



SINTESIS DAN KARAKTERISASI MEMBRAN KITOSAN-PEG (POLIETILEN GLIKOL) SEBAGAI PENGONTROL SISTEM PELEPASAN OBAT

Arfah Ratna Puri Gustian*), Mohammad Alauhdin dan Winarni Pratjojo

Jurusan Kimia FMIPA Universitas Negeri Semarang

Gedung D6 Kampus Sekaran Gunungpati Telp. (024)8508112 Semarang 50229

Info Artikel

Sejarah Artikel:
Diterima Oktober 2013
Disetujui Oktober 2013
Dipublikasikan November 2013

Kata kunci:
sintesis
karakterisasi
membran kitosan- PEG

Abstrak

Kemajuan teknologi memberikan peluang penggunaan dan pengembangan material untuk penghantaran obat ke target atau mengontrol pelepasannya. Telah dilakukan penelitian mengenai pembuatan membran kitosan-PEG (Polietilen Glikol) bertujuan mensintesis dan mengkarakterisasi membran kitosan-PEG sebagai alternatif pengontrol sistem pelepasan obat secara *in vitro*. Membran kitosan divariasikan komposisi massa kitosan dengan PEG, yaitu 4 : 4 (A), 5 : 4 (B), dan 6 : 4 (C). Karakterisasinya meliputi penentuan *swelling index*, koefisien partisi, permselektivitas, koefisien difusi dan permeabilitas. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa koefisien partisi membran kitosan-PEG A : B : C terhadap albumin dalam pH 7,5 berturut-urut 14,19; 30,98 dan 18,61. Hasil uji permselektivitas menunjukkan membran B merupakan membran paling selektif karena memiliki koefisien rejeksi yang lebih besar dibandingkan membran A dan C. Permeabilitas dan koefisien difusi membran B terhadap model obat albumin lebih kecil dibandingkan dengan membran A dan membran C sehingga membran B memiliki karakteristik lepas lambat terhadap albumin yang lebih lama.

Abstract

Advances in technology provide opportunities for the use and development of drug delivery materials to target or control release. Has done research on the manufacture of chitosan membrane-PEG (Polyethylene Glycol) aims to synthesize and characterize the membrane of chitosan-PEG as an alternative control system of drug release *in vitro*. Chitosan membrane composition varied mass of chitosan with PEG, which is 4: 4 (A), 5: 4 (B), and 6: 4 (C). Characterization includes determining the swelling index, partition coefficient, perm-selectivity, diffusion coefficient and permeability. Characterization results indicate that the partition coefficient of chitosan-PEG membrane A: B: C against pH 7.5 albumin in successive sequence 14.19, 30.98 and 18.61. The test results showed membrane permselektivitas B is the most selective membranes because it has a coefficient greater than the rejection membranes A and C. Membrane permeability and diffusion coefficients of the B membrane model drug albumin B smaller than the A membrane and the C membrane so that the B membrane has a slow-release characteristics of the albumin is longer.

Pendahuluan

Kontrol terhadap pelepasan obat akan meningkatkan efektifitas kerja obat. Pelepasan obat yang dikontrol akan mengurangi frekuensi pemberian, meningkatkan kenyamanan pasien dan menjaga konsentrasi obat dalam darah tetap dalam fungsi terapeutik. Misalnya propanolol HCl yang digunakan dalam pengobatan hipertensi mempunyai waktu paruh eliminasi pendek, sekitar 3 jam. Dengan waktu eliminasi yang pendek ini maka propanolol HCl dibuat dalam bentuk sediaan lepas lambat dengan mengontrol proses pelepasannya (Saifullah, dkk; 2007).

Kemajuan teknologi memberikan peluang penggunaan dan pengembangan material untuk penghantaran obat ke target atau mengontrol pelepasannya, salah satu material yang dapat digunakan adalah kitosan. Kitosan merupakan aminopolisakarida hasil deasetilasi kitin, yaitu polisakarida alami terbanyak kedua setelah selulosa. Karena kemampuannya membentuk gel dalam suasana asam, kitosan berpotensi sebagai matriks dalam sistem pengantaran obat ke dalam tubuh (Sutriyo, *et al.*; 2005).

