

PENGARUH PERBANDINGAN OBAT-POLIMER TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PELEPASAN MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-KITOSAN

Retno Sari^{1*}, Desy Puspita R.A¹., M. Agus Syamsur Rijal¹

¹ Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga
Jl. Dharmawangsa Dalam Selatan, Surabaya 60286

*Corresponding author: retno_1963@yahoo.com

ABSTRACT

The aim of this research was to investigate the effect of ketoprofen amount on drug content and drug release profile of kitosan microparticles of ketoprofen. Microparticles was prepared by orifice-ionic gelation method with ketoprofen-chitosan ratio of 2:10; 3:10; and 4:10. Ketoprofen was dispersed in chitosan solution then the dispersion was dropped into tripolyphosphate solution.

The obtained microparticles had have irregular shape after drying. The particle size of microparticles was larger by increasing initial drug amount. Efficiency encapsulation also increased as initial drug amount increased . In vitro- drug release from microparticles in phosphate buffer media pH 6,8 was slower than ketoprofen itself. Microparticles with the highest intial drug amount had the fastest release.

Keywords : ketoprofen, microparticles, kitosan, sodium tripolyphosphate, orifice-ionic gelation.

PENDAHULUAN

Mikropartikel didefinisikan sebagai partikel padat berbentuk sferis dengan ukuran 1–1000 µm, terbuat dari polimer, lilin, atau bahan pelindung lainnya seperti polimer. Mikropartikel dapat digunakan untuk menutupi rasa dan bau, pemisahan bahan-bahan yang inkompatibel, melindungi obat dari pengaruh lingkungan (kelembaban, cahaya, panas, maupun oksidasi), menunda penguapan, meningkatkan sifat alir serta mendapatkan sediaan *sustained release*, *controlled release* dan *targeted medications* (Burgess and Hickey, 2007).

Ketoprofen, merupakan anti inflamasi non steroid (NSAID) dengan efek samping iritasi saluran cerna dan reaksi hipersensitivitas (Gunawan, 2008). Waktu paruh eliminasi ketoprofen sekitar 1,5 sampai 4 jam (Sweetman, 2009). Pembuatan mikropartikel ketoprofen bertujuan untuk memperlambat pelepasan

zat aktif dan memperpanjang kerja obat serta menurunkan efek samping obat.

Polimer yang bersifat *biodegradable*, biokompatibel merupakan pilihan sebagai matriks pembawa dalam pembuatan mikropartikel. Kitosan merupakan suatu polikation dengan komposisi 2-amino-2-deoxy-β-D-glucan yang dikombinasikan dengan jembatan glikosida. Kitosan mempunyai banyak keuntungan terutama dalam pengembangan mikro/nano partikel antara lain kemampuan untuk mengendalikan pelepasan bahan aktif, biokompatibel dengan jaringan tubuh, bersifat mukoadesif, dan toksisitas rendah (Agnihotri *et al.*, 2004). Kitosan mempunyai gugus amin primer yang dapat disambung silang dengan senyawa polianion. Tripolifosfat (TPP) merupakan multivalen anion yang dapat membentuk gel melalui interaksi ionik dengan gugus amino bermuatan positif dari kitosan (Ko *et al*, 2001). Pada nanopartikel *ammonium gycyrrhizinate* dengan polimer kitosan dan

penyambung silang TPP, dengan meningkatnya jumlah bahan obat maka ukuran partikel dan kandungan obat meningkat. (Wu *et al*, 2005). Sedangkan pelepasan obat akan meningkat dengan meningkatnya kandungan bahan obat dalam mikropartikel. (Sinha *et al*, 2004). Pada penelitian ini dilakukan pembuatan mikropartikel ketoprofen dengan polimer kitosan dengan beberapa perbandingan obat-polimer dengan metode *orifice ionic gelation*. Evaluasi yang dilakukan meliputi ukuran partikel, kandungan ketoprofen dan efisiensi penyerapan ketoprofen dan uji pelepasan *in vitro* untuk mengetahui pengaruh dari perbedaan perbandingan obat-polimer.

