

# Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Microspheres Metformin Hidroklorida Menggunakan Polimer Etil Selulosa (*Optimization of Stirring Speed and Time on Preparation of Metformin Hydrochloride Microspheres Using Ethyl Cellulose Polymer*)

Amalia Fadila, Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, Eka Deddy Irawan  
Fakultas Farmasi, Universitas Jember  
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121  
e-mail korespondensi: amaliafadila1206@gmail.com

## **Abstract**

*Metformin hydrochloride (MH) is a first line therapy in the treatment of noninsulin-dependent diabetes mellitus. However, MH has a very short half-life, relatively low bioavailability, and gastrointestinal adverse effects. Controlled released formulations can overcome this problem by increasing gastro retention time (GRT). Drug delivery systems aimed at improving GRT can be designed in a single units (eg, tablets) and multiple unit (eg, microspheres). Stirring speed and time affect several aspects such as shape, size, and particle size distribution, the release rate, and entrapment efficiency (EE) of the microspheres.. This research was aimed to find the stirring speed and time to produce MH microspheres having high EE. The result showed that the microspheres stirred at 1,000 rpm for 2 hours produced the highest EE,  $84.792 \pm 0.975$  %; had the drug loading of  $12.067 \pm 0.0649$  %; and yield of  $99.44 \pm 0.123$  % with the particle size  $157.5 \pm 1.007$   $\mu\text{m}$ , has the spheres shape and a relatively smooth and bright surface morphology. FTIR analysis results indicated that there were no changes in the functional groups on MH as an active ingredient.*

**Keywords:** *metformin hydrochloride-ethyl cellulose microspheres, non-aqueous solvent evaporation, stirring speed, stirring time, factorial design*

## **Abstrak**

Metformin hidroklorida (MH) merupakan terapi pilihan utama pada pengobatan diabetes mellitus *noninsulin-dependent*. Namun MH memiliki beberapa kekurangan seperti waktu paruh biologis yang pendek, bioavalibilitas yang kurang baik dan efek samping terjadi gangguan gastrointestinal. Masalah ini dapat diatasi dengan menggunakan formulasi pelepasan terkendali dengan meningkatkan meningkatkan waktu tinggal di lambung (WTL). Sistem penghantaran obat yang bertujuan meningkatkan WTL dapat dirancang dalam sistem *single unit* (misalnya tablet) maupun *multiple unit* (misalnya *microspheres*). Kecepatan dan lama pengadukan berpengaruh pada beberapa aspek seperti bentuk, ukuran, distribusi ukuran partikel, laju pelepasan dan *entrapment efficiency* (EE) dari *microspheres*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kecepatan dan lama pengadukan yang dapat menghasilkan EE maksimum. Hasilnya adalah *microspheres* yang diaduk pada 1.000 rpm selama 2 jam mampu menghasilkan EE tertinggi, yaitu  $84,792 \pm 0,975$  % dengan nilai *drug loading*  $12,067 \pm 0,0649$  % dan nilai *yield*  $99,44 \pm 0,123$  % yang berukuran partikel  $157,5 \mu\text{m} \pm 1,007$ , memiliki bentuk *spheres* (bulat) dan morfologi permukaan halus dan cerah. Hasil analisis FTIR menunjukkan bahwa tidak ada perubahan gugus fungsi pada MH sebagai bahan aktif.

**Kata kunci:** *microspheres metformin hidroklorida-etil selulosa, non-aqueous solvent evaporation, kecepatan pengadukan, lama pengadukan, desain faktorial*

## Pendahuluan

Metformin hidroklorida (MH) merupakan obat antihyperglikemik golongan biguanida yang digunakan secara peroral pada terapi diabetes mellitus *noninsulin-dependent* dan menjadi terapi pilihan utama pada pengobatan diabetes karena tidak menyebabkan efek samping hipoglikemia pada dosis yang rasional seperti halnya obat lain [1]. MH memiliki beberapa kekurangan seperti waktu paruh biologis yang pendek, bioavailabilitas yang kurang baik [2], dan efek samping terjadi gangguan gastrointestinal [1].

