

STUDI IN-VITRO IBUPROFEN TERSALUT ALGINAT-KITOSAN

Dedri Syafei¹, Wimpy Prendika¹, Yulius Dala Ngapa²

¹Program Studi Teknik Industri, Sekolah Tinggi Teknologi Pelalawan, Jl. Lintas Timur Km. 28 (Samping SPBE) Desa Simpang Beringin Bandar Sei Kijang, Kabupaten Pelalawan, Riau, 28383

dedri.syafei@yahoo.com, wimpy.prendika@st2p-yap.ac.id

²Program Studi Pendidikan Fisika, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Flores, Jl. Sam Ratulangi Ende-Flores, Indonesia, 86319

ydalangapa@gmail.com

ABSTRAK: Kompleks alginat-kitosan digunakan sebagai material pembawa obat ibuprofen yang dibuat dengan menggunakan metode emulsi *water in oil* (W/O). Karakterisasi dilakukan terhadap kompleks yang telah dibuat. Karakterisasi dilakukan untuk mengetahui panjang gelombang maksimum, morfologi enkapsulasi, dan efisiensi enkapsulasi. Uji disolusi terhadap berbagai variasi konsentrasi kompleks alginat-kitosan dilakukan untuk mengetahui efek pelepasan ibuprofen tersalut alginat-kitosan. Hasil penelitian menunjukkan serapan maksimum terjadi pada $\lambda = 221,8$ nm. Keseragaman pori yang berukuran kecil, sebaran yang merata dan efisiensi enkapsulasi yang paling baik = 87,19% ditunjukkan pada Alg-Chi dengan perbandingan 8:2. Hasil uji disolusi menunjukkan pelepasan maksimum ibuprofen terjadi pada menit ke-15.

Kata kunci: Kompleks alginat-kitosan-ibuprofen, enkapsulasi, disolusi, in-vitro

ABSTRACT: Alginate-chitosan complex is used as a carrier material for ibuprofen which is made using the water in oil (W/O) emulsion method. Characterization is carried out on complexes that have been made. Characterization was carried out to determine the maximum wavelength, morphology of encapsulation and encapsulation efficiency. Dissolution test on various concentrations of alginate-chitosan complex was carried out to determine the effects of alginate-chitosan coated coating ibuprofen. The results showed the maximum absorption occurred at $\lambda = 221.8$ nm. Small pore uniformity, even distribution and the best encapsulation efficiency = 87.19% is shown in Alg-Chi with a ratio of 8:2. Dissolution test results showed the maximum release of ibuprofen occurred at 15 minutes.

Keywords: Alginate-chitosan-ibuprofen complex, encapsulation, dissolution, in-vitro

1. PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan obat antiperadangan non-steroid (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) yang memiliki ukuran yang bersesuaian dengan ukuran mesopori namun memiliki waktu paruh yang cepat yaitu 2 jam [1]. Obat ini juga dapat menyebabkan efek samping pada saluran pencernaan sehingga dibutuhkan biomaterial sebagai materi pembawa yang

dapat meminimalkan efek tersebut. Berbagai biomaterial telah dikembangkan sebagai pembawa ibuprofen diantaranya adalah alginat [2], polipaduan poli(asam laktat) dengan poli(ϵ -kaprolakton) [3], dan kitosan-samarium [4].

Sintesis material pembawa dari kitosan-samarium sebagai pembawa obat ibuprofen telah dilakukan [4], namun penggunaan unsur tanah jarang dan relatif

lebih mahal, ketersediaanya yang kurang melimpah, dan dikhawatirkan menimbulkan efek samping jika jumlahnya berlebihan. Faktor inilah yang melatarbelakangi penelitian penghantaran ibuprofen dengan biomaterial kitosan-alginat karena masing-masing polimer tersebut memiliki bahan baku penghasil yang melimpah di alam dan telah banyak diaplikasikan dalam sistem penghantaran obat.

Alginat dapat memperbaiki struktur dasar kitosan dengan cara pembentukan kompleks polielektrolit antara anion karboksil pada alginat dan kation amino pada kitosan yang saling berikatan ionik [5]. Kitosan-alginat telah banyak diaplikasikan dalam dunia medis antara lain immobilisasi enzim [6], rekayasa jaringan [7], dan pembawa berbagai jenis obat [8,9].

