

SINTESIS DAN KARAKTERISASI MEMBRAN KITOSAN-TRIPOLIFOSFAT SEBAGAI ALTERNATIF PENGONTROL SISTEM PELEPASAN OBAT

Novilla Anggasari*), Mohammad Alauhdin dan Agung Tri Prasetya

Jurusan Kimia FMIPA Universitas Negeri Semarang

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

Info Artikel

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

Kata kunci:
sintesis
membran kitosan-TPP
pelepasan obat

Abstrak

Telah dilakukan sintesis dan karakterisasi membran kitosan dan kitosan-TPP yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi TPP terhadap karakterisasi membran yang dihasilkan. Karakterisasi membran kitosan-TPP yang dilakukan antara lain penentuan derajat *swelling*, permselektivitas, partisi dan morfologi, serta kinerja membran sebagai pengontrol pelepasan obat secara *in vitro*. Hasil uji *swelling* dengan media akuades dan buffer pH 7,5 menunjukkan bahwa membran kitosan tanpa TPP memiliki derajat *swelling* yang lebih besar dari pada membran kitosan-TPP. Sementara itu, membran kitosan-TPP memiliki koefisien rejeksi yang lebih baik dibanding membran kitosan tanpa TPP. Pada penentuan permeabilitas dan koefisien difusi terhadap model obat albumin, membran kitosan-TPP menunjukkan permeabilitas dan koefisien difusi yang lebih kecil dibandingkan dengan membran kitosan tanpa TPP. Dengan demikian, membran kitosan-TPP memiliki karakteristik lepas lambat terhadap albumin yang lebih lama daripada membran kitosan tanpa TPP. Sedangkan hasil morfologi SEM permukaan membran kitosan TPP 0,1 % memiliki tekstur yang halus dan lebih homogen. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai karakterisasi membran kitosan-TPP sebagai agen pengontrol pelepasan obat dengan uji biodegradabilitas dan biokompatibilitas, sehingga dapat diterapkan untuk model obat yang lain.

Abstract

Been conducted membrane synthesis and characterization of chitosan and chitosan-TPP aims to determine the effect of TPP concentration on the characteristics of the resulting membrane. Characterization of chitosan-TPP membrane undertaken include the determination of the degree of swelling, permselectivity, partitioning and morphology, as well as the performance of the membrane as a control drug release *in vitro*. Swelling test results with distilled water media and buffer pH 7.5 showed that the chitosan membrane without TPP has a greater degree of swelling than the membrane of chitosan-TPP. Meanwhile, the chitosan-TPP membrane rejection coefficient better than chitosan membrane without TPP. On the Determination permeability and diffusion coefficients of the model drug albumin, chitosan-TPP membrane permeability and diffusion coefficients showed a smaller than chitosan membrane without TPP. Thus, the chitosan-TPP membrane slow-release characteristics of the albumin is longer than the chitosan membrane without TPP. While the results of SEM surface morphology TPP 0.1% chitosan membrane has a smooth texture and a more homogeneous. Therefore it is necessary to conduct further research on the characterization of chitosan-TPP membrane as a control agent with the drug release test of biodegradability and biocompatibility, so it can be applied to model other drugs.

© 2013 Universitas Negeri Semarang

Pendahuluan

Kontrol terhadap pelepasan obat dapat 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 propranolol HCl yang digunakan dalam pengobatan hipertensi mempunyai waktu paruh eliminasi pendek, sekitar 3 jam. Dengan waktu eliminasi yang pendek ini maka propranolol HCl dibuat dalam bentuk sediaan lepas lambat dengan mengontrol proses pelepasannya (Saifullah, *et al.*; 2007).

Kemajuan ilmu dan teknologi memberikan peluang penggunaan dan pengembangan material untuk penghantaran obat ke target atau mengontrol pelepasannya, salah satu material yang dapat digunakan adalah kitosan. Suatu material yang dapat diterapkan dalam sistem penghantaran obat ke dalam tubuh harus mempertimbangkan kemampuannya untuk dapat melewati penghalang (*barrier*) dalam sistem metabolisme tubuh dan dapat mencapai target dan melepaskan zat aktif pada tempat yang spesifik di dalam tubuh sebagai sasaran pengobatan. Untuk memenuhi persyaratan itu dapat dilakukan modifikasi terhadap material yang akan digunakan.

