

PREPARASI, KARAKTERISASI DAN EVALUASI PELEPASAN OBAT DARI BEADS KALSIMUM-ALGINAT DEKSAMETASON DENGAN METODE GELASI IONIK

Christye Aulia, Joshita Djajadisastra
Fakultas Farmasi Universitas Indonesia
Kampus Baru UI, Depok, 16424

ABSTRACT

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a disease of inflammation in the colon. Targeted delivery systems for the treatment of IBD is designed to increase the drug concentration in the local tissue. Dexamethasone is a drug having anti-inflammatory and antifibrosis effects which is used to repair scar tissue arising from postoperative IBD. This research purpose to create calciumalginate beads dexamethasone to be released only in the colon. Beads were made by using sodium-alginate and Ca²⁺ as crosslinker by ionic gelation method, with ratio between sodium alginate-dexamethasone (3:1). A concentration of solution sodium alginate 3 % b/v with variation concentration of crosslinker is 2% (formula 1), 3% (formula 2), and 4% (formula 3). Beads were characterized and drug release determined. The results obtained were spherical beads with a size range between 630 ->800 μ m with the greatest encapsulation efficiency obtained from the beads formula 1 with the amount of 98.14% and after coated with Eudragit® S100 using a fluid bed dryer apparatus, beads of formula 4 was obtained with an encapsulation efficiency of 67,78%. Beads formula 1 were only released in stomach pH and not able to hold up the release of the active substance in colonic pH, whereas beads of formula 4 releasing dexamethason gradually more than 8 hours in colonic pH, and has a better release profile for the active substance.

Keywords : *Calcium-alginate beads; colon drug delivery system; dexamethasone; eudragit® S100; ionic gelation.*

ABSTRAK

Penyakit inflamasi usus atau Inflammatory Bowel Disease (IBD) merupakan penyakit peradangan yang terjadi pada kolon. Sistem penghantaran yang ditargetkan untuk pengobatan IBD dirancang untuk meningkatkan konsentrasi obat pada jaringan lokal. Deksametason merupakan obat yang memiliki efek anti inflamasi dan antifibrosis yang dapat digunakan untuk memperbaiki jaringan parut yang timbul pasca operasi IBD. Penelitian ini bertujuan untuk membuat beads kalsium-alginat deksametason yang hanya dilepas pada kolon. Beads dibuat menggunakan natrium-alginat yang disambung silang dengan Ca²⁺

Corresponding author: joshita.djajadisastra@yahoo.com

melalui metode gelasi ionik, dengan perbandingan antara natrium alginat-deksametason (3:1). Konsentrasi natrium-alginat yang digunakan sebesar 3% b/v dengan varian konsentrasi CaCl₂ sebagai agen sambung silang yakni 2% (formula 1), 3% (formula 2), dan 4% (formula 3). Beads yang telah dibuat dikarakterisasi dan dievaluasi pelepasan obat secara *in vitro*. Hasilnya diperoleh bentuk beads yang hampir bulat berukuran antara 630 - >800 μ m. Efisiensi penjerapan terbesar diperoleh dari beads formula 1 yaitu sebesar 98,14% sedangkan setelah disalut dengan eudragit® S100 menggunakan alat fluid bed dryer diperoleh beads formula 4 dengan efisiensi penjerapan sebesar 67,78%. Beads formula 1 hanya bersifat enterik dan belum mampu menahan pelepasan zat aktif hingga di pH kolon, sedangkan beads formula 4 memiliki profil pelepasan yang lebih baik karena dapat melepaskan zat aktif sampai di pH kolon secara bertahap dan bertahan selama 8 jam saat di pH kolon.

Kata kunci : Beads kalsium-alginat; deksametason; eudragit® S100; gelasi ion; penghantaran obat tertarget ke kolon.

**Telah dipresentasikan di FIB World Congress-Dublin*

PENDAHULUAN

Penyakit inflamasi usus atau Inflammatory bowel disease (IBD) termasuk penyakit Crohn dan kolitis ulseratif (Corwin, 2009). Tindakan bedah untuk pengobatan IBD dapat menyebabkan terbentuknya jaringan parut. Oleh karena itu, penyakit ini sebaiknya diobati dengan sistem penghantaran obat tertarget pada bagian spesifik. Sistem penghantaran yang ditargetkan untuk pengobatan ini dirancang untuk meningkatkan konsentrasi obat secara lokal dengan dosis yang lebih rendah dibandingkan dengan pemberian sistemik. (Friend, 2005). Terapi penyakit Crohn dan kolitis ulseratif yang menyerang rektum atau rektosigmoid, dapat diobati dengan kortikosteroid yang bekerja lokal (BPOM, 2008).

