

REVIEW: PENGGUNAAN MATRIKS PADA SISTEM PELEPASAN *EXTENDED RELEASE* SEDIAAN TABLET METFORMIN HCL

REVIEW: THE USE OF MATRIX IN THE EXTENDED-RELEASE SYSTEM OF METFORMIN HCL TABLETS

Agus Andrie^{1*}, Anis Yohana Chaerunisa¹

¹Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran

Jl. Raya Bandung-Sumedang KM 21, Jawa Barat, Indonesia, 45363

*Email Corresponding: agus21005@mail.unpad.ac.id

Submitted: 28 June 2022

Revised: 18 July 2022

Accepted: 4 August 2022

ABSTRAK

Terapi farmakologi lini pertama pada pasien diabetes melitus terutama diabetes melitus tipe II pada pasien obesitas dan yang memiliki fungsi ginjal normal adalah metformin. Namun, metformin dengan sistem pelepasan segera ditemukan memiliki banyak kelemahan seperti menimbulkan efek samping dan rendahnya kepatuhan pasien. Untuk mengatasi hal tersebut, maka dikembangkan formulasi dengan pelepasan diperpanjang (*extended release*). Tujuan penulisan *review* artikel ini adalah memberikan informasi dan gambaran mengenai matriks yang dapat digunakan untuk formulasi tablet metformin HCl dengan sistem pelepasan *extended release* khususnya sistem *controlled release* dan *sustained release*. *Review* artikel ini menggunakan metode penelitian komparatif dari 21 jurnal penelitian dengan jurnal bahasa Inggris dan Indonesia yang membahas formulasi sediaan tablet metformin HCl dengan pelepasan *extended release* (*sustained release* dan *controlled release*), dengan rentang tahun 2012 hingga 2022. Dapat disimpulkan bahwa hasil *review* mengindikasikan metformin HCl dapat dibuat dalam bentuk tablet matriks dengan sistem pelepasan *extended release* dengan menggunakan matriks guar gum dan polivinil pirolidon K30, poli magnesium akrilat, eudragit RS 30D, natrium alginat, dan kitosan.

Kata kunci: Diabetes, Metformin, *Extended release*

ABSTRACT

The first-line pharmacological therapy in patients with diabetes mellitus, especially type II diabetes mellitus in obese patients and those with normal kidney function is metformin. However, metformin with an immediate release system was found to have many disadvantages such as side effects and low patient compliance. To overcome this, a formulation with an extended-release was developed. The purpose of writing this review article is to provide information and an overview of the matrix that can be used for the formulation of metformin HCl tablets with extended-release systems, especially controlled release and sustained release systems. This article review uses comparative research methods from 21 research journals with English and Indonesian journals that discuss the formulation of metformin HCl tablets with an extended-release (*sustained release* and *controlled release*), with a range of 2012 to 2022. It can be concluded that the results of the review indicate metformin HCl can be made in the form of matrix tablets with an extended-release system using guar gum and polyvinyl pyrrolidone K30 matrix, poly magnesium acrylate, eudragit RS 30D, sodium alginate, and chitosan.

Keywords: Diabetes, Metformin, *Extended release*

PENDAHULUAN

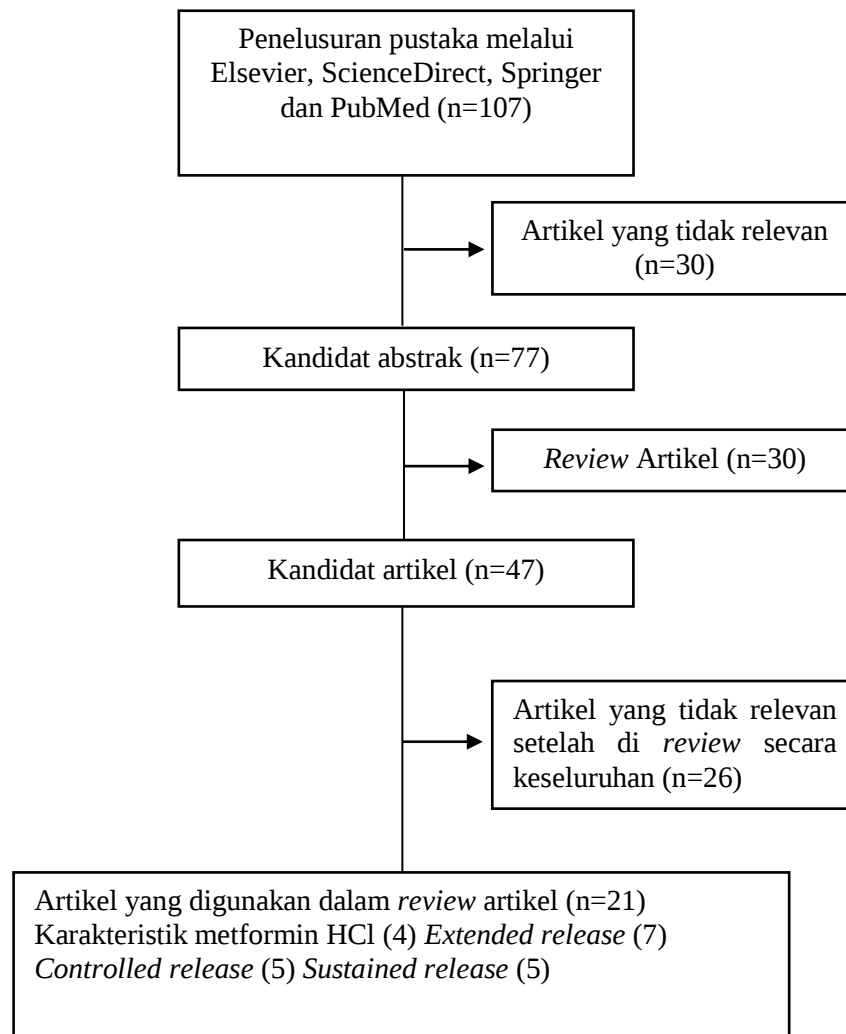
Diabetes Melitus merupakan suatu gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein sebagai akibat dari insufisiensi fungsi insulin ([American Diabetes Association, 2020](#)). Obat lini pertama pilihan untuk pengobatan diabetes tipe II, terutama, pada orang yang kelebihan berat badan dan obesitas serta mereka yang memiliki fungsi ginjal normal adalah metformin ([Roy et al., 2013](#)). Metformin membantu menekan produksi glukosa oleh hati (glukoneogenesis hati), mekanismenya yaitu dengan mengaktifkan adenosin monofosfat, protein kinase yang diaktifkan yaitu enzim yang memiliki peran penting dalam pensinyalan insulin, menjaga keseimbangan energi seluruh tubuh, metabolisme glukosa dan lemak, membantu meningkatkan ekspresi pasangan heterodimer kecil ([Cetin & Sahin, 2016](#)).

