wadah berbeda yang berisi 100 mL media larutan fisiologis lambung dan larutan fisiologis usus. Larutan diambil pada menit ke-10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 dan 60 sebanyak 10 mL. Larutan sampel uji disolusi diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum sehingga diperoleh absorbansi sampel. Hasil absorbansi yang diperoleh kemudian dimasukkan ke dalam persamaan regresi linier untuk memperoleh konsentrasi dan massa metformin yang terlarut

## **3. Hasil dan Pembahasan**

### *Enkapsulasi Metformin*

Proses enkapsulasi ini bertujuan untuk menjerap partikel metformin dengan menggunakan paduan polimer alginat dan kitosan. Paduan polimer alginat-kitosan bersifat *biodegradable*, *biokompatible* dan tidak toksik terhadap tubuh. Sebanyak 1 gram metformin yang setara dengan 35,9971 mg zat aktif metformin (Lampiran 5), dihaluskan dengan menggunakan mortal alu, kemudian dilarutkan dalam larutan alginat 2 % sebanyak 3 mL. Digunakan perbandingan alginat dengan metformin sebesar 3:1 sesuai dengan penelitian (Szekalska et.al, 2016) pada enkapsulasi oleoresin minyak jahe yang menunjukkan nilai efisiensi tertingginya serta digunakan konsentrasi alginat 2% sesuai dengan penelitian (Szekalska, et.al 2016) yang menghasilkan nilai efisiensi tertinggi. Larutan metformin dalam alginat yang homogen berwarna putih kecoklatan. Kemudian

diteteskan ke dalam larutan  $\text{CaCl}_2$  0 yang berfungsi sebagai agen pengikat silang pada alginat. Konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  yang digunakan berpengaruh terhadap banyaknya ikatan yang terbentuk antara ion  $\text{Ca}^{2+}$  dengan gugus karboksilat dari alginat. Semakin besar konsentrasi larutan  $\text{CaCl}_2$  maka akan semakin banyak ikatan yang terbentuk dan zat aktif metformin akan semakin sulit dilepaskan dalam medium tubuh (Prieto, et.al, 2013). Ion divalen  $\text{Ca}^{2+}$  akan menggantikan ion  $\text{Na}^+$  yang mengikat silang antara gugus asam mannuronat dan gugus asam guluronat dari garam Na-alginat yang terputus saat alginat dilarutkan dalam akuades (Trisnawati, 2014). Adanya pengikatan ulang oleh ion  $\text{Ca}^{2+}$  ditandai dengan terbentuknya butiran-butiran gel dari larutan metformin-alginat yang dapat diamati pada gambar 1.

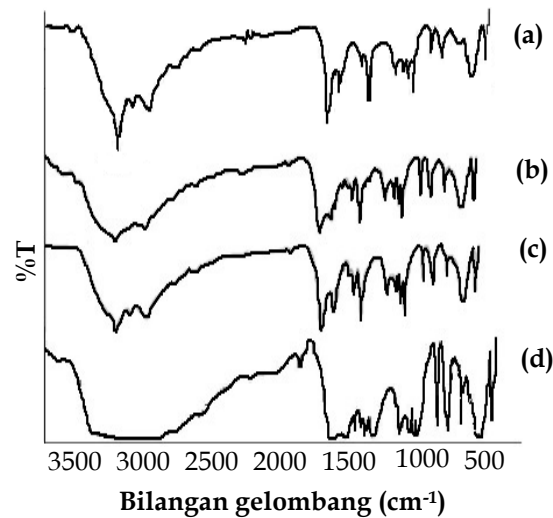


Gambar 1. Reaksi hipotetik kitosan-alginat (Cahyaningrum et.al, 2015)

Pada penelitian ini agen pengikat silang yang digunakan adalah  $\text{CaCl}_2$ . Ion  $\text{Ca}^{2+}$  karena ion tersebut merupakan ion divalen yang memiliki laju pembentukan gel dengan alginat lebih cepat jika dibandingkan dengan ion divalen yang lain (Cahyaningrum, et.al 2015). Reaksi antara ion  $\text{Ca}^{2+}$  dengan alginat dapat diamati pada Gambar 1.