Kitosan mempunyai beberapa kelemahan, yaitu hanya dapat melarut pada medium larutan asam seperti asam asetat dan sifat mekaniknya kurang baik untuk aplikasi biomedis khususnya dalam pengontrol pelepasan obat. Maka dari itu, banyak peneliti mencoba untuk memodifikasi kitosan. Modifikasi membran kitosan diharapkan dapat menghasilkan membran dengan karakter yang lebih baik, misalnya peningkatan kestabilan membran (Jin, *et al.*; 2004), memperkecil ukuran pori-pori membran sehingga pemisahan molekul-molekul atau rejeksi makromolekul dari suatu larutan oleh membran lebih efektif (Wang, *et al.*; 2001).

PEG berupa kopolimer dengan poliester alifatik linier seperti poli (asam laktat) (PLA) untuk digunakan pada penghantaran obat dan rekayasa jaringan. PEG juga digunakan dalam pembuatan plastik pada industri polimer (Zhang, *et al.*; 2001).

Berdasarkan latar belakang, maka dilakukan penelitian tentang sintesis membran kitosan yang dimodifikasi dengan PEG (Polietilen Glikol). Selanjutnya membran yang dihasilkan akan dikaji penggunaannya sebagai agen pengontrol pelepasan obat. Keberhasilan suatu proses pelepasan dengan menggunakan membran tergantung pada kualitas membran yang dihasilkan. Untuk mengetahui kualitas

membran dilakukan karakterisasi yang meliputi *swelling index*, analisis morfologi, permselektivitas, uji partisi dan penentuan koefisien difusi terhadap model obat.

Metode Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: alat-alat gelas, sel uji membran (difusi), penyaring vakum, jangka sorong, *hotplate stirrer* merek Daihan Lab Tech, Spektrofotometer UV-Visible Shimadzu 1240, *Scanning Electron Microscopy* (SEM), neraca analitik OHAUS Ketelitian: 0,0001 gram, pH meter Eutech Instruments.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: kitosan limbah rajungan buatan Institut Pertanian Bogor, Poly Ethylene Glycol (PEG) BM 4000, akuades, kertas saring Whatman 45, serta bahan kimia dengan *grade pro analysis* buatan Merck seperti asam asetat glasial, HCl, CH₃COONa, sodium tetraborat, albumin, NaOH, CuSO₄·5H₂O, natrium kalium tartrat.

Sebelum mensintesis membran-PEG maka perlu membuat larutan buffer dengan pH 5, 7,5, 9. Selanjutnya untuk membuat membran-PEG maka ditimbang sebanyak 2 g kitosan dilarutkan dalam 100 mL asam asetat 10% (v/v) untuk membuat larutan kitosan 2% (m/v). Setelah diaduk dan disaring, kemudian ditambahkan PEG sebanyak 2% (m/v) dari larutan kitosan sebanyak 2 gram. Larutan kemudian diaduk selama ½ jam hingga larutan menjadi homogen dan disebut sebagai larutan *dope*.

Selanjutnya larutan divakum menggunakan pompa vakum untuk menghilangkan gelembung udara, kemudian dituangkan di atas cetakan plastik dan dibiarkan selama 72 jam pada suhu ruangan hingga seluruh pelarutnya menguap. Setelah membran mengeras, kemudian dilepas dari cetakannya. Untuk menghilangkan kelebihan asam asetat, membran direndam dalam NaOH 4% (m/v) kemudian dibilas dengan air deionisasi hingga netral dan dikeringkan.