Penelitian ini bertujuan membuat dan mengkarakterisasi kitosan-alginat-ibuprofen serta mempelajari efek pelepasan ibuprofen tersalut kitosan-alginat.

2. PERCOBAAN

2.1 Bahan dan Peralatan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian adalah kitosan, alginat, ibuprofen, PVA, asam asetat, minyak mineral, buffer posfat pH 7.2, aquades.

Alat-alat yang digunakan berupa sonikator merk *Branson*, penangas air merk *memmert*, mikroskop monokuler, Spektrofotometer UV merk *shimazu*, alat uji disolusi merk *hanson research* tipe *SR8*, dan sentrifugator merk *Centurion Scientific Ltd K3 system*.

2.2 Metode

2.2.1 Pembuatan Kompleks Alginat-Kitosan-Ibuprofen

Alginat-kitosan dibuat dengan menggunakan metode emulsi *water in oil* (W/O) menggunakan surfaktan PVA dan penaut silang CaCl_2 [10] karena menghasilkan kompleks yang memiliki distribusi ukuran yang baik dan efisiensi

enkapsulasi yang tinggi (>80%). Larutan alginat (0,2% b/v) dan larutan kitosan (0,2% b/v) disiapkan dalam tabung reaksi yang berbeda. Penaut silang CaCl_2 0.2 mM ditambahkan pada larutan kitosan. Larutan PVA ditambahkan pada setiap tabung dalam konsentrasi 1,5% b/v dan dibuat homogen dalam penangas ultrasonik selama 25 menit. Kedua tabung dengan hati-hati ditambahkan ke wadah yang mengandung minyak mineral dengan perbandingan volume minyak mineral: fase cairan adalah 6:1. Campuran disonikasi dengan ultrasonik *probe* selama 3 menit untuk menghasilkan emulsi yang stabil, dan kemudian dipindahkan ke penangas ultrasonik selama 20 menit. Emulsi disentrifugasi pada 1000 rpm selama 30 menit untuk memisahkan fasa air dan minyak. Fase cairan disentrifugasi kembali hingga padatan terpisah. Kapsul yang mengandung ibuprofen dibuat dengan menambahkan ibuprofen pada larutan kitosan sebelum melarutkannya dengan alginat. Komplek alginat-kitosan-ibuprofen dibuat dengan memvariasikan konsentrasi alginat-kitosan (Alg-Chi) yaitu 6:4, 7:3 dan 8:2 dengan kandungan ibuprofen 0,02% (b/b). Morfologi struktur yang terbentuk dianalisis menggunakan mikroskop monokuler.

2.2.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Standar

Larutan ibuprofen dalam bufer fosfat pH 7.2 dengan konsentrasi 10 ppm diukur absorbannya pada panjang gelombang 210-240 nm menggunakan spektrofotometer ultraviolet (UV). Panjang gelombang maksimum (λ_{maks}) yang diperoleh digunakan untuk analisis selanjutnya. Kurva standar dibuat dengan mengukur absorbansi larutan ibuprofen dengan konsentrasi 2; 4; 6; 8; 10; 12; 14; 16; 18; dan 20 ppm pada λ maksimum. Hasil yang diperoleh merupakan hubungan konsentrasi ibuprofen dengan absorbansi.

2.2.3 Morfologi Enkapsulasi

Preparat disiapkan dengan cara meneteskan 1 tetes sampel di atas kaca objek kemudian ditutup dengan *cover glass*. Selanjut preparat diletakan di atas meja benda mikroskop dan amati dengan perbesaran 400x.

2.2.4 Efisiensi Enkapsulasi

Sebanyak 10 mg mikrokapsul ditimbang dan dilarutkan ke dalam 20 mL buffer fosfat pH 7,2. Campuran tersebut dikocok selama 6 jam lalu disaring [11]. Kemudian filtrat diencerkan sebanyak 10 kali dan dibaca absorbannya dengan spektrofotometer UV pada λ_{maks} . Absorbans yang diperoleh digunakan untuk menentukan konsentrasi ibuprofen dengan bantuan kurva standar.