Gambar 2. Metformin terenkapsulasi pada matrik kitosan alginate dalam bentuk *bead*



Gambar 3. Spektra FT-IR (a) alginat-kitosan, (b) metformin, (c) alginat-kitosan-metformin (d) alginat-kitosan metformin-Tween 80.

Pada spectra hasil FTIR untuk alginat-kitosan serapan karakteristik  $\text{-OH}$  terdapat pada pada bilangan gelombang  $3572,04 \text{ cm}^{-1}$ , sepktra ini didukung oleh munculnya serapan  $\text{-OH}$  pada bilangan gelombang  $3293,4 \text{ cm}^{-1}$ . Serapan untuk gugus fungsional  $\text{NH}$  muncul pada bilangan gelombang  $3414,55 \text{ cm}^{-1}$ . Gugus fungsional  $\text{C=O}$  muncul pada bilangan gelombang  $1717,87 \text{ cm}^{-1}$ , dan  $1165,96 \text{ cm}^{-1}$  dengan intensitas yang rendah, hal ini menunjukkan gugus  $\text{C-O}$  dari alginat sudah banyak yang berikatan dengan  $\text{Ca}^{2+}$  sebagai agen pengikat silang gugus  $\text{COO}^-$ . Munculnya spektra pada bilangan gelombang  $1437,09 \text{ cm}^{-1}$  menunjukkan terbentuknya garam karboksilat  $\text{COOCa}$ , akibat adanya interaksi antara gugusfungsional  $\text{-NH}_2$  dari kitosan dan  $\text{COO}^-$  dari alginat dalam membentuk kompleks polielektrolit oleh ion  $\text{Ca}^{2+}$ .

Tabel 1. Hasil Disolusi metformin Terenkapsulasi dalam Larutan Fisiologis Lambung pH 1,2 dan dalam Larutan Fisiologis Usus pH 7,4.

Waktu (menit)	% Massa (pH 1,2) Sistem terpisah	% Massa (pH 7,4) Sistem terpisah
10	4,5910	2,4136
15	6,4538	8,3728
20	8,4501	13,4782
25	9,4665	27,6308
30	10,4527	33,5015
35	10,4862	44,1580
40	11,6890	53,9641
45	11,7503	58,6406
50	11,6284	57,6230
55	11,3617	58,1163
60	10,3405	59,3639

Dari data yang didapatkan dapat diamati bahwa pelepasan zat aktif metformin terus mengalami peningkatan secara bertahap seiring dengan bertambahnya waktu. Adanya mekanisme *Swelling patch* mempengaruhi peningkatan pelepasan zat aktif obat. Tween 80 yang bersifat higroskopis dapat meningkatkan pembasahan dan *Swelling patch*. Terbentuknya pori-pori pada partikel metformin terenkapsulasi inilah yang berkontribusi pada pelepasan zat aktif metformin melalui sediaan sehingga meningkatkan konsentrasi metformin yang dilepaskan.

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi pelepasan zat aktif diantaranya adalah beratnya molekul polimer. Semakin berat molekul polimer penyalut, maka semakin teratur strukturnya sehingga pelepasan zat aktif obat akan semakin lama. Ukuran partikel juga mempengaruhi laju pelepasan zat aktif, semakin besar ukuran partikel semakin lama pula pelepasan zat aktif obat sedangkan semakin tinggi porositas obat maka akan mempercepat laju pelepasan obat (Bolourtchian, 2005).

Tabel 2 Nilai Koefisien korelasi ( $R^2$ ) dan Eksponen Difusi ( $n$ ) Disolusi metformin Terenkapsulasi pada kitosan alginat

Persamaan Laju Reaksi	pH 1,2	pH 7,4
Orde nol	$y = 0,1234x + 4,6883$ $R^2 = 0,5575$	$y = 1,3412x - 6,5652$ $R^2 = 0,9255$
Orde Satu	$y = 0,0061x + 0,7596$ $R^2 = 0,6389$	$y = 0,0262x + 0,5079$ $R^2 = 0,7082$
Higuchi	$y = 1,3693x + 1,8527$ $R^2 = 0,7768$	$y = 14,648x - 45,608$ $R^2 = 0,9542$
Korsmeyer-Peppas	$y = 0,4686x + 0,2755$ $R^2 = 0,8443$	$y = 1,9682x - 1,505$ $R^2 = 0,8950$