Optimasi konsentrasi larutan dilakukan dengan cara membuat membran kitosan-PEG dengan konsentrasi kitosan yang bervariasi dimulai dari 2, 2,5 hingga 3%, (m/v) menggunakan pelarut asam asetat 10% (v/v) dan PEG yang ditambahkan dibuat tetap untuk semua larutan *dope*, yaitu 2 gram. Dengan cara yang sama, buat membran dengan konsentrasi 2,5 hingga 3% (m/v). Seluruh membran yang telah terbentuk kemudian diuji kinerjanya

melalui uji permeabilitas untuk menentukan konsentrasi optimum kitosan.

Sebelum dilakukan karakterisasi membran-PEG maka terlebih dahulu membuat larutan standar albumin. Langkah yang pertama disiapkan larutan standar albumin dengan konsentrasi 2, 4, 6, 8 dan 10 mg/mL. Kemudian larutan standar dimasukkan ke dalam labu takar 10 mL sebanyak 1 mL ditambahkan 4 mL reagen biuret dan ditambahkan aquades sampai tanda batas dan dikocok serta didiamkan selama 30 menit pada suhu kamar. Larutan kemudian dimasukkan ke dalam kuvet dan diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Visible pada panjang gelombang 577 nm. Dari hasil spektrofotometri akan diperoleh persamaan untuk mencari konsentrasi albumin.

Setelah membran-PEG selesai maka dilakukan karakterisasi, antara lain uji *swelling*, uji partisi, permselektivitas, koefisien difusi dan uji morfologi permukaan membran menggunakan SEM.

Hasil dan Pembahasan

Membran kitosan-PEG dibuat dengan mencampurkan larutan kitosan dalam asam asetat dengan PEG pada komposisi tertentu. Campuran ini disebut dengan larutan *dope* yang selanjutnya dicetak pada cetakan plastik. Setiap pencetakan, volum larutan *dope* dibuat sama agar diperoleh membran dengan ketebalan yang sama. Metode pembuatan membran yang dipakai yaitu metode inversi fasa dengan teknik presipitasi pelarut pada suhu ruangan. Setelah kering, membran yang terbentuk dilepaskan dari cetakan, kemudian direndam dengan NaOH 10% selama beberapa jam. Perendaman bertujuan untuk menetralkan kelebihan asam asetat yang disebabkan penggunaan asam asetat sebagai pelarut kitosan. Selanjutnya membran dicuci dengan aquades hingga netral dan dikeringkan. Membran kitosan-PEG yang dihasilkan berbentuk lingkaran dengan ketebalan 45,4 μm dan diameter 4 cm. Pada langkah ini dibuat tiga macam membran A, B dan C dengan perbandingan kitosan dan PEG berturut-turut 4:4, 5:4 dan 6:4.

Penambahan PEG dimaksudkan untuk pembentukan dan penyeragaman pori-pori membran karena PEG dapat berperan sebagai porogen (Yang, *et al.*; 2001). PEG juga memiliki gugus -OH, sehingga *blending* kitosan dengan PEG akan membentuk ikatan hidrogen lain dengan jumlah yang sangat banyak karena

keduanya adalah polimer yang memiliki rantai yang sangat panjang. Ikatan hidrogen yang terbentuk ini menimbulkan jarak antar polimer kitosan dan PEG yang mengakibatkan terbentuknya pori pada membran. Membran kitosan-PEG yang dibuat dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Membran kitosan-PEG

Selanjutnya karakterisasi membran yaitu Uji *swelling* dilakukan dengan cara menimbang berat kering membran kemudian merendamnya dalam media yang berbeda-beda yaitu aquades, buffer pH 5, buffer pH 7,5 dan buffer pH 9 sampai diperoleh berat yang konstan. Membran basah diusap menggunakan kertas saring dan ditimbang. Penimbangan dilakukan dengan selang waktu 5 menit hingga diperoleh berat konstan. Uji *swelling* ini bertujuan untuk memprediksi banyaknya air yang dapat berdifusi ke dalam membran. *Swelling* (pengembangan) juga dapat menandakan bahwa masih terdapat rongga dalam polimer, yang mana rongga ini dapat mempengaruhi sifat mekanik dari polimer. Semakin kecil rongga maka semakin tinggi sifat mekaniknya. Data uji *swelling* masing-masing membran dapat dilihat dalam Tabel 1.