Penelitian sebelumnya mengenai obat antifibrotik untuk pengobatan jaringan parut pasca operasi penyakit IBD yakni dengan pentoksifilin yang di enkapsulasi dalam beads kitosan-TPP (Karim, 2012); beads kalsium-alginat (Utami, 2012); beads zink pektinat-kitosan belum dapat

menahan pelepasan obat. Hal ini dikarenakan pentoksifilin merupakan obat yang larut dalam air yang memiliki kemungkinan besar untuk berdifusi dari matriks sehingga adanya penetrasi cairan ke dalam matriks menyebabkan matriks mengembang dan mengalami erosi, akibatnya obat dapat ikut lepas dari matriks dan larut. Selain itu, faktor yang dapat menyebabkan pelepasan obat yang cepat adalah kurang sempurnanya proses enkapsulasi yang terbentuk (Febrianisa, 2012). Oleh karena itu pada penelitian ini dibuat beads deksametason dengan menggunakan alginat yang ditaut silang dengan Ca²⁺ melalui metode gelasi ionik. Pemilihan deksametason sebagai obat pada terapi pasca operasi IBD untuk menghasilkan formula beads kalsium-alginat deksametason yang dapat mengontrol pelepasan deksametason pada kolon mengingat kelarutan deksametason yang tidak larut air.

Penggunaan polisakarida sebagai matriks telah banyak digunakan untuk penargetan obat di usus, hal ini dikarenakan ketersediaan yang luas, sifatnya yang

biodegradable, mudah dimodifikasi dan dapat membentuk sistem hidrogel, contohnya alginat (Yotsuyagani, Ohkubo, & Ikeda, 1987). Natrium alginat bersifat larut air, dan akan membentuk gel tidak larut air ketika berinteraksi dengan kation divalen seperti Ca^{2+} (Mørch, 2008). Alginat menyusut pada pH rendah (lingkungan lambung). Sebagai hidrogel, tingkat kenaikan pengembangan terjadi seiring dengan peningkatan pH, sehingga memfasilitasi proses pelepasan terkontrol dari obat dapat terjadi karena obat dilindungi saat di lambung serta dilepaskan dari beads saat di usus (Iliescu, et al, 2011). Hal ini didukung oleh hasil uji daya mengembang beads kalsium alginat pada pH 1,2; 4,5 menunjukkan pengembangan beads yang cukup kecil dan di sisi lain, pengembangan yang nyata dari beads terjadi pada pH 6,8 (Rajendran & Basu, 2009). Beads yang dibuat disalut dengan eudragit® S100, dikarakterisasi dan dievaluasi pelepasan obatnya.

Tujuan penelitian ini untuk membuat beads kalsium-alginat deksametason dengan metode gelasi ionik yang dapat dilepas di kolon dan melakukan karakterisasi terhadap beads kalsium-alginat deksametason sebelum dan sesudah disalut eudragit® S100.

METODE

Alat

Timbangan analitik (Mettler Toledo), syringe needle 26-G (Terumo, Jepang), pengaduk magnetik (IKA, Jerman), scanning electron microscope (Jeol JSM-5310 LV, Inggris), alat disolusi tipe basket (Electrolab), ayakan (Retsch, Jerman), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1800,

Jepang), alat kadar air (Adam, USA), pH meter (Eutech 510, Singapura), sentrifuse (Kubota, Jepang), fluid bed dryer (Armfield, Inggris) dan alat-alat gelas.

Bahan

Natrium alginat (Duchefa Biochemie B.V., Beldana), deksametason (PT. Kimia Farma), eudragit® S100 (Evonik, Jerman), PEG 6000, kalsium klorida (Merck, Jerman), asam klorida (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), aquadest demineralisata (diperoleh dari PT. Brataco, Indonesia), aseton (Shadong Bio-technology, China), Isopropil alkohol (Merck, Jerman).

Cara Kerja

Pembuatan Beads Kalsium-Alginat Mengandung Deksametason

Beads kalsium-alginat yang mengandung deksametason dibuat dengan metode gelasi ionik. Sejumlah deksametason perbandingan 3:1 terhadap natrium-alginat didispersikan pada larutan natrium alginat 3% b/v kemudian dihomogenkan. Larutan tersebut diteteskan menggunakan syringe needle 26G ke dalam larutan kalsium klorida (2%, 3 %, 4 % b/v), dengan kecepatan pengadukan 200 rpm, beads yang terbentuk dibiarkan selama 15 menit. Selanjutnya beads dipisahkan dari larutan dan dibilas dengan menggunakan aqua demineralisata. Beads yang telah terbentuk dikeringkan pada suhu kamar (25°C).

