

***Beads* Kitosan/ κ -Karagenan Tertaut Silang Natrium Tripolifosfat sebagai
Matriks Pembawa Metformin Hidroklorida**

**Aulia Rahmadhani¹, Khusna Santika Rahmasari¹, Achmad Vandian
Nur¹, Wirasti Wirasti²**

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan, Pekalongan 51172

²Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan, Pekalongan 51172

Abstrak

Metformin hidroklorida merupakan terapi lini pertama pada diabetes melitus tipe 2 dengan efektivitas tinggi, namun sering menimbulkan efek samping gastrointestinal akibat penggunaannya dalam dosis yang berulang. Pengembangan sistem penghantaran obat berbasis *beads* melalui kombinasi polimer kitosan/ κ -karagenan yang tertaut silang natrium tripolifosfat (NaTPP), diperlukan untuk menghasilkan kompleks polielektrolit yang stabil secara fisik dan mekanik guna mengontrol laju pelepasan metformin hidroklorida. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi adanya interaksi gugus fungsi, menganalisis pengaruh variasi kitosan/ κ -karagenan terhadap profil pelepasan metformin hidroklorida serta mengetahui model kinetika pelepasannya. *Beads* disiapkan dengan metode gelasi ionotropik, kemudian dilakukan evaluasi sifat pembengkakan, efisiensi penjerapan obat, karakterisasi gugus fungsi menggunakan spektroskopi *Fourier Transform Infrared* (FTIR), uji pelepasan *in vitro*, serta analisis kinetika pelepasan dengan spektrofotometer UV-Vis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan proporsi κ -karagenan meningkatkan profil pelepasan (8,32%) akibat adanya gugus sulfat karagenan yang bersifat hidrofilik, sehingga membuka pori internal matriks dan jalur difusi menjadi lebih mudah dilalui. Analisis FTIR memperlihatkan pergeseran bilangan gelombang yang mengindikasikan terbentuknya interaksi antara polimer dan metformin hidroklorida. Profil pelepasan metformin hidroklorida mengikuti model Korsmeyer-Peppas dengan mekanisme difusi *Fickian* ($n < 0,5$) di mana pelepasannya dikendalikan oleh proses difusi melalui matriks polimer.

Kata Kunci: *beads*, kinetika pelepasan, kitosan/ κ -karagenan, metformin hidroklorida, pautan silang

A. Pendahuluan

Peningkatan kadar glukosa darah di atas batas normal menjadi ciri utama timbulnya penyakit diabetes melitus, di mana tipe 2 mendominasi hingga 90-95% kasus yang erat kaitannya dengan pola makan tinggi kalori dan kurangnya aktivitas fisik (Anonim, 2020). Metformin hidroklorida direkomendasikan sebagai terapi lini pertama, karena efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui penghambatan glukoneogenesis, peningkatan sensitivitas insulin, serta pengurangan absorpsi glukosa di usus (Drzewoski dan Hanefeld, 2021). Bioavailabilitas metformin yang rendah dan kebutuhan dosis tinggi menimbulkan masalah kepatuhan serta risiko efek samping, sehingga diperlukan inovasi sistem penghantaran obat untuk meningkatkan efisiensi terapi (Sun dkk., 2023).

Modifikasi sistem pelepasan obat berbasis *beads* mampu menjaga kadar terapeutik tetap stabil melalui pelepasan bertahap. Keunggulan tersebut menjadikan *beads* efektif untuk obat dengan bioavailabilitas rendah seperti metformin hidroklorida, karena dapat meningkatkan efektivitas terapi sekaligus kenyamanan pasien (Allaoui dkk., 2023). Pembentukan *beads* membutuhkan polimer sebagai matriks utama untuk menjaga stabilitas struktur, kemampuan mengemban zat aktif, serta memperbaiki profil pelepasan obat.

Penggunaan biopolimer kationik seperti kitosan yang memiliki luas permukaan aktif tinggi mampu dikembangkan sebagai sistem penghantaran obat. Meskipun demikian, kitosan mempunyai keterbatasan berupa kekuatan mekanik yang rendah, laju degradasi relatif cepat, serta pembengkakan yang sulit dikendalikan. Hal tersebut mendorong penggunaan kombinasi dengan polimer anionik lain yang mampu meningkatkan stabilitas, memperkuat sifat mekanik, serta mengoptimalkan kinerja polimer sebagai pembawa dalam sediaan farmasi (Mukhlisatun dkk., 2024).

Di antara berbagai polimer anionik lain, κ -karagenan dipilih sebagai pasangan kitosan, karena kemampuannya dalam membentuk kompleks polielektrolit yang lebih kuat. Interaksi ini menghasilkan struktur jaringan yang stabil dan meningkatkan integritas fisik sistem penghantaran obat. Kombinasi kitosan/ κ -Karagenan membentuk matriks gel elastis dan stabil, yang tidak hanya mendukung pelepasan obat secara terkendali, tetapi juga memperpanjang waktu pelepasan obat (Quito dkk., 2020).

Selain kombinasi tersebut, penambahan Natrium tripolifosfat (NaTPP) sebagai penaut silang ionik semakin mengoptimalkan sistem penghantaran obat. Polianion ini mampu berinteraksi secara elektrostatik dengan gugus amina terprotonasi pada kitosan, sehingga menghasilkan jaringan silang ionik yang lebih stabil. Kehadiran NaTPP tidak hanya memperkuat struktur polimer, tetapi juga menekan pembengkakan berlebih dan memberikan kontrol terhadap pelepasan obat (Kim dkk., 2022).