METODE PENELITIAN

Bahan

Ketoprofen *pharmaceutical grade* (Kimia Farma); kitosan *pharmaceutical grade* (Biotech Surindo); sodium trifosfat pentabasic *practical grade* (Nacalai); Asam asetat *pro analisis*; NaOH *pro analisis* (Merck); Kalium dihidrogen fosfat *pro analisis* (Merck); etanol 96%; aquadest; dan aqua bebas CO₂.

Alat

Spektrofotometri UV-Vis (Cary 50 Conc); *Dissolution tester* (Erweka DT-700).

Tabel I. Formula mikropartikel ketoprofen-kitosan

Bahan	F 1	F 2	F 3
Ketoprofen	100 mg	150 mg	200 mg
Kitosan	500 mg	500 mg	500 mg
Asam asetat (4% v/v)	10 ml	10 ml	10 ml
TPP (10% b/v)	30 ml	30 ml	30 ml

Pembuatan Mikropartikel dengan Metode *Orifice-Ionic Gelation*

Kitosan dilarutkan dalam asam asetat 4% v/v. Larutan ketoprofen dalam etanol

dicampur ke dalam larutan kitosan sehingga membentuk dispersi yang homogen. Dispersi kitosan-ketoprofen kemudian ditetaskan ke larutan TPP menggunakan semprit injeksi dengan ukuran jarum 21G. Tetesan-tetesan tersebut didiamkan selama 30 menit agar terjadi reaksi yang sempurna. Mikropartikel yang terbentuk kemudian disaring, dicuci dengan aquadest dingin sampai bau asam asetat hilang, lalu dikeringkan pada suhu 40° C selama 6 jam.

Evaluasi Ukuran dan Morfologi Mikropartikel

Evaluasi ukuran partikel dilakukan dengan metode mikroskopi menggunakan mikroskop optik yang dilengkapi dengan mikrometer terhadap 300 partikel. Untuk melihat bentuk dan permukaan dari mikropartikel ketoprofen yang dihasilkan, dilakukan dengan menggunakan mikroskop optik yang dilengkapi dengan kamera.

Kandungan Ketoprofen dalam Mikropartikel

Penentuan kandungan ketoprofen dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

Mikropartikel ketoprofen (100 mg) direndam dalam 50 ml dapar fosfat pH 6,8 selama 24 jam. Kemudian disonifikasi selama 10 menit pada frekuensi 60 MHz, lalu diadkan 100 ml dengan dapar fosfat pH 6,8. Diambil 1 ml larutan dan diadkan 10 ml dengan dapar fosfat pH 6,8. Lalu diukur absorbannya pada panjang gelombang 259,02 nm. Replikasi dilakukan sebanyak tiga kali.

Penentuan efisiensi penyerapan

Dari hasil penetapan kandungan ketoprofen dalam mikropartikel dapat dihitung Efisiensi Penyerapan berdasarkan rumus

$$\text{Efisiensi Penjerapan} = \frac{M_{\text{actual}}}{M_{\text{theoretical}}} \times 100 \%$$

Keterangan:

M_{actual} : jumlah bahan obat yang terkandung dalam sampel mikropartikel

$M_{\text{theoretical}}$: jumlah bahan obat yang ditambahkan dalam proses pembuatan. (Mahajan et al., 2009).