Tabel 1. Formulasi beads kalsium-alginat yang mengandung deksametason

Kode Formula	Natrium alginat	Kalsium klorida	Na-Alginat: Deksametason	Waktu sambung silang
	(%)	(%)		(menit)
F1	3	2	3 : 1	15
F2	3	3	3 : 1	15
F3	3	4	3 : 1	15

Tabel 2. Formulasi larutan penyalut

Bahan	(%)
Eudragit® S100	.
PEG 6000	5
Talk	1
Aseton	20
Aquadest	10
Isopropil alkohol	54

Penyalutan Beads Kalsium Alginat Deksametason

Beads kalsium alginat deksametason yang telah dikeringkan disalut dengan polimer eudragit® S100, larutan penyalut dibuat dari campuran eudragit® S100, PEG 6000 sebagai plastiziser, talk serta pelarut campuran dari aseton, isopropil alkohol dan aquadest. Selanjutnya proses penyalutan beads kering dilakukan dengan menggunakan alat fluid bed dryer.

Karakterisasi dan Evaluasi Beads

Bentuk dan Morfologi Beads

Bentuk dan morfologi permukaan beads dapat diamati dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM).

Distribusi Ukuran Partikel Beads (United States Pharmacopoeial Convention, 2007)

Distribusi ukuran beads dievaluasi

dengan ayakan bertingkat (sieve shake) berukuran 0,80; 0,63; 0,50; 0,315 mm yang disusun secara menurun dari ukuran lubang ayakan paling besar.

Penentuan Kadar Air

Kadar air ditentukan menggunakan alat moisture content.

Efisiensi Proses

Efisiensi proses ditentukan dengan membandingkan bobot total beads kering yang diperoleh terhadap total bahan yang digunakan pada saat pembuatan beads. Dihitung menggunakan persamaan :

Uji Kandungan Obat, Efisiensi Penyerapan, Uji Mengembang dan Evaluasi Pelepasan Obat dari Beads secara In Vitro

Sebelumnya dilakukan pembuatan spektrum serapan dan penentuan panjang gelombang maksimum deksametason

pada medium asam klorida pH 1,2, dapar fosfat pH 6,0 dan pH 7,0. Kemudian di buat kurva kalibrasi deksametason pada medium tersebut dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis sehingga didapatkan persamaan linier $y = a + bx$.

Uji Kandungan Zat Aktif dan Efisiensi Penjerapan

Ditentukan dengan cara memasukkan 100,0 mg beads ke dalam 50 ml larutan dapar fosfat pH 7,0 menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan 300 rpm hingga bentuk beads menjadi hancur. Kemyduan dipipet 1,0 ml larutan tersebut ke dalam labu ukur 50 ml, cukupkan volumenya dengan larutan dapar fosfat pH 7,0 hingga garis batas pada labu ukur. Serapannya diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis lalu dihitung efisiensi penjerapan.

Efisiensi penjerapan obat dihitung menggunakan persamaan :

Uji Mengembang

Uji mengembang dilakukan pada formula yang memiliki efisiensi penjerapan terbaik. Uji ini dilakukan dengan cara memasukkan 50 mg beads ke dalam vial yang berisi medium yang berbeda yakni HCl pH 1,2; dapar fosfat pH 6,0; dan dapar fosfat pH 7,0 lalu sebanyak 5 ml, kemudian pada interval waktu 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 menit ditimbang berat beads tersebut. Indeks mengembang beads dihitung dengan menggunakan rumus :

Evaluasi Pelepasan Obat secara In Vitro

Evaluasi pelepasan secara in vitro ditentukan dengan alat disolusi tipe dayung.

menggunakan medium asam klorida 0,1 N pH 1,2; dapar fosfat pH 6,0 dan pH 7,0. Volume medium yang digunakan sebanyak 900 ml pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, dengan kecepatan pengadukan 100 rpm. Proses dilakukan secara berkelanjutan yakni 2 jam pada pH 1,2 lalu 2 jam pada pH 6,0 kemudian 1 jam pada pH 7,0 dan terakhir pada pH 6,0 dilakukan pengamatan hingga deksametason habis terdisolusi.