Metformin HCl adalah obat antidiabetes golongan biguanida untuk pengelolaan diabetes mellitus yang tidak tergantung insulin. Penggunaan metformin dalam bentuk tablet konvensional (sistem pelepasan segera) paling efektif yaitu pada dosis rata-rata sekitar 2000 mg/hari, dan dalam dua dosis terbagi (pemakaian 2-3 kali sehari) ([Hameed et al., 2017](#); [Roy et al., 2013](#)). Metformin sistem pelepasan segera ditemukan memiliki banyak kelemahan seperti menimbulkan efek samping gangguan pencernaan, diare, kram, mual, muntah, dan peningkatan perut kembung. Selain itu, kelemahannya juga berdampak pada menurunnya kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat. Untuk mengurangi efek samping yang disebutkan di atas dan untuk mengurangi frekuensi pemberian dosis serta meningkatkan kepatuhan pasien, maka dikembangkan formulasi dengan pelepasan diperpanjang *extended release* (ER) ([Abrilla et al., 2021](#); [Nayak et al., 2016](#); [Roy et al., 2013](#)). Pada sistem pelepasan ini dosis pemakaian bisa lebih sedikit dengan tetap memberikan efek yang sama dengan metformin pelepasan segera serta dapat memberikan kemudahan dan meningkatkan kepatuhan pasien karena hanya diminum 1 kali per hari ([Baker et al., 2021](#)).

Tujuan penulisan *review* artikel ini adalah untuk memberikan informasi dan gambaran mengenai matriks yang dapat digunakan untuk formulasi tablet metformin HCl dengan sistem pelepasan *extended release* khususnya sistem *controlled release* dan *sustained release*.

METODE PENULISAN

Metode penulisan yang digunakan dalam pembuatan *review* artikel ini adalah metode penulisan komparatif dengan mengumpulkan berbagai sumber yang didapat dari beberapa jurnal penelitian. Studi literatur dilakukan secara *online* yang dilakukan pada 18 april 2022 dengan menggunakan Elsevier, ScienceDirect, Springer, dan PubMed. *Review* artikel ini menggunakan metode penelitian komparatif dari 21 jurnal penelitian yang membahas formulasi sediaan tablet metformin HCl dengan pelepasan *extended release* (*sustained release* dan *controlled release*), dengan rentang tahun 2012 hingga 2022 dengan kata kunci pencarian “*Formulation of metformin HCl extended release tablet*”, “*Formulation of metformin HCl sustained release tablet*” dan “*Formulation of metformin HCl controlled release tablet*”. Studi literatur selengkapnya dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 1. Bagan alir metode penulisan review

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Metformin HCl

Metformin hidroklorida memiliki pemerian padatan kristal berwarna putih, tidak berbau, higroskopis dan memiliki rasa yang pahit pahit padatan dengan berat molekul 165,625 dan memiliki dua nilai pKa yaitu 2,8 dan 11,51. Kelarutan metformin dalam air adalah 300 mg/mL dalam kisaran pH 1,2–6,8, sedikit larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam aseton dan diklorometana serta titik leburnya antara 222°C–226°C, selengkapnya dapat dilihat pada [Tabel 1](#) ([Desai et al., 2014](#); [National Center for Biotechnology Information, 2022](#); [Raparla et al., 2012](#)).

Metformin sebagai basa hidrofilik, memiliki muatan kationik pada pH fisiologis (persentase kationik pada pH fisiologis >99,9%) dan hal ini mengindikasikan bahwa metformin memiliki sistem penghantaran obat secara difusi pasif yang sangat terbatas untuk melintasi membran sel ([Cetin & Sahin, 2016](#)). Metformin memiliki permeabilitas yang rendah untuk melintasi membran sel dan kelarutan dalam air yang tinggi, sehingga metformin diklasifikasikan sebagai senyawa kelas 3 menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) dan *Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System* (BDDCS) ([Alam et al., 2021](#); [Vaingankar & Amin, 2017](#)). Kemudian menurut sistem klasifikasi ekskresi saliva (SECS) metformin termasuk senyawa kelas 2 ([Alam et al., 2021](#); [Sweetman S, 2007](#)).

