

Formulasi dan Karakterisasi Nanokapsul Asiklovir Tersalut Kitosan-Alginat yang Dipaut Silang dengan Natrium Tripolifosfat

Isriany Ismail, Hasriani, Surya Ningsi

Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar

ABSTRACT

Formulation and characterization of chitosan-alginate crosslinked with sodium tripolyphosphate as coating agents acyclovir nanocapsule purposed to determine how the comparison the coating of chitosan and sodium alginate crosslinked with sodium tripolyphosphate produce the best nanocapsule characteristics based on morphological observations and encapsulation efficiency. Nanocapsule formulation by the ionic gelation method by using chitosan concentrates variation on formula A, B, and C in succession 1.5%, 1.75%, and 2%, sodium alginate 0.5%, 0.625%, and 0.75% with stable concentration of sodium tripolyphosphate is 5%. Nanocapsule was measured using UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 297 nm with encapsulation efficiency obtained from the formula A, B and C, respectively for 58.5%; 87.25% and 55.25%. Observation of the shape and size of nanocapsule performed using SEM. Formula B with concentration of chitosan 1.75%, sodium alginate 0.625% and sodium tripolyphosphate 5% has the best characteristics with the encapsulation efficiency 87.25%, that the smallest particle size was 200 nm and the largest particle size was 4500 nm.

Keywords: Nanocapsule, Acyclovir, Chitosan, Alginate, Sodium Tripolyphosphate.

PENDAHULUAN

Sistem penghantaran obat seperti vesikel, cairan kristal, mikropartikel dan nanopartikel saat ini sedang dikembangkan untuk mencegah efek samping berbahaya dan meningkatkan bioavailabilitas obat. Nanopartikel didefinisikan sebagai partikel dispersi atau partikel padat dengan ukuran 10-1000 nm. Obat ini dilarutkan, dijera, dienkapsulasi atau menempel pada matriks nanopartikel (Mohanraj, 2006, 5: 562). Nanopartikel

sebagai sistem penghantaran obat telah dilaporkan dapat meningkatkan khasiat obat, bioavailabilitas, mengurangi toksisitas dan meningkatkan kepatuhan pasien dengan menargetkan sel-sel dan jaringan untuk menghasilkan tindakan farmakologis yang diinginkan (Kaur *et al*, 2011, 3: 1227). Ukuran nanopartikel memberikan sejumlah keuntungan yang berbeda

dari mikropartikel, termasuk daya serap intraselular yang relatif lebih tinggi dibandingkan dengan mikropartikel. Namun, dengan ukuran yang sangat kecil maka nanopartikel memiliki kecenderungan untuk kembali saling beragregasi satu dengan lainnya membentuk material seperti semula yang dapat membatasi enkapsulasi dan pelepasan obat sehingga dibutuhkan polimer sebagai agen penyalut (Ranjit *et al*, 2013, 4: 48).

Banyak penelitian yang telah membuktikan bahwa penggunaan kitosan sebagai agen penyalut yang sangat baik. Namun, kitosan bersifat rapuh, sehingga perlu dimodifikasi. Penelitian nanopartikel kitosan termodifikasi umumnya menggunakan senyawa pengikat silang dan surfaktan dalam metode pembuatan gelas ionik. Zat pengikat silang yang sering digunakan adalah glutaraldehid. Penggunaan glutaraldehid sebagai zat pengikat silang untuk sistem penghantaran obat umumnya banyak dihindari karena bersifat toksik serta memiliki ikatan kimia yang kuat antar polimer kitosan. Pembentukan ikatan silang ionik salah satunya dapat dilakukan dengan menggunakan senyawa tripolifosfat. Tripolifosfat dianggap sebagai zat pengikat silang yang paling baik (Wahyono, 2010: 4).

Asiklovir adalah analog 2-deoksiganosin, digunakan terutama untuk pengobatan dan pencegahan

infeksi virus herpes simpleks 1 dan 2 dan varicella- virus zoster (herpes zoster dan cacar air). Penyerapan asiklovir buruk pada saluran pencernaan setelah pemberian oral. Bioavailabilitas asiklovir oral sekitar 10 sampai 20%. Asiklovir diekskresikan sebagian besar tidak berubah dalam urin, dengan filtrasi glomerulus dan beberapa sekresi tubular aktif, sampai dengan 14% dalam urin sebagai metabolit tidak aktif. Pada pasien dengan fungsi ginjal normal, waktu paruh sekitar 2 sampai 3 jam (Sweetman, 2009: 863-864).