Sediaan MH yang beredar dipasaran berupa sediaan oral konvensional. Rute pemberian peroral paling disukai sebagai rute penghantaran obat menuju sirkulasi sistemik, namun sediaan oral dalam bentuk konvensional umumnya tidak dapat menahan dan melokalisasi sediaan pada sistem *gastrointestinal* [3]. Masalah-masalah tersebut dapat diatasi dengan menggunakan formulasi pelepasan terkendali oral yang salah satu manfaatnya adalah meningkatkan waktu tinggal di Lambung (WTL) [4].

Sistem Penghantaran obat yang meningkatkan WTL dapat dirancang *single unit* maupun *multiple unit*. Penggunaan sistem *multiple unit* seperti *microspheres* dapat menghindari sifat *all or none* pada proses pengosongan lambung, selain itu sediaan ini juga menunjukkan hasil yang lebih baik dari pada *single unit* [5].

Metode *solvent evaporation* telah mendapatkan banyak perhatian dan lebih disukai dalam pembuatan *microspheres* untuk sistem penghantaran obat terkendali karena kemudahan dalam fabrikasi dan tanpa menurunkan aktivitas dari bahan aktif [6]. Salah satu tipe dari metode *solvent evaporation* adalah *non-aqueous solvent evaporation*, teknik ini cocok untuk membuat *microspheres* dengan bahan aktif yang memiliki kelarutan yang tinggi dalam air [7].

Etil selulosa merupakan polimer *nonbiodegradable*, *biocompatible*, tidak beracun, dan banyak digunakan dalam formulasi produk farmasi. Etil selulosa telah banyak diteliti sebagai polimer enkapsulasi sediaan *sustained released* pada beberapa obat dan saat ini banyak diteliti penggunaan polimer etil selulosa dalam sediaan *microspheres* [8].

Tahap preparasi seperti kecepatan dan lama pengadukan telah diketahui berpengaruh pada beberapa aspek seperti bentuk, ukuran

dan distribusi ukuran partikel, laju pelepasan dan *entrapment efficiency* (EE) yang dimiliki *microspheres*. Desain faktorial digunakan sebagai metode optimasi dalam penelitian untuk menentukan komposisi kecepatan dan lama pengadukan serta interaksi keduanya untuk memperoleh EE paling optimum.

## Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium yang dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Fakultas Farmasi Universitas Jember. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah MH sebagai bahan aktif (Pyridam Farma), etil selulosa (EC) sebagai polimer (Lawsim Zecha), *light paraffin liquid* (LPL) sebagai fase eksternal (Brataco Chemica), aseton sebagai fase internal (Smart Lab., Indonesia), Span-80 (S) sebagai surfaktan (Brataco Chemica) dan petroleum eter (PE) sebagai agen pencuci (Brataco Chemica).

Desain faktorial dua faktor dua *level* digunakan untuk menentukan jumlah formula yang akan dipreparasi dalam penelitian ini. Tiap formula memiliki jumlah bahan yang sama, namun perlakuan kecepatan dan lama pengadukan *four-blades propeller* selama preparasi *microspheres* MH berbeda. Pemilihan *level* tinggi dan *level* rendah pada masing-masing faktor dmengacu pada hasil penelitian sebelumnya. Preparasi *microspheres* MH untuk masing-masing formula dapat dilihat di Tabel 1.

Tabel 1. Preparasi *microspheres* MH

F	MH (g)	EC (g)	Aseton (mL)	LPL (mL)	S (mL)	Pengadukan
1	0,75	4,5	24	50	1	400 rpm, 2 jam
A	0,75	4,5	24	50	1	1.000 rpm, 2 jam
B	0,75	4,5	24	50	1	400 rpm, 4 jam
AB	0,75	4,5	24	50	1	1.000 rpm, 4 jam

*Microspheres* MH dibuat dengan mendispersikan 750 mg MH dalam 5 mL methanol, melarutkan 4.500 mg EC dalam 24 mL aseton, dan melarutkan 1 mL Span 80 dalam 50 mL LPL. Kemudian dispersi MH dan Larutan EC dicampurkan. Larutan Span-80 2% dalam LPL diaduk dengan *four bladed propeller* kemudian ditambahkan campuran MH-EC. Tahap pengadukan dilakukan menggunakan *four bladed propeller* dengan kecepatan dan lama pengadukan sesuai Tabel 1. Setelah proses pengadukan selesai, campuran tersebut disaring menggunakan penyaring vakum yang

dilengkapi kertas saring Whatman no. 1 dan *microspheres* yang terbentuk dicuci menggunakan PE dengan suhu 40-60<sup>o</sup> C untuk membersihkan fase minyak. Kemudian *microspheres* dikeringkan dalam oven pada suhu 60<sup>o</sup> C sampai didapatkan bobot yang konstan lalu disimpan di desikator.