Tabel I. Karakteristik Metformin HCl

Paramater	Nilai	Referensi
Pemerian	Padatan kristal berwarna putih, tidak berbau, higroskopis, dan rasa pahit.	
Berat molekul	165.625	(Desai <i>et al.</i> , 2014; National Center for Biotechnology Information, 2022; Raparla <i>et al.</i> , 2012)
Kelarutan	Dalam air adalah 300 mg/mL dalam kisaran pH 1,2–6,8, sedikit larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam aseton dan diklorometana	
Log P	-2.64 at 25°C	
pKa	2,8 dan 11,51	
Titik lebur	222°C-226°C	

Secara farmakokinetik metformin menunjukkan penyerapan yang lambat dan tidak sepenuhnya setelah pemberian secara oral. Bioavailabilitas absolut metformin setelah pemakaian dosis tunggal 500 mg adalah sekitar 50-60%. Bioavailabilitasnya juga dapat berkurang jika dikonsumsi bersamaan dengan makanan (Vaingankar & Amin, 2017). Setelah pemberian oral tablet metformin hidroklorida (500 mg), konsentrasi plasma puncak (1,0-1,6 mg/L) dicapai dalam waktu 3 jam. Setelah pemberian oral 1000 mg tablet pelepasan segera metformin setiap hari dua kali, konsentrasi plasma maksimum (C_{max}) dilaporkan lebih tinggi pada pasien diabetes tipe 2 dengan fungsi ginjal yang baik (2,09 mg/L) dibandingkan dengan subjek sehat (1,32 mg/L). Di sisi lain, pembersihan total sekitar 30% lebih rendah pada pasien dengan diabetes dibandingkan dengan subyek sehat (881 mL/menit versus 1265 mL/menit) (Cetin & Sahin, 2016).

Tabel II. Kriteria Zat Aktif Matriks *Extended Release*

Parameter	Kriteria	Referensi
Ukuran Molekul	< 1000 Dalton	
Kelarutan	Lebih dari 0.1 mg/mL untuk pH 1 – pH 7.8	(Tungadi, 2018)
Mekanisme absorpsi	Difusi	
Absorpsi umum	Pelepasannya sebaiknya tidak dipengaruhi oleh pH dan enzim	

Kriteria zat aktif yang dapat dibuat dalam bentuk *extended release* meliputi ukuran molekul yang kurang dari 1000 dalton, memiliki kelarutan lebih dari 0.1 mg/ml untuk pH 1 – pH 7.8, mekanisme absorpsi difusi dan absorpsi secara umum sebaiknya untuk pelepasannya tidak dipengaruhi oleh enzim maupun pH selengkapannya mengenai kriteria zat aktif untuk matriks *extended release* dapat dilihat pada Tabel II (Tungadi, 2018).

Berdasarkan hal di atas mengenai karakteristik metformin dan kriteria zat aktif yang dapat dibuat *extended release*, metformin memenuhi syarat parameter tersebut maka dapat dikembangkan formulasi dengan pelepasan diperpanjang *extended release* (ER), dengan sistem pelepasan *extended release* dengan mengurangi frekuensi pemberian namun dengan tetap memberikan efek yang sama dengan metformin pelepasan segera sehingga dapat memberikan kemudahan dan meningkatkan kepatuhan pasien (Baker *et al.*, 2021; Ofori-Kwakyie *et al.*, 2016; Roy *et al.*, 2013).

Tablet *Extended Release* Metformin HCl

Sistem penghantaran obat oral pelepasan diperpanjang dirancang untuk mencapai konsentrasi obat yang efektif secara terapeutik dalam sirkulasi sistemik selama periode waktu yang lama. Sistem matriks paling populer di antara sistem penghantaran obat oral karena kesederhanaannya, biaya rendah, kemudahan pembuatan, frekuensi dosis yang dikurangi, kepatuhan dan kemandirian pasien yang lebih baik (Alam *et al.*, 2021; Ofori-Kwakyie *et al.*, 2016). Tablet metformin dengan sistem pelepasan *extended release*

(metformin ER) adalah formulasi obat antihiperglikemik yang dapat diberikan sekali sehari. Matriks polimer tablet metformin ER 500 mg akan mengembang (*swelling*) dalam cairan lambung, sehingga menyebabkan sediaan dapat tertahan di lambung dalam keadaan bersama dengan makanan. Selama periode waktu 8 jam, obat akan larut dan berdifusi melalui matriks untuk diserap di saluran pencernaan bagian atas (Kakad & Rachh, 2022; Kang *et al.*, 2020; Oh *et al.*, 2016).

Metformin memiliki karakteristik sangat larut dalam air dan secara bertahap metformin akan dilepaskan dari matriks polimer tablet melalui disolusi dan difusi (Kakad & Rachh, 2022; Kang *et al.*, 2020). Cairan lambung menembus matriks, melarutkan obat, yang kemudian berdifusi kembali keluar dari matriks dalam bentuk cair. Pembengkakan matriks mengurangi kemudahan cairan lambung mencapai obat, mengontrol laju disolusi. Laju difusi selanjutnya dikendalikan oleh jumlah, jenis, dan/atau berat molekul komponen polimer matriks dan eksipien lainnya (Chauhan & Patel, 2014; Idkaidek, 2014).

Terkait laju erosi matriks secara substansial lebih lambat daripada laju *swelling*, dan matriks akan tetap utuh sampai semua obat dilepaskan. Matriks selanjutnya akan larut atau terurai, biasanya terurai sepenuhnya dalam waktu 10-24 jam setelah periode pemberian yang dimaksudkan, (He *et al.*, 2014) meskipun biasanya sisa matriks dapat dihilangkan dalam tinja sebagai massa lunak seperti tablet (Abebe *et al.*, 2014). Faktor pembatas pada kecepatan pelepasan obat adalah difusi dari matriks, bukan erosi atau pelarutan matriks (Chen *et al.*, 2013; Qin *et al.*, 2014).

Sistem pelepasan *extended release* terbagi menjadi 3 jenis yaitu *prolonged release*, *controlled release*, dan *sustained release*. Pada proses pembuatannya sistem pelepasan ini dapat dibuat dalam bentuk tablet matriks. Tablet matriks ini adalah pendekatan yang menjanjikan untuk pengembangan terapi obat pelepasan diperpanjang karena dapat dilakukan dengan pendekatan biaya terendah untuk bentuk sediaan padat pelepasan yang diperpanjang dan secara terkontrol. Tablet matriks dapat didefinisikan sebagai bentuk sediaan padat oral di mana obat didispersikan atau dilarutkan secara homogen dalam matriks polimer hidrofilik atau hidrofobik. Secara hipotetis, bentuk sediaan lepas lambat seharusnya melepaskan obat dengan mekanisme orde nol yang mempertahankan waktu kadar obat dalam plasma mirip dengan infus intravena (Qin *et al.*, 2014).