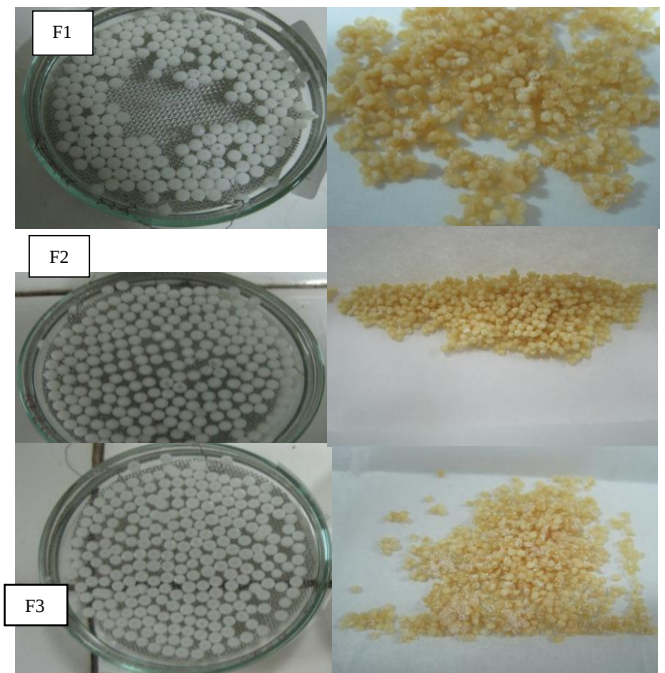
Uji Pelepasan Bahan Obat In Vitro

Uji pelepasan dilakukan sesuai dengan uji disolusi, menggunakan metode basket dalam media dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$, pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, kecepatan pengadukan 50 rpm.. Masing-masing formula mikropartikel ketoprofen ditimbang setara dengan 50,0 mg ketoprofen. Sebagai kontrol, digunakan ketoprofen substansi. Cuplikan sampel diambil sebanyak 5,0 ml setiap interval waktu tertentu. Cuplikan sampel diamati absorbannya dengan spektrofotometer uv-vis pada panjang gelombang maksimum ketoprofen. Replikasi dilakukan sebanyak tiga kali.

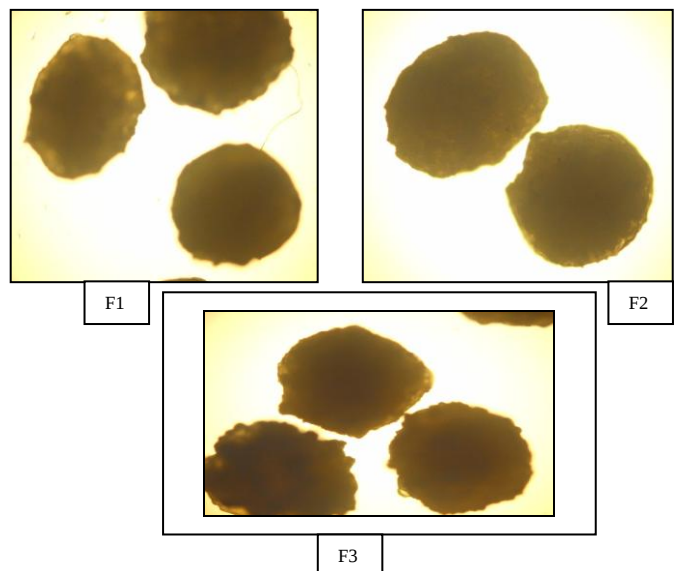
PEMBAHASAN

Mikropartikel ketoprofen kitosan yang dihasilkan dalam penelitian ini mempunyai bentuk yang kurang sferis dengan permukaan yang tidak rata untuk masing-masing formula (Gambar 1 dan gambar 2). Sebelum pengeringan diperoleh bentuk mikropartikel yang sferis, akan tetapi setelah dikeringkan bentuk permukaan menjadi tidak rata. Hal ini disebabkan karena transfer panas pada saat pengeringan sehingga air yang terjerap pada mikropartikel basah terdesak keluar sehingga struktur mikropartikel menjadi tidak sferis.

Mikropartikel yang dihasilkan memiliki rentang ukuran 984,00-1771,31 μm (Gambar 3).