Pelepasan metformin hidroklorida dari *beads* kitosan/ κ -karagenan tertaut silang NaTPP dipengaruhi oleh difusi molekul obat dan pembengkakan matriks polimer. Model Korsmeyer-Peppas dinilai sesuai untuk menjelaskan kombinasi mekanisme difusi dan relaksasi polimer di mana nilai eksponen n memberikan gambaran mekanisme dominan. Pada model Higuchi relevan untuk menilai pelepasan yang dikendalikan oleh difusi dari matriks semi padat/padat (Yahoum dkk., 2023).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini difokuskan pada studi pelepasan *beads* kitosan/ κ -karagenan tertaut silang natrium tripolifosfat sebagai matriks pembawa metformin hidroklorida. Sistem *beads* dipilih karena interaksi ionik antara kitosan/ κ -karagenan yang diperkuat oleh NaTPP, mampu membentuk matriks stabil. Variasi komposisi kitosan/ κ -karagenan diharapkan menghasilkan profil pelepasan terkendali melalui mekanisme *swelling*, difusi dan relaksasi rantai polimer. Modifikasi sistem ini berpotensi meningkatkan efektivitas terapi, memperpanjang waktu kerja obat, serta memberikan perlindungan terhadap saluran cerna.

B. Metode

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan memformulasi metformin hidroklorida 100 mg dalam bentuk *beads* pada variasi rasio polimer kitosan/ κ -karagenan serta penambahan penaut silang natrium tripolifosfat (NaTPP). Sediaan yang dihasilkan dikarakterisasi menggunakan spektroskopi *Fourier Transform Infrared* (FTIR) untuk identifikasi gugus fungsi, kemudian dilakukan uji pelepasan obat. Konsentrasi metformin hidroklorida yang terlepas pada interval waktu tertentu, dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

1. Formula Sediaan *Beads*

Adanya peningkatan proporsi kitosan dalam matriks *beads* dapat memperkuat ikatan silang elektrostatik dengan κ -karagenan, sehingga menghasilkan struktur *beads* yang lebih rapat dan stabil. Pada campuran polimer kitosan/ κ -karagenan rasio 6:4, meskipun kandungan kitosan lebih banyak dibandingkan κ -karagenan, akan tetapi adanya peningkatan proporsi κ -karagenan menyebabkan sebagian gugus sulfat tidak sepenuhnya terikat, sehingga ikatan silang menjadi kurang efisien dan struktur *beads* cenderung lebih lunak.

Proses pautan silang menggunakan agen *crosslinker* NaTPP 1,5% bertujuan untuk membentuk interaksi polielektrolit dengan gugus amina pada kitosan sehingga menghasilkan jaringan polimer yang lebih rapat dan stabil, serta mengendalikan porositas matriks. Mekanisme ini bertujuan untuk memperkuat struktur *beads* serta membentuk lapisan pelindung (*barrier*) tambahan terhadap degradasi awal zat aktif pada medium fisiologis. Porositas yang teratur dapat menghasilkan pelepasan metformin hidroklorida berlangsung secara bertahap dan terkontrol (Pereira dkk., 2021).

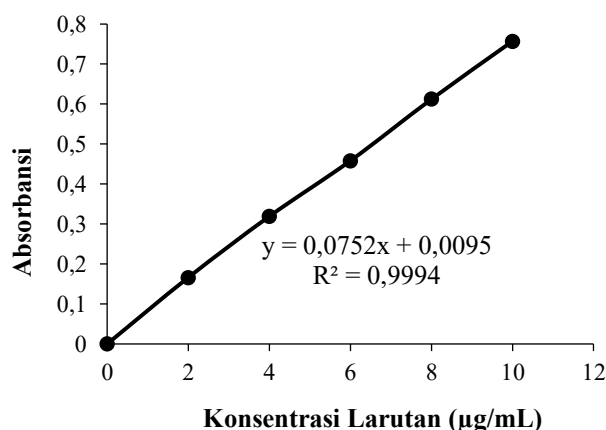
2. Penetapan Panjang Gelombang Maksimum

Hasil nilai panjang gelombang maksimum metformin hidroklorida yang diperoleh pada penelitian ini sebesar 229 nm. Nilai ini menunjukkan

adanya serapan kuat dari gugus kromofor biguanida yang menjadi ciri khas struktur metformin hidroklorida. Kesesuaian panjang gelombang maksimum dengan referensi ilmiah, menjadi landasan untuk melanjutkan analisis pelepasan metformin hidroklorida dan pemodelan kinetika. Hasil λ maks yang sudah tervalidasi, dapat digunakan untuk menilai efisiensi enkapsulasi serta kesesuaian pelepasan metformin hidroklorida terhadap model kinetika yang dianalisis (Sembiring dkk, 2023).

3. Penetapan Kurva Kalibrasi

Hasil pengukuran absorbansi menunjukkan nilai berturut-turut 0; 0,166; 0,319; 0,458; 0,612; dan 0,757, yang sejalan dengan hukum Lambert-Beer yang menyatakan bahwa absorbansi berbanding lurus dengan konsentrasi sehingga keberadaan larutan seri konsentrasi menjadi landasan untuk membuktikan validitas hubungan tersebut. Nilai absorbansi tersebut, kemudian digunakan untuk menggambarkan kurva kalibrasi dan menentukan persamaan regresi linear.