2.2.5 Uji Disolusi Secara In Vitro (Depkes 1995)

Uji disolusi mikrokapsul dilakukan dengan alat disolusi tipe 2 (tipe dayung).Sebanyak 100 mg mikrokapsul ditimbang dan dimasukan kedalam chamber disolusi.Uji disolusi dilakukan dalam medium simulasi cairan usus (larutan buffer fosfat pH 7,2) selama 90 menit pada suhu $(3,7 \pm 0,5)^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm. Volume medium disolusi yang digunakan sebanyak 250 mL.Pengambilan alikuot dilakukan setiap 15 menit dengan volume setiap kali pengambilan 10 mL.setiap kali pengambilan alikuot, volume medium yang terambil digantikan dengan larutan medium yang baru dengan volume dan suhu yang sama. Konsentrasi ibuprofen dalam larutan alikuot diukur menggunakan spektrofotometer UV pada λ_{maks} . Data yang diperoleh dibuat kurva hubungan antara persen pelepasan ibuprofen dan waktu disolusi.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil Pembuatan Kompleks Alginat-Kitosan-Ibuprofen

Metode emulsi merupakan salah satu metode alternatif yang digunakan untuk

meningkatkan efisiensi enkapsulasi obat dengan polimer yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah dengan menghasilkan mikrosfer yang dapat meningkatkan kontrol ukuran partikel dan distribusinya. Sebelum proses pembentukan kapsul dengan emulsi, kitosan dan alginat ditambahkan PVA pada tabung yang terpisah dan disonikasi. Keduanya bergabung membentuk misel dalam fasa air pada emulsi air dalam minyak. Proses sentrifugasi memisahkan fase air dan fase minyak. Selanjutnya fase air disentrifugasi kembali untuk mengambil kompleks alginat-kitosan yang terendapkan pada fase air. PVA digunakan sebagai emulsifier agar emulsi yang terbentuk lebih stabil.Molekul PVA dapat menyebabkan deprotonasi pada kitosan sehingga terjadi serangan nukleofilik yang meningkatkan efisiensi enkapsulasi. Selain itu, PVA larut dalam air sehingga tidak akan mengkontaminasi partikel dan akan hilang dalam proses pengeringan [10]. Penggunaan CaCl_2 sebagai penaut silang berfungsi untuk menghasilkan bentuk partikel yang bulat dan lebih teratur.

Pencampuran alginat dengan kitosan yang mengandung kation divalen Ca^{2+} , membran terbentuk dengan kompleksasi antara dua polielektrolit yang berbeda muatan melalui interaksi elektrostatis. Laju difusi ion kalsium lebih cepat menuju inti alginat dibanding kitosan karena ion kalsium memiliki bobot molekul yang lebih rendah, dan membentuk inti gel. Pembentukan matriks kapsul kitosan-alginat bergantung pada pH yang mempengaruhi interaksi ionik keduanya [13]. Saat mikrokapsul terekspos pH netral, anionik alginat pada kompleks Ca-alginat-kitosan dapat digantikan oleh ion hidroksil dan kitosan dapat kehilangan muatannya sehingga terjadi disintegrasi matriks dan ibuprofen yang dienkapsulasi terlepas ke cairan sekitarnya.

3.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Standar

Tabel 1. Serapan pada Kurva Kalibrasi

Konsentrasi standar ibuprofen (ppm)	Absorbansi
2.04	0.085
4.08	0.181
6.12	0.285
8.16	0.366
10.2	0.452
12.24	0.557
14.28	0.638
16.32	0.741
18.36	0.827
20.4	0.912

Larutan standar 10 ppm digunakan untuk penentuan panjang gelombang serapan maksimum (λ_{maks}). Kurva standar menunjukkan serapan maksimum terjadi pada $\lambda = 221.8$ nm, sehingga panjang gelombang ini yang akan digunakan untuk pengukuran serapan deret standar lainnya. Berdasarkan pengukuran data konsentrasi standar ibuprofen dari hasil serapan disajikan pada Tabel 1.