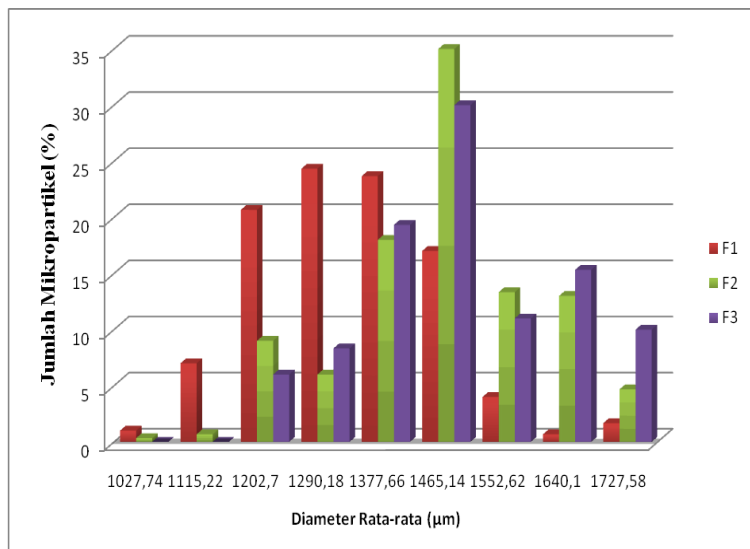
Gambar 1. Foto mikropartikel ketoprofen-kitosan (A: sebelum pengeringan, B : setelah pengeringan)



Gambar 2. Hasil foto mikroskop optik dari mikropartikel ketoprofen-kitosan

Fraksi terbesar adalah pada ukuran 1246,44-1333,91 μm sebesar 24,33% untuk F1, 1421,40-1508,87 μm sebesar 35,00% untuk F2. dan 1421,40-1508,87 μm sebesar 30,00% untuk F3.

Diameter rata-rata F1, F2, dan F3 berturut-turut adalah 1327,80 μm , 1458,14 μm , dan 1480,60 μm . Pada F3 mempunyai diameter rata-rata terbesar daripada F1 dan F2, disebabkan karena mikropartikel F3 memiliki kandungan ketoprofen tertinggi. Dari hasil pemeriksaan dapat diketahui bahwa ukuran mikropartikel ketoprofen-kitosan meningkat dengan meningkatnya jumlah ketoprofen.



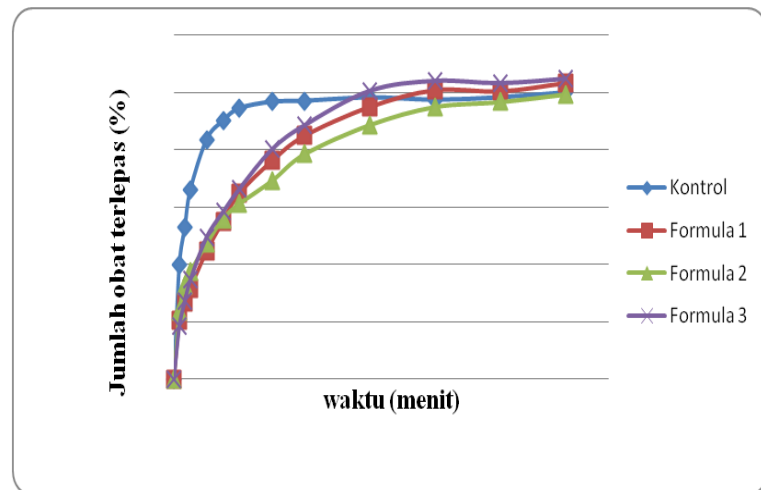
Gambar 3. Histogram distribusi ukuran mikropartikel ketoprofen-kitosan

Dari hasil pemeriksaan kandungan bahan obat (Tabel II) diperoleh kandungan ketoprofen untuk F1 = $5,62 \pm 0,32$ %, F2 = $8,79 \pm 0,46$ %, F3 = $11,25 \pm 0,12$ % dengan efisiensi enkapsulasi untuk F1, F2 dan F3 berturut-turut sebesar $33,69 \pm 1,94$ %; $38,08 \pm 2,00$ %; dan $39,37 \pm 0,44$ %. Dari Diketahui bahwa kandungan ketoprofen dan efisiensi penjerapan meningkat dengan meningkatnya jumlah ketoprofen.