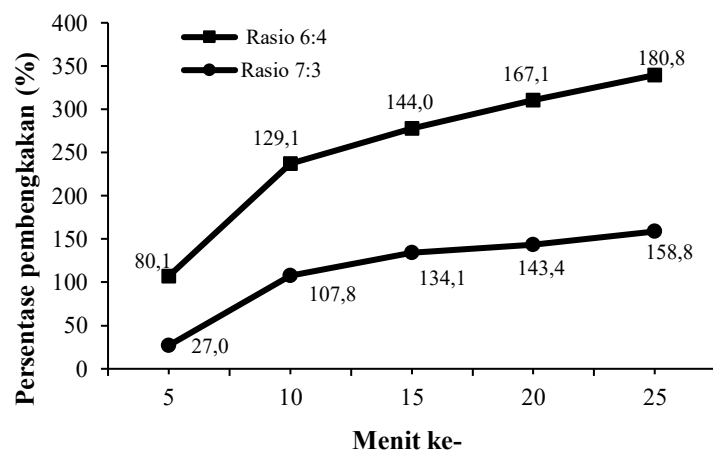
Gambar 1. Grafik hubungan konsentrasi larutan seri metformin hidroklorida terhadap nilai absorbansi

Berdasarkan **Gambar 1** diperoleh nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,9994 dengan hasil persamaan regresi linear $y = 0,0752x + 0,0095$. Persyaratan linearitas dari nilai koefisien korelasi untuk metode kuantitatif yang dikatakan baik apabila nilai $r \geq 0,999$. Nilai uji linearitas yang dilakukan pada penelitian ini telah memenuhi persyaratan, sehingga

metode yang digunakan dapat memberikan respon linear terhadap variasi konsentrasi metformin hidroklorida (Rahmasari dkk., 2021).

4. Evaluasi Sifat Pembengkakan (*Swelling*) Sediaan *Beads*

Evaluasi sifat pembengkakan bertujuan untuk mengetahui kemampuan matriks polimer dalam menyerap cairan dan mengembang pada kondisi fisiologis. Pada sistem *beads*, polimer κ -karagenan yang bersifat anionik memiliki kemampuan dalam meningkatkan kapasitas penyerapan terhadap air, sehingga *beads* dapat mengalami pembengkakan (*swelling*). Interaksi ionik antara gugus amina kitosan bermuatan positif dan gugus sulfat κ -karagenan bermuatan negatif dapat membentuk kompleks polielektrolit yang bersifat hidrofilik, terlebih diperkuat oleh adanya ikatan silang dengan NaTPP yang berperan sebagai stabilator polimer (Shadiq dkk., 2025).



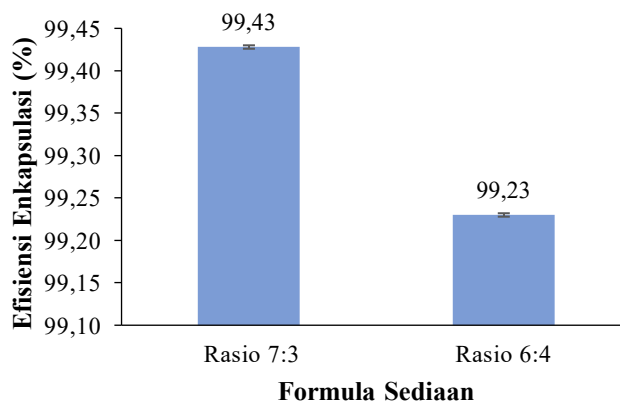
Gambar 2. Kapasitas pembengkakan sediaan *beads*

Hasil menunjukkan bahwa *beads* dengan rasio kitosan/ κ -karagenan 7:3 memiliki kapasitas pembengkakan yang lebih rendah dibandingkan sediaan *beads* rasio 6:4. Hal tersebut dikarenakan adanya dominasi kitosan yang menyebabkan gugus amina bermuatan positif cenderung lebih banyak berinteraksi dengan NaTPP sebagai penaut silang, sehingga menghasilkan jaringan polimer yang lebih rapat. Sebaliknya pada *beads* dengan rasio 6:4, peningkatan proporsi κ -karagenan yang kaya

gugus sulfat dengan kecenderungan membentuk struktur heliks dapat memperlemah kerapatan ikatan silang dengan kitosan maupun NaTPP. Kondisi ini menghasilkan jaringan polimer yang lebih hidrofilik serta longgar, yang memungkinkan penetrasi cairan lebih besar ke dalam matriks (Cahyono dkk., 2018).

5. Efisiensi Enkapsulasi

Nilai efisiensi enkapsulasi dihitung secara akurat melalui perbandingan antara jumlah obat awal dan jumlah obat bebas yang ditemukan dalam medium perendaman. Mekanisme ini menegaskan bahwa semakin rapat ikatan silang dalam matriks, maka semakin sedikit obat bebas yang terdeteksi, sedangkan matriks yang lebih longgar dapat meningkatkan nilai pembengkakan dan menghasilkan penetrasi cairan lebih besar (Stavarache dkk., 2021) .



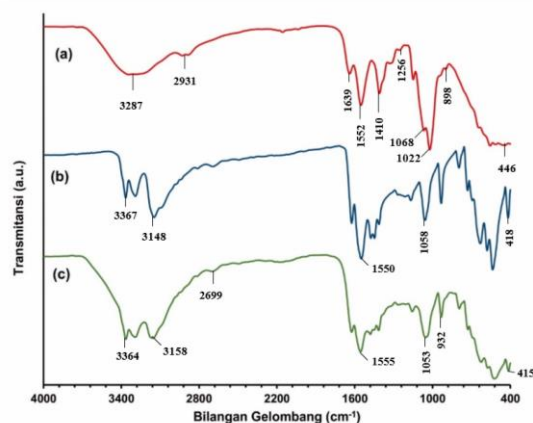
Gambar 3. Persentase efisiensi enkapsulasi sediaan *beads*

Berdasarkan hasil data efisiensi enkapsulasi, menunjukkan adanya perbedaan nilai antar rasio polimer. Meskipun selisihnya relatif kecil, namun dapat dikaitkan pada pengaruh variasi komposisi polimer terhadap nilai enkapsulasi. Sediaan *beads* dengan rasio kitosan/ κ -karagenan 6:4 memiliki nilai enkapsulasi lebih rendah dibandingkan rasio 7:3. Penurunan nilai tersebut dikarenakan adanya peningkatan proporsi κ -karagenan, dalam sistem polimer yang menyebabkan terbentuknya jaringan dengan kerapatan ikatan silang lebih lemah, sehingga struktur

matriks menjadi lebih longgar dan kemampuan penyerapan obat menurun (Stavarache dkk., 2021).

