

**PENGARUH KONSENTRASI GELATIN TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN
METFORMIN DALAM MIKROPARTIKEL GLUKOSA-
RESPONSIF**

**THE EFFECT OF GELATIN CONCENTRATION ON THE
PHYSICAL CHARACTERISTICS AND PROFILE OF
METFORMIN RELEASE IN GLUCOSE-RESPONSIVE
MICROPARTICLES**

**SUMAYYA BINTI ABD AZIS
N011 19 1040**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**PENGARUH KONSENTRASI GELATIN TERHADAP KARAKTERISTIK
FISIK DAN PROFIL PELEPASAN METFORMIN DALAM MIKROPARTIKEL
GLUKOSA-RESPONSIF**

**THE EFFECT OF GELATIN CONCENTRATION ON THE PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND PROFILE OF METFORMIN RELEASE IN
GLUCOSE-RESPONSIVE MICROPARTICLES**

SKRIPSI

**untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

**SUMAYYA BINTI ABD AZIS
N011191040**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

PENGARUH KONSENTRASI GELATIN TERHADAP KARAKTERISTIK
FISIK DAN PROFIL PELEPASAN METFORMIN DALAM MIKROPARTIKEL
GLUKOSA-RESPONSIF

SUMAYYA BINTI ABD AZIS

N011191040

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama



Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pendamping



Rangga Meidianto Asri, M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19890518 201404 1 001

Pada tanggal 10 Juli 2023

SKRIPSI
PENGARUH KONSENTRASI GELATIN TERHADAP KARAKTERISTIK
FISIK DAN PROFIL PELEPASAN METFORMIN DALAM MIKROPARTIKEL
GLUKOSA-RESPONSIF

THE EFFECT OF GELATIN CONCENTRATION ON THE PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND PROFILE OF METFORMIN RELEASE IN
GLUCOSE-RESPONSIVE MICROPARTICLES

Disusun dan diajukan oleh:

SUMAYYA BINTI ABD AZIS
N011191040

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 19 Juni 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pendamping

Rangga Meidianto Asri, M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19890518 201404 1 001



Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, 10 Juli2023



ig menyatakan

Sumayya Binti Abd Azis
N011 19 1040

UCAPAN TERIMA KASIH

Syukur alhamdulillah tidak hentinya penulis panjatkan kehadirat Allah *Subhanahu Wata'ala*, karena berkat rahmat dan karunia-Nya lah penulis bisa sampai ke titik ini. Penelitian dengan judul “Pengaruh Konsentrasi Gelatin Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Metformin dalam Mikropartikel Glukosa-Responsif” ini akhirnya dapat dirampungkan menjadi sebuah skripsi untuk memenuhi persyaratan dalam memperoleh gelar sarjana pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Penulisan skripsi ini tentu saja tidak bisa terselesaikan dengan baik tanpa adanya bantuan serta dukungan dari berbagai pihak. Maka dari itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tulus kepada:

1. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama yang dengan tulus telah mencurahkan tenaga dan pikiran dalam membimbing, mendampingi, memberi arahan, motivasi, serta ilmu dan pengetahuan kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Rangga Meidianto Asri S.Si., M.Pharm.Sc, Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah bersedia meluangkan waktu

untuk membimbing peneliti dengan penuh kesabaran, serta memberikan petunjuk dan arahan dalam penyusunan skripsi ini.

3. Ibu Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt. dan ibu Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. selaku tim dosen penguji, yang telah memberikan saran dan masukan dalam penyempurnaan skripsi ini.
4. Dekan, para Wakil Dekan, seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang selalu membantu dalam memberikan fasilitas, ilmu, pelayanan administrasi serta pendidikan kepada penulis hingga dapat menunjang dalam penyelesaian skripsi ini.
5. Ibu Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing akademik, yang senantiasa memberikan saran, arahan, serta nasehat selama penulis menempuh Pendidikan S1 di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.
6. Laboran laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Ibu Sumiati, S.Si., yang telah membantu dalam memberikan fasilitas dan ilmu di laboratorium sehingga penelitian ini selesai dilaksanakan.
7. Orang tua tercinta, Aba Abdul Azis, dan Ummi Sitti Najma Hamsir, Adik-adik penulis, Ammar Bin Abd. Azis, Yasir Bin Abd. Azis, Muhammad Al Fatih, dan Ahmad Mubaraq yang senantiasa memberikan dukungan moral dan spiritual, memberikan semangat,

serta doa yang tidak henti-hentinya sejak awal berkuliah hingga selesainya skripsi ini disusun.