Kitosan sebagai hasil deasetilasi kitin yang dapat diperoleh dari kepiting dan udang memiliki sifat yang tidak beracun, *biocompatible*, *biodegradable* dan mudah dimodifikasi secara kimia. Kemudahan dimodifikasi ini karena adanya gugus hidroksil dan amino yang reaktif. Kitosan dapat dimodifikasi secara kimia dan dapat digunakan secara luas untuk berbagai keperluan. Salah satunya adalah sebagai bahan pembuat membran. Membran kitosan ini telah digunakan untuk hemodialisa (Kaban, *et al.*; 2006).

Selain itu, modifikasi kitosan juga dapat dilakukan dengan pembentukan ikatan silang ionik dengan menggunakan senyawa tripoli-fosfat. Tripoli-fosfat dianggap sebagai zat pengikat silang yang paling baik. Shu dan Zhu (2002) melaporkan bahwa penggunaan tripoli-fosfat untuk pembentukan gel kitosan dapat meningkatkan kekuatan mekanik dari gel yang terbentuk. Hal ini karena tripoli-fosfat memiliki rapat muatan negatif yang tinggi sehingga interaksi dengan polikationik kitosan akan lebih besar.

Pada penelitian ini akan dibuat membran

kitosan yang dimodifikasi dengan tripoli-fosfat. Selanjutnya membran yang dihasilkan akan dikaji keunggulannya dalam kontrol 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 dan uji partisi.

Metode Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: seperangkat alat gelas, sel uji membran (difusi), spektrofotometer UV mini-1240, *Scanning Electron Microscopy* (SEM) JEOL JSM-6360 LA, neraca analitik OHAUS (Ketelitian = 0,0001 gram, Max Cap = 110 gram), dan pH meter Eutech Instruments.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: kitosan dari IPB (Institut Pertanian Bogor), natrium tripoli-fosfat (teknis), dan bahan *grade pro analysis* buatan Merck yaitu CH₃COOH, HCl, CH₃COONa, sodium tetraborat, albumin, NaOH, CuSO₄·5H₂O, dan natrium kalium tartrat.

Sintesis membran kitosan dilakukan dengan cara melarutkan 2 gram kitosan dalam 100 mL asam asetat 2% (v/v). Kemudian pH dari larutan TPP diatur pada pH 3 dengan menggunakan HCl 0,1 N. Lalu larutan kitosan ditambah larutan TPP 0,1% dengan pengadukan secara perlahan sampai diperoleh suspensi yang transparan. Campuran kitosan-TPP dituangkan secara perlahan diatas cetakan yang berdiameter 4 cm dan diratakan. Untuk selanjutnya membran kitosan-TPP yang dihasilkan dibiarkan di udara terbuka selama 3 hari. Setelah kering, membran kitosan-TPP direndam dengan NaOH 4% selama 24 jam kemudian dicuci dengan menggunakan akuades untuk menghilangkan sisa pelarut. Dilakukan langkah yang sama dengan konsentrasi TPP 0,2%, 0,3% dan tanpa TPP.

Membran kitosan-TPP yang dihasilkan kemudian diuji karakterisasinya melalui uji *swelling*, uji partisi, uji permselektivitas dan morfologi membran. Uji permselektivitas membran kitosan-TPP dilakukan terhadap model obat albumin dengan menggunakan sel difusi dari gelas. Pada sel terdapat dua bagian yaitu bagian umpan dan bagian permeat yang dipisahkan oleh membran. Proses dilakukan selama 12 jam dengan selang waktu pengukuran setiap 4 jam. Larutan umpan dan permeat

diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis.

Hasil dan Pembahasan

Sintesis membran kitosan-TPP diawali dengan pembuatan larutan kitosan dan larutan tripolifosfat dengan berbagai variasi konsentrasi. Membran kitosan-TPP yang diperoleh berbentuk seperti lingkaran dengan ketebalan 13 μm dan diameter 4 cm. Untuk mengetahui karakteristik membran kitosan-TPP, dilakukan uji *swelling*, uji partisi, uji permselektivitas dan morfologi membran dengan SEM.

Uji *swelling* membran dilakukan dengan cara merendam membran kering pada media yang berbeda-beda yaitu akuades, buffer pH 5, buffer pH 7,5 dan buffer pH 9, kemudian membran yang telah direndam ditimbang.