6. Karakterisasi Gugus Fungsi

Pada penelitian ini, sediaan *beads* yang mengandung polimer penyusun kitosan/ κ -karagenan dengan penaut silang NaTPP, baik yang belum maupun yang sudah mengemban zat aktif metformin hidroklorida serta serbuk metformin hidroklorida murni, dianalisis menggunakan FTIR pada rentang bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} dalam kondisi suhu ruang. Spektrum yang dihasilkan pada analisis tersebut selanjutnya dibaca dan dibandingkan untuk mengamati adanya pergeseran puncak serapan yang menjadi indikator adanya interaksi kimia baru, seperti pembentukan ikatan silang antara polimer dengan *crosslinker* maupun interaksi polimer dengan zat aktif metformin hidroklorida yang disajikan pada **Gambar 4** berikut (Stavarache dkk., 2021).



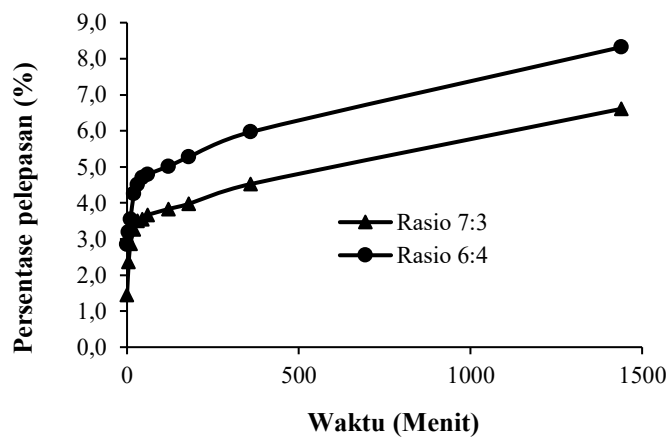
Gambar 4. Spektra FTIR (a) Sediaan beads chi/ κ -car tertaut silang NaTPP kontrol, (b) metformin hidroklorida, dan (c) Sediaan beads chi/ κ -car tertaut silang NaTPP mengemban metformin hidroklorida

Sediaan *beads* berbasis kitosan/ κ -karagenan yang ditaut silang menggunakan natrium tripolifosfat (NaTPP) serta diinkorporasikan dengan metformin hidroklorida menunjukkan keberhasilan proses enkapsulasi, yang dikonfirmasi melalui analisis spektroskopi inframerah. Bukti tersebut ditunjukkan oleh pergeseran pita serapan utama pada gugus

peregangan N–H, yang merefleksikan terbentuknya ikatan hidrogen serta interaksi elektrostatik antara matriks polimer dan molekul metformin. Pergeseran ini menegaskan kemampuan sistem beads dalam mengemban zat aktif secara efektif (Lal dkk., 2024; Stavarache dkk., 2021).

7. Pengaruh Komposisi Polimer terhadap Persentase Pelepasan Metformin Hidroklorida

Profil pelepasan metformin hidroklorida dari matriks *beads* dengan variasi rasio kitosan/ κ -karagenan dapat dilihat pada Gambar di bawah ini. Sediaan *beads* dengan rasio polimer kitosan/ κ -karagenan 7:3 dan 6:4 mempunyai profil pelepasan yang relatif serupa.

