

# Formulasi Nanopartikel Kurkumin dengan Teknik Gelasi Ionik Menggunakan Kitosan, Tripolifosfat dan Natrium Alginat serta Uji Stabilitasnya Secara *In Vitro*

Suryani<sup>\*1</sup>, Wahyuni<sup>1</sup>, Dian Ariastika<sup>1</sup>, Rahmanpiu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo, Kampus Hijau Bumi Tridharma Anduonohu Kendari 93232

<sup>2</sup>Program Studi Pendidikan Kimia, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Halu Oleo Kendari 93232

---

## Abstrak

Kurkumin merupakan senyawa obat yang memiliki potensi cukup besar sebagai antioksidan, antiinflamasi, antimikroba dan antikarsinogenesis, namun terkendala oleh sifat kurkumin yang sukar larut dalam air sehingga menyebabkan rendahnya bioavailabilitas di dalam sirkulasi sistemik. Untuk mengatasi permasalahan tersebut dilakukan formulasi kurkumin dalam bentuk nanopartikel menggunakan polimer kitosan, suatu derivat dari kitin yang dapat diperoleh dari limbah cangkang kepiting maupun udang. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan formulasi nanopartikel kurkumin dengan teknik gelasi ionik menggunakan kitosan, tripolifosfat (TPP) dan natrium alginat serta mengevaluasi stabilitas nanopartikel secara *in vitro*. Karakterisasi nanopartikel yang dilakukan meliputi uji efisiensi penjerapan, penentuan ukuran partikel dan zeta potensial menggunakan alat *Particle Size Analyzer* dan pengamatan morfologi menggunakan alat *Transmission Electron Microscopy* (TEM). Stabilitas nanopartikel kurkumin secara *in vitro* menggunakan cairan lambung buatan dan cairan usus buatan dan hasilnya diperoleh dengan menghitung pelepasan kurkumin dari nanopartikel. Hasil penelitian menunjukkan formula nanopartikel paling baik mengandung komposisi kurkumin 0,01%; kitosan 0,02%; tripolifosfat 0,01%; dan natrium alginat 0,02%. Efisiensi penjerapan kurkumin dalam nanopartikel berkisar 86,60% - 93,21%, ukuran partikel rata-rata 693,8 nm dan zeta potensial +15,13 mV. Hasil pengamatan morfologi memperlihatkan partikel berbentuk bulat dengan permukaan yang tidak rata. Nanopartikel diketahui lebih stabil di dalam cairan usus buatan dibandingkan dalam cairan lambung buatan. Hal ini mengindikasikan nanopartikel kurkumin sangat potensial untuk dikembangkan sebagai sistem penghantaran obat yang efektif.

**Kata kunci :** nanopartikel kurkumin, kitosan, gelasi ionik, natrium alginat, stabilitas

---

## 1. Pendahuluan

Kurkumin adalah senyawa kurkuminoid yang diisolasi dari *Curcuma longa*. Kurkumin merupakan senyawa obat yang memiliki potensial klinik cukup besar. Kurkumin telah memperlihatkan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba dan antikarsinogenesis. Kurkumin memperlihatkan absorpsi yang buruk, metabolisme dan eliminasi yang cepat sebagai alasan utama rendahnya bioavailabilitas senyawa polifenol ini [1].

Untuk meningkatkan aplikasi potensialnya dalam hal klinis, beberapa strategi formulasi telah dikembangkan. Salah satu formulasi yang dapat dilakukan adalah nanopartikel. Uji farmakokinetik

menunjukkan bahwa formulasi nanopartikel secara signifikan meningkatkan bioavailabilitas kurkumin [2].

Nanopartikel kurkumin telah berhasil diformulasi menggunakan polimer, salah satunya adalah kitosan [3]. Kitosan merupakan biopolimer alam dan mudah diperoleh dari proses deasetilasi senyawa kitin pada cangkang binatang *Crustaceae* seperti rajungan dan udang. Kitosan bersifat non toksik, biodegradabel, biokompatibel, dan bersifat mukoadhesif [4].

Teknik gelasi ionik adalah teknik utama untuk interaksi ionik menggunakan kitosan sebagai senyawa polikation. Pada teknik gelasi ionik, nanopartikel juga dibentuk oleh suatu senyawa polianion misalnya tripolifosfat [5]. Kombinasi nanopartikel kitosan dan

---

\* KBK Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi UHO  
Email: [suryanisuer@gmail.com](mailto:suryanisuer@gmail.com)

TPP telah dibuat untuk membuat sistem penghantaran nanopartikel kurkumin dan nanopartikel yang dibuat memiliki kestabilan yang baik [6]. Senyawa polianion yang juga telah digunakan dalam sistem penghantaran nanopartikel adalah natrium alginat. Enkapsulasi oleh alginat memberikan perlindungan dan stabilitas di sepanjang saluran pencernaan sehingga meningkatkan jumlah obat dalam sirkulasi [7].

Hingga saat ini formulasi nanopartikel kurkumin masih terus dikembangkan. Pada penelitian ini dilakukan formulasi nanopartikel kurkumin dengan teknik gelasi ionik menggunakan kitosan, tripolifosfat dan natrium alginat dengan harapan dapat meningkatkan karakteristik fisik nanopartikel yang terbentuk sehingga meningkatkan bioavailabilitas kurkumin untuk tujuan klinis.

## 2. Metode

### 2.1 Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah kurkumin murni (Merck), kitosan (Laboratorium Kimia Fisik, Fakultas MIPA UHO), etanol p.a. (Merck), natrium alginat (teknis), tripolifosfat (teknis),  $\text{CH}_3\text{COONa}$  (teknis), asam asetat glasial (teknis), etil asetat (Merck), etanol 96% (teknis), HCl 37% (Merck), NaCl (Sigma-Aldrich), NaOH (Merck),  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (Merck) dan akuades. Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain spektrofotometer UV-Vis (Jenway 6800), *shaker incubator* (Stuart SI500), sentrifuge (Boeco Zentrifugen D-78532), timbangan analitik (Precisa XB 220A), *vortex mixer* (Stuart SA8), *hotplate* and *magnetic stirrer* (Stuart CB162), pH meter (Jenway 370), mikropipet (Smart Gen-nex) dan alat-alat gelas (Pyrex). Formulasi dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi UHO. Penentuan ukuran partikel dan zeta potensial menggunakan *Particle Size Analyzer (PSA) Delsa™ Nano Submicron Particle Size and Zeta Potential Analyzer* (Beckman Coulter) di Balai Penelitian Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (BP-LIPI) Jakarta. Pengamatan morfologi nanopartikel menggunakan alat *Transmission Electron Microscopy* (JEOL JEM 1400) Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta.

### 2.2 Pembuatan nanopartikel kurkumin.

Sebanyak 2,5 mL larutan kurkumin 0,01% dalam etanol 96% dicampurkan dengan 2,5 mL larutan kitosan dalam buffer asetat pH 4 (variasi konsentrasi 0,02% dan 0,04%), kemudian dilakukan pencampuran dan pengecilan ukuran menggunakan alat *magnetic stirrer*. Setelah pencampuran berlangsung selama 5 menit, larutan TPP dalam akuades (variasi konsentrasi 0,01%-0,03%) sebanyak 2,5 mL dan larutan natrium alginat

dalam akuades (variasi konsentrasi 0,01%-0,06%) sebanyak 2,5 mL dimasukkan ke dalam campuran tersebut. Pencampuran dan pengecilan ukuran menggunakan alat *magnetic stirrer* kembali dilakukan selama 5 menit. Etanol kemudian diuapkan dan setelah itu preparat disimpan selama 1 minggu untuk mengamati sistem dispersi yang stabil sebagai formula terpilih.

### 2.3 Uji efisiensi penjerapan nanopartikel

Efisiensi penjerapan kurkumin dalam kompleks kitosan – TPP – alginat dilakukan menggunakan metode ekstraksi. Sebanyak 3x7,5 mL formula nanopartikel diendapkan dengan sentrifugasi pada kecepatan 6.000 rpm selama 45 menit lalu ditambahkan etil asetat hingga volume 14 mL. Kurkumin bebas (tak terjerap dalam kompleks kitosan – TPP – alginat) dalam supernatan diekstraksi dengan cara dicampur menggunakan alat *vortex mixer* selama 1 menit. Fase etil asetat diukur absorbansnya menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 416 nm untuk mengetahui kandungan kurkumin bebas.

### 2.4 Penentuan ukuran partikel dan zeta potensial

Penentuan ukuran partikel dan zeta potensial dilakukan untuk mengetahui ukuran nanopartikel yang diperoleh dan mengetahui muatan permukaan partikel. Penentuan ukuran partikel dan zeta potensial dilakukan pada suhu 25°C dengan indeks refraksi 1,3332; viskositas 0,8878 cP; dan intensitas penghamburan 4.466 cps. Dua tetes sampel nanopartikel dimasukkan ke dalam kuvet dan ditambahkan 5 mL akuades. Kemudian sampel ditentukan ukuran partikelnya menggunakan alat *Delsa™ Nano Submicron Particle Size and Zeta Potential Analyzer*.

### 2.5 Pengamatan morfologi nanopartikel

Sampel nanopartikel ditetaskan pada kisi tembaga kemudian dilapisi karbon dengan alat *Auto Carbon Coated* (JOEL JEC-560) selama 5 detik dan dikeringkan pada suhu ruang selama 24 jam. Selanjutnya kisi tembaga dimasukkan ke dalam *holder* dan sampel dianalisis dengan percepatan voltasi 120 kV dan magnifikasi 40.000.

### 2.6 Uji stabilitas in vitro menggunakan cairan lambung buatan dan cairan usus buatan

Uji stabilitas *in vitro* dilakukan untuk melihat kestabilan nanopartikel dalam kondisi asam lambung dan basa usus. Formula nanopartikel diinkubasi dalam cairan lambung buatan (0,2% NaCl; 0,26% HCl; H akhir 1,2) dan cairan usus buatan (0,68%  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ; 0.15% NaOH; pH 7,4) Sebanyak 7,5 mL formula nanopartikel

dimasukkan ke dalam 93 mL cairan lambung/usus buatan. Kemudian sampel diinkubasi dengan alat *shaker incubator* pada suhu 37°C dan kecepatan pengadukan 100 rpm. Sampel diambil tiap jam selama 4 jam pada cairan lambung buatan dan 5 jam pada cairan usus buatan. Tiap pengambilan sampel adalah 3 x 4 mL. Kurkumin bebas dalam sampel diekstraksi dengan 4 mL etil asetat menggunakan *vortex mixer*. Fase etil asetat diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 416 nm.

### 3. Hasil dan Pembahasan

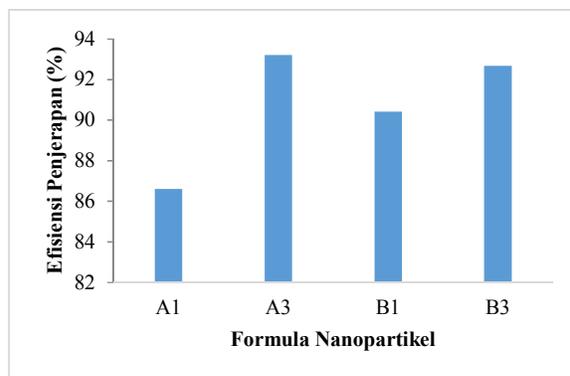
#### 3.1 Formulasi nanopartikel kurkumin

Penelitian diawali dengan melakukan uji pendahuluan terhadap formula nanopartikel kurkumin. Konsentrasi kurkumin yang digunakan adalah 0,01%. Penggunaan konsentrasi kurkumin ini berdasarkan pada hasil penelitian sebelumnya, dimana nanopartikel yang mengandung kurkumin 0,01% memiliki stabilitas selama penyimpanan yang paling baik [6]. Pada uji pendahuluan ini parameter yang diamati adalah stabilitas fisik nanopartikel berupa jumlah endapan yang terbentuk. Hasil pengamatan terhadap stabilitas nanopartikel selama 7 hari menunjukkan formula dengan perbandingan konsentrasi kurkumin : kitosan : TPP : natrium alginat sebesar 0,01% : 0,02% : 0,01% : 0,01% (A1), 0,01% : 0,02% : 0,01% : 0,02% (A3), 0,01% : 0,02% : 0,02% : 0,01% (B1) dan 0,01% : 0,02% : 0,02% : 0,02% (B3), merupakan formula yang stabil selama penyimpanan. Hal ini ditunjukkan dengan sedikitnya jumlah endapan yang terbentuk. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi kitosan dan TPP, maka semakin banyak endapan yang terbentuk. Hal ini mungkin disebabkan karena pada konsentrasi kitosan yang tinggi, partikel-partikel yang terbentuk dari interaksi ionik antara kitosan dan TPP sangat banyak dan padat sehingga bergerombol membentuk agregat menjadi partikel berukuran besar [8]. Peningkatan jumlah TPP maka kelebihan TPP akan menghasilkan interaksi ionik antar nanopartikel sehingga membentuk nanopartikel berukuran besar [9]. Peningkatan konsentrasi natrium alginat juga menunjukkan peningkatan jumlah endapan. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh You dkk. (2006), bahwa nanopartikel yang mengandung kitosan dan natrium alginat akan saling berinteraksi melalui gerak Brown untuk membentuk gumpalan [10].

#### 3.2 Efisiensi penyerapan nanopartikel

Efisiensi penyerapan adalah jumlah obat yang terjerap di dalam nanopartikel. Sistem nanopartikel yang baik adalah nanopartikel yang memiliki efisiensi penyerapan yang tinggi. Efisiensi penyerapan yang tinggi

sangat menguntungkan karena dapat mengangkut cukup obat pada sel target dan meningkatkan waktu kontak obat [11].



**Gambar 1.** Efisiensi penyerapan nanopartikel kurkumin dengan perbandingan konsentrasi kurkumin : kitosan : TPP : natrium alginat 0,01% : 0,02% : 0,01% : 0,01% (A1), 0,01% : 0,02% : 0,01% : 0,02% (A3), 0,01% : 0,02% : 0,02% : 0,01% (B1) dan 0,01% : 0,02% : 0,02% : 0,02% (B3)

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa nanopartikel menghasilkan nilai efisiensi penyerapan yang cukup tinggi yaitu berkisar antara 86,60% - 93,21% (**Gambar 1**). Efisiensi penyerapan bergantung pada jenis obat dan interaksi obat-polimer [7]. Kurkumin merupakan senyawa dengan muatan parsial negatif yang dapat mengalami interaksi ionik lemah dengan muatan positif kitosan [1]. Oleh karena itu kurkumin dapat terjerap dalam matriks polimer dan menghasilkan efisiensi penyerapan yang besar.

#### 3.3 Ukuran dan zeta potensial nanopartikel

Ukuran partikel juga dapat mempengaruhi muatan obat, pelepasan obat dan stabilitas nanopartikel [12]. Nilai indeks polidispersitas dari distribusi ukuran partikel digunakan sebagai parameter keseragaman ukuran. Jika indeks polidispersitas mendekati 1, kisaran ukuran semakin lebar [11]. Zeta potensial adalah potensial elektrik yang berkaitan dengan mobilitas partikel. Zeta potensial umumnya digunakan untuk mengkarakterisasi sifat muatan permukaan nanopartikel. Hal ini penting untuk mengevaluasi stabilitas fisik, menentukan keefektifan lapisan permukaan atau adsorpsi obat pada nanopartikel [13].

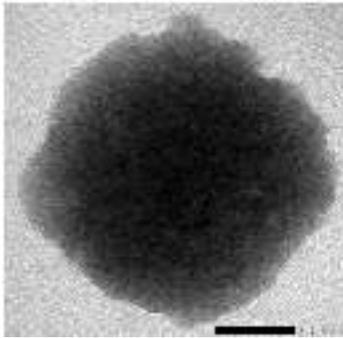
**Tabel 2.** Ukuran partikel dan zeta potensial formula A3 (kurkumin 0,01%; kitosan 0,02%; TPP 0,01%; natrium alginat 0,02%)

Ukuran Partikel	Indeks Polidispersitas	Zeta Potensial
693,8 nm	0,535	+15,13 mV

Hasil pengamatan ukuran partikel dan indeks polidispersitas menunjukkan bahwa nanopartikel yang diperoleh berukuran cukup kecil ( $<1.000$  nm) dan memiliki keseragaman ukuran yang cukup baik atau distribusi ukuran yang cukup pendek ( $<1$ ). Hasil pengukuran zeta potensial nanopartikel kurkumin (Tabel 1) adalah  $+15,13$  mV. Nilai zeta potensial dipengaruhi oleh komposisi partikel [12]. Pada permukaan partikel, muatan positif kitosan dan muatan negatif TPP dan natrium alginat mengalami interaksi ionik. Hal ini menyebabkan jumlah gugus amin bebas kitosan yang bermuatan positif berkurang, sehingga zeta potensial nanopartikel kecil namun tetap bernilai positif.

### 3.4 Morfologi nanopartikel

Morfologi permukaan mempengaruhi kemampuan nanopartikel untuk menembus membran sel target. Permukaan nanopartikel yang bulat lebih mudah memasuki sel [13].



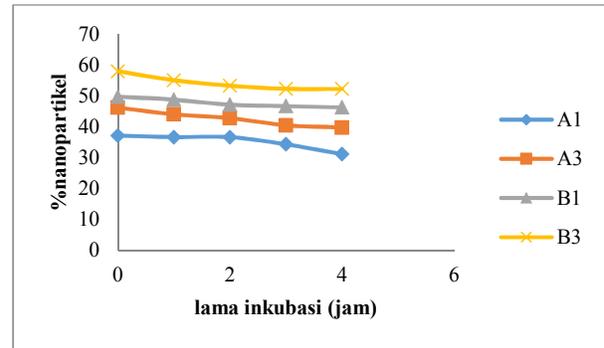
**Gambar 2.** Morfologi nanopartikel kurkumin formula A3 (kurkumin 0,01%; kitosan 0,02%; TPP 0,01%; natrium alginat 0,02%) perbesaran 40.000x

Berdasarkan pengamatan morfologi menggunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM) pada Gambar 2, diketahui nanopartikel berbentuk cenderung bulat namun permukaannya tidak rata. Bentuk permukaan partikel yang dibuat dengan metode gelasi ionik dipengaruhi oleh parameter proses antara lain kecepatan pengadukan dan jumlah senyawa polianion [14].

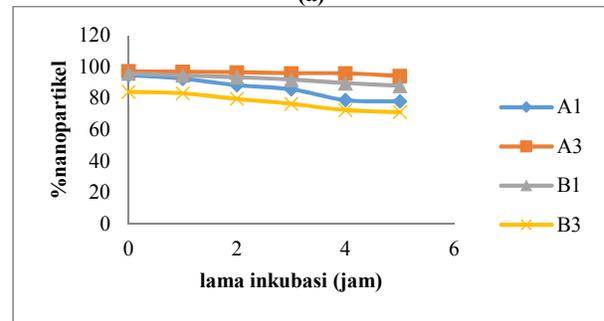
### 3.5 Stabilitas *in vitro* nanopartikel kurkumin

Kestabilan nanopartikel dalam saluran cerna dapat diketahui dengan melakukan uji stabilitas *in vitro* menggunakan cairan lambung buatan dan cairan usus buatan. Uji stabilitas *in vitro* nanopartikel diperlukan untuk mengetahui apakah nanopartikel dapat melindungi obat dari kondisi asam lambung dan basa usus, terlihat pada banyaknya jumlah nanopartikel yang masih stabil tiap satuan waktu. Hasil uji stabilitas memperlihatkan bahwa nanopartikel kurang stabil dalam cairan lambung

buatan (Gambar 3a) dibandingkan dengan di cairan usus buatan (Gambar 3b).



(a)



(b)

**Gambar 4.** Stabilitas nanopartikel kurkumin pada cairan lambung buatan (a); dan cairan usus buatan (b); A1 (kurkumin 0,01%; kitosan 0,02%; TPP 0,01%; alginat 0,01%); A3 (kurkumin 0,01%; kitosan 0,02%; TPP 0,01%; alginat 0,02%); B1 (kurkumin 0,01%; kitosan 0,02%; TPP 0,02%; alginat 0,01%) dan B3 (kurkumin 0,01%; kitosan 0,02%; TPP 0,02%; alginat 0,02%)

Ikatan ionik antara kitosan dan senyawa polianion dalam cairan lambung buatan (pH 1,2) mudah rusak atau terlepas sehingga penghambatan pelepasan obat dari nanopartikel cukup rendah [14]. Kitosan yang mudah larut dalam pH asam menyebabkan erosi membran polimer kitosan dan mempermudah pelepasan kurkumin dari nanopartikel. Nanopartikel memiliki stabilitas yang tinggi pada cairan usus buatan (pH 7,4) disebabkan oleh ikatan ionik antara kitosan dan senyawa polianion tahan terhadap pH netral maupun basa lemah [15].

## 4. Kesimpulan

Penjerapan nanopartikel berkisar 86,60% - 93,21%, ukuran partikel rata-rata 693,8 nm; zeta potensial  $+15,13$  mV dengan komposisi kurkumin 0,01%; kitosan 0,02%; tripolifosfat 0,01%; dan natrium alginat 0,02%, menunjukkan kurkumin sangat potensial untuk dikembangkan sebagai sistem penghantaran obat yang efektif.

## Ucapan terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dikti atas pendanaan terhadap penelitian ini melalui skim Hibah Bersaing tahun 2013-2014.

## Daftar Pustaka

- Mishra VK, Mohammad G, Mishra SK. Downregulation of Telomerase Activity May Enhanced by Nanoparticle Mediated Curcumin Delivery. *Digest J. of Nano. Biostruct.*, 2008, **3**; 163-169.
- Cheng KK, Yeung CF, Ho SW, Chow, SF, Chow AHL, Baum L. Highly Stabilized Curcumin Nanoparticles Tested in an *In Vitro* Blood – Brain Barrier Model and in Alzheimer's Disease Tg2576 Mice, *AAPS Journal*, 2012, **15(2)**; 324-335.
- Kim TH, Jiang HH, Youn YS, Park CW, Tak KK, Lee S, Kim H, Jon S, Chen X and Lee KC. Preparation and characterization of water-soluble-albumin-bound curcumin nanoparticle with improved antitumor activity. *Int. J. Pharm.*, 2012, **403**; 285-291.
- Qi LF, Xu ZR, Li Y, Jiang X, Han XY. *In vitro* effects of chitosan nanoparticles on proliferation of human gastric carcinoma cell line MGC803 cells. *World J. Gastro*, 2005, **11(33)**; 5136-5141.
- Tiyaboonchai W, Chitosan nanoparticles: a promising system for drug delivery, *Naresuan University Journal*, 2003, **11(3)**, 51-66.
- Suryani, Martien R, Ismail H. Preparation of Curcumin Nanoparticles and Cellular Uptake Study on HeLa Cells, *Proceeding International Seminar Latest Trends In Food, Biological and Ecological Science*, Dubai October 11-12<sup>th</sup>, 2015;13-17.
- Ahmad Z, Pandey R, Sharma S, Khuller GK. Alginate Nanoparticles as Antituberculosis Drug Carriers: Formulation Development, Pharmacokinetics and Therapeutic Potential, *The Indian J. of Chest Diseases & All. Sci.*, 2006, **48**; 171-176.
- Mardiyati E, Muttaqien SE, Setyawati DR, Rosidah I, Sriningsih. Preparasi dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan sebagai Sistem Penghantaran Insulin secara Oral, *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan 2012*, Jakarta, 29-30 November 2012; 25-30.
- Stoica R, Somoshi R, Ion RM. Preparation of Chitosan-Tripolyphosphate Nanoparticles of the Encapsulation on Polyphenol Extracted from Rose Hips, *Digest J. of Nano. Biostruc.*, 2013, **8(3)**; 955-963.
- You JO, Liu YC, Peng CA. Efficient Gene Transfection Using Chitosan–Alginate Core-Shell Nanoparticles. *Int. J. of Nanomed.*, 2006, **1(2)**; 173–180.
- Ranjan AP, Mukerjee A, Helson L, Vishwanatha K. Scale Up, Optimization and Stability Analysis of Curcumin C3 Complex-Loaded Nanoparticles for Cancer Therapy, *J. of Nanobiotech.*, 2012, **10(38)**; 1-18.
- Mohanraj UJ, Chen Y. Nanoparticles, A Review, *Trop. J. of Pharm. Res.*, 2006, **5**; 561-573.
- Guterres SS, Alves MP, Pohlmann AR. Polymeric Nanoparticles; Nanospheres and Nanocapsules for Cutaneous Applications, *Drug Target Insights*, 2007, **2**; 147–157.
- Rijal MA, Mikail A, Sari R. Pengaruh pH Larutan Tripolifosfat Terhadap Karakteristik Fisik serta Profil Pelepasan Mikropartikel Teofilin-Chitosan, *Majalah Farmasi Airlangga*, 2010, **8(2)**; 28-33.
- Diab R, Jaafar-Maalej C, Fessi H, dan Maincent P. Engineered Nanoparticulate Drug Delivery System: the Next Frontier for Oral Administration. *AAPS*, 2012, **14(4)**; 688-702