3.3 Hasil Morfologi Enkapsulasi

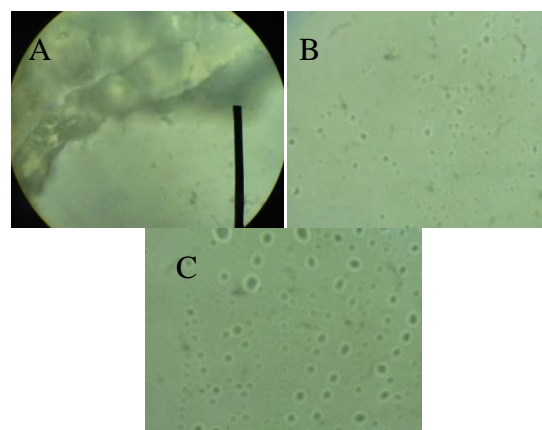
Morfologi dari pembuatan campuran ibuprofen tersalut alginat-kitosan (Alg-Chi) untuk setiap perbandingan konsentrasi Alg-Chi diamati dengan menggunakan mikroskop perbesaran 400x. Hasil pengamatan yang disajikan pada Gambar 1 menunjukkan keseragaman pori yang berukuran kecil dan sebaran yang merata pada Alg-Chi dengan perbandingan 8:2.

3.4 Hasil Efisiensi Enkapsulasi

Efisiensi enkapsulasi diuji untuk mengetahui kadar ibuprofen yang terjerap dalam sediaan pengungkung dibandingkan dengan jumlah ibuprofen yang sebenarnya ditambahkan pada proses pembuatan material pengungkung obat. Semakin besar nilai efisiensi maka semakin menguntungkan karena semakin sedikit ibuprofen yang hilang selama perlakuan

pembuatan campuran material pengungkungnya.

Efisiensi dari berbagai variasi konsentrasi dimana alginat merupakan komponen yang dapat memperbesar kerangka pori-pori dari kitosan yang kusut menjadi besar, sehingga ibuprofen dapat terjerap dalam pori-pori kitosan dengan baik. Dari data uji yang diperoleh menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi alginat yang digunakan maka hasil efisiensi semakin membesar (Tabel 2). Hal ini menunjukkan bahwa memungkinkan semakin sedikitnya ibuprofen yang hilang selama perlakuan.



Gambar 1. Morfologi enkapsulasi pada tiap variasi konsentrasi Alg-Chi (A) 6:4, B) 7:3, (C) 8:2.

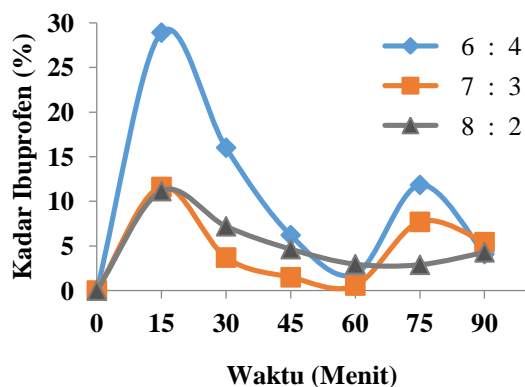
Tabel 2. Nilai Efisiensi Enkapsulasi pada Variasi Konsentrasi

Variasi konsentrasi	Efisiensi Enkapsulasi (%)
6 : 4	59.28
7 : 3	69.14
8 : 2	87.19

3.5 Hasil Uji Disolusi

Profil pelepasan ibuprofen dari campuran material pengungkungnya yang dibuat dengan memvariasikan konsentrasi campuran Alg-Chi dilakukan menggunakan uji disolusi. Kurva profil masing-masing konsentrasi disajikan pada Gambar 2. Dari

profil kurva dapat disimpulkan bahwa dari ketiga perbandingan konsentrasi Alg-Chi telah terjadinya pelepasan ibuprofen diawal uji disolusi, kemudian konsentrasi larutan semakin mencair akibat pengenceran yang dilakukan, membuktikan telah terbukanya pengungkung ibuprofen.



Gambar 2. Persentase ibuprofen terlepas dalam larutan dengan waktu uji disolusi (menit).

Hasil uji disolusi dapat dilihat bahwa pada perbandingan (6:4) menunjukkan pelepasan maksimum pada menit ke 15, hal ini berarti penyalut tidak cukup efektif untuk menyalutkan ibuprofen, data ini juga didukung dari hasil efisiensi enkapsulasi bahwa perbandingan (6:4) menghasilkan kadar efisiensi paling rendah. Sedangkan pada perbandingan (8:2) menunjukkan profil pelepasan ibuprofen yang cukup bagus, walaupun pada menit ke 15 menunjukkan hasil yang maksimum namun pada menit ke 90 masih menunjukkan peningkatan, hal ini berarti penyalut cukup efektif untuk menyalutkan ibuprofen, data ini juga didukung dari hasil efisiensi enkapsulasi yang menunjukkan kadar efisiensi paling tinggi.