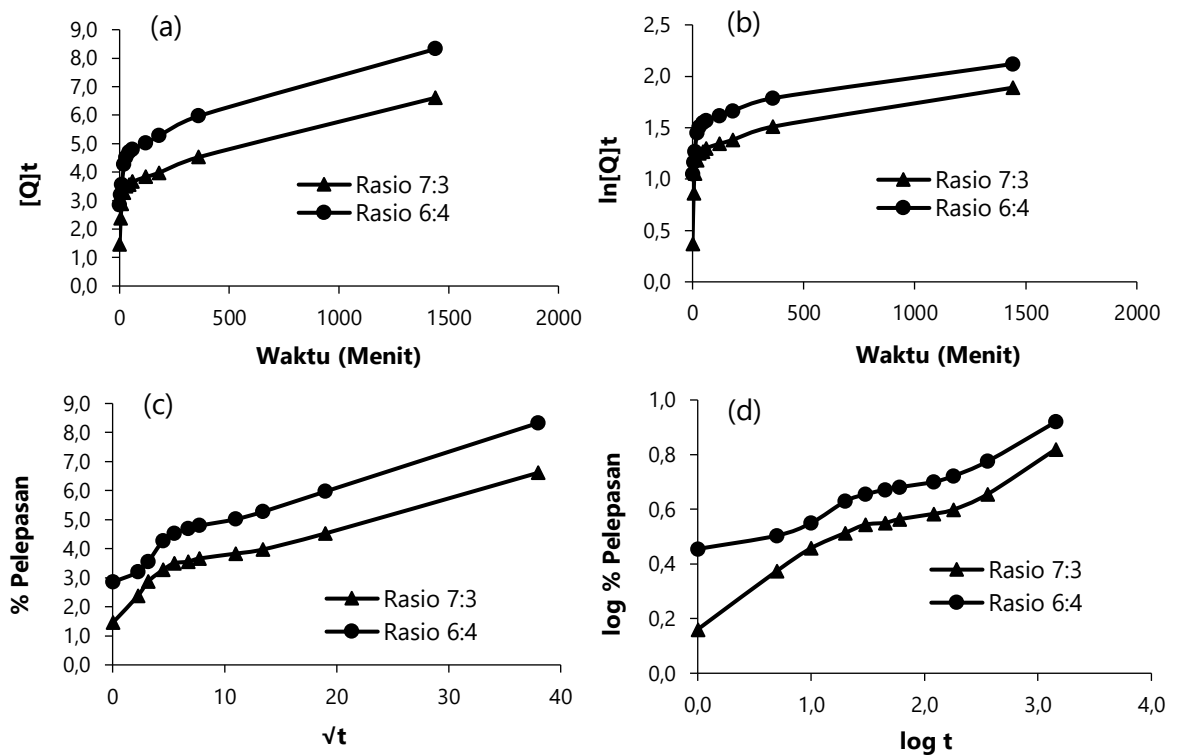


Gambar 5. Persentase pelepasan metformin hidroklorida dari sediaan *beads* pada rasio 7:3 dan 6:4

Pada formulasi sediaan *beads* kitosan/ κ -karagenan dengan rasio 7:3 yang mengandung komposisi κ -karagenan lebih rendah, menghasilkan persentase pelepasan metformin hidroklorida sebesar 6,61%. Ketika terdapat penambahan jumlah κ -karagenan pada *beads* dengan rasio 6:4 terjadi peningkatan persentase pelepasan hingga 8,32%. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif antara peningkatan proporsi κ -karagenan terhadap persentase pelepasan metformin hidroklorida, di mana semakin tinggi kandungan κ -karagenan dalam matriks *beads*, maka semakin besar pula jumlah metformin hidroklorida yang dapat dilepaskan ke dalam medium simulasi cairan gastrointestinal (Komersová dkk., 2022).

8. Kinetika Pelepasan Metformin Hidroklorida

Mekanisme pelepasan zat aktif metformin hidroklorida dari sistem *beads* berbasis polimer kitosan/ κ -karagenan yang tertaut silang Natrium tripolifosfat (NaTPP) ke dalam medium pelepasan berupa buffer fosfat pH 7,4 dapat dianalisis menggunakan berbagai pendekatan model kinetika pelepasan yang hasilnya dapat dilihat pada **Tabel 1** (Rahmasari dan Ishartono, 2024).



Gambar 6. Profil kinetika pelepasan metformin hidroklorida (a) orde nol; (b) orde kesatu; (c) model Higuchi; (d) model Korsmeyer-Peppas

Tabel 1. Data kinetika pelepasan metformin hidroklorida dengan berbagai model

<i>Beads</i>	Orde nol		Orde kesatu		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	r	k	r	k	r	k	r	n
Rasio 7:3	0,0027	0,7425	0,0006	0,4771	0,1153	0,9014	1,709	0,9417	0,1817
Rasio 6:4	0,0032	0,7937	0,0006	0,6228	0,1359	0,9473	2,671	0,966	0,1432

Berdasarkan analisis kinetika pelepasan metformin hidroklorida dari sistem beads kitosan/ κ -karagenan yang ditaut silang dengan NaTPP, diperoleh bahwa profil pelepasan menunjukkan kesesuaian yang kuat dengan model Korsmeyer–Peppas, ditandai dengan nilai koefisien korelasi (r) tertinggi sebesar 0,966 pada rasio kitosan/ κ -karagenan 6:4. Temuan ini mengindikasikan bahwa mekanisme pelepasan zat aktif dikendalikan oleh proses difusi melalui matriks polimer, sehingga pelepasan berlangsung secara bertahap dan terkontrol (Rahmasari dan Ishartono, 2024).

Model Korsmeyer–Peppas juga menghasilkan nilai eksponen pelepasan (n) sebesar 0,1432 ($< 0,5$), yang menegaskan bahwa mekanisme pelepasan mengikuti pola difusi Fickian, di mana pergerakan molekul metformin terutama dipengaruhi oleh gradien konsentrasi dalam sistem polimer (Korsmeyer et al., 1983)..

D. Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan

1. Karakteristik gugus fungsi sediaan *beads* kitosan/ κ -karagenan tertaut silang NaTPP yang mengemban zat aktif metformin hidroklorida menunjukkan adanya pergeseran bilangan gelombang yang menginterpretasikan adanya interaksi kompleks antara polimer dan zat aktif metformin hidroklorida. Pergeseran puncak serapan tersebut, dihubungkan dengan terbentuknya ikatan hidrogen serta interaksi elektrostatik yang mengubah vibrasi gugus fungsional tertentu.
2. Peningkatan proporsi κ -karagenan dalam sediaan *beads* menghasilkan profil pelepasan metformin hidroklorida yang lebih tinggi pada rasio *beads* 6:4 sebesar 8,32%.
3. Kinetika pelepasan metformin hidroklorida mengikuti model Korsmeyer–Peppas dengan mekanisme difusi *Fickian* ($n < 0,5$). Hal ini menunjukkan bahwa pola pelepasan metformin hidroklorida dari sediaan *beads* terjadi melalui difusi tanpa melibatkan erosi matriks.

Saran

1. Melakukan uji *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dan *Transmission Electron Microscopy* (TEM) pada sediaan *beads* untuk memastikan karakteristik fisik dan struktur matriks *beads* yang sesuai sehingga dapat diketahui kemampuan kontrol pelepasan zat aktif.
2. Optimasi dosis zat aktif (metformin hidroklorida) guna memperoleh profil pelepasan yang lebih representatif terhadap kondisi fisiologis.
3. Optimasi polimer yang digunakan dalam sistem matriks *beads* sehingga diperoleh profil pelepasan zat aktif yang terkontrol dan konsisten. Optimasi tersebut mencakup pemilihan jenis polimer dan penaut silang serta metode pencampuran yang tepat.