*Microspheres* MH kemudian ditimbang dengan berat yang setara dengan 5 mg MH, selanjutnya *microspheres* tersebut dicuci dengan akuades untuk menghilangkan MH bebas dan kemudian dihancurkan dalam mortir dan didispersikan dengan akuades sampai dengan 100 ml, kemudian disaring dan filtratnya diencerkan sepuluh kali menggunakan akuades. Hasil pengenceran inilah yang dianalisis menggunakan spektrofotometer UV untuk menentukan konsentrasi obat yang selanjutnya dimasukkan dalam Persamaan 1.

$$EE \% = \frac{\text{Konsentrasi obat sebenarnya}}{\text{Konsentrasi obat teoritis}} \times 100\% \dots (1)$$

Nilai EE masing masing formula merupakan respon yang diamati pada penelitian ini. Nilai EE dari setiap formula kemudian dimasukkan dalam *software design expert 10.0.0* versi *trial*, sehingga akan didapatkan formula optimum melalui *contour plot* dan *overlay plot* yang dihasilkan. Formula optimum yang dipilih adalah formula yang menghasilkan nilai EE paling tinggi.

Formula optimum yang didapatkan selanjutnya dipreparasi sesuai dengan cara yang telah dijelaskan sebelumnya. Formula optimum tersebut selanjutnya dikarakterisasi untuk mengetahui nilai *drug loading* (DL) dan nilai *yield* yang dihasilkan. Kemudian dianalisis karakter pembentukan kompleksnya menggunakan *fourier transform infrared* (FTIR) dan dianalisis morfologi, bentuk serta ukuran partikelnya menggunakan *scanning electron microscope* (SEM).

## Hasil Penelitian

Serbuk *microspheres* MH yang terbentuk dari 4 formula memiliki penampakan berupa serbuk berwarna putih agak kekuningan yang dapat dilihat pada Gambar 1. Tekstur *microspheres* yang terbentuk juga relatif sama yaitu berupa serbuk halus.

Berdasarkan hasil uji EE masing-masing formula menunjukkan formula A memiliki nilai EE paling tinggi. Data hasil penentuan EE dapat dilihat pada Tabel 2.



Gambar 1. (I) Serbuk *microspheres* MH-EC f-1 pengadukan 400 rpm, 2 jam; (II) Serbuk *microspheres* MH-EC f-A pengadukan 1.000 rpm, 2 jam; (III) Serbuk *microspheres* MH-EC f-B pengadukan 1.000 rpm, 4 jam; (IV) Serbuk *microspheres* MH-EC f-AB pengadukan 400 rpm, 2 jam .

Tabel 2. Hasil pengujian nilai EE

F	Kecepatan pengadukan (rpm)	Lama pengadukan (jam)	EE (%)
1	400	2	76,195 ± 0,260
A	1000	2	84,792 ± 0,975
B	400	4	55,856 ± 0,777
AB	1000	4	67,421 ± 0,526

\*data disajikan dalam rerata ± SD(n=3)

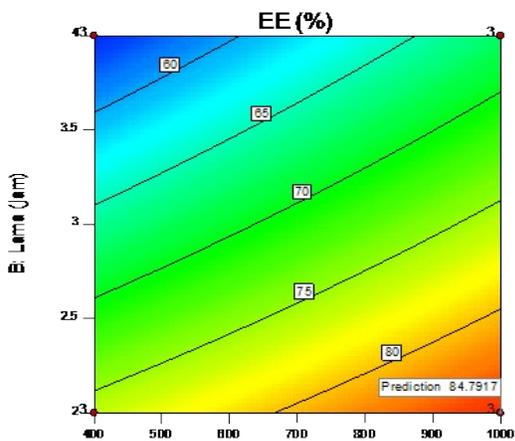
Nilai EE masing masing formula selanjutnya dimasukkan dalam *software design expert 10.0.0* versi *trial* sehingga didapatkan Persamaan 2.

$$EE = +71,07 + 5,04 * A - 9,43 * B + 0,74 * AB \dots (2)$$

Dari *software design expert 9.0.4.1* versi *trial* juga didapatkan *counter plot* (Gambar. 2), dari persamaan diatas dan *counter plot* yang dihasilkan dapat diketahui pengaruh masing-masing faktor terhadap respon. Faktor yang diamati dalam penelitian ini adalah kecepatan dan lama pengadukan sedangkan responnya adalah EE. Daerah yang berwarna merah menunjukkan EE prediksi yang paling tinggi sedangkan daerah yang berwarna biru menunjukkan EE yang paling rendah.