Berdasarkan hal tersebut, maka pengenalan tablet matriks sebagai pelepasan diperpanjang telah memberikan terobosan baru untuk sistem penghantaran obat baru di bidang teknologi farmasi, diharapkan akan terus berkembang dan terdapat inovasi lainnya yang dapat memberikan efek yang maksimum dari penggunaan obat dengan sistem pelepasan yang diperpanjang ini.

Matriks Pada Tablet *Controlled release* dan *Sustained release* Metformin HCl

Sistem matriks adalah sistem pelepasan yang memperpanjang dan mengontrol pelepasan obat, baik yang terlarut maupun terdispersi. Matriks didefinisikan sebagai komposit yang tercampur dengan baik dari satu atau lebih obat dengan agen pembentuk gel yaitu polimer (Abebe *et al.*, 2014; Qin *et al.*, 2014). Di bawah kondisi pH lambung, tablet matriks secara perlahan akan terkikis, sehingga obat dapat terlepas dari matriks dan memberikan efek. Dua mekanisme yang bekerja dalam pelepasan obat sistem matriks ini salah satunya adalah erosi orde nol, penurunan luas permukaan, dan pelarutan partikel terlapisi. Matriks ini memiliki kemampuan untuk mengontrol kadar obat dalam darah sehingga dapat memberikan efek sesuai dengan target dan waktu pelepasannya (Chen *et al.*, 2013). Keuntungan tablet matriks *extended release* yaitu:

1. Meningkatkan kepatuhan pasien

Kurangnya kepatuhan pasien dalam penggunaan obat terutama terlihat pada pasien dengan penyakit kronis yang memerlukan pengobatan jangka panjang, pencapaian pengobatan tergantung pada kemampuan pasien untuk setuju dengan pengobatannya. Kepatuhan pasien dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti pengetahuan tentang proses penyakit, kepercayaan pasien dalam pengobatan, dan pemahaman pasien terkait dengan rencana perawatan yang ketat. Selain itu terdapat

kendala dalam hal lainnya yaitu komplikasi penyakit, biaya terapi dan efek samping lokal maupun sistemik dari bentuk sediaan. Masalah ini dapat diatasi sampai batas tertentu dengan memberikan sistem penghantaran obat *extended release* (Chen *et al.*, 2013; Klinzing & Zavaliangos, 2013).

2. Berkurangnya fluktuasi konsentrasi obat

Konsentrasi obat dalam sirkulasi sistemik dan kompartemen jaringan sering menunjukkan pola “see-saw” ketika pemberian obat dalam bentuk sediaan konvensional. Besarnya fluktuasi ini pada dasarnya bergantung pada kinetika obat seperti laju absorpsi, distribusi, eliminasi, dan interval pemberian dosis. Pola “see-saw” terlihat hanya dalam kasus obat dengan waktu paruh biologis kurang dari empat jam, karena interval dosis yang direkomendasikan jarang kurang dari empat jam. Sistem penghantaran obat *extended release* yang dirancang dengan baik dapat secara luas mengurangi frekuensi pemberian dosis obat dan juga mempertahankan konsentrasi obat yang stabil dalam sirkulasi darah dan sel jaringan target (Klinzing & Zavaliangos, 2013; Tungadi, 2018).

3. Mengurangi Dosis Total

Untuk mengobati kondisi penyakit, sejumlah obat total yang lebih sedikit digunakan dalam sistem penghantaran obat dengan pelepasan *extended release*. Dengan mengurangi jumlah total obat, penurunan efek samping sistemik atau lokal diamati. Hal ini juga mengarah pada penghematan biaya (Raparla *et al.*, 2012; Tungadi, 2018).

4. Memperbaiki Kekurangan dalam Pengobatan

Terapi optimal penyakit memerlukan transfer obat aktif yang efektif ke jaringan, organ tubuh yang membutuhkan perawatan. Sangat sering dosis yang jauh melebihi yang dibutuhkan dalam sel harus diberikan untuk mencapai konsentrasi terapeutik yang diperlukan secara efektif. Hal ini sayangnya dapat menyebabkan efek toksikologi dan imunologis yang tidak diinginkan, pada jaringan non-target. Bentuk sediaan pelepasan yang lambat menyebabkan penanganan penyakit akut atau kronis yang lebih baik (Tungadi, 2018).

5. Ekonomi

Biaya unit awal untuk produk pelepasan yang lambat biasanya lebih besar daripada bentuk sediaan konvensional karena sifat khusus dari senyawa ini namun yang terpenting adalah biaya rata-rata pengobatan selama periode waktu yang lama mungkin lebih sedikit (Tungadi, 2018).

Tabel III. Matriks Sediaan Tablet *Controlled release* Metformin HCl Sebagai Anti Diabetik

Dosis Metformin (mg)	Matriks	Produk Inovator	Referensi
500	Guar gum, PVP K30	Tidak disebutkan	(Chowdary <i>et al.</i> , 2014)
500	PMGA	Tidak disebutkan	(Simancas-Herbada <i>et al.</i> , 2020)
500	Eudragit RS 30D	Tidak disebutkan	(Kulkarni <i>et al.</i> , 2013)
500	Natrium alginat	Tidak disebutkan	(Hariyadi <i>et al.</i> , 2018)
500	Kitosan	Tidak disebutkan	(Li <i>et al.</i> , 2013)

Keterangan

PVP : Polivinil pirolidon

PMGA: Poli Magnesium Akrilat

Jenis-jenis matriks yang secara umum digunakan dalam tablet matriks adalah matriks dari polimer hidrofilik dan hidrofobik. Matriks dengan polimer hidrofilik dibagi menjadi 3 kelompok yaitu turunan selulosa (hidroksietil selulosa, hidroksipropil metil selulosa 25, 100, 4000, dan 15000 cps, Na-CMC dan methylcellulose 400 dan 4000 cps; non selulosa alam dan polimer semi sintetik (agar-agar, gom arab, alginate, polisakarida dari manosa dan galaktosa, kitosan dan amilum modifikasi) serta polimer asam akrilat (karbopol 934, asam alginat, gelatin dan gom alam). Kemudian matriks polimer hidrofobik yaitu polivinil klorida, etil selulosa, selulosa asetat, dan polistiren (Momoh *et al.*, 2013; Nayak *et al.*, 2014; Tungadi, 2018).