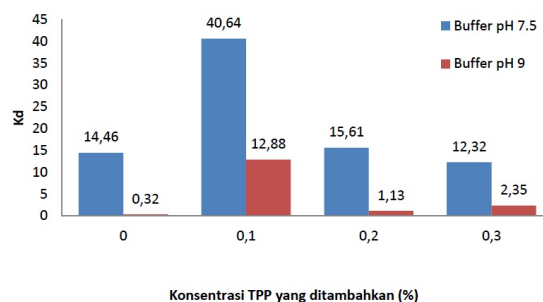
Tabel 1. Data hasil uji *swelling* dalam media yang berbeda-beda

Sampel Membran	SI			
	Akuades	pH 5	pH 7,5	pH 9
Kitosan-Tanpa TPP	119,28 %	Larut	129,29 %	90,65 %
Kitosan-TPP 0,1 %	100,61 %	Larut	87,54 %	80,63 %
Kitosan-TPP 0,2 %	108,22 %	Larut	86,84 %	95,04 %
Kitosan-TPP 0,3 %	96,41 %	Larut	82,59 %	97,63 %

Dari Tabel 1. secara umum terjadi penurunan derajat *swelling* pada membran kitosan-TPP. Pada uji *swelling* membran dalam buffer pH 5, ternyata membran yang direndam larut. Hal ini disebabkan karena sifat kimia dari kitosan yang larut dalam pelarut asam dengan pH dibawah 6. Kitosan merupakan polimer hidrofilik yang memiliki pKa sekitar 6,5. Pengikatan silang oleh TPP yang dilakukan belum mampu mengubah kelarutan kitosan dalam media asam.

Menurut Pierog, *et al.* (2009) salah satu faktor yang mempengaruhi derajat *swelling* adalah hidrofilitas. Membran kitosan-tanpa TPP memiliki derajat *swelling* yang paling besar yaitu 119,28% dalam akuades dan 129,2% dalam buffer pH 7,5. Membran kitosan-TPP 0,3% memiliki nilai derajat *swelling* paling rendah diantara membran kitosan-TPP yang lain. Hal ini mengindikasikan bahwa pengikatan silang oleh TPP dapat mengurangi hidrofilitas membran karena gugus amino yang reaktif bereaksi dengan tripolifosfat.

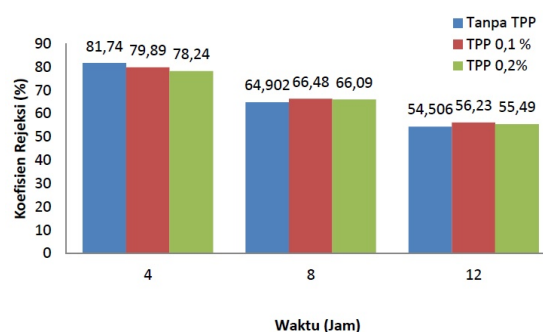
Uji partisi dilakukan dengan cara merendam membran dalam larutan buffer dengan pH 7,5 dan pH 9 yang mengandung 2 mg/mL albumin selama 40 menit, kemudian konsentrasi albumin yang tertinggal diukur dengan spektrofotometer UV-Vis.



Gambar 1. Hasil uji partisi dengan larutan buffer pH 7,5 dan pH 9

Gambar 1 menunjukkan bahwa membran kitosan-TPP 0,1% dalam buffer pH 7,5 dan pH 9 mempunyai nilai K_d paling besar diantara membran yang lain. Hal ini dimungkinkan karena pembentukan ikatan silang diantara polimer kitosan oleh TPP menghalangi molekul-molekul solute yang telah berdifusi ke dalam membran untuk lepas kembali. Menurut Ko, *et al.* (2002) pengikatan silang ini dapat terjadi antara anion tripolifosfat dengan gugus amin bebas bermuatan positif pada kitosan. Dengan larutan tripolifosfat pada pH asam, menyebabkan muatan negatif tripolifosfat yang bereaksi dengan gugus positif dari kitosan semakin banyak.

Uji permselektivitas membran kitosan-TPP dilakukan terhadap larutan albumin sebagai model obat menggunakan sel difusi yang terbuat dari gelas. Pada sel terdapat dua bagian yaitu bagian umpan dan bagian permeat yang dipisahkan oleh membran. Proses dilakukan selama 12 jam dengan selang waktu pengukuran setiap 4 jam. Larutan umpan dan permeat diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 577 nm, selanjutnya dihitung koefisien rejeksinya dengan persamaan dan hasilnya ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Diagram hubungan koefisien rejeksi terhadap waktu