8. Teman-teman Tim Metformin, Nur Syafika, Hanin Azka Qonita, Tiara Resky Anugrah Mahmud, dan Ahmad Abizart yang telah membantu, memberikan motivasi dan semangat, serta menjadi kawan seperjuangan selama proses penelitian ini berlangsung.
9. Teman-teman Korps Asisten Kimia Farmasi 2019, Putri Wulandari Resky Ananda, Kania Meliani Kaharuddin, Martrisna Dara, Melvina Gosti, Rezki Meilani, Rolando Gilsan Mokuna, Zahra Aranda, Julianti Citra Rahayu, Destia Risnovianti, Mutiara Fatimah, Herdi Mulia, dan Hendrianto Fandi, yang senantiasa menemani, memberikan motivasi, masukan, serta menjadi “rumah kedua” bagi penulis selama proses studi di kampus.
10. Maulida Annisa Sakinah, Lailatul Urifah, dan Anisa Salsabilah, selaku teman yang telah memberikan semangat, dukungan, serta telah menerima keluh kesah penulis sejak awal berkuliah hingga saat ini.
11. Semua pihak yang telah membantu namun tidak sempat disebutkan Namanya satu persatu.

Semoga Allah *Subhanahu Wata'ala* senantiasa membalas semua kebaikan yang telah diberikan. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat

memberikan manfaat bagi kita semua, dan menjadi bahan masukan bagi pengembangan dunia pendidikan dan ilmu pengetahuan. Aamiin

Makassar, 10 Juli 2023



Sumayya Binti Abd Azis

ABSTRAK

SUMAYYA BINTI ABD AZIS. Pengaruh konsentrasi gelatin terhadap karakteristik fisik dan profil pelepasan metformin dalam mikropartikel glukosa-responsif (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Rangga Meidianto Asri)

Metformin merupakan obat lini pertama dari terapi diabetes melitus tipe 2. Penggunaan obat ini telah terbukti efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pasien. Obat metformin memiliki waktu paruh yang singkat dengan kebutuhan dosis harian tinggi. Hal tersebut mengakibatkan pasien perlu mengkonsumsi obat sebanyak 2-3 kali sehari, sehingga dapat menyebabkan menurunnya kepatuhan pasien. Maka dari itu, perlu dikembangkan suatu sistem *long-term sustained release* mikropartikel yang dimodifikasi dengan senyawa glukosa-responsif berupa asam fenilboronat (PBA). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi gelatin terhadap formulasi dan karakteristik serta profil pelepasan mikropartikel metformin glukosa-responsif. Mikropartikel metformin glukosa-responsif dibuat dalam 5 formula yang terdiri atas perbedaan konsentrasi gelatin, untuk F1 (100 mg), F2 (150 mg), F3 (200 mg), F4 (250 mg), dan F5 (300 mg). Selanjutnya dilakukan beberapa evaluasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh mikropartikel berukuran mikro dengan rentang ukuran $4,04 \pm 0,43 - 12,83 \pm 1,04 \mu\text{m}$, dan nilai PDI $< 0,1$ yang menunjukkan sifat monodispersi. Hasil pengukuran efisiensi penjerapan yang tertinggi adalah formula F4 dan F5, serta hasil *drug loading* menunjukkan bahwa F4 merupakan formula dengan efisiensi penjerapan dan *drug loading* paling optimal. Pada hasil karakterisasi FTIR menunjukkan senyawa PBA terikat sempurna dengan gelatin, menghasilkan matriks polimer glukosa-responsif. Hasil karakterisasi XRD menunjukkan metformin terenkapsulasi sempurna dalam matriks mikropartikel. Hasil uji pelepasan *in vitro* menunjukkan metformin dalam mikropartikel glukosa-responsif menghasilkan profil pelepasan yang berangsur-angsur dan spesifik terhadap penambahan glukosa pada media pelepasan.

Kata kunci: Metformin, diabetes melitus tipe 2, mikropartikel, glukosa-responsif, gelatin, asam fenilboronat.