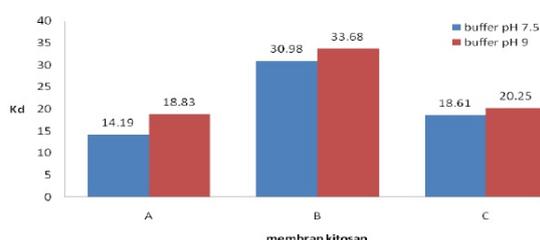
Tabel 1. Data *swelling index* (SI)

Sampel membran	SI			
	Aquades	pH 5	pH 7,5	pH 9
A	122,22 %	Larut	109,62 %	93,15 %
B	119,64 %	Larut	116,54 %	107,32 %
C	144,39 %	Larut	173,89 %	144,41 %

Pada uji *swelling* membran dalam buffer pH 5, ternyata membran yang direndam larut. Hal ini disebabkan karena sifat kimia kitosan yang larut dalam pelarut asam dengan pH dibawah 6. Kitosan merupakan polimer hidrofilik yang memiliki pKa sekitar 6,5. Konsentrasi kitosan yang semakin tinggi pada membran kitosan-PEG menyebabkan gugus amina semakin bertambah sehingga interaksi antara kitosan dengan aquades lebih mudah terjadi. Interaksi ini melibatkan ikatan antara gugus amina pada kitosan dengan gugus OH- dari air. Membran A memiliki nilai *swelling index* paling rendah di antara membran kitosan-PEG lain sehingga dapat dikatakan sifat hidrofilitasnya kecil. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang

dilakukan Pierog, *et al.* (2009) menyatakan bahwa salah satu faktor yang mempengaruhi *swelling index* adalah hidrofilitas.

Karakterisasi berikutnya yaitu uji partisi dilakukan dengan cara merendam membran dalam larutan buffer dengan pH 7,5 dan pH 9 yang mengandung 2 mg/mL albumin. Setelah itu, konsentrasi albumin yang tersisa diukur dengan spektrofotometer UV-Vis. Uji partisi ini bertujuan untuk menentukan koefisien partisi (Kd) membran terhadap model obat albumin. Koefisien partisi (Kd) adalah perbandingan kesetimbangan konsentrasi solut dalam membran dengan konsentrasi solut dalam larutan. Hasil uji partisi selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 2.

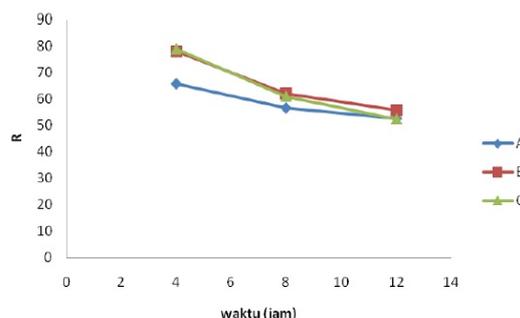


Gambar 2. Koefisien partisi (Kd) membran pada pH 7,5 dan 9,0

Gambar 2 menunjukkan bahwa membran B memiliki nilai Kd paling besar diantara membran yang lain baik dalam buffer pH 7,5 maupun pH 9. Semakin besar nilai Kd berarti semakin mudah solut (albumin) untuk berdifusi di dalam membran. Nilai koefisien partisi dapat dipengaruhi oleh hidrofilitas dan porositas membran serta struktur atau gugus-gugus fungsi yang ada pada membran maupun solut. Koefisien partisi (Kd) membran B menunjukkan hasil yang paling besar. Ini terjadi karena pada waktu perendaman selama 35 menit banyak albumin yang masuk ke dalam pori membran dan tetap tinggal di dalamnya atau tidak lepas dari membran.