Permselektivitas dinyatakan sebagai koefisien rejeksi (R), semakin besar R berarti semakin selektif membran dalam melewatkan partikel-partikel zat terlarut dalam larutan

umpan. Berdasarkan Gambar 2 dapat dilihat bahwa koefisien rejeksi membran cenderung menurun seiring dengan bertambahnya waktu. Hal ini disebabkan karena pada saat 4 jam pertama membran masih dapat bekerja dengan baik. Semakin lama partikel-partikel yang melewati membran dari bagian umpan ke bagian permeat semakin menurun karena terdapat solute yang tertahan dalam pori-pori membran. Partikel-partikel yang tertahan ini akan menghalangi partikel solute lainnya untuk menuju ke bagian permeat. Meskipun demikian, sampai dengan 12 jam, lebih dari 50% solute masih dapat ditahan secara selektif oleh membran. Pada pemakaian selama 8 jam, membran kitosan tanpa TPP menunjukkan penurunan nilai R yang lebih tajam dibanding membran kitosan-TPP. Hal ini dimungkinkan oleh adanya pembentukan ikatan silang oleh TPP yang dapat memperkuat membran dan menyeragamkan pori-pori membran. Dengan demikian, dilihat dari nilai R-nya membran kitosan-TPP memiliki kinerja yang lebih baik dibanding membran kitosan tanpa TPP.

Hasil koefisien permeabilitas dan koefisien difusi membran terhadap model obat disajikan pada Tabel 2.

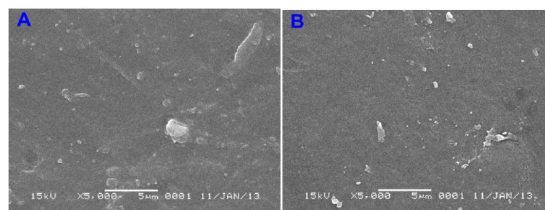
Tabel 2. Hasil koefisien permeabilitas (P) dan koefisien difusi (D)

Membran	P	D
Kitosan tanpa TPP	2,428	0,0035
Kitosan-TPP 0,1 %	2,006	0,0010
Kitosan-TPP 0,2 %	2,031	0,0027

Berdasarkan Tabel 2, membran kitosan-tanpa TPP memiliki nilai P dan D yang paling besar diantara membran yang lain. Data tersebut didukung oleh data hasil uji BET yang menunjukkan rata-rata radius pori membran kitosan tanpa TPP lebih besar dibandingkan rata-rata radius pori membran kitosan-TPP. Rata-rata radius pori membran kitosan tanpa TPP sebesar 36,755 Å, sedangkan membran kitosan-TPP sebesar 36,487 Å. Dengan adanya ikatan silang akan mengurangi permeabilitas membran karena pori membran semakin rapat. Pori-pori membran yang semakin rapat juga akan mengurangi laju difusi model obat sehingga membran kitosan-TPP memiliki nilai P yang lebih kecil daripada membran kitosan tanpa TPP. Dengan demikian membran kitosan-TPP memiliki karakteristik lepas lambat terhadap albumin yang lebih lama daripada membran kitosan tanpa TPP.

Scanning Electron Microscopy (SEM), dapat memberikan informasi mengenai struktur

membran. Kenampakan membran kitosan dan kitosan-TPP hasil analisis SEM dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. (a) foto permukaan membran kitosan tanpa TPP dengan perbesaran 5000x, (b) foto permukaan membran kitosan TPP 0,1% dengan perbesaran 5000x

Gambar 3.a. menunjukkan permukaan membran kitosan tanpa TPP bertekstur kurang halus dan tidak homogen. Sedangkan Gambar 3.b. merupakan gambar permukaan membran kitosan-TPP 0,1%. Pada permukaan membran kitosan-TPP 0,1% memiliki tekstur yang halus dan terdapat gumpalan kecil yang merata.

Simpulan

Permeabilitas dan koefisien difusi membran kitosan-TPP terhadap model obat albumin lebih kecil dibandingkan dengan membran kitosan tanpa TPP sehingga membran kitosan-TPP memiliki karakteristik lepas lambat yang lebih lama daripada membran kitosan tanpa TPP.

Daftar Pustaka

- Ko, J.A., Hwang, S.J., Park, J.B. and Lee, J.S., 2002. Preparation and characterization of chitosan microparticles intended for controlled drug delivery. *Int. J. Pharm.*, Page. 165-174
- Kaban, J., Bangun, H.D., Asteria, K.D. 2006. Pembuatan Membran Kompleks Polielektrolit Alginat Kitosan. *Jurnal Sains Kimia*. 10: 10–16
- Pierog, M., Magdalena, G.D. and 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
- Shu, X.Z. and Zhu, K.J. 2002. Controlled Drug Release Properties of Ionically Cross-linked Chitosan beads: The Influence of Anion Structure. *International Journal of Pharmaceutics*. 233: 217-225
- Saifullah. S., Yandi, S. dan Rini, U. 2007. *Profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat dengan sistem floating menggunakan matriks methocel K15M*