Secara khusus matriks yang digunakan dalam tablet metformin HCl berdasarkan hasil telaah pustaka yaitu pada tablet *controlled release* meliputi guar gum dan PVP K30, poli magnesium akrilat, eudragit RS 30D, natrium alginat dan kitosan dan pada tablet *sustained release* meliputi etil selulosa, eudragit RSPO, HPMC, xantural 75, HPMC K200M, HPMC K15M, hidroksipropil selulosa. Selengkapnya mengenai matriks tablet dapat dilihat pada Tabel III dan Tabel V.

Perbedaan pada tablet *controlled release* dan *sustained release* secara mekanisme pelepasan yaitu pada tablet *controlled release* pelepasan obat dari bentuk sediaan terjadi sesuai dengan yang direncanakan, dapat diramalkan dan lebih lambat dari biasanya, sedangkan pada tablet *sustained release* pelepasan obat terjadi dengan melepaskan suatu dosis terapi awal obat (*loading dose*) secara tepat yang diikuti pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan. Namun apabila dalam hal matriks yang digunakan tidak terdapat perbedaan seperti yang dapat dilihat pada Tabel III dan Tabel V.

Tabel IV. Matriks Sediaan Tablet Sustained release Metformin HCl Sebagai Anti Diabetik

Dosis Metformin(mg)	Matriks	Produk Inovator	Referensi
500	Etil selulosa	Fortamet ®	(Zhao <i>et al.</i> , 2012)
500	Etil selulosa	Glucophage	(Alam & Shareef, 2013)
500	HPMC, Xantural 75	Glucophage	(Vijiyaratnam <i>et al.</i> , 2021)
500	HPMC K200M, HPMC K15M	Glumetza TM	(Roy <i>et al.</i> , 2013)
500	HPC	Gluformin XR®	(Vaingankar & Amin, 2017)

Keterangan

HPMC: Hidroksipropil metil selulosa

HPC: Hidroksipropil selulosa

Hasil Evaluasi Fisikokimia Tablet Controlled Release dan Sustained release Metformin HCl

Berdasarkan hasil telaah pustaka mengenai karakteristik fisikokimia tablet metformin HCl dengan pelepasan *controlled release* dan *sustained release* dapat dilihat pada Tabel IV dan Tabel VI. Evaluasi yang dilakukan meliputi ketebalan tablet, keseragaman bobot, kekerasan, friabilitas, dan pola pelepasan in-vitro selama waktu tertentu. Hasil evaluasi fisik menunjukkan hasil yang sesuai dengan target yang ditentukan oleh masing-masing penelitian, namun yang menarik adalah hasil dari pola pelepasan secara in-vitro yang dilakukan selama rentang waktu 8-12 jam untuk tablet *controlled release* (Kulkarni *et al.*, 2013) dan selama rentang waktu 6-14 jam untuk tablet *sustained release*. Untuk menyatakan bahwa pengujian memiliki pelepasan yang baik maka profil disolusi tablet uji dibandingkan

dengan produk inovator menggunakan uji faktor kesamaan (f_2) dan uji faktor ketidaksamaan (f_1) untuk memastikan yang terbaik. Hasil uji kemiripan menunjukkan bahwa secara keseluruhan formulasi tablet matriks memiliki nilai $f_1 < 15$ dan $f_2 > 50$, yang menunjukkan bahwa profil disolusi mendekati produk inovator. Selengkapnya dapat dilihat pada [Tabel V](#) dan [Tabel VI](#).

Tabel V. Hasil Evaluasi Fisikokimia Sediaan Tablet *Controlled release* Metformin HCl Sebagai Anti Diabetik

Parameter	F1	F2	F3	F4	F5
Ketebalan tablet (mm)	5.20±0.05	7.87 ± 0.01	-	-	-
Keseragaman bobot (mg)	785.8±0.4	988.5 ± 4.5	-	-	-
Kekerasan (kg/cm ²)	6.8±0.04	136.2 ± 2.3 (N)	-	-	-
Friabilitas (%)	0.43±0.02	-	-	-	-
Waktu Pelepasan (jam)	10	8	12	12	12
Pelepasan obat(%)	98,81 ± 0,5	85	78,74	74.98 ± 12.95	66.6
F1 (Faktor ketidaksamaan)	-	2.8	-	-	-
F2 (Faktor kemiripan)	-	81.3	-	-	-

Keterangan

F1: Formula tablet matriks guar gum dan PVP K30 ([Chowdary et al., 2014](#))

F2: Formula tablet matriks poli magnesium akrilat ([Simancas-Herbada et al., 2020](#))

F3: Formula tablet matriks eudragit RS 30D ([Kulkarni et al., 2013](#))

F4: Formula tablet matriks natrium alginat ([Hariyadi et al., 2018](#))

F5: Formula tablet matriks kitosan ([Li et al., 2013](#))

Tabel VI. Hasil Evaluasi Sediaan Tablet *Sustained release* Metformin HCl Sebagai Anti Diabetik