Karakterisasi yang berikutnya yaitu permeselektivitas membran, dapat dinyatakan dengan koefisien rejeksi (R). Koefisien rejeksi ini merupakan ukuran untuk menyatakan kemampuan membran untuk menahan spesi tertentu berdasarkan ukuran partikel. Pada penelitian ini permeselektivitas membran diukur terhadap model obat albumin menggunakan sel difusi yang terbuat dari pot kecil. Pada sel terdapat dua bagian yaitu bagian umpan dan bagian permeat. Bagian umpan dan permeat dipisahkan oleh membran di bagian tengah. Proses dilakukan selama 12 jam dengan selang waktu pengukuran 4 jam. Setelah proses difusi, larutan

di bagian umpan dan permeat diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 577 nm. Semakin besar nilai koefisien rejeksi (R) berarti semakin selektif membran tersebut dalam melewatkan partikel-partikel albumin dari bagian umpan. Grafik hubungan koefisien rejeksi terhadap waktu dapat dijelaskan pada Gambar 3.



Gambar 3. Grafik hubungan koefisien rejeksi terhadap waktu

Berdasarkan Gambar 3, dapat dilihat bahwa semakin lama, koefisien rejeksi cenderung semakin menurun. Hal ini mengindikasikan bahwa semakin lama membran dilewati oleh solut, maka molekul-molekul solut akan tertahan pada pori-pori membran dan akan menghalangi partikel solut yang lain. Pori-pori membran menjadi tertutup oleh partikel-partikel solut sehingga menghalangi proses difusi. Nilai koefisien rejeksi membran semakin tinggi dengan bertambahnya konsentrasi kitosan dalam membran. Koefisien rejeksi membran C lebih tinggi daripada membran A dan B. Hal ini disebabkan oleh ukuran dan jumlah pori-pori membran. Membran C kemungkinan memiliki jumlah pori-pori yang lebih sedikit serta ukuran pori-porinya lebih kecil dari membran A dan B, sehingga makin banyak molekul albumin yang tertahan, akibatnya koefisien rejeksinya juga makin tinggi. Pada membran C, penurunan selektivitas membran yang cukup signifikan terjadi pada jam ke 8 dan jam ke 12 karena semakin lama waktu untuk melewatkan albumin, ukuran pori-pori pada membran semakin longgar sehingga nilai R semakin menurun. Berbeda dengan membran B, pada jam ke 4 sampai jam ke 12, membran masih lebih selektif dalam melewatkan albumin. Dengan demikian membran B memiliki kinerja yang lebih baik daripada membran C.

Karakterisasi membran-PEG yang lainnya yaitu koefisien difusi yang lazim digunakan untuk menyatakan permeabilitas membran, yakni ukuran laju dari suatu spesies atau zat terlarut dalam menembus membran. Idealnya membran

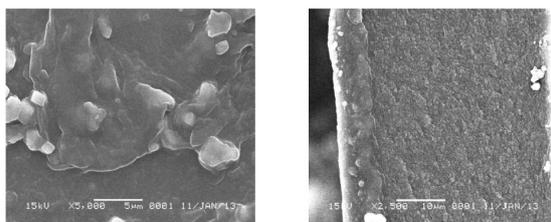
memiliki selektivitas tinggi dan permeabilitas yang tinggi. Mekanisme difusi pada membran sangat dipengaruhi oleh konsentrasi umpan, ketebalan membran dan suhu. Koefisien difusi dan permeabilitas membran pada penelitian ini diukur terhadap albumin sebagai model obat. Jika tidak terdapat interaksi kimia antara partikel terlarut dan membran. Koefisien difusi dan permeabilitas membran dapat jelaskan dengan Tabel 2.