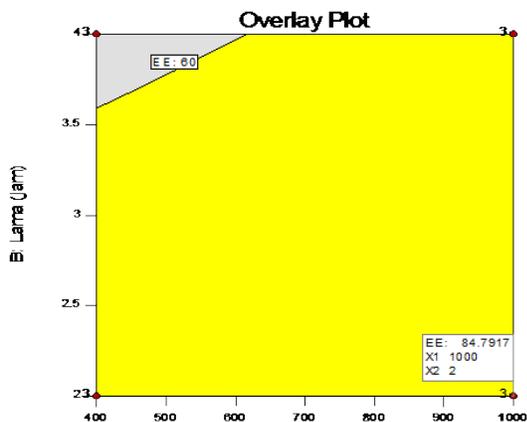
Formula yang ditawarkan oleh *software design expert 10.0.0* versi *trial* ditampilkan dalam bentuk *overlay plot* (Gambar. 3). Daerah yang berwarna abu-abu memiliki EE prediksi dibawah 60%, sedangkan daerah yang berwarna kuning memiliki EE di atas 60%.

Berdasarkan *overlay plot* diketahui bahwa untuk menghasilkan EE tertinggi pengadukan harus dilakukan pada kecepatan 1.000 rpm selama 2 jam.



A: Kecepatan (rpm)

Gambar 2. *Contour plot* pengaruh kecepatan dan lama pengadukan terhadap EE. Daerah berwarna merah memiliki EE prediksi yang paling tinggi sedangkan daerah berwarna biru memiliki EE yang paling rendah.

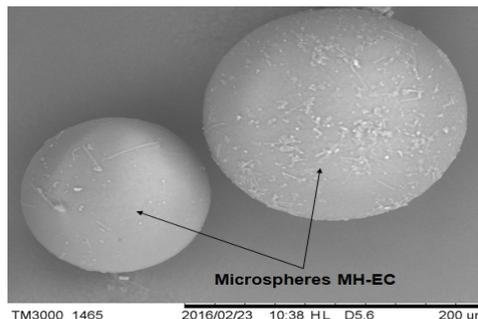


A: Kecepatan (rpm)

Gambar 3. *Overlay plot*, daerah berwarna abu-abu memiliki prediksi EE di bawah 60%, sedangkan daerah berwarna kuning memiliki prediksi EE di atas 60%.

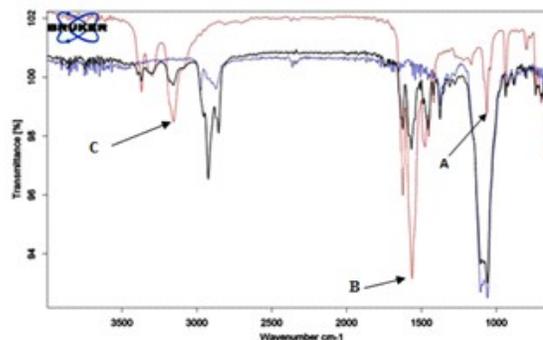
Hasil karakterisasi formula optimum menunjukkan bahwa *microspheres* MH memiliki nilai DL sebesar  $12,067 \pm 0,0649$  % dan nilai *yield* sebesar  $99,44 \pm 0,123$  %. Penampakan bentuk dan morfologi *microspheres* MH (Gambar. 4) yang diamati menggunakan SEM pada perbesaran 500 kali menunjukkan

*microspheres* yang memiliki bentuk sferis (bulat) dan memiliki morfologi permukaan yang relatif halus dan permukaan halus.



Gambar 4. Hasil analisis *microspheres* menggunakan SEM dengan perbesaran 500 kali menunjukkan bahwa *microspheres* memiliki bentuk sferis (bulat) dan memiliki morfologi permukaan yang relatif halus dan cerah.