Parameter	F1	F2	F3	F4	F5
Ketebalan tablet (mm)	-	6.821 ± 0.02	7.10 ± 0.04	6.49±0.09	5.20 ±0.02
Keseragaman bobot (mg)	-	1033.8 ± 0.04	950.5 ± 6.5	989.1±0.45	669.93 ±2.48
Kekerasan (kP)	6.8 ± 0.22 (kg/cm ²)	17.07 ± 0.2	20.18 ± 0.80	181,84 ± 2,35 (N)	15.51 ±0.39 (kN)
Friabilitas (%)	0.72 ± 0.04	0.69 ± 0.08	0.254	0,14%	0.23 ±0.29
Waktu pelepasan (jam)	6	14	10	12	10
Pelepasan obat (%)	59	87.75 ±0.02	94.2-96.5	80	>85

F1 (Faktor ketidaksamaan)	-	-	7.05	-	9.369
F2 (Faktor kemiripan)	82	95.82	66.75	70	61.986

Keterangan

F1: Formula tablet matriks etil selulosa (Zhao *et al.*, 2012)

F2: Formula tablet matriks etil selulosa (Alam & Shareef, 2013)

F3: Formula tablet matriks eudragit RSPO, HPMC, xantural 75 (Vijayaratham *et al.*, 2021)

F4: Formula tablet matriks HPMC K200M, HPMC K15M (Roy *et al.*, 2013)

F5: Formula tablet matriks hidroksipropil selulosa (Vaingankar & Amin, 2017)

Selanjutnya untuk melihat profil kinetiknya maka data yang diperoleh dari studi disolusi in-vitro diterapkan pada kinetika pelepasan orde nol, orde pertama, dan Higuchi. Kinetika pelepasan orde nol terjadi dengan kecepatan konstan dan tidak bergantung pada konsentrasi. Sistem pelepasan orde nol ini merupakan sistem pelepasan yang ideal untuk sediaan *sustained release* (Kundan *et al.*, 2012; Siepmann & Peppas, 2012; Zhou *et al.*, 2021), kemudian kinetika pelepasan orde satu merupakan pelepasan obat yang bergantung pada konsentrasi yang mana kecepatan pada waktu tertentu sebanding dengan konsentrasi obat yang tersisa dalam sediaan pada saat itu (Gias Senjoti *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2020), selanjutnya kinetika pelepasan orde Higuchi merupakan model kinetika yang menggambarkan pelepasan obat dari matriks (da Silva *et al.*, 2021; Jin X *et al.*, 2022; Nayak & Pal, 2013), serta kinetika pelepasan model Korsmeyer–Peppas merupakan model kinetika yang dikembangkan untuk menggambarkan kinetika pelepasan obat dari matriks polimer. Model Korsmeyer–Peppas ini menerangkan mekanisme pelepasan berdasarkan persamaan Fickian dan non-Fickian dengan melihat pada nilai n (*release exponent*) (Pan *et al.*, 2017; Tutunji & Appl, 2018), dalam hal ini jika nilai $n < 0,45$ maka pelepasan zat aktif terjadi berdasarkan mekanisme difusi Fickian, dan jika nilai $0,45 < n < 0,89$ berarti mekanisme pelepasan zat aktif terjadi berdasarkan difusi non Fickian (Hasan *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2020). Mekanisme Fickian menggambarkan pelepasan obat yang dikendalikan melalui mekanisme difusi sedang mekanisme non-Fickian menggambarkan pelepasan obat yang dikendalikan melalui gabungan mekanisme difusi dan erosi. Nilai $n > 0,89$ menunjukkan kecepatan pelepasan obat tidak tergantung waktu yang mengindikasikan kinetika pelepasan berjalan melalui orde nol dan mekanismenya dinamakan sebagai *Case-II transport* (Roy *et al.*, 2012; Vaingankar & Amin, 2017).

Hasil pengujian profil kinetik dapat dilihat dari koefisien korelasi yang lebih tinggi ($r^2 > 0,98$), kemudian untuk mengonfirmasi mekanisme pelepasan obat yang tepat, lalu data dilengkapi dengan persamaan Korsmeyer–Peppas dan hasilnya menunjukkan bahwa pelepasan obat tablet *controlled release* mengikuti model Fickian untuk F1 dan F2 yang dimediasi difusi dari nilai ($n < 0,45$) untuk F3 dan F4 tidak dijelaskan dan untuk F5 mengikuti model non Fickian yang dimediasi difusi dari nilai ($n > 0,45$). Sedangkan pelepasan obat tablet *sustained release* pada F1 dan F2 menggambarkan pelepasan non Fickian anomali yang menunjukkan bahwa laju pelepasan obat dikendalikan oleh difusi dan erosi dengan nilai n berkisar antara 0,45 hingga 0,89; untuk F3 mengikuti model kuadrat, serta F4 dan F5 didasarkan pada difusi dan kuasi Fickian.

Berdasarkan hasil telaah pustaka tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara *controlled release* maupun *sustained release* pada pola pelepasan secara kinetika dikarenakan pada keduanya dapat mengikuti model pelepasan secara Fickian maupun non-Fickian. Kemudian dari segi waktu pelepasan keduanya berkisar antara 6-12 jam.

KESIMPULAN

Hasil *review* mengindikasikan bahwa metformin HCl dapat dibuat dalam bentuk tablet matriks dengan sistem pelepasan *extended release* khususnya sistem *controlled release* dengan matriks guar gum, PVP K30, poli magnesium akrilat, eudragit RS 30D, natrium alginat serta kitosan dan sistem *sustained release* dengan matriks etil selulosa, eudragit RSPO, HPMC, xantural 75, HPMC K200M, HPMC K15M, hidroksipropilselulosa. Pada pola pelepasan matriks secara kinetika menunjukkan model pelepasan secara Fickian atau non-Fickian serta dari segi waktu pelepasan keduanya berkisar antara 6-12 jam.