Ditimbang seksama 100,0 mg beads dan dimasukkan ke dalam medium disolusi. Waktu pelepasan obat pada masing-masing medium diamati selama waktu tertentu yakni 15, 30, 45, 60, 90 dan 120 menit pada medium asam klorida 0,1 N pH 1,2, dilanjutkan pengamatan 2 jam kemudian pada 15, 30, 45, 60, 90 dan 120 menit dalam dapar fosfat pH 6,0 selanjutnya selama 1 jam (15, 30, 45, 60 menit) pada medium dapar fosfat pH 7,0 dan pH 6,0 hingga terdisolusi sempurna. Pengambilan volume sampel sebanyak 10 ml kemudian diukur serapannya dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Beads yang Mengandung Deksametason

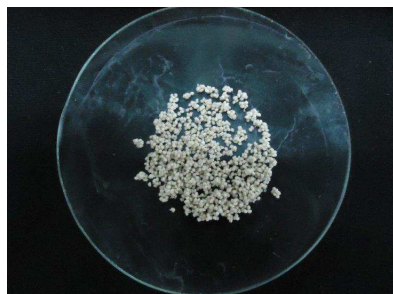
Beads alginat yang berisi deksametason dibuat dengan konsentrasi larutan alginat 3 % b/v didasarkan pada optimasi pembuatan beads kalsium-alginat yang dilakukan oleh Utami (2012) untuk memperoleh kekentalan yang cukup saat ditetaskan melalui syringe dan dihasilkan bentuk beads bulat yang cukup kuat. Pada proses pembuatan beads digunakan aqua demineralisata untuk menjamin bahwa

proses gelasi ionik yang terjadi hanya berasal dari reaksi sambung silang antara

ion kalsium dari larutan kalsium klorida dengan natrium-alginat.



Gambar 1. Beads dari ketiga formula



Gambar 2. Beads kalsium alginat deksametason yang telah disalut (formula 4)

Penyalutan Beads Kalsium-Alginat Deksametason dengan Eudragit® S100

Beads kalsium-alginat deksametason kering dengan nilai efisiensi penjerapan terbaik yakni formula 1, disalut dengan menggunakan polimer eudragit® S100 sebagai polimer penyalut untuk obat ter-target ke kolon. Proses penyalutan menggunakan alat fluid bed dryer untuk menghasilkan penyalutan yang baik sehingga diperoleh beads formula 4.

Karakterisasi Beads

Bentuk dan Morfologi Beads

Uji SEM beads dilakukan untuk formula 1 dan formula 4 yang merupakan hasil penyalutan dari beads formula 1

karena memiliki efisiensi penjerapan paling baik. Uji ini dilakukan untuk melihat perbedaan bentuk serta morfologi dari beads sebelum dan sesudah penyalutan. Hasil evaluasi dengan SEM untuk formula 1 memperlihatkan bentuk beads yang cenderung oval pada perbesaran 100x dengan permukaan yang tidak rata. Cekungan pada permukaan beads yang nampak pada perbesaran 500x kemungkinan terbentuk karena adanya kontak antara beads dengan wadah pada saat proses pengeringan dan penyusutan selama proses pengeringan. Permukaan beads yang tidak rata secara jelas nampak pada perbesaran 3000x dan 5000x merupakan pori-pori beads atau deksametason yang terdispersi pada bagian permukaan beads.

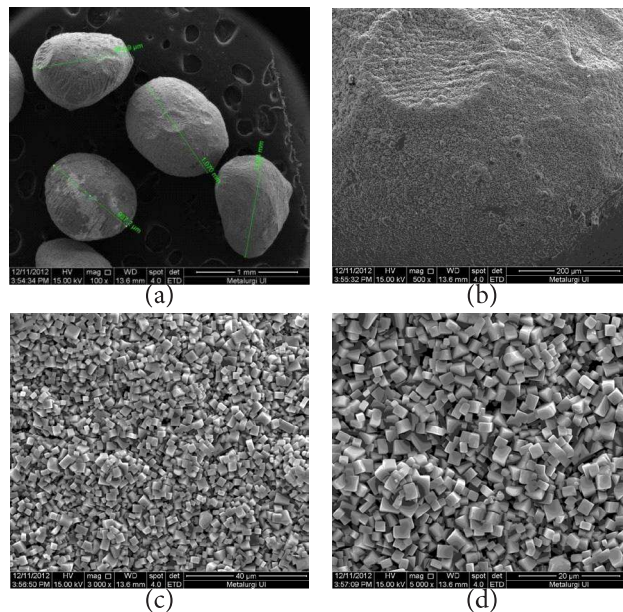
Hasil evaluasi dengan SEM untuk formula 4 pada perbesaran 100x memperlihatkan bentuk beads yang cenderung bulat dan tidak beraturan pada permukaannya. Hal ini dikarenakan proses penyemprotan cairan penyalut yang dilakukan berulang kali, memungkinkan bahan penyalut hanya menutupi sebagian permukaan beads lalu kering dan kemudian disemprot ulang kembali. Namun pada perbesaran 2000x dan 5000x terlihat bahwa beads yang telah disalut eudragit® S100 memiliki permukaan yang lebih halus karena tidak berpori. Adapun retakan yang ada terjadi karena proses penyusutan yang cepat akibat paparan aliran udara panas saat pengeringan pada proses penyalutan.