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Bahan-bahan dalam penelitian ini adalah Bahan penelitian yaitu air suling, asam asetat 1%, asiklovir (*PT. Kalbe Farma*[®]), kalium dihidrogenfosfat, kitosan (*PT. Biotech Surindo*[®]), natrium alginat, natrium hidroksida, natrium tripolifosfat, tween 80.

Pembuatan Formula

Nanopartikel dibuat dalam tiga formula, dengan metode gelas ionik. Konsentrasi kitosan dan natrium alginat yang digunakan bervariasi untuk masing-masing formula A, B dan C. Rancangan formula nanopartikel dapat dilihat pada tabel 1.

Pembuatan Nanopartikel

Sebanyak berturut-turut untuk formula A, B, dan C masing-masing 133 ml kitosan 1,5% (b/v), 114 ml kitosan 1,75% (b/v),

dan 100 ml kitosan 2% (b/v) dilarutkan dalam larutan asam asetat 1% dalam labu erlenmeyer kemudian ditambahkan masing-masing 38 ml alginat 0,50% (b/v), 0,625% (b/v), 0,75% (b/v) kemudian diaduk dengan *homogenizer*. Setelah homogen ditambahkan 125 ml asiklovir 0,8% (b/v) dan 23 ml natrium tripolifosfat 5% (b/v) lalu dihomogenkan dengan *homogenizer* kemudian ditambahkan sedikit demi sedikit tween-80 3% (b/v) sebanyak 5 ml, selanjutnya disonikasi dengan sonikator. Setelah itu, dilakukan sentrifugasi selama 60 menit dengan kecepatan 5.000 rpm hingga terpisah antara residu dan supernatan. Residu yang didapatkan kemudian dikeringkan sehingga diperoleh sampel dalam bentuk serbuk.

Pengamatan Bentuk dan Ukuran Nanopartikel

Diamati bentuk dan ukuran nanopartikel menggunakan SEM.

Pembuatan kurva Baku Asiklovir

Absorbansi larutan baku asiklovir dalam dapar fosfat pH 7.4 dengan konsentrasi 1000 bpj diukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum yang diperoleh digunakan untuk analisis berikutnya. Kurva standar yang dihasilkan dengan asiklovir seri konsentrasi 200,0 bpj; 300,0 bpj; 400,0 bpj; 600,0 bpj; 800,0 bpj. Data yang diperoleh adalah kurva yang

menghubungkan hubungan antara konsentrasi asiklovir dan absorbansi.

Penetapan Kadar Obat dalam Nanokapsul

Disaring supernatan yang telah diperoleh setelah proses sentrifugasi dan dicukupkan volumenya dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu tentukur 100 ml untuk formula B, dalam labu tentukur 250 ml untuk formula A dan C. Dipipet 2 ml dari larutan tersebut, dicukupkan volumenya hingga 10 ml, ditentukan kadarnya secara spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari percobaan sebelumnya. Dibuat pula larutan blangko dengan menggunakan dapar fosfat pH 7,4. Efisiensi enkapsulasi obat ditentukan berdasarkan rumus:

$$\% EE = \frac{a(\mu\text{g/ml}) - b(\mu\text{g/ml})}{a(\mu\text{g/ml})} \times 100\%$$

Keterangan:

a= Konsentrasi awal asiklovir

b= Konsentrasi asiklovir bebas/supernatan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan bentuk dan ukuran nanokapsul dapat dilihat pada gambar 1. Berdasarkan analisis gambar yang dihasilkan melalui pengamatan dengan menggunakan SEM pada perbesaran 2.000-10.000 kali didapatkan bentuk nanokapsul yang tidak seragam dengan

ukuran yang berbeda-beda pada tiap formula seperti pada tabel 2.

Ukuran partikel besar pada formula C disebabkan karena konsentrasi kitosan yang digunakan merupakan konsentrasi tertinggi sehingga banyak ikatan silang yang terbentuk antara kitosan dan NaTPP maka kekuatan mekanik matriks kitosan akan meningkat sehingga partikel menjadi semakin kuat dan keras, serta semakin sulit untuk terpecah menjadi bagian-bagian yang lebih kecil. Begitu pula pada formula A, walaupun konsentrasi kitosan yang digunakan merupakan konsentrasi terkecil, namun natrium alginat yang merupakan hidrokoloid alam digunakan pada konsentrasi tinggi sehingga dapat meningkatkan kekuatan mekanik dari gel kitosan dan sulit untuk dipecah. Dalam formulasi ini telah terbentuk nanopartikel sesuai dengan pengertian nanopartikel yang dijelaskan oleh (Allouche, 2013: 28) bahwa nanopartikel didefinisikan sebagai partikel dispersi atau partikel padat dengan ukuran di kisaran 10-1000 nm. Ukuran partikel yang tidak seragam diduga karena asiklovir tidak hanya masuk ke dalam matriks nanopartikel tetapi menempel dipermukaan nanopartikel (Tiyaboonchai, 2003, 11: 53).

Efisiensi enkapsulasi asiklovir dilakukan dengan mengukur berapa banyak asiklovir bebas di dalam supernatan. Kadar asiklovir dapat

diketahui secara spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum seperti pada tabel 3.

Perbedaan efisiensi enkapsulasi dari tiap formula disebabkan karena perbedaan konsentrasi penyalut yang digunakan. Pada formula A, konsentrasi kitosan rendah menyebabkan membran kitosan pada permukaan nanopartikel tipis sehingga efisiensi enkapsulasi juga rendah. Dalam bentuk hidrogel, konsentrasi natrium alginat yang tinggi dapat bertindak sebagai penghalang difusi obat ke dalam penyalut (Jin *et al*, 2009, 4: 218). Sedangkan pada formula C, konsentrasi kitosan yang digunakan tinggi (2%) menghasilkan gel yang sulit ditembus oleh asiklovir sehingga asiklovir kebanyakan tidak terjerap dalam inti melainkan hanya dapat menempel pada dinding matriks sehingga sangat mudah terlepas dalam cairan. Vandenberg menyatakan bahwa konsentrasi kitosan dan konsentrasi alginat yang tinggi mempunyai sifat sangat kental dalam media gelas sehingga menghalangi proses enkapsulasi BSA dalam studi mikrosfer kitosan-alginat. Pembentukan nanopartikel pada beberapa produk hanya mungkin terjadi pada konsentrasi kitosan dan NaTPP tertentu (Xu *et al*, 2003: 220)

KESIMPULAN

Formula B dengan konsentrasi kitosan 1,75 %, natrium alginat 0,625 %,

dan NaTPP 5% menghasilkan efisiensi enkapsulasi terbesar yaitu 87,25% dan karakteristik nanokapsul yang paling baik dengan ukuran partikel terkecil 200 nm dan terbesar 4500 nm.

KEPUSTAKAAN

Allouche, Joachim. *Synthesis of Organic and Bioorganic Nanoparticles: An Overview of The Preparation Methods*. France. 2013.

Dartiawati. *Perilaku Disolusi Nanokapsul Ketoprofen Tersalut Gel Kitosan-Alginat Secara In Vitro*. Skripsi. Bogor: IPB. 2011.

Jin, Meixia, Yanping Zheng, Qiaohong Hu. Preparation and Characterization of Bovine Serum Albumin Alginate/Chitosan Microspheres for Oral Administration. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 4 (2009): h. 215-220.

Kaur, Simar Preet; Rekha Rao; Afzal Hussain; Sarita Khatkar. Preparation and Characterization of Rivastigmine Loaded Chitosan Nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Science and Research* 3, no.5 (2011): h. 1227-1232.

Mohanraj, V. J. and Y Chen. Nanoparticles. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 5 (Juni 2006): h. 561-573.

Ranjit, Konwar; Ahmad Abdul Baquee. Nanoparticle: An Overview of Preparation, Characterization and Application. *International Research Journal of Pharmacy* 4, no.4 (2013): h. 47-57.