4. KESIMPULAN

Pembuatan kompleks alginat-kitosan-ibuprofen dilakukan dengan metode emulsi *water in oil* (W/O) menggunakan surfaktan PVA dan penaut silang CaCl_2 . Serapan maksimum terjadi pada $\lambda = 221,8 \text{ nm}$.

Keseragaman pori yang berukuran kecil, sebaran yang merata dan efisiensi enkapsulasi yang paling baik = 87,19% ditunjukkan pada Alg-Chi dengan perbandingan 8:2. Pelepasan maksimum ibuprofen terjadi pada menit ke 15 uji disolusi.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih Tim Peneliti sampaikan kepada LPPM Sekolah Tinggi Teknologi Pelalawan yang telah membantu selama proses penelitian.

6. DAFTAR PUSTAKA

- [1] Yang P., Quan Z., Li C., Kang X., Lin J., Lian H. 2008. Bioactive, luminescent and mesoporous europium doped hydroxyapatite as a drug carrier. *Biomaterials*. 29(32): 4341-4347.
- [2] Nagpal M., Maheshwari D.K., Rakha P., Dureja H., Goyal S., Dhingra G. 2012. Formulation development and evaluation of alginate microspheres of ibuprofen. *Journal of Young Pharmacist*. 4(1): 13-16.
- [3] Kemala T., Sjahriza A., Komariah S. 2010. Emulsi dan ultrasonikasi dalam pembentukan nanoenkapsulasi ibuprofen tersalut polipaduan poli(asam laktat) dengan poli(ϵ -kaprolakton). *Jurnal Sains Materi Indonesia*. 12(3): 181-187.
- [4] Kusriani E., Arbianti R., Sofyan N., Abdullah M.A.A., Andriani F. 2014. Modification of chitosan by using samarium for potencial use in drug delivery system. *Spectrochimica Acta Part A*. 120: 77-83.
- [5] Friedli C.A., Schlager Inge R. 2005. Demonstrating encapsulation and release: new take on alginate complexation and the nylon rope trick. *J. Chem. Educ.* 82: 1017-1020.

- [6] Wang X., Zu K.X., Zhou H.M. 2011. Immobilization of glucose oxidase in alginate-chitosan microcapsules. *Int. J. Mol. Sci.* 12: 3042-3054.
- [7] Hu W.W., Yu H.N. 2013. Coelectrospinning of chitosan/alginate fibers by dual-jet system for modulating material surfaces. *Carbohydrates Polymers.* 95: 716-727.
- [8] Abruzzo A., Bigucci F., Cerchiara T., Saladini B., Gallucci M.C., Cruciani F., Vitali B., Luppi B. 2013. Chitosan/alginate complexes for vaginal delivery of chlorhexidinedigluconate. *Carbohydrates Polymers.* 91: 651-658.
- [9] Siao C., Sun F. 2013. Fabrication of distilled water-soluble chitosan/alginate functional multilayer composite microspheres. *Carbohydrates Polymers.* 98: 1366-1370.
- [10] Abreu F.O.M.S., Forte M.M.C., Kist T.B.L., Honaiser L.P. 2010. Effect of the preparation method on the drug loading of alginate-chitosan microsphere. *eXPRESS Polymer Letters.* 4(8): 456-464.
- [11] Tayade P.T., Kale R.D. 2004. Encapsulation of water-insoluble drug by a cross-linking technique: effect of process and formulation variables on encapsulation efficiency, particle size, and *in vitro* dissolution rate. *AAPS Pharm Sci.* 6: 1-8.
- [12] Gazori T., Khoshayand M.R., Azizi E., Yazdizadi Y., Nomani A., Haririan I. 2009. Evaluation of alginate/chitosan nanoparticles as antisense delivery vector: Formulation, optimization and *in vitro* characterization. *Carbohydrate Polymers,* 77: 599-606.