Hasil analisis FTIR dari *microspheres* antara MH dengan EC ditunjukkan pada Gambar 5, dari spektra tersebut diketahui terdapat kesamaan puncak khas dengan MH murni, yaitu N-H, N-H tekuk dan CN pada bilangan gelombang  $3.154,44$   $\text{cm}^{-1}$  (puncak A),  $1.562,44$   $\text{cm}^{-1}$  (puncak B), dan  $1.063,43$   $\text{cm}^{-1}$  (puncak C).



Gambar 5. Spektra FTIR *microspheres* MH-EC (hitam) menunjukkan adanya kesamaan puncak khas dengan MH murni (merah), yaitu N-H (puncak A), N-H tekuk (puncak B) dan C-N (puncak C) yang tidak muncul pada spektra EC (biru).

## Pembahasan

Hasil analisis dengan *software design expert 10.0.0* versi *trial* menunjukkan bahwa kecepatan pengadukan memberikan efek meningkatkan EE, lama pengadukan memberikan efek menurunkan EE, sedangkan interaksi antara keduanya memberikan efek

meningkatkan EE namun efek yang diberikan jauh lebih kecil dibandingkan Kecepatan pengadukan. Hal ini ditunjukkan dalam persamaan yang dihasilkan dan tampilan *contour plot* yang menggambarkan semakin lama pengadukan dilakukan, warna pada *countour plot* menjadi semakin biru, yang menunjukkan nilai EE paling rendah. Namun, semakin tinggi kecepatan pengadukan terjadi pergeseran ke arah warna merah pada *contour plot* yang menunjukkan EE paling tinggi.

Pada proses pengadukan, kecepatan dan lama pengadukan akan berpengaruh pada nilai EE dan ukuran partikel dari *microspheres* yang dihasilkan [7]. Pengadukan yang terlalu lambat akan menyebabkan droplet *microspheres* yang terbentuk semakin besar dan proses pembentukan emulsi kurang optimal karena pembentukan emulsi sendiri membutuhkan energi dan dalam hal ini berupa pengadukan, sehingga kemampuan *microspheres* menjerat bahan aktif obat akan semakin menurun atau nilai EE yang dihasilkan rendah [9].

Lama pengadukan juga mempengaruhi nilai EE yang dihasilkan. Pengadukan yang terlalu singkat menyebabkan reaksi belum terjadi secara sempurna sehingga *microspheres* belum sepenuhnya terbentuk dan bahan aktif belum terjerap sempurna dalam *microspheres*. Pengadukan yang dilakukan terlalu lama juga dapat menurunkan nilai EE, hal ini dapat diakibatkan karena ukuran *microspheres* yang terbentuk terlalu kecil sehingga kemampuannya menjerap bahan aktif rendah [9].

Formula optimum ditentukan berdasarkan nilai EE prediksi yang paling tinggi. Berdasarkan Gambar 3. dipilih formula optimum dengan faktor kecepatan pengadukan adalah 1.000 rpm dan faktor lama pengadukan adalah 2 jam yang diprediksi menghasilkan EE sebesar 84,79%. Hasil verifikasi berdasarkan percobaan menunjukkan kemiripan sebesar 99,62 % dengan nilai prediksi.

Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi nilai *drug loading* salah satunya adalah konsentrasi polimer yang digunakan dan rasio fase eksternal dengan fase internal yang digunakan pada proses emulsifikasi. Umumnya semakin tinggi konsentrasi polimer yang digunakan maka nilai *drug loading* akan semakin meningkat begitu pula dengan rasio penggunaan fase internal dan fase eksternal [10].

Nilai *yield* yang dihasilkan mendekati 100%. Hal ini menunjukkan bahwa metode *non-aqueous solvent evaporation* yang digunakan

untuk mempreparasi *microspheres* MH relatif menghasilkan jumlah *microspheres* yang maksimal dan efisien.

Berdasarkan hasil pengukuran menunjukkan bahwa *microspheres* metformin-HCl ini memiliki ukuran partikel  $157,5 (\mu\text{m}) \pm 1,007$ . Hal ini sesuai persyaratan yang ditetapkan bahwa ukuran *microspheres* antara 1-1.000  $\mu\text{m}$ .