ABSTRACT

SUMAYYA BINTI ABD AZIS. The effect of gelatin concentration on the physical characteristics and profile of metformin release in glucose-responsive microparticles (supervised by Andi Dian Permana and Rangga Meidianto Asri)

Metformin is the first-line drug for type 2 diabetes mellitus treatment. The use of this drug has been shown to be effective in lowering the patient's blood glucose level. However, the short half-life and high daily dose requirements mean that patients need to take the drug 2-3 times a day and become one of the causes of decreased patient compliance. Therefore, it is necessary to develop a long-term sustained release microparticle system modified with a glucose-responsive compound in the form of phenylboronic acid (PBA). This study aims to determine gelatin concentration's effect on glucose-responsive metformin microparticles' formulation, characteristics, and release profile. Glucose-responsive metformin microparticles were prepared in 5 formulas consisting of different concentrations of gelatin, for F1 (100 mg), F2 (150 mg), F3 (200 mg), F4 (250 mg), and F5 (300 mg). Next, several evaluations were carried out. The results showed that all microparticles were micro-sized with a size range of $4.04 \pm 0.43 - 12.83 \pm 1.04 \mu\text{m}$, and a PDI value of <0.1 indicating monodispersion properties. The results of measuring the highest entrapment efficiency were formulas F4 and F5, as well as the drug loading results showed that F4 was the formula with the most optimal entrapment efficiency and drug loading. The results of the FTIR characterization show that the PBA compound binds perfectly with gelatin, resulting in a responsive glucose polymer matrix. The results of the XRD characterization showed that metformin was perfectly encapsulated in the microparticle matrix. The in vitro release test results showed that metformin in glucose-responsive microparticles produced a gradual and specific release profile to the addition of glucose to the release medium.

Keywords: Metformin, type 2 diabetes mellitus, microparticles, glucose-responsive, gelatin, phenylboronic acid.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)	5
II.2 Mikropartikel	7
II.3 Glukosa-Responsif	9
II.4 Uraian Bahan	9
II.3.1 Metformin	9

II.3.2 Gelatin	12
II.3.2 Asam Fenilboronat (PBA)	13
BAB III METODE KERJA	14
III.1 Alat dan Bahan	14
III.2 Cara Kerja	14
III.2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum, Pembuatan Larutan Stok dan Kurva Baku Metformin	14
III.2.2 Rancangan Formulasi Mikropartikel Metformin Glukosa-Responsif.	15
III.2.3 Penentuan Ukuran Partikel dan <i>Polydispersity Index</i> (PDI)	16
III.2.4 Pengukuran Efisiensi Penjerapan (EP) dan <i>Drug Loading</i> (DL)	16
III.2.5 Karakterisasi Mikropartikel Metformin Glukosa-Responsif Menggunakan Spektrofotometri <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	17
III.2.6 Karakterisasi Bentuk Fisik Mikropartikel Metformin Glukosa-Responsif Menggunakan X-Ray Diffraction (XRD)	17
III.2.7 Uji Pelepasan <i>In Vitro</i>	17
III.2.8 Pengumpulan dan Analisis Data	19
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	20
IV.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum, Pembuatan Larutan Stok dan Kurva Baku Metformin	20
IV.1 Penentuan Ukuran Partikel dan <i>Polydispersity Index</i>	22
IV.2 Pengukuran Efisiensi Penjerapan (EP) dan <i>Drug Loading</i> (DL)	24
IV.3 Karakterisasi Formula Menggunakan Spektrofotometri <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	26

IV.4 Karakterisasi Bentuk Fisik Formula Menggunakan X-Ray Diffraction (XRD)	27
IV.5 Uji Pelepasan <i>In Vitro</i>	28
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	32
V.1 Kesimpulan	32
V.2 Saran	32
DAFTAR PUSTAKA	34
LAMPIRAN	38

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan formula mikropartikel metformin glukosa-responsif	16
2. Hasil pengukuran absorbansi kurva baku metformin media PBS	39
3. Hasil pengukuran absorbansi kurva baku metformin media PBS + glukosa 1%	39
4. Hasil pengukuran absorbansi kurva baku metformin media PBS + glukosa 2%	40
5. Hasil pengukuran absorbansi kurva baku metformin media PBS + glukosa 4%	41
6. Persentase efisiensi penjerapan dan <i>drug loading</i>	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur kimia metformin	10
2. Mekanisme penghambatan glukoneogenesis oleh metformin	11
3. Struktur gelatin	12
4. Struktur asam fenilboronat	13
5. Absorbansi maksimum metformin dalam berbagai media	21
6. Grafik kurva baku metformin dalam berbagai media	22
7. Grafik ukuran partikel	23
8. Morfologi mikropartikel metformin glukosa-responsif	23
9. Grafik PDI	24
10. Grafik persen penjerapan	24
11. Grafik <i>drug loading</i>	25
12. Spektra FTIR	27
13. X-Ray difraktogram	28
14. Profil pelepasan metformin	29
15. Grafik kurva baku metformin dalam media PBS	39
16. Grafik kurva baku metformin dalam media PBS + glukosa 1%	40
17. Grafik kurva baku metformin dalam media PBS + glukosa 2%	40
18. Grafik kurva baku metformin dalam media PBS + glukosa 4%	41

19.	Model kinetika pelepasan Korsmeyer-Peppas dalam media PBS	43
20.	Model kinetika pelepasan Korsmeyer-Peppas dalam media PBS+glukosa 1%	44
21.	Model kinetika pelepasan Korsmeyer-Peppas dalam media PBS+glukosa 2%	45
22.	Model kinetika pelepasan Hixson Crowell dalam media PBS+glukosa 4%	46
23.	Pengukuran panjang gelombang maksimum dan pembuatan kurva baku	50
24.	Proses formulasi mikropartikel metformin glukosa-responsif	50
25.	Pengamatan dan pengukuran ukuran partikel	50
26.	Pengukuran efisiensi penjerapan dan <i>drug loading</i>	51
27.	Uji pelepasan <i>in vitro</i>	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja	36
2. Absorbansi Pembuatan Kurva Baku	37
3. Hasil Pengukuran Efisiensi Penjerapan dan <i>Drug Loading</i>	40
4. Analisis Model Kinetika Pelepasan Metformin dalam Formula F4	41
5. Data Analisis Statistika	45
6. Gambar Penelitian	48

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit tidak menular yang menjadi salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Data dari *international diabetes federation* menunjukkan bahwa pada tahun 2021 terdapat 537 juta jiwa penderita diabetes melitus. Kematian akibat komplikasi dari diabetes melitus per tahun 2019 mencapai 1,5 juta jiwa di seluruh dunia. Secara spesifik, 90% dari kasus diabetes melitus adalah diabetes melitus tipe 2 (International Diabetes Federation, 2021).

Terapi lini pertama diabetes melitus tipe 2 adalah metformin yang merupakan obat antidiabetes golongan biguanid, dan bekerja menurunkan kadar glukosa darah melalui berbagai mekanisme (Association, 2022). Metformin merupakan obat dengan kemampuan permeasi yang rendah terhadap membran sel, sehingga berakibat pada rendahnya bioavailabilitas metformin oral, serta akumulasi obat dalam saluran pencernaan (Mady et al., 2019).

Absorpsi metformin setelah konsumsi melalui rute oral lebih banyak terjadi dalam usus kecil dan memiliki waktu paruh yang singkat sekitar 1,5 – 1,6 jam dengan kebutuhan dosis harian 1,5 - 3 gram/hari. Hal tersebut mengakibatkan pasien perlu mengonsumsi obat sebanyak 2-3 kali sehari untuk menjaga konsentrasi efektif obat dalam plasma. Konsumsi obat

secara berulang di hari yang sama, dapat menyebabkan menurunnya kepatuhan pasien dalam terapi diabetes melitus tipe 2 (Raza et al., 2020).

Terdapat berbagai solusi untuk mengatasi masalah absorpsi suatu obat. Salah satunya adalah pemberian obat melalui rute pemberian yang lain, seperti injeksi menggunakan jarum suntik (Zhong et al., 2021). Namun, penggunaan berulang dari rute tersebut dapat menyebabkan rasa kurang nyaman sehingga dapat menurunkan kepatuhan pasien terhadap terapi diabetes melitus tipe 2 (Wu et al., 2017). Pilihan lain yang kini banyak dikembangkan yaitu pemberian melalui rute transdermal menggunakan *microneedle*. Rute ini merupakan rute pemberian obat yang nyaman dan praktis karena minimnya invasi (Permana et al., 2019). Akan tetapi, kombinasi langsung antara metformin dan *microneedle* saja dapat menimbulkan potensi pelepasan obat yang tidak terkontrol dan mengakibatkan efek samping yang tidak diinginkan, seperti hipoglikemia.

Oleh karena itu, dalam mengatasi hal tersebut dikembangkan suatu sistem *sustained release* berbasis polimer dengan memodifikasi ukuran partikel menjadi ukuran mikro atau lebih dikenal sebagai mikropartikel (Naguib et al., 2021). Modifikasi sediaan obat dalam sistem *sustained release* telah terbukti mampu mengurangi frekuensi pemberian dosis, serta meningkatkan bioavailabilitas obat (Prieto et al., 2021).

Pemilihan polimer dalam memformulasikan mikropartikel dengan sifat *sustained release* merupakan hal yang krusial (Zhao et al., 2016). Salah satu polimer yang banyak digunakan adalah gelatin, karena

memiliki sifat biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang sangat baik (Yasmin et al., 2017). Penelitian oleh Farhangi et al. (2017) mengenai profil pelepasan obat dalam mikropartikel berbasis gelatin menunjukkan pelepasan obat yang berangsur-angsur dan terkontrol namun tidak spesifik. Dalam kasus ini, pelepasan obat antidiabetik seperti metformin yang tidak spesifik dan secara terus-menerus dapat meningkatkan potensi hipoglikemia pada penggunaannya. Maka dari itu, untuk mencegah hal tersebut polimer penyusun mikropartikel perlu dimodifikasi (Zhao et al., 2016).

Salah satu kelebihan lain dari gelatin adalah mudah dimodifikasi secara struktural, karena memiliki gugus amino dan karboksil. Keberadaan gugus tersebut memungkinkan gelatin dapat berikatan dengan gugus fungsional lainnya membentuk matriks penyusun mikropartikel yang dapat melepaskan obat secara terkontrol dan spesifik (Wang et al., 2016). Pada penelitian ini, struktur senyawa gelatin dimodifikasi dengan senyawa bersifat glukosa-responsif sehingga pelepasan metformin dapat spesifik terhadap kadar glukosa darah. Secara umum terdapat 3 jenis senyawa yang dapat digunakan dalam sistem glukosa-responsif, yaitu *phenylboronic acid* (PBA), concanavalin A, dan glukosa oksidase. Concanavalin A dan glukosa oksidase merupakan protein sehingga memiliki stabilitas yang buruk, termolabil, serta dapat bersifat imunogenik. Sementara itu, di sisi lain senyawa PBA dan turunannya merupakan senyawa yang banyak digunakan dalam sistem

glukosa-responsif. Senyawa PBA memiliki banyak kelebihan dibandingkan concanavalin A dan glukosa oksidase, seperti fabrikasi yang mudah, sifat senyawa yang stabil, serta harganya lebih terjangkau (Ma et al., 2021).

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai formulasi dan evaluasi metformin dalam bentuk mikropartikel yang dimodifikasi sistem glukosa-responsif menggunakan polimer gelatin dengan berbagai konsentrasi untuk memperoleh formula mikropartikel metformin glukosa-responsif yang terbaik. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian pengembangan bentuk sediaan metformin yang terinkorporasi mikropartikel glukosa-responsif, yang dihantarkan melalui *dissolvable microneedle*.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang yang telah dipaparkan sebelumnya, maka masalah yang dapat dirumuskan antara lain:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi gelatin terhadap ukuran partikel, efisiensi penjerapan, serta karakteristik fisiko-kimia mikropartikel metformin glukosa-responsif?
2. Bagaimana profil pelepasan metformin dari mikropartikel glukosa-responsif secara *in vitro*?
3. Bagaimana formula mikropartikel metformin glukosa-responsif yang memberikan karakteristik sediaan yang baik?

I.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dijabarkan sebelumnya, maka tujuan dilakukannya penelitian ini antara lain:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi gelatin terhadap ukuran partikel, efisiensi penjerapan, serta karakteristik fisiko-kimia mikropartikel metformin glukosa-responsif.
2. Mengetahui profil pelepasan metformin dari mikropartikel glukosa-responsif secara *in vitro*.
3. Mengetahui formula mikropartikel metformin glukosa-responsif yang memberikan karakteristik sediaan yang baik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit gangguan metabolisme yang paling umum di seluruh dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO), DMT2 adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah, dan seiring waktu dapat menyebabkan kerusakan pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, serta saraf (International Diabetes Federation, 2021). Pasien penderita DMT2 sebagian besar ditandai dengan obesitas atau memiliki persentase lemak tubuh yang lebih tinggi, terdistribusi terutama di daerah perut. Pada kondisi ini, jaringan adiposa memicu resistensi insulin melalui berbagai mekanisme inflamasi, termasuk peningkatan pelepasan asam lemak bebas dan deregulasi adipokin (Galicia-Garcia et al., 2020).

Faktor utama penyebab DMT2 adalah ketidakmampuan jaringan sensitif insulin untuk merespons insulin. Faktor risiko DMT2 meliputi hasil kontribusi dari kombinasi kompleks faktor genetik, metabolik, dan lingkungan yang berinteraksi satu sama lain. Peningkatan insiden dan prevalensi DMT2 banyak disebabkan oleh peningkatan obesitas global, gaya hidup tidak sehat, diet tinggi kalori, dan penuaan populasi (Reed et al., 2021).

Diagnosis DMT2 ditegakkan apabila glukosa darah puasa (GDP) pasien ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), glukosa darah 2 jam post prandial (GD2PP) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), glukosa darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), atau kadar hemoglobin A1c (HbA1C) pasien $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2021).

Penatalaksanaan DMT2 biasanya melibatkan modifikasi gaya hidup, seperti konsumsi makanan sehat, melakukan aktivitas fisik teratur, penurunan berat badan, serta pengobatan dan pemantauan kadar gula darah secara teratur. Obat-obatan yang biasanya digunakan dalam pengobatan DMT2 meliputi metformin, sulfonilurea, inhibitor DPP-4, agonis reseptor GLP-1, dan terapi insulin (Marín-Peñalver et al., 2016).

II.2 Mikropartikel

Mikropartikel merupakan partikel bulat kecil dengan diameter mulai dari 10 μm hingga 1000 μm , dalam bentuk bubuk yang mengalir bebas. Mikropartikel terdiri dari beberapa jenis, diantaranya mikrogranul, mikropolet, mikrokapsul, mikrospoons, mikroemulsi, dan banyak lagi. Jenis mikropartikel yang paling umum adalah mikropartikel polimerik, yang terbuat dari polimer *biodegradable* atau sintetik alami (Rafiee & Rasool, 2022).

Terdapat berbagai keuntungan dari formulasi obat dalam bentuk mikropartikel, diantaranya (Lengyel et al., 2019):

1. Pelepasan dan pengiriman obat yang dimodifikasi dan ditargetkan (bahkan spesifik terhadap lokasi);

2. Farmakokinetik yang lebih diharapkan dengan variabilitas intra atau antar subjek yang berkurang;
3. Distribusi yang lebih homogen di lingkungan fisiologis;
4. Kombinasi obat dosis tetap yang stabil;
5. Titrasi dosis dan pengurangan dosis;
6. Sentrisitas pasien melalui kepatuhan yang lebih baik
7. Meningkatkan stabilitas sediaan obat;

Obat yang dilepaskan dari mikropartikel dapat dimodulasi tergantung pada sifat polimernya. Selain itu, penelitian membuktikan bahwa ukuran partikel secara langsung mempengaruhi kapasitas pemuatan obat, dimana pengurangan ukuran partikel menyebabkan penurunan kapasitas pemuatan obat dan sebaliknya (Lengyel et al., 2019).

Obat-obatan yang diformulasikan dalam bentuk mikropartikel dapat diberikan melalui berbagai rute, termasuk intravena, subkutan, dan inhalasi. selain itu, sistem ini juga dapat dirancang untuk dapat dihantarkan ke target jaringan atau sel tertentu dalam tubuh, seperti sel kanker atau sel kekebalan tubuh, untuk meningkatkan kemanjuran terapeutik (Maqbool et al., 2019)

Penelitian-penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa sistem penghantaran mikropartikel memiliki potensi dalam meningkatkan efikasi dan keamanan dari berbagai agen terapeutik. Saat ini, sistem penghantaran obat dalam bentuk mikropartikel masih terus dipelajari dan

dikembangkan untuk berbagai macam pengobatan seperti terapi kanker, imunoterapi, dan pengobatan regeneratif (J. Gong et al., 2015)

II.3 Glukosa-Responsif

Sistem glukosa-responsif merupakan suatu sistem yang dirancang untuk mendeteksi glukosa dalam aliran darah dan melepaskan agen terapeutik sebagai respon terhadap perubahan kadar glukosa. Sistem glukosa-responsif ini memiliki potensi yang besar khususnya dalam bidang manajemen diabetes. Tujuan dari sistem glukosa-responsif adalah untuk memberikan pendekatan yang lebih tepat dan terarah dalam pengobatan diabetes, serta mengurangi risiko hipoglikemia dan meningkatkan kontrol glukosa secara keseluruhan (Yao et al., 2022)

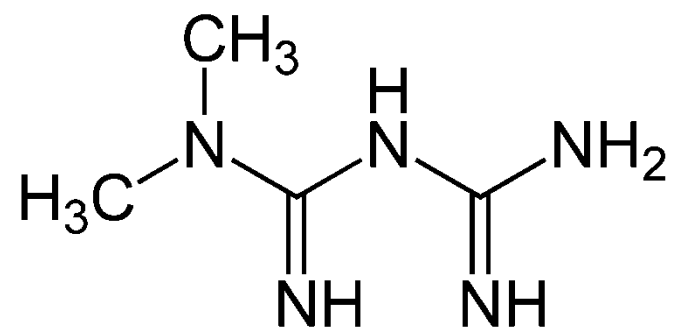
Terdapat beberapa mekanisme yang dimanfaatkan dalam pengembangan sistem ini, diantaranya dengan memanfaatkan perubahan pH yang dikatalisis oleh enzim, seperti menggunakan glukosa oksidase (GOx); pemanfaatan protein pengikat glukosa multivalen, misalnya, concanavalin A (Con A); atau pengenalan molekuler dengan gugus kimia pengikat diol seperti asam fenilboronat (PBA) (Saeed & Elshaer, 2019).

II.4 Uraian Bahan

II.3.1 Metformin

Metformin merupakan agen antihiperlikemik oral yang paling banyak digunakan, dan saat ini direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk semua pasien DMT2 yang baru didiagnosis (Perkumpulan

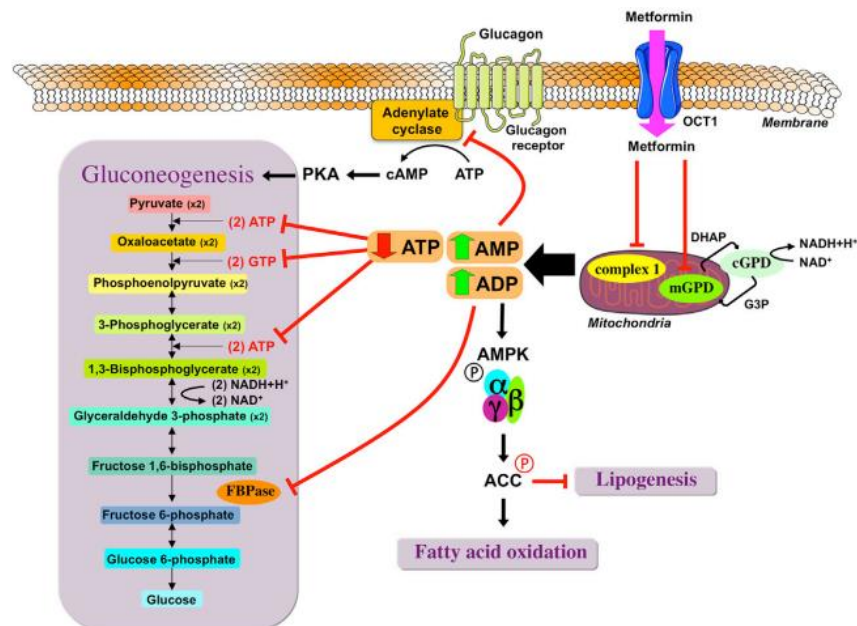
Endokrinologi Indonesia, 2021). Metformin (N, N-dimethylbiguanide) termasuk dalam kelas antidiabetik oral golongan biguanid, dengan struktur kimia seperti tertera pada gambar 1. Diantara 3 obat golongan biguanide lainnya, metformin memiliki profil keamanan yang unggul dan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien penggunaanya (Ghosal, 2019).



Gambar 1. Struktur kimia metformin

Dosis optimal metformin adalah ~2 g/hari. Setelah dosis oral tunggal, metformin dengan cepat didistribusikan ke jaringan-jaringan tubuh. Konsentrasi plasma puncak terjadi dalam 3 jam dan meningkat dari 1,0 menjadi 1,6 mg/mL setelah dosis 0,5 g dan menjadi 3 mg/mL setelah dosis 1,5 g dengan rata-rata waktu paruh plasma sekitar 20 jam (Raza et al., 2020).

Metformin bekerja menurunkan kadar glukosa dengan berbagai mekanisme. Mekanisme utama dari metformin yaitu mengurangi produksi glukosa hepatic melalui penekanan glukoneogenesis dan meningkatkan penekanan insulin produksi glukosa endogen, dapat dilihat pada gambar 2 (Rena et al., 2017).



Gambar 2. Mekanisme penghambatan glukoneogenesis oleh metformin

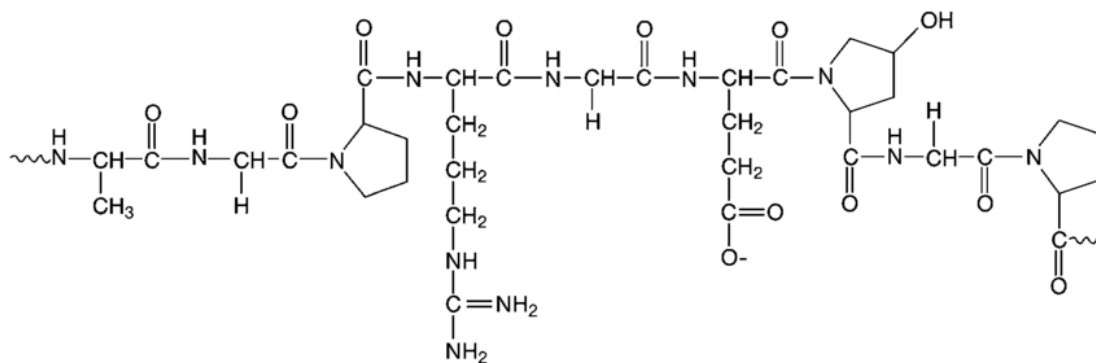
Secara rinci, metformin diangkut ke hepatosit melalui transporter organik 1 (OCT1) dan sebagian metformin menghambat kompleks rantai mitokondria 1, menghasilkan penurunan kadar ATP dan akumulasi AMP. Glukoneogenesis berkurang sebagai akibat dari defisit ATP yang membatasi sintesis glukosa, peningkatan kadar AMP yang menyebabkan penurunan aktivitas enzim glukoneogenik kunci FBPase, penghambatan pensinyalan adenilat siklase dan cAMP-PKA, dan penghambatan mGPD yang berkontribusi terhadap perubahan keadaan redoks dan penurunan konversi gliserol menjadi glukosa. Perubahan rasio AMP/ATP yang diinduksi metformin juga mengaktifkan AMPK, yang menekan sintesis lipid dan memberikan efek kepekaan insulin (L. Gong et al., 2012).

Selain mekanisme diatas, metformin juga dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan mengurangi penyerapan glukosa usus dan

meningkatkan penyerapan serta pemanfaatan glukosa oleh jaringan perifer seperti otot rangka dan jaringan lemak (Rena et al., 2017).

II.3.2 Gelatin

Gelatin adalah polimer alami yang terbuat dari degradasi hidrolitik protein dari kolagen dan struktur asam aminonya yang khas memberikan beberapa manfaat medis (Nii, 2021).



Gambar 3. Struktur gelatin

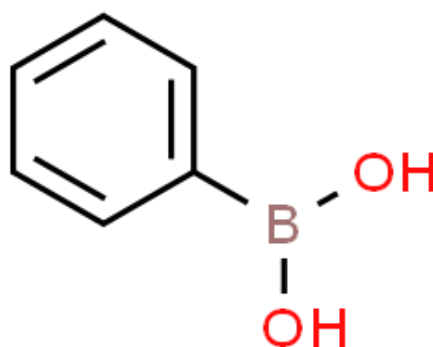
Secara umum, dua jenis gelatin yang berbeda dapat diproduksi berdasarkan pra-perlakuan kolagen: gelatin tipe A dan gelatin tipe B. Tipe A adalah gelatin dengan perlakuan asam, yang merupakan titik isoelektrik pada pH 6 hingga 9 dan paling umum digunakan untuk kolagen dengan ikatan silang yang kurang kovalen yang ditemukan pada kulit babi. Tipe B adalah gelatin perlakuan basa yang merupakan titik isoelektrik pada pH 5 dan dapat diterapkan pada kolagen yang lebih kompleks yang ditemukan pada kulit sapi. Dari segi kimiawi, gelatin terdiri dari 25,2% oksigen, 6,8% hidrogen, 50,5% karbon, dan 17% nitrogen, sedangkan gelatin memiliki campuran rantai tunggal dan ganda yang bersifat hidrofilik. Gelatin adalah polimer alami yang biokompatibel, dapat terurai secara hayati, dan tidak

beracun yang banyak digunakan untuk pembuatan sistem pelepasan terkendali (Foux & Zilberman, 2015).

II.3.2 Asam Fenilboronat (PBA)

Asam fenilboronat adalah senyawa kimia yang banyak digunakan dalam sistem glukosa-responsif. Asam boronat telah terbukti menjadi sensor yang efektif untuk berbagai sakarida, polisakarida, glikoprotein, protein terglikasi, dan dopamin. Penginderaan terjadi terutama melalui pembentukan ester boronat dengan 1,2- atau 1,3-diol yang ada pada substrat (Ma et al., 2021).

Dalam larutan berair, PBA memiliki bentuk hidrofobik dari segitiga planar terionisasi dan bentuk hidrofilik dari tetrahedron terionisasi, dan kesetimbangan dinamis terdeteksi antara kedua bentuk tersebut. Kedua bentuk tersebut berikatan secara khusus dengan zat yang mengandung o-diol, seperti glukosa, untuk membentuk kompleks fenil borat cincin beranggota lima atau enam. Bentuk terionisasi PBA digabungkan dengan glukosa dalam ikatan kovalen reversibel untuk membentuk struktur fenil borat yang stabil (Webber & Anderson, 2015).



Gambar 4. Struktur asam fenilboronat