DAFTAR PUSTAKA

- Abebe, A., Akseli, I., Sprockel, O., Kottala, N., & Cuitiño, A. M. 2014. Review of Bilayer Tablet Technology. *International Journal of Pharmaceutics*, 461(1–2), 549–558.
- Abrilla, A. A., Pajes, A. N. N. I., & Jimeno, C. A. 2021. Metformin Extended-Release Versus Metformin Immediate-Release For Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 178.
- Alam, K., & Shareef, H. 2013. Development and Evaluation of Metformin Hydrochloride 500 mg Sustained Release Tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 36(36).
- Alam, S., Bishal, A., & Bandyopadhyay B. 2021. Formulation and Evaluation of Metformin Hydrochloride Sustained Release Matrix Tablets. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 82–88.
- American Diabetes Association. 2020. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43, S14–S31.
- Baker, C., Retzik-Stahr, C., Singh, V., Plomondon, R., Anderson, V., & Rasouli, N. 2021. Should Metformin Remain the First-Line Therapy For Treatment of Type 2 Diabetes? *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 12.
- Cetin, M., & Sahin, S. 2016. Microparticulate and Nanoparticulate Drug Delivery Systems For Metformin Hydrochloride. *Drug Delivery*, 23(8), 2796–2805.
- Chauhan M J, & Patel SA. 2014. Aconcise Review On Sustained Drug Delivery System and Its Opportunities. *Am J Pharm Tech Res*, 22, 79–81.
- Chen, Y. C., Ho, H. O., Lee, T. Y., & Sheu, M. T. 2013. Physical Characterizations and Sustained Release Profiling of Gastroretentive Drug Delivery Systems with Improved Floating and Swelling Capabilities. *International Journal of Pharmaceutics*, 441(1–2), 162–169.
- Chowdary, Y. A., Raparla, R., & Madhuri, M. 2014. Formulation and Evaluation of Multilayered Tablets of Pioglitazone Hydrochloride and Metformin Hydrochloride. *Journal of Pharmaceutics*, 2014, 1–14.
- da Silva, T. S., Silva, D. A. K., & Nogueira, A. L. 2021. Metformin Hydrochloride Sustained Release Biopolymeric System Composed By PLLA-CMC Microparticles. *Journal of Applied Polymer Science*, 138(33).
- Desai, D., Wong, B., Huang, Y., Ye, Q., Tang, D., Guo, H., Huang, M., & Timmins, P. 2014. Surfactant-Mediated Dissolution Of Metformin Hydrochloride Tablets: Wetting Effects Versus Ion Pairs Diffusivity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(3), 920–926.
- Gias Senjoti, F., Mahmood, S., Md Jaffri, J., & Kumar Mandal, U. 2016. Design and In-vitro Evaluation of Sustained Release Floating Tablets of Metformin HCl Based on Effervescence and Swelling. *Shaheed Beheshti University of Medical Sciences and Health Services Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 15(1), 53–70.
- Hameed, M., Khan, K., Salman, S., & Mehmood, N. 2017. Dose Comparison and Side Effect Profile of Metformin Extended Release Versus Metformin Immediate Release. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 29(2), 225–229.
- Hariyadi, D. M., Hendradi, E., Erawati, T., Jannah, E. N., & Febrina, W. 2018. Influence of Drug-Polymer Ratio on Physical Characteristics and Release of Metformin

- Hydrochloride from Metformin Alginate Microspheres. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17(7), 1229–1233.
- Hasan, A. A., Madkor, H., & Wageh, S. 2013. Formulation and Evaluation of Metformin Hydrochloride-Loaded Niosomes as Controlled Release Drug Delivery System. *Drug Delivery*, 20(3–4), 120–126.
- He, W., Li, Y., Zhang, R., Wu, Z., & Yin, L. 2014. Gastro-Floating Bilayer Tablets For the Sustained Release of Metformin and Immediate Release of Pioglitazone: Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 476(1), 223–231.
- Idkaidek, N. M. 2014. Interplay of Biopharmaceutics, Biopharmaceutics Drug Disposition and Salivary Excretion Classification Systems. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22(1), 79–81.
- Jin X, Wei C, Wu C, & Zhang W. 2022. Gastroretentive Core–Shell Hydrogel Assembly For Sustained Release of Metformin Hydrochloride. *European Polymer Journal*, 170.
- Kakad S, & Rachh P. 2022. Effect of Hydrophilic Polymer and Binder on Drug Release of Metformin HCl Sustained Release Tablet. *International Journal Of Health Sciences*, 6625–3343.
- Kang, J. H., Chun, M. H., Cho, M. S., Kwon, Y. bin, Choi, J. C., Kim, D. W., Park, C. W., & Park, E. S. 2020. Preparation and Characterization of Metformin Hydrochloride Controlled-Release Tablet Using Fatty Acid Coated Granules. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(5), 852–860.
- Kim, S. H., Hwang, K. M., Cho, C. H., Nguyen, T. T., Seok, S. H., Hwang, K. M., Kim, J. Y., Park, C. W., Rhee, Y. S., & Park, E. S. 2017. Application of Continuous Twin Screw Granulation For the Metformin Hydrochloride Extended Release Formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 529(1–2), 410–422.
- Klinzing, G., & Zavaliangos, A. 2013. Understanding the Effect of Environmental History on Bilayer Tablet Interfacial Shear Strength. *Pharmaceutical Research*, 30(5), 1300–1310.
- Kulkarni, N. B., Wakte, P. S., & Naik, J. B. 2013. Metformin Hydrochloride Microparticles For Oral Controlled Release: Effect of Formulation Variables*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(3).
- Kundan, P., Mehul, P., Nayana, B., Laxmanbhai, P., Nimish, P., & Kanu, P. 2012. An Overview: Extended Release Matrix Technology. *Int J Pharm ChemSci*, 1(2):828.
- Li, L., Wang, L., Shao, Y., Ni, R., Zhang, T., & Mao, S. 2013. Drug Release Characteristics from Chitosan-Alginate Matrix Tablets Based on The Theory of Self-Assembled Film. *International Journal of Pharmaceutics*, 450(1–2), 197–207.
- Li, M., Shen, Q., Lu, W., Chen, J., Yu, L., Liu, S., Nie, X., Shao, L., Liu, Y., Gao, S., & Hu, R. 2020. Development and Evaluation of Controlled Release of Metformin Hydrochloride For Improving the Oral Bioavailability Based on A Novel Enteric Osmotic Pump Capsule. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60.
- Momoh, M. A., Kenekukwu, F. C., & Attama, A. A. 2013. Formulation and Evaluation of Novel Solid Lipid Microparticles as A Sustained Release System For the Delivery of Metformin Hydrochloride. *Drug Delivery*, 20(3–4), 102–111.
- National Center for Biotechnology Information. 2022. *PubChem Compound Summary for CID 14219, Metformin hydrochloride*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin-Hydrochloride>.
- Nayak, A. K., & Pal, D. 2013. Formulation Optimization and Evaluation of Jackfruit Seed Starch-Alginate Mucoadhesive Beads of Metformin HCl. *International Journal of Biological Macromolecules*, 59, 264–272.
- Nayak, A. K., Pal, D., & Santra, K. 2014. Ispaghula Mucilage-Gellan Mucoadhesive Beads of Metformin Hcl: Development By Response Surface Methodology. *Carbohydrate Polymers*, 107(1), 41–50.

- Nayak, A. K., Pal, D., & Santra, K. 2016. Swelling and Drug Release Behavior of Metformin Hcl-Loaded Tamarind Seed Polysaccharide-Alginate Beads. *International Journal of Biological Macromolecules*, 82, 1023–1027.
- Ofori-Kwakye, K., Mfoafo, K. A., Kipo, S. L., Kuntworbe, N., & Boakye-Gyasi, M. el. 2016. Development and Evaluation of Natural Gum-Based Extended Release Matrix Tablets of Two Model Drugs of Different Water Solubilities By Direct Compression. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(1), 82–91.
- Oh, J. H., Lee, J. E., Kim, Y. J., Oh, T. O., Han, S. K., Jeon, E. K., Shin, K., Kim, D. H., Park, C. H., & Lee, Y. J. 2016. Designing of the Fixed-Dose Gastroretentive Bilayer Tablet For Sustained Release of Metformin and Immediate Release of Atorvastatin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42(2), 340–349.
- Pan, H., Jing, H., Yang, X., Pan, W., & Chen, T. 2017. Synchronized and Controlled Release of Metformin Hydrochloride/Glipizide From Elementary Osmotic Delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(5), 780–788.
- Qin, C., He, W., Zhu, C., Wu, M., Jin, Z., Zhang, Q., Wang, G., & Yin, L. 2014. Controlled Release of Metformin Hydrochloride and Repaglinide From Sandwiched Osmotic Pump Tablet. *International Journal of Pharmaceutics*, 466(1–2), 276–285.
- Raparla, R., Gopala, E., & Talasila, K. M. 2012. Design and Evaluation of Floating Drug Delivery Systems of Metformin with Natural Gums as Release Retarding Polymers. *International Journal of Advances in Pharmaceutics*, 1(1), 22–38.
- Roy, A., Roy, K., Roy, S., Deb, J., Ghosh, A., & Ali, K. A. 2012. Response Surface Optimization of Sustained Release Metformin-Hydrochloride Matrix Tablets: Influence of Some Hydrophilic Polymers on the Release. *ISRN Pharmaceutics*, 2012, 1–10.
- Roy, H., Brahma, C., Nandi, S., & Parida, K. 2013. Formulation and Design of Sustained Release Matrix Tablets of Metformin Hydrochloride: Influence of Hypromellose and Polyacrylate Polymers. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 3(1), 55.
- Siepmann, J., & Peppas, N. A. 2012. Modeling of Drug Release From Delivery Systems Based on Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 163–174.
- Simancas-Herbada, R., Fernández-Carballido, A., Aparicio-Blanco, J., Slowing, K., Rubio-Retama, J., López-Cabarcos, E., & Torres-Suárez, A. I. 2020. Controlled Release of Highly Hydrophilic Drugs From Novel Poly (Magnesium Acrylate) Matrix Tablets. *Pharmaceutics*, 12(2).
- Sweetman S. 2007. Martindale: the Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press.
- Tungadi. 2018. Teknologi Sediaan Solida. Ponorogo: Wade Group.
- Tutunji, L., & Appl, J. 2018. Middle East Pharmacy and Pharmaceutical Conference Evaluation of Drug Release and Performance Parameters For Metformin Commercial Tablets. *Pharm*, 10.
- Vaingankar, P., & Amin, P. 2017. Continuous Melt Granulation to Develop High Drug Loaded Sustained Release Tablet of Metformin HCl. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(1), 37–50.
- Vijayarathnam, A., Karunaratne, N., Fernandopulle, R., & Fernando, S. 2021. Formulation of Metformin Hydrochloride Sustained Release Matrix Tablet and Validation By In-Vitro Equivalence Studies. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 78(6), 813–823.
- Zhao, L., Wei, Y., Mei, Y., Yang, L., You, Y., Yang, X., & Jiang, Y. 2012. Preparation and In Vitro Drug Release Evaluation of Once-Daily Metformin Hydrochloride Sustained-Release Tablets. *Pharmacology & Pharmacy*, 03(04), 468–473.
- Zhou, Z., Wang, C., Li, M., Lan, Q., Yu, C., Yu, G., Xia, Y., Chen, H., & Zhang, X. 2021. In Vitro Dissolution and In Vivo Bioequivalence Evaluation of Two Metformin Extended-Release Tablets. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 10(4), 414–419.