Distribusi Ukuran Partikel Beads

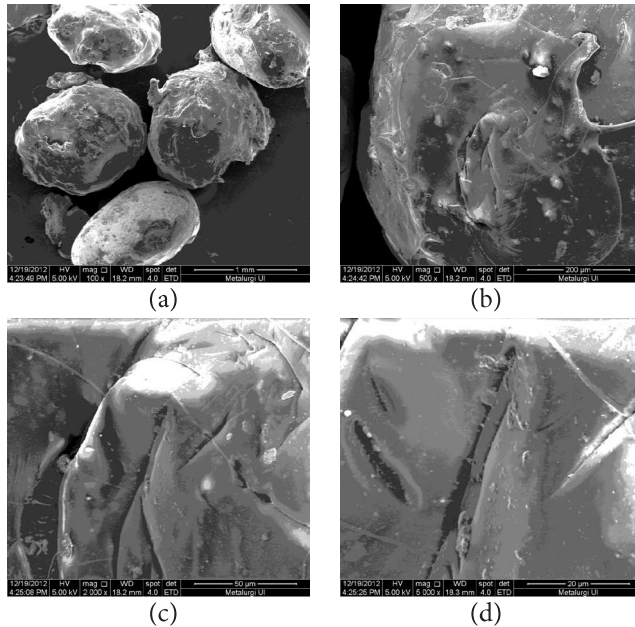
Ukuran beads yang terbentuk sangat dipengaruhi oleh ukuran jarum yang digunakan, pada penelitian ini digunakan

jarum berukuran 26G yang memiliki diameter sebesar 0,45 mm, maka ukuran tetesan akan lebih besar dari 0,45 mm dan berubah lagi menjadi lebih besar saat terjadi gelasi ionik karena adanya ion kalsium yang masuk dalam struktur alginat. Sehingga semakin tinggi konsentrasi ion kalsium sebagai agen sambung silang akan mempengaruhi ukuran beads yang terbentuk, meskipun perbedaan ukuran yang terbentuk tidak terlalu signifikan.

Perubahan ukuran beads yang lebih besar nampak setelah proses penyalutan yakni pada formula 4. Hal ini dikarenakan beads mengalami penambahan bobot selama proses penyalutan dengan eudragit® S100, sehingga ukuran beads bertambah besar. Distribusi ukuran partikel beads yang tidak sama, juga dipengaruhi oleh proses pembuatan, dalam hal ini pada saat proses pengeringan.



Gambar 3. Mikrofotograf SEM beads kalsium-alginat deksametason formula 1. Perbesaran:(a) 100x, (b) 500x, (c) 3000x dan (d) 5000x.



Gambar 4. Mikrofotograf SEM beads kalsium-alginat deksametason disalut Eudragit® S100 (formula 4).
Perbesaran : (a) 100x, (b) 500x, (c) 2000x dan (d) 5000x.

Penentuan Kadar Air

Hasil pemeriksaan kadar air dari formula 1 sebesar $9,06 \pm 0,02$ %, formula 2 sebesar $9,6 \pm 0,15$ % dan formula 3 sebesar $10,04 \pm 0,05$ %, menunjukkan bahwa peningkatan nilai kadar air terjadi karena pemakaian bahan pembentuk beads yang bersifat higroskopis yakni polimer alginat dan kalsium klorida sehingga beads yang terbentuk memiliki kemampuan untuk menyerap kelembaban menjadi lebih besar. Uji kadar air formula 4 menunjukkan nilai yang lebih rendah sebesar $8,12 \pm 0,12$ % karena selama proses penyalutan digