

KARAKTERISTIK FISIK MIKROPARTIKEL KUERSETIN DENGAN KOMBINASI KITOSAN-NATRIUM TRIPOLIFOSFAT MENGGUNAKAN METODE *ORIFICE IONIC GELATION*

Aditya Trias Pradana^{1*}, Roisah Nawatila¹, Muhammad Rifani Rachman²

¹Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Jalan Raya Kalirungkut, Jawa Timur, Surabaya

²Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Jalan Raya Kalirungkut, Jawa Timur, Surabaya

*Email: aditya.trias@staff.ubaya.ac.id

Artikel diterima: 6 Desember 2021; Disetujui: 8 Maret 2022

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v7i1.845>

ABSTRAK

Antioksidan merupakan senyawa untuk menangkal radikal bebas. Kelompok antioksidan alami yang saat ini banyak dikembangkan yaitu golongan flavonoid, salah satunya kuersetin. Kuersetin memiliki kelarutan yang rendah, sehingga dapat ditingkatkan dengan mereduksi ukuran partikelnya. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan perbedaan yang dipengaruhi oleh kombinasi polimer kitosan dan natrium tripolifosfat sebagai pembentuk matriks mikropartikel kuersetin terhadap karakteristik fisik hasilnya yang dibuat menggunakan metode *orifice ionic gelation*. Sediaan yang dihasilkan menunjukkan ukuran partikel yaitu 1326,33 nm; 3497,33 nm; dan 6000 nm pada variasi konsentrasi kitosan 0,2% dan natrium tripolifosfat 0,1%; 0,2%; dan 0,3%. Hasil *Fourier Transform Infrared* (FTIR) menunjukkan bahwa tidak terjadi perubahan gugus penanda pada kuersetin dan terbentuk ikatan ionik antara kitosan dengan natrium tripolifosfat. Hasil *X-ray Diffractometer* (XRD) menunjukkan bahwa struktur kuersetin yang kristalin mengalami perubahan menjadi lebih bersifat amorf. Pada, hasil *Scanning Electron Microscope* (SEM), terlihat bahwa mikropartikel kuersetin yang dihasilkan berbentuk jarum, terlebih pada peningkatan konsentrasi natrium tripolifosfat. Berdasarkan hasil karakteristik fisik tersebut, dapat dibuktikan bahwa mikropartikel terbentuk pada variasi konsentrasi kombinasi konsentrasi polimer, dengan karakteristik yang terbaik yaitu pada konsentrasi kitosan 0,2% dan natrium tripolifosfat 0,1%.

Kata kunci: kuersetin, *orifice ionic gelation*, kitosan, natrium tripolifosfat, mikropartikel

ABSTRACT

Antioxidants are compounds to resist free radicals. The natural antioxidant group that is currently being developed is the flavonoid group, one of which is quercetin. Quercetin has a low solubility, so it can be increased by reducing the particle size. This study aims to determine the differences that are influenced by the combination of chitosan polymer and sodium tripolyphosphate as matrix forming

quercetin microparticles on the physical characteristics of the results made using the orifice ionic gelation method. The resulting preparation showed a particle size of 1326.33 nm; 3497.33 nm; and 6000 nm at various concentrations of 0.2% chitosan and 0.1%; 0.2%; and 0.3% sodium tripolyphosphate, respectively. The Fourier Transform Infrared (FTIR) results showed that there was no change in the marker group on quercetin and an ionic bond was formed between chitosan and sodium tripolyphosphate. The X-ray Diffractometer (XRD) results showed that the crystalline structure of quercetin changed to become more amorphous. Although the Scanning Electron Microscope (SEM) results, it is seen that the quercetin microparticles produced are needle-shaped, especially when the concentration of sodium tripolyphosphate is increased. Based on the results of these physical characteristics, it can be proven that the microparticle was formed at various concentrations of the polymer concentration combination with the best characteristics are on 0.2% chitosan and 0.1% sodium tripolyphosphate concentration.

Keywords: *quercetin, orifice ionic gelation, chitosan, sodium tripolyphosphate, microparticle*

PENDAHULUAN

Peranan antioksidan sangat penting dalam meredam efek radikal bebas sebagai pemicu timbulnya penyakit degeneratif (Osmeli, 2010). Antioksidan sendiri terbagi dalam bentuk alami maupun sintetik. (Rahman dkk., 2014). Flavonoid seperti kuersetin diketahui sebagai antioksidan alami yang potensial disebabkan adanya gugus hidroksi fenolik dalam stuktur molekulnya (Hertiani dkk., 2000). Kuersetin sendiri merupakan golongan senyawa polar, namun memiliki kelarutan yang rendah dalam air (Syofyan dkk., 2008).

Sedangkan mikropartikel yang

berukuran 1-1000 μm saat ini sering digunakan dalam penghantaran sediaan obat. Mikropartikel dikembangkan sebagai sistem yang akan meningkatkan karakteristik fisikokimia obat dan mengatasi bioavailabilitas bahan aktif yang terbatas (Ferreira dkk, 2020). Dalam membentuk mikropartikel, metode gelasi ionik dinilai sebagai metode yang paling mudah dilakukan dan dapat menghindari pemanasan yang tinggi. Metode gelasi ionik melibatkan proses sambung silang antara polielektrolit dengan adanya pasangan ion multivalennya (Iswandana, 2012).

Kitosan sebagai polimer memiliki kelebihan yaitu memiliki

muatan pada gugus amonium yang positif dan dapat membentuk interaksi ionik (Ferreira dkk, 2018). Namun, sistem yang terbentuk cenderung menyisakan gugus amonium bebas yang akan saling tolak-menolak sehingga melemahkan kompleks yang telah terbentuk. Oleh karena itu, perlu ditambahkan adanya suatu pengikat silang (*crosslinker*) yang mampu menstabilkan muatan positif yang tersisa. Pengikat silang ini harus berupa poli-anion, dan salah satu yang banyak digunakan adalah natrium tripolifosfat (Martien, 2012).

Pada penelitian ini akan dibuat mikropartikel kuersetin dengan kombinasi polimer kitosan dan natrium tripolifosfat yang berbeda menggunakan metode *orifice ionic gelation*, kemudian dilakukan karakteristik fisik meliputi organoleptis, ukuran partikel, zeta potensial, spektrum FTIR, difraktogram XRD, dan morfologi partikel.

METODE PENELITIAN

Bahan

Dalam penelitian ini digunakan bahan aktif kuersetin (Sigma, USA).

Selain itu digunakan juga polimer kitosan (Chimultiguna, Indonesia) dan natrium tripolifosfat (Inniphos, Indonesia). Asam asetat glasial (Merck, Jerman), etanol 96 % (Merck, Jerman), dan aqua demineralisata sebagai pelarut.

Alat

Dalam penelitian ini digunakan alat yang meliputi *Particle Size Analyzer* (PSA) (Nanotracs Wave II), zeta potensial (Nanotracs Wave II), *Fourier Transform InfraRed* (FTIR) (Perkin Elmer 400 FTIR Spectrometer), *X-Ray powder Diffraction* (XRD) (X'pert Pro Panalytical), dan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) (Hitachi 3000) timbangan analitik (Ohaus), gelas ukur (Pyrex), *magnetic stirrer* (Ika), spuit injeksi dengan *needle* no.18 (Onemed), serta peralatan laboratorium lainnya.

Preparasi Kuersetin

Kuersetin untuk masing-masing formula ditimbang sebanyak 365 mg kemudian dilarutkan dengan etanol 96 %v/v sebanyak 180 mL dengan menggunakan *magnetic stirrer*.

Preparasi Kitosan

Kitosan untuk masing-masing

formula ditimbang sebanyak 200 mg kemudian dilarutkan dalam 100 mL larutan asam asetat 1 %v/v dengan menggunakan *magnetic stirrer*.

Preparasi Natrium Tripolifosfat

Natrium tripolifosfat untuk masing-masing formula secara berurutan ditimbang sebanyak 40 mg, 80 mg, dan 120 mg, kemudian dilarutkan dalam 40 mL aqua demineralisata dengan menggunakan *magnetic stirrer*.

Pembuatan Campuran Fisik

Kuersetin, kitosan, dan natrium tripolifosfat sesuai penimbangan pada masing-masing formula dicampur didalam mortir sampai homogen tanpa ada penggerusan.

Pembuatan Mikropartikel

Larutan hasil preparasi kuersetin dicampur ke dalam larutan hasil preparasi kitosan dengan menggunakan *magnetic stirrer*. Selanjutnya larutan hasil preparasi natrium tripolifosfat diteteskan menggunakan spuit injeksi secara tetes demi tetes ke dalam larutan campuran antara kuersetin dengan kitosan secara terus menerus di bawah putaran *magnetic stirrer* dengan kecepatan 400 rpm pada suhu ruang hingga

seluruh larutan natrium tripolifosfat habis dan terbentuk mikroenkapsulat, kemudian hasil mikroenkapsulasi yang terbentuk disimpan didalam desikator hingga dilakukan uji dan karakterisasi.

Organoleptis

Pengamatan organoleptis dilakukan secara visual dengan menggunakan panca indera manusia, pengamatan meliputi bentuk, warna, dan bau dari sediaan mikropartikel.

Ukuran Partikel

Pengamatan ukuran partikel menggunakan *particle size analyzer* (PSA) dilakukan dengan cara sebanyak 10 ml sampel diambil kemudian dihomogenkan dengan *vortex mixer*, setelah homogen sampel dimasukkan ke dalam kuvet yang ada pada alat hingga tercapai intensitas yang sesuai dan dilanjutkan dengan proses analisis.

Zeta Potensial

Pengamatan zeta potensial dilakukan dengan menggunakan instrumen dan pengamatan yang sama pada pengujian ukuran partikel.

Fourier Transform Infrared

Pengamatan FTIR dilakukan dengan cara sediaan dimasukkan ke

dalam pengering hampa udara, selanjutnya dicetak dengan penekan hidrolis sampai diperoleh cakram transparan selanjutnya diperiksa spektranya pada rentang bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} .

Kristalinitas dengan X-ray Diffraction

Pengamatan XRD dilakukan dengan cara mengambil sejumlah sampel kering dan dimasukkan ke dalam plat aluminium berukuran 2×2 cm. Selanjutnya plat aluminium yang berisi sampel dikarakteristik menggunakan alat *X-Ray powder Diffractometer* (XRD). Pengambilan data difraksi dilakukan dalam rentang sudut difraksi 2θ dengan kecepatan baca per detik.

Morfologi

Pengamatan morfologi dilakukan dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Cara pengujian dilakukan dengan cara melekatkan partikel pada alat penyangga yang terbuat dari aluminium, selanjutnya emas pada chamber diuapkan sehingga uap emas melapisi seluruh permukaan partikel. Partikel yang terlapisi emas dikeringkan lalu diamati. Visualisaasi

dilakukan pada 20,00 kV. Foto diambil dengan berbagai perbesaran.

Analisis Data

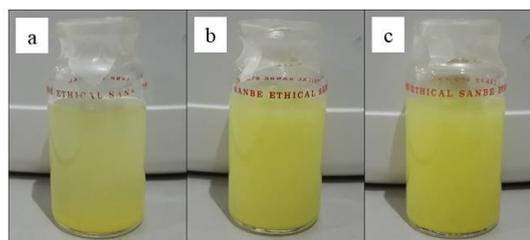
Data hasil karakteristik fisik organoleptis, FTIR, XRD, dan morfologi dianalisis dengan metode deskriptif. Sedangkan untuk data hasil ukuran partikel dan zeta potensial dianalisis menggunakan metode *One Way ANOVA* untuk melihat apakah ada perbedaan signifikan dari masing-masing formula.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Fisik Organoleptis

Hasil pengamatan organoleptis pada mikropartikel yang terbentuk menunjukkan bahwa formula 1, 2, dan 3 memiliki bentuk suspensi, warna kuning keruh, dan bau khas. Formula 1 menunjukkan penampilan yang cenderung jernih, sementara formula 3 menunjukkan tampilan paling keruh. Hal ini dapat diartikan bahwa semakin tinggi konsentrasi natrium tripolifosfat yang digunakan maka semakin keruh warna suspensi mikropartikel yang dihasilkan. Tampilan keruh yang dihasilkan kemungkinan disebabkan karena tingginya reaktifitas pada penambahan natrium tripolifosfat

konsentrasi tinggi saat membentuk ikatan sambung silang antara kitosan dan natrium tripolifosfat.



Gambar 1. Gambaran visual mikropartikel formula 1 (a), formula 2 (b), dan formula 3 (c)

Ukuran Partikel

Tabel 1. Hasil pengamatan ukuran partikel

	Kuer- setin	For- mula 1	For- mula 2	For- mula 3
Ukur- an par- tikel (nm)	3210 ± 1,01	1326,33 ± 436,20	3497,33 ± 1489,86	6000 ± 0,30

Hasil pengujian ukuran partikel menggunakan alat *Nanotracs Wave II* terlihat pada Tabel 1. Pada data hasil terlihat bahwa sediaan formula 1, 2, dan 3 memiliki ukuran partikel berturut-turut sebesar 1326,33 ± 436,20 nm; 3497,33 ± 1489,86 nm; dan 6000 ± 0,30 nm. Semakin tinggi konsentrasi natrium tripolifosfat yang digunakan maka semakin tinggi ukuran partikel yang dihasilkan. Hal ini dapat disebabkan karena adanya

ikatan sambung silang antara kitosan dan natrium tripolifosfat yang belum terkendali sehingga memiliki kecenderungan terus terbentuk agregat yang lebih besar. Namun, dari ketiga formula terlihat bahwa ukuran partikel masih dalam rentang mikrometer,

Analisis Data

Hasil pengujian ukuran partikel kemudian dilanjutkan dengan analisis data menggunakan *one way ANOVA*. Dari proses analisis data diperoleh nilai signifikansi ($p < 0,05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar formula.

Zeta Potensial

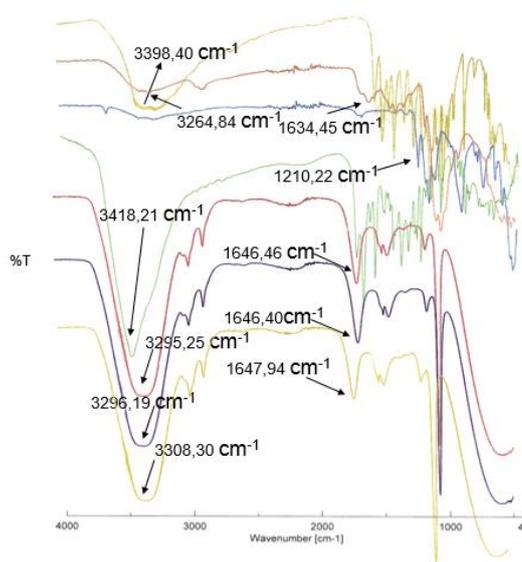
Pengujian nilai zeta potensial menggunakan alat *Nanotracs Wave II*, dimana hasil pengamatan sediaan formula 1, 2, dan 3 ditunjukkan pada Tabel 2. Nilai zeta potensial dari ketiga formula menunjukkan nilai di atas 30,0 mV yang menandakan bahwa sediaan stabil secara elektrostatis dari kecenderungan membentuk aglomerat yang lebih besar.

Tabel 2. Hasil pengamatan zeta potensial

	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Zeta potensial (mV)	96,5 ± 96,70	37,17 ± 42,11	68 ± 113,54

Fourier Transform Infrared

Hasil karakterisasi padatan menggunakan alat *Perkin Elmer 400 FTIR Spectrometer* di rentang bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} dimana hasilnya terlihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Spektrum inframerah dari kuersetin (a), kitosan (b), natrium tripolifosfat (c), campuran fisik (d), formula 1 (e), formula 2 (f), dan formula 3 (g)

Untuk kitosan (b) terlihat serapan pada 3264,84 cm^{-1} dan 2 puncak kecil pada 3000-2800 cm^{-1} milik gugus OH, CH₂ dan CH. Selain itu terlihat pula pita serapan pada 1634, 45 cm^{-1} dan 1 puncak lain di sekitar 1550 cm^{-1} yang merupakan gugus C=O dan NH₂ pada rantai amida (Parize dkk, 2012).

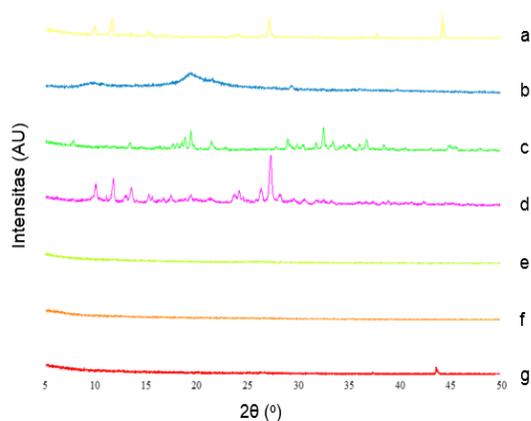
Sementara pada saat sudah terbentuk mikropartikel, kuersetin tidak kehilangan puncak-puncak spesifiknya, antara lain pada bilangan gelombang 3398,40; 1663,10; 1609,22; dan 1380,32 cm^{-1} yang menunjukkan gugus O-H, C=O, C-H, dan C-O.

Terbentuknya mikropartikel (e-g) juga ditandai dengan terlihatnya puncak yang meregang di sekitar 1650 – 1500 yang menunjukkan interaksi gugus fosfat dan gugus amina terprotonasi. Puncak baru yang kuat juga terlihat pada sekitar 1150 cm^{-1} yang menunjukkan interaksi intermolecular antara gugus fosfat yang membentuk *crosslink* dengan kitosan. Hasil spektrum inframerah pada formula 1, 2, dan 3 juga menunjukkan adanya pergeseran gugus O-H dari kuersetin yang muncul pada pita spesifik serapan yang tajam pada bilangan gelombang berturut-turut 3295,25 cm^{-1} ; 3295,19 cm^{-1} ; dan 3308,30 cm^{-1} yang memperlihatkan terbentuknya ikatan hidrogen.

Kristalinitas

Pengujian kristalinitas dilakukan dengan *X-ray Diffractometer X'pert Pro analytical*. Hasil pengamatan

yang terlihat pada Gambar 3 dan menunjukkan bahwa pada kuersetin terlihat puncak spesifik yang berada di 2θ ($10,59^\circ$; $12,20^\circ$; $13,98^\circ$; $15,57^\circ$; $24,13^\circ$; dan $27,17^\circ$) dengan intensitas tinggi (185,42 cts; 369,94 cts; 52,22 cts; 122,19 cts; 69,18 cts; dan 423,70 cts).



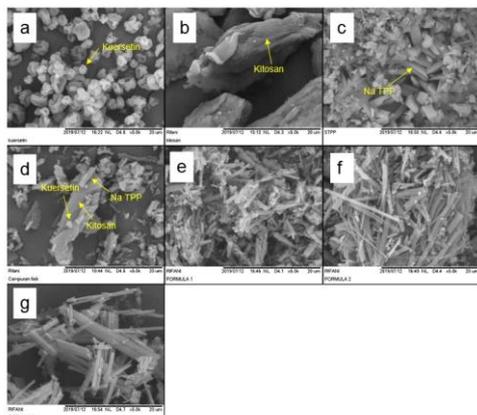
Gambar 3. Difratomogram dari kuersetin (a), kitosan (b), natrium tripolifosfat (c), campuran fisik (d), formula 1 (e), formula 2 (f), dan formula 3 (g)

Namun, pada ketiga mikropartikel (e-g) yang terbentuk, puncak-puncak berintensitas tinggi tersebut sudah tidak terlihat. Hal ini berbeda dengan gambaran campuran fisik (d) yang masih menunjukkan puncak dengan intensitas tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa kuersetin telah terenkapsulasi dengan baik dalam sistem mikropartikel. Perubahan kristalinitas dengan sifat

yang semakin amorf terjadi setelah proses formulasi dan ikatan ionik kitosan bersama natrium tripolifosfat terbentuk. Struktur amorf yang baru ini diprediksi akan membantu peningkatan kelarutan dan bioavailabilitas kuersetin.

Morfologi Partikel

Pengamatan morfologi partikel dilakukan dengan *Scanning Electron Microscope (SEM) Hitachi 3000* pada perbesaran 5000x dan hasilnya terlihat pada Gambar 4. Mikropartikel yang dibentuk oleh kuersetin, kitosan dan natrium tripolifosfat terlihat berbentuk jarum atau memanjang. Kuersetin terlihat telah terenkapsulasi pada sistem mikropartikel. Namun reaktifitas natrium tripolifosfat yang semakin meningkat karena peningkatan konsentrasinya terlihat semakin membentuk partikel yang tidak terkendali, baik ukuran maupun bentuknya. Formula 1 (e) memperlihatkan bentuk dan ukuran partikel yang relatif seragam dibandingkan kedua formula yang lain.



Gambar 4. Bentuk dan morfologi partikel hasil SEM: kuersetin (a), kitosan (b), natrium tripolifosfat (c), campuran fisik (d), formula 1 (e), formula 2 (f), dan formula 3 (g)

Seluruh hasil telah menunjukkan bahwa mikropartikel kuersetin dapat terbentuk dan prospektif untuk dilanjutkan pada pengujian disolusi, karakterisasi kimia hingga pengujian klinis. Namun, optimasi penggunaan natrium tipolifosfat masih perlu dilakukan, untuk dapat menghasilkan bentuk dan morfologi yang lebih baik, sehingga dapat membantu proses preparasi bentuk sediaan selanjutnya pasca modifikasi material selesai dilakukan (Pradana dkk, 2021).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan karena pengaruh kombinasi polimer kitosan dan natrium

tripolifosfat terhadap karakteristik fisik mikropartikel. Formula 1 dengan kombinasi polimer kitosan 0,2% b/v dan natrium tripolifosfat 0,1% b/v menghasilkan mikropartikel dengan karakteristik fisik yang terbaik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada LPPM (Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat) Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya untuk hibah riset nomer 012/SP-Lit/LPPM- 01/FF/III/ 2019 dan dukungannya pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ferreira Tomaz, A., Sobral de Carvalho, S., Cardoso Barbosa, R., L Silva, S., Sabino Gutierrez, M., B de Lima, A., & L Fook, M., 2018, Ionically Crosslinked Chitosan Membranes Used as Drug Carriers for Cancer Therapy Application. *Materials*, 11(10), 2051.
- Ferreira M.P.A., Martins J.P., Hirvonen J., Santos H.A., 2020, Spray-Drying For The Formulation Of Oral Drug Delivery Systems, *Nanotechnology for Oral Drug Delivery*, Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818038-9.00007-7>

- Hertiani, T., Pramono, S., & Supardjan, A. M., 2000, Uji Daya Antioksidan Senyawa Flavonoid Daun *Plantago major*. *L., Majalah Farmasi Indonesia*, 11.
- Iswandana, R., Anwar, E., & Jufri, M., 2012, Preparasi Nanogel Verapamil Hidroklorida Menggunakan Metode Gelasi Ionik antara Kitosan-Natrium Tripolofosfat Sebagai Sediaan Antihipertensi. *Universitas Indonesia, Depok*, 12-14.
- Martien, R., Adhyatmika, A., Irianto, I. D., Farida, V., & Sari, D. P., 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 133-144.
- Osmeli, D., 2010, Kandungan Senyawa Kimia, Uji Toksisitas (Brine Shrimp Lethality Test) Dan Antioksidan (1, 1-diphenyl-2-pikrilhidrazyl) dari Ekstrak Daun Saga (*Abrus precatorius* L.). *Makara Journal of Science*.
- Parize, A.L., 2012, Evaluation Of Chitosan Microparticles Containing Curcumin And Crosslinked With Sodium Tripolyphosphate Produced By Spray Drying. *Quim. Nova*. 35 (6), 1127-1132.
- Pradana, A.T., Nawatila R., Alkindi F.F., Darmayani N.P.R., Susanti E.D., 2021, The Effect Of Spray-drying Temperature on *Centella asiatica* Extract- β cyclodextrin-maltodextrin nanoparticle characteristics and stability. *Pharmaciana*. 11(3), 394-405. DOI: 10.12928/pharmaciana.v11i3.21534
- Rahman, N., Bahriul, P., & Diah, A. W. M. (2014). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Dengan Menggunakan 1, 1-Difenil-2-Pikrilhidrazil. *Jurnal Akademika Kimia*, 3(3), 143-149.
- Syofyan, S., Henny, L., & Amri, B. (2008). Peningkatan Kelarutan Kuersetin Melalui Pembentukan Kompleks Inklusi Dengan β -Siklodekstrin. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi*, 13(2).