*Microspheres* yang dihasilkan pada formula optimum menunjukkan penampakan bentuk yang bulat sempurna dan permukaannya relatif halus, ini merupakan hasil penampakan *microspheres* yang baik.

Analisis FT-IR *microspheres* MH menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi yang terjadi antara MH dengan EC dalam kompleks *microspheres*. Hal ini ditunjukkan dengan adanya 3 serapan khas dari MH yang tetap muncul pada kompleks *microspheres* MH-EC dan pada awalnya memang tidak muncul pada serapan EC.

Berdasarkan beberapa hasil karakterisasi tersebut dapat dikatakan bahwa proses pembuatan atau preparasi *microspheres* MH ini berhasil. Keberhasilan preparasi *microspheres* perlu diikuti dengan keberhasilan *microspheres* itu pada uji bioavailabilitas baik *in vitro* maupun *in vivo* karena pada uji ini *microspheres* diuji kemampuannya sebagai sistem penghantaran obat terkendali, selain itu keberhasilan tersebut juga harus diikuti dengan keberhasilan pada uji stabilitas karena pada uji ini *microspheres* diuji ketahanan atau stabilitasnya baik pada penyimpanan maupun saat pengiriman sediaan.

## Simpulan dan Saran

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kecepatan dan lama pengadukan *four blades propeller* pada metode *non-aqueous solvent evaporation* yang digunakan terbukti memiliki efek yang relatif besar pada EE dari *microspheres* MH yang dihasilkan. Kombinasi optimum antara kecepatan dan lama pengadukan untuk memperoleh nilai EE yang paling besar adalah 1.000 rpm selama 2 jam.

Penelitian yang perlu dikembangkan selanjutnya adalah uji evaluasi bioavailabilitas dan pelepasan baik secara *in vitro* maupun *in vivo* untuk mengetahui keberhasilan *microspheres* MH yang dipreparasi menggunakan metode *non-aqueous solvent evaporation* sebagai sistem penghantaran obat dan pengujian stabilitas *microspheres* MH untuk menjamin mutu sediaan.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada PT Pyridam Farma, Jakarta, Indonesia yang telah memberikan bantuan berupa metformin hidroklorida dan kepada PT. Lawsim Zecha, Jakarta, Indonesia yang telah memberikan bantuan berupa etil selulosa yang digunakan dalam penelitian ini.

## Daftar Pustaka

- [1] Sweetman S. Editor. Martindale; the complete drug reference 36<sup>th</sup> Edition. London : Pharmaceutical Press ; 2009
- [2] Nath LK, Nath, Mazumdar B, Sharma NK, Sarkar MK. Preparation and in vitro evaluation of gastric floating microcapsules of metformin Hcl. Indian JPharm Education and Research. 2009;43:177–186
- [3] Hire, Derle. Microsphere as drug carrier: a review. Int JPharm Education and Research. 2009;2(3):901–913.
- [4] Alagusundaram M, Madhu S, Umashankari, Attuluri V, Lavanya C, Ramakanth S. Microsphere as a novel drug delivery system: a review. IJCTR. 2010;1(3):526-534.
- [5] Narang N. An Updated Review On : Floating drug delivery system (FDDS). IJAP. 2011;3(1): 7.
- [6] Naik JB, Lokhande AB, Mishra S, Kulkarni, RD. Development of sustained release micro/nano particles using different solvent emulsification techniques : IJPB, 2012;3(4):573-590.
- [7] Garud n, Garud A. Preparation and In-vitro Evaluation of metformin microspheres using non-squeous solvent. JPharm Reserch. 2012 Aug; 11(5):577–583.
- [8] Maji R, Ray S, Das B, Nayak AK. Ethyl cellulose microparticles containing metformin HCl by emulsification-solvent evaporation technique: effect of formulation variables. Int Scholarly Research Network. 2012; 1(7):326-331.
- [9] Rathod UC, Patel AK, Shah DA. Statistical Evaluation and optimization of Influence of stirring speed and polymer concentration on hollow microspheres of diltiazem HCl. Schol Res Lib 2012;4(3):972–978
- [10] Mao S, Guo, Chunqiang, Shi y, Li, Luk C. Recent advances in polymeric microspheres for parenteral drug delivery-part 1. Expert opin, Drug Deliv. 2012;9(10):1209-1223