Tabel 2 yang menggambarkan pola pelepasan zat aktif metformin dalam larutan fisiologis lambung pH 1,2 dan larutan fisiologis usus pH 7,4. Pada data Tabel 4.2 dapat diketahui bahwa pola pelepasan zat aktif metformin terenkapsulasi alginat-kitosan-Tween 80 konsentrasi 4% pada larutan fisiologis lambung pH 1,2 mengikuti persamaan Korsmeyer Peppas dengan mekanisme difusi dan pada larutan fisiologis usus pH 7,4 mengikuti persamaan Higuchi dengan mekanisme erosi. Hal tersebut dapat diamati berdasarkan nilai koefisien korelasi ( $R^2$ ) tertinggi dan harga eksponen difusi ( $n$ ) yang menunjukkan bahwa pola pelepasan zat aktif metformin terenkapsulasi alginat-kitosan Tween 80 konsentrasi 4% adalah secara perpaduan antara difusi dan erosi.

#### 4. Kesimpulan

Data spektra menunjukkan terbentuknya garam karboksilat COOCa, akibat adanya interaksi antara gugusfungsional  $-NH_2$  dari kitosan dan COO $^-$  dari alginat dalam membentuk kompleks polielektrolit oleh ion  $Ca^{2+}$ . Pola pelepasan metformin terenkapsulasi alginat-kitosan dengan penambahan Tween 80 4% pada larutan fisiologis lambung pH 1,2 mengikuti persamaan Korsmeyer Peppas dengan mekanisme difusi dan pada larutan fisiologis usus pH 7,4 mengikuti persamaan Higuchi dengan mekanisme erosi baik dalam uji disolusi secara terpisah antara larutan fisiologis lambung pH 1,2 dan larutan fisiologis usus pH 7,4 maupun dalam uji disolusi sistem kontinyu dari larutan fisiologis lambung pH 1,2 dilanjutkan ke larutan fisiologis usus pH 7,4.

#### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada DRPM/BRIN yang telah mendanai penelitian ini melalui skema Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi 2020

**Daftar Pustaka**

- Bolourtchian, N., Karimi, K., Aboofazeli, R. 2005. Preparation and Characterization Ibuprofen Microsphere. *Journal on Microencapsulation*. Vol.22 (2): hal. 529-538.
- Cahyaningrum, S. E., Herdyastuti, N., Qomariah, N. 2015. "Synthesis and Characterization of Chitosan- alginat for Controlled Release of Isoniazid Drug". *Indonesian. Journal Chemistry*. Vol. 15 (1): hal. 16-21.
- Jyothi, V. N., Prasanna, M. P., Sakarkar, N. S., Prabha1, P., Ramaiah, S., Srawan, Y. G. 2010. "Microencapsulation Technique, Factors Influencing Encapsulation Efficiency". *Informa Health Care*. Vol 27 (3): hal. 187-189
- Prieto, C., and Calvo, L.. 2013. "Performance of the Biocompatible Surfactant Tween 80, for the Formation of Microemulsions Suitable for New Pharmaceutical Processing". *Journal of Applied Chemistry*. Vol. 1 (1): hal. 1-10
- Sabitha P., Ratna J. V., Reddy K. R. 2010. "Design and Evaluation of Controlled Release Chitosan-Calcium alginat Microcapsules of Anti Tubercular Drugs for Oral Use". *International Journal of ChemTech Research*. Vol. 2 (1): hal. 88-98.
- Szekalska, M., Wroblewska, M., Sosnowska, K., Winnicka, K. 2016. "Influence of sodium alginat on hypoglycemic activity of metformin hydrochloride in the microspheres obtained by the spray drying". *Journal of Polymer Science*. Vol. 8 (2): hal. 54-63.
- Takka, S., Aybige, G. 2010. "Evaluation of Chitosan/alginat Beads Using Experimental Design: Formulation And In Vitro Characterization". *Journal AAPS Pharm Schi Tech*. Vol. 11 (1): hal. 460-466.
- Yan Wu., Wuli Yang., Changchun Wang, Jianhua Hu., Shokuan Fu. 2005. "Pharmaceutical Nanotechnology: Chitosan Nanoparticles as a Novel Delivery system for ammonium glycyrrhizinate". *Internation Journal of Pharmauceutics*. Vol. 35 (2): hal. 235-245.