E. *Acknowledgment and References*

Acknoeldgement

Penulis mengucapkan rasa syukur kepada Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penelitian dan penyusunan naskah publikasi ini dapat diselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Penulis juga menyampaikan apresiasi dan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan** atas fasilitas Laboratorium Kimia Farmasi, Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Farmasi, serta Laboratorium Instrumen yang telah disediakan selama pelaksanaan penelitian;
2. **Khusna Santika Rahmasari, M.Sc.** selaku dosen pembimbing skripsi yang telah memberikan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam proses penyusunan skripsi ini;
3. **Achmad Vandian Nur, S.Pd., M.Sc.** dan **Dr. apt. Wirasti, S.Si., M.Sc.** selaku dosen penguji yang telah memberikan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam proses penyusunan skripsi ini;

4. **Laboran dan Tendik Laboratorium Farmasi UMPP** yang telah banyak membantu menyediakan alat serta bahan-bahan kimia yang akan digunakan selama proses penelitian;
5. **Orang Tua dan Keluarga** yang selalu memberikan do'a, dukungan, motivasi serta nasihat dari awal perkuliahan hingga pada proses penyusunan skripsi ini.

References

- Anonim, 2020, Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/603/2020 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa, Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2, 1–9.
- Allaoui, B. E., Benzeid, H., Zari, N., Qaiss, A. el kacem, & Bouhfid, R. (2023). Functional cellulose-based beads for drug delivery: Preparation, functionalization, and applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 88, 104899.
- Alshahrani, S. M., Alotaibi, H. F., & Alqarni, M. (2024). Modeling and validation of drug release kinetics using hybrid method for prediction of drug efficiency and novel formulations. *Frontiers in Chemistry*, 12(7), 1–12.
- Atre, P., & Rizvi, S. A. A. (2025). Advances in Oral Solid Drug Delivery Systems: Quality by Design Approach in Development of Controlled Release Tablets. *BioChem*, 5(2), 1-7
- Azizah, A., Triyanti, D., Sahira, P., Putri, A., Lestari, R. S. D., dan Jayanudin, J. (2026). *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia Synthesis and Characterization of Carrageenan-Chitosan Milkfish Scales-Based*. 22(1), 157–169.
- Bhadru, B., Rao, T. R., & Jadav, B. (2023). UV Spectrophotometric Method Development and Validation for Metformin Hydrochloride in Bulk and its Tablet Formulation. *Chemistry Research Journal*, 8(6), 10–15.
- Cahyono, B., Suzery, M., Hadiyanto, H., & Bela Pratiwi, S. (2018). Encapsulation Rutin with Chitosan-NATPP Using Coaservation Method. *Reaktor*, 17(4), 215-220.

- Collado-González, M., Espinosa, Y. G., & Goycoolea, F. M. (2019). Interaction between Chitosan and Mucin: Fundamentals and applications. *Biomimetics*, 4(2), 1–20.
- Dange, Y. D., Honmane, S. M., Bhinge, S. D., Salunkhe, V. R., & Jadge, D. R. (2017). Development and validation of uv-spectrophotometric method for estimation of metformin in bulk and tablet dosage form. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, , 51(4), 109-113.
- Drzewoski, J., & Hanefeld, M. (2021). The current and potential therapeutic use of metformin—the good old drug. *Pharmaceuticals*, 14(2), 1–33.
- Dumitrescu, R., Mehedintu, C., Briceag, I., Purcărea, V. L., & Hudita, D. (2015). Metformin-clinical pharmacology in PCOs. *Journal of Medicine and Life*, 8(2), 187-192.
- Faramarzi, B., Moggio, M., Diano, N., Portaccio, M., & Lepore, M. (2023). A Brief Review of FT-IR Spectroscopy Studies of Sphingolipids in Human Cells. *Biophysica*, 3(1), 158–180.
- Hariyanti, Erizal, Mustikarani, E., Lestari, I., & Lukitowati, F. (2022). In Vitro Release of Metformin HCl from Polyvinyl Alcohol (PVA) - Gelatin Hydrogels Prepared by Gamma Irradiation. *Atom Indonesia*, 48(1), 37-43.
- Herawati, L. W., Himawan, N. S. S., & Kusmini. (2021). Penggunaan Metformin terhadap Kejadian Efek Samping Mual Muntah pada Pasien Diabetes Melitus. *Jurnal Pendidikan Tambusai*, 5(3), 11328–11332.
- Heredia, N. S., Vizuite, K., Flores-Calero, M., Katherine Pazmiño, V., Pilaquinga, F., Kumar, B., & Debut, A. (2022). Comparative statistical analysis of the release kinetics models for nanoprecipitated drug delivery systems based on poly(lactic-co-glycolic acid). *PLoS ONE*, 17(3), 1–28.
- Jabeen, F., Zil-E-Aimen, N., Ahmad, R., Mir, S., Awwad, N. S., & Ibrahim, H. A. (2025). Carrageenan: structure, properties and applications with special emphasis on food science. *RSC Advances*, 15(27), 22035–22062.
- Kamenova, K., Prancheva, A., Stoyanova, S., Radeva, L., Tibi, I. P. El, Yoncheva, K., Ravutsov, M. A., Marinova, M. K., Simeonov, S. P., Mitova, S., Eneva, R., Zaharieva, M. M., Najdenski, H., & Petrov, P. D. (2024). Functional Hydrogels for Delivery of the Proteolytic Enzyme Serratopeptidase. *Gels*, 10(3), 1-15.