Tabel 2. Permeabilitas dan koefisien difusi pada variasi membran kitosan

Membran	P	D
A	1,434	0,0024
B	1,225	0,0015
C	1,483	0,0039

Dari Tabel 2. dapat diketahui bahwa permeabilitas membran mengalami kenaikan seiring dengan naiknya konsentrasi kitosan dalam membran kitosan PEG. Pada membran B didapatkan hasil P dan D yang paling kecil dari membran yang lain yaitu sebesar 1,225 dan 0,015. Hal ini dapat terjadi karena pori-pori semakin rapat sehingga permeabilitas terhadap albumin semakin kecil. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa membran B lebih cocok untuk agen lepas lambat terhadap model obat albumin dibanding dengan membran A dan C.

Karakterisasi morfologi membran dilakukan dengan instrumen SEM. Bagian membran yang dikarakterisasi yaitu permukaan atas dan penampang melintang membran. Foto penampang melintang dan permukaan membran ditunjukkan pada Gambar 4.



Gambar 4. (a) Foto permukaan membran C dengan perbesaran 5000x (b) Foto penampang melintang membran C dengan perbesaran 2500x

Berdasarkan hasil foto SEM membran C, terlihat penampang lintang membran tersebut berlapis dan asimetris. Permukaannya menunjukkan pori asimetris dan distribusi pori yang kecil tetapi memiliki ukuran pori yang berbeda satu sama lain. Pembentukan pori pada membran kitosan dipengaruhi oleh besarnya interaksi yang terjadi akibat penambahan PEG sebagai pembentuk pori. Peran PEG sebagai pembentuk pori dipengaruhi oleh besarnya massa molekul dan konsentrasi PEG (Liu, *et al.*;

tanpa tahun). Hal ini juga diperkuat dengan data permeabilitas dan rejeksinya yang menunjukkan membran kitosan C memberikan nilai permeabilitas yang besar yaitu 1,483 dan rejeksinya mencapai 78,95%. Kemungkinan hal ini terjadi karena interaksi kitosan dengan PEG pada membran C telah optimum. Kelebihan PEG pada membran kitosan akan menimbulkan interaksi baru antara PEG dengan PEG yang lain sehingga mengganggu terbentuknya pori membran

Simpulan

Sintesis membran kitosan-PEG dapat dilakukan dengan mencampurkan larutan kitosan dengan PEG yang berfungsi sebagai porogen. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa membran B merupakan membran yang paling selektif karena memiliki koefisien rejeksi yang lebih besar dibandingkan membran A dan C. Permeabilitas dan koefisien difusi membran B terhadap model obat albumin lebih kecil dibandingkan dengan membran A dan membran C sehingga membran B memiliki karakteristik lepas lambat terhadap albumin yang lebih lama.

Daftar Pustaka

- Liu L.C., X.U. Hui-Nan, L.I. Xiao-Ling. 2002. In Vitro permeation of tetra methyl pyrazine across porcine buccal mucosa. *Acta Pharmacol Sin* 23: 792-796
- Pierog M., Magdalena G.D., Jadwika O.C. 2009. "Effect of Ionic Crosslinking Agents on Swelling Behavior of Chitosan Hydrogel Membranes". Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivates. Volume XIV. Page 75-82. Poland: Nicolaus Copernicus University
- Saifullah Y.S. dan Rini U. 2007. *Profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat dengan sistem floating menggunakan matriks methocel K15M*
- Sutriyo, Joshita D., Indah R. 2005. Perbandingan pelepasan propranolol hidroklorida dari matriks kitosan, etil selulosa, dan hidroksipropil metil selulosa. *Maj Ilmu Kefarmasian*. 2:145-153
- Wang H., Fang Y., Yan Y. 2001. Surface Modification Of Chitosan Membranes By Alkane Vapor Plasma. *J Mol Catal A: Chem* 11: 911-918
- Yang L., Hsiao W.W., Chen P. 2001. Chitosan-cellulose composite membrane for affinity purifications of biopolymers and immunoadsorption. *J Membr Sci*. 5084: 1-13
- Zhang M., Gong Y.D., Li X.H., Zhao N.M. and Zhang X.F. 2001. Properties and Biocompatibility of Chitosan Films Modified by Blending with PEG. *Biomaterials*. 23: 2641