Sugita, Purwatiningsih; Laksmi Ambarsari; Yeni Arum Sari; Yogi Nugraha. Ketoprofen Encapsulation Optimization With Chitosan-Alginate Cross-Linked With Sodium Tripolyphosphate and Its Release Mechanism Determination Using In Vitro Dissolution. *IJRRAS* 14, no.1 (Januari 2013): h. 141-149.

Tiyaboonchai, Waree. Chitosan Nanoparticles: A Promising System for Drug Delivery. *Nareseun University Journal* 11, no.3 (2003): h. 51-66.

Wahyono, Dwi. *Ciri Nanopartikel Kitosan dan Pengaruhnya pada Ukuran Partikel dan Efisiensi Penyalutan Ketoprofen*. Skripsi. Bogor: ITB. 2010.

Xu, Yongmei, Yumin Du. Effect of Molecular Structure of Chitosan on Protein Delivery Properties of Chitosan Nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 250, (2003): h. 215-226.

Tabel 1. Formula Nanokapsul

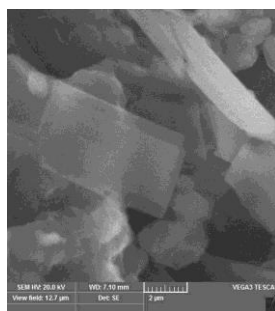
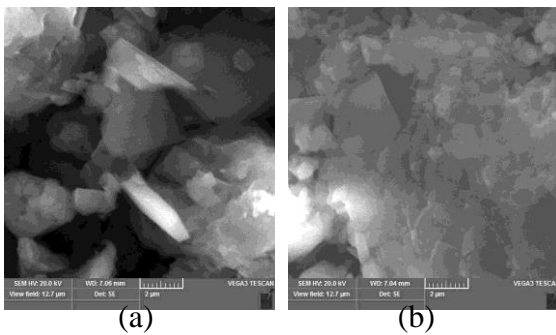
Nama Bahan	F A	F B	F C
Kitosan	1,5%	1,75%	2%
Na. Alginat	0,75%	0,625%	0,5%
Asiklovir	0,8%	0,8%	0,8%
Na. TPP	5%	5%	5%
Tween 80	3%	3%	3%

Tabel 2. Morfologi Nanokapsul

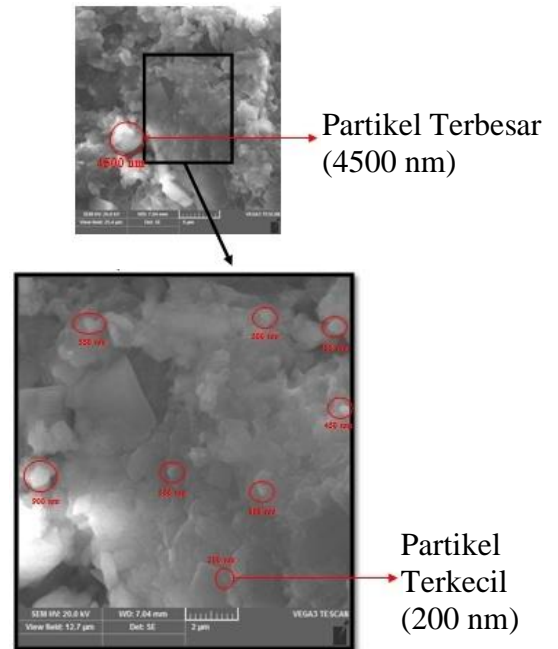
Formula	Bentuk	Ukuran (nm)
F A	Tidak Beraturan	550 – 15438
F B	Tidak Beraturan	200 – 4500
F C	Tidak Beraturan	950 – 15700

Tabel 3. Efisiensi Enkapsulasi Nanokapsul Asiklovir

Formula	Efisiensi Enkapsulasi (%)
F A	58,5
F B	87,25
F C	55,25



Gambar 1. Hasil SEM Morfologi Nanokapsul Asiklovir (a)Formula A (b)Formula B (c)Formula C.



Gambar 2. Foto Ukuran Nanokapsul pada Formula B.