- Kanto, K., Ito, H., Noso, S., Babaya, N., Hiromine, Y., Taketomo, Y., Toma, J., Niwano, F., Yasutake, S., Kawabata, Y., & Ikegami, H. (2018). Effects of dosage and dosing frequency on the efficacy and safety of high-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(3), 587–593.
- Kim, E. S., Baek, Y., Yoo, H. J., Lee, J. S., & Lee, H. G. (2022). Chitosan-Tripolyphosphate Nanoparticles Prepared by Ionic Gelation Improve the Antioxidant Activities of Astaxanthin in the In Vitro and In Vivo Model. *Antioxidants*, 11(3), 1-12.
- Komersová, A., Svoboda, R., Skalická, B., Bartoš, M., Šnejdrová, E., Mužíková, J., & Matzick, K. (2022). Matrix Tablets Based on Chitosan–Carrageenan Polyelectrolyte Complex: Unique Matrices for Drug Targeting in the Intestine. *Pharmaceuticals*, 15(8), 1-25.
- Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., & Peppas, N. A. (1983). Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 15(1), 25–35.
- Kotha, A. A., Ahmad, S. U., Dewan, I., Rahman, F. I., Mohamed, I. N., Reza, M. S., & Bhuiyan, M. A. (2023). Metformin Hydrochloride Loaded Mucoadhesive Microspheres and Nanoparticles for Anti-Hyperglycemic and Anticancer Effects Using Factorial Experimental Design. *Drug Design, Development and Therapy*, 17, 3661-3684.
- Kumar, S., & Rathi, J. C. (2024). *Design , Evaluation and Optimization of Sustained Release Metformin HCl Matrix Tablet*. 12(6), 606–619.
- Kumari, M., Sekhar Ghosh, N., Kumar Singh, L., & Dubey, A. (2025). Natural and synthetic polymers: A comprehensive review of their applications in drug delivery and pharmaceutical research. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, 12(3), 131–144.
- Kurdi, A., Alhussaini, W., Alawaji, A., Alhudathi, A., Alharbi, R., Binsaleh, F., Alghamidi, Y., Al Bekairy, A., Alkatheri, A., Islam, I., Farh, I., Ghanem, E., & Mansour, M. (2024). Comparative performance of liquid chromatography and spectrophotometry in determining metformin hydrochloride within pharmaceutical formulations. *Heliyon*, 10(12), 1-13.

- Lal, J. S., Radha, D., & Devaky, K. S. (2024). Design and synthesis of chitosan/alginate/zinc oxide nanocomposite hydrogel beads as carrier for metformin hydrochloride. *Journal of Molecular Structure*, 1317(6), 1-12.
- Lewis, A., Williams, K., & Oroszi, T. (2024). Metformin—Pharmacokinetic and Pharmacodynamics Journey Through the Body. *Pharmacology & Pharmacy*, 15(12), 466–477.
- Lusiana, R. A., Protoningtyas, W. P., Wijaya, A. R., Siswanta, D., Mudasir, & Santosa, S. J. (2017). Chitosan-tripoly phosphate (CS-TPP) synthesis through cross-linking process: The effect of concentration towards membrane mechanical characteristic and urea permeation. *Oriental Journal of Chemistry*, 33(6), 2913-2919.
- Made, N., Sanjiwani, S., & Sudiarsa, W. (2021). Jurnal Emasains: Jurnal Edukasi Matematika dan Sains Analisis Gugus Fungsi Obat Sirup Batuk Dengan Fourier Transform Infrared. *Jurnal Emasains: Jurnal Edukasi Matematika Dan Sains*, 11(2), 339–345.
- Malektaj, H., Drozdov, A. D., & deClaville Christiansen, J. (2023). Mechanical Properties of Alginate Hydrogels Cross-Linked with Multivalent Cations. *Polymers*, 15(14), 1-11.
- Minamii, T., Nogami, M., & Ogawa, W. (2018). Mechanisms of metformin action: In and out of the gut. In *Journal of Diabetes Investigation*, 9(4), 701-703.
- Mir, A., Fletcher, W. J., Taylor, D. K., Alam, J., & Riaz, U. (2024). Sustained Release Studies of Metformin Hydrochloride Drug Using Conducting Polymer/Gelatin-Based Composite Hydrogels. *ACS Omega*, 9(17), 18766-18776.
- Mitrevska, I., Achkoska, T., Brezovska, K., Toshev, K., Dimitrovska, A., & Ugarkovic, S. (2019). Development and Validation of Discriminative Dissolution Method for Metformin Immediate-Release Film-Coated Tablets. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 1-8.
- Mukhlisatun, M., Yuanita, E., Sudirman, S., Ulfa, M., & Handayani, S. S. (2024). Sintesis dan Karakterisasi Komposit Beads Kitosan/Grafena Melalui Pengikatan Silang oleh Na₃PO₄. *Jurnal Ilmiah Multidisipin*, 2(11), 544–552.

- Nurani, L. H., Edityaningrum, C. A., Irnawati, I., Putri, A. R., Windarsih, A., Guntarti, A., & Rohman, A. (2023). Review: Chemometrics-Assisted UV-Vis Spectrophotometry for Quality Control of Pharmaceuticals: A Review. *Indonesian Journal of Chemistry*, 23(2), 542–567.
- Ishola, B., Rahaman, K. A., Razzak, S. A., Rumon, M. M. H., Shakil, M. S., & Uddin, S. (2026). Advanced mechanisms of polymer-based drug delivery systems for clinical applications. *RSC Pharmaceutics*, 331–360.
- Patkowska, S.P., Cichy, M., & Flieger, J. (2025). Application of Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy in Characterization of Green Synthesized Nanoparticles. *Molecules*, 30(3), 1–36.
- Pereira, A. de S. B. F., de Souza Lima, M. L., da Silva-Junior, A. A., dos Santos Silva, E., de Araújo Júnior, R. F., Martins, A. A., Alves, J. S. F., Oliveira, A. de S., De Santis Ferreira, L., de Araújo Costa, E. C. T., Guerra, G. C. B., de Medeiros, C. A. C. X., Brito, G. A. C., de Carvalho Leitao, R. F., & de Araújo, A. A. (2021). In vitro-in vivo availability of metformin hydrochloride-PLGA nanoparticles in diabetic rats in a periodontal disease experimental model. *Pharmaceutical Biology*, 59(1), 1574-1582.
- Quito, E. M. P., Ruiz-Caro, R., & Veiga, M. D. (2020). Carrageenan: Drug delivery systems and other biomedical applications. *Marine Drugs*, 18(11), 1-39.
- Rahmasari, K. S., & Ishartono, B. (2024). Antioxidant Release Profile from Chitosan/ κ -Carrageenan-based Polyelectrolyte Complex Films as Active Packaging: A Preliminary Study. In *Molekul*, 19(3), 443–454.
- Rahmasari, K. S., Waznah, U., Alfarizi, M. B., & Khoiriyah, N. (2021). Analisis Natrium Benzoat Pada Minuman Kemasan Di Kabupaten Pekalongan Dengan Spektrofotometri UV-Vis. *Journal of Science, Technology, and Entrepreneurship*, 3(2), 70-75.
- Rahmasari, K. S., Wirasti, Maharani, V., Putri, E. A., Rahmadhani, A., Sabilla, E., & Ishartono, B. (2025). Physicochemical and Catechin Release Properties of Carboxymethyl Cellulose/ κ -carrageenan's Composite as Precursor of Active Green Packaging: A Preliminary Study. *Indonesian Journal of Chemical Studies*, 4(2), 52–59.
- Rahmi, S., Harahap, N. D., dan Tarigan, R. S. P. B., (2021). *Sistem Penghantaran Obat (Drug Delivery System)*, 9-35, Nuansa Fajar Cemerlang, Jakarta.

- Sembiring, B. M. (2023). Analisis Secara Simultan Kandungan Metformin HCl Dan Glibenklamid Dalam Sediaan Tablet Secara Spektrofotometri Ultraviolet. *Biologi Education Science & Tecnology Journal*, 6(1), 704–710.
- Shadiq, Z., Ardani, M. S., Wardani, N. I., Angeline, A. Y., & Ningrum, S. S. (2025). Enkapsulasi Kurkumin dalam Matriks Beads Kitosan-Karaginan yang Tertaut-Silang dengan Glutaraldehida menggunakan Asam Laurat sebagai Pengemulsi. *Sinteza*, 5(2), 82–91.
- Shrivastava, A. (2018). Introduction to Plastics Engineering. In *Introduction to Plastics Engineering*.
- Silva, S. S., Gomes, J. M., Rodrigues, L. C., & Reis, R. L. (2020). Marine-Derived Polymers in Ionic Liquids: Architectures Development and Biomedical Applications. In *Marine Drugs*, 18(3), 1-36.
- Stavarache, C. E., Ghebaur, A., Dinescu, S., Samoilă, I., Vasile, E., Vlasceanu, G. M., Iovu, H., & Gârea, S. A. (2021). 5-aminosalicylic acid loaded chitosan-carrageenan hydrogel beads with potential application for the treatment of inflammatory bowel disease. *Polymers*, 13, 2537.
- Sun, M. L., Liu, F., Yan, P., Chen, W., & Wang, X. H. (2023). Effects of food on pharmacokinetics and safety of metformin hydrochloride tablets: A meta-analysis of pharmacokinetic, bioavailability, or bioequivalence studies. *Heliyon*, 9(7), 1-12.
- Sun, X., Liu, C., Omer, A. M., Yang, L. Y., & Ouyang, X. kun. (2019). Dual-layered pH-sensitive alginate/chitosan/kappa-carrageenan microbeads for colon-targeted release of 5-fluorouracil. *International Journal of Biological Macromolecules*, 132, 487-494.
- Tan, Y., Si, X., Zhong, L., Feng, X., Yang, X., Huang, M., & Wu, C. (2016). Development and validation of dissolution testings in acidic media for rabeprazole sodium delayed-release capsules. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42(1), 133-142.
- Tom J. (2023). UV-Vis Spectroscopy: Principle, Strengths and Limitations and Applications. *Technology Networks*, 24(11), 1-21.

- Ways, T. M. M., Lau, W. M., & Khutoryanskiy, V. V. (2018). Chitosan and its derivatives for application in mucoadhesive drug delivery systems. *Polymers*, 10(3), 1-37.
- Yahoum, M. M., Toumi, S., Tahraoui, H., Lefnaoui, S., Kebir, M., Amrane, A., Assadi, A. A., Zhang, J., & Mouni, L. (2023). Formulation and Evaluation of Xanthan Gum Microspheres for the Sustained Release of Metformin Hydrochloride. *Micromachines*, 14(3), 1-16.
- Zhang, L., Alfano, J., Race, D., & Davé, R. N. (2018). Zero-order release of poorly water-soluble drug from polymeric films made via aqueous slurry casting. In *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 117(2017), 160-169.
- Zhang, Y., Kobayashi, K., Kusumi, R., Kim, U. J., & Wada, M. (2024). Adsorption properties of cellulose beads prepared by emulsion-gelation method and subsequent oxidation. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 680, 1-32.