Tabel II. Efisiensi enkapsulasi mikropartikel ketoprofen-kitosan

Formula	Efisiensi Penjerapan	
	%	Rata-rata $\pm$ SD
1	35,93	$33,69 \pm 1,94$
	32,51	
	32,63	
2	36,00	$38,08 \pm 2,00$
	38,26	
	39,99	
3	39,13	$39,37 \pm 0,44$
	39,10	
	39,87	

Hasil uji pelepasan ketoprofen dari mikropartikel ketoprofen-kitosan pada media dapar fosfat pH 6,8 menunjukkan bahwa pelepasan untuk F1, F2, dan F3 lebih lambat bila dibandingkan dengan pelepasan kontrol (serbuk ketoprofen) (Gambar 4).



Gambar 4. Kurva pelepasan ketoprofen dari mikropartikel ketoprofen-kitosan dalam media dapar fosfat (pH 6,8) (Kontrol=ketoprofen)

Tabel III. Slope hubungan antara jumlah kumulatif ketoprofen yang terlepas versus akar waktu (menit⁻¹)

Formula	Slope (mg/menit ^{1/2})	Rerata ± SD (mg/menit ^{1/2})
F1	7,1509	7,2967 ± 0,2147
	7,5433	
	7,1960	
F2	6,2578	6,3298 ± 0,0953
	6,4379	
	6,2936	
F3	7,6758	7,7213 ± 0,4701
	8,2125	
	7,2757	

Perhitungan laju pelepasan memberikan hasil untuk F1, F2, dan F3 berturut-turut adalah $7,2967 \pm 0,2147$ mg/menit^{1/2}; $6,3298 \pm 0,0953$ mg/menit^{1/2}; dan $7,7213 \pm 0,4701$ mg/menit^{1/2}. Dari ketiga formula diatas, formula yang memberikan laju pelepasan paling lambat adalah F2. Hal ini dapat dikarenakan perbandingan obat-polimer pada F2 merupakan perbandingan yang optimal karena dari morfologinya diketahui memiliki permukaan rata demikian juga efisiensi enkapsulasinya jika dibanding dengan mikropartikel F1 dan F3. Oleh karenanya dimungkinkan hambatan pelepasan obat dari mikropartikel F2 lebih besar dibandingkan mikropartikel formula lainnya. Sedangkan F3 memiliki laju pelepasan paling cepat disebabkan karena mikropartikel F3 memiliki kandungan ketoprofen yang paling tinggi (Tabel III).

KESIMPULAN

Dari hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa dengan meningkatnya jumlah bahan obat maka ukuran partikel dan efisiensi enkapsulasi. Mikropartikel dengan perbandingan obat-polimer 3 : 5 merupakan formula paling optimal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini dapat dilakukan sebagai bagian dari Project Grant yang dibiayai oleh dana PNB 2011 Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

DAFTAR PUSTAKA

- Agnihotri, S.A., Mallikarjuna, N.N., and Aminabhavi, T.M., (2004) Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery, *Journal of Controlled Release*, 100, pp 5-28.
- Burgess, D.J., and Hickey A.J., (2007) Microspheres Technology and Applications. In: J. Swarbrick, and J.C. Boylan (Eds.). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Ed. 3rd, New York: Informa Healthcare USA Inc., pp 2328-2338.
- Gunawan, S.G., (ed), (2008) *Farmakologi dan Terapi*, Edisi Kelima (cetak ulang dengan perbaikan), Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, hal. 240.
- Ko, J.A., Park, H.J., Hwang, S.J., Park, J.B., and Lee, J.S., (2002) Preparation and characterization of chitosan microparticles intended for controlled drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 249, pp 165-174.
- Sinha, V.R., Singla, A.K., Wadhawan, S., Kaushik, R., Kumria, R., Bansal, K., and Dhawan, S., (2004) Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs, *International Journal of Pharmaceutics*, 274, pp. 1-33.
- Sweetman, S.C. (ed), (2009) *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36th Ed, London: The Pharmaceutical Press, pp. 73, 74.
- Wu, Y., Yang, W., Wang, C., Hu, J., and Fu, S., (2005) Chitosan Nanoparticles as A Novel Delivery System for Ammonium Glycyrrhizinate, *International Journal of Pharmaceutics*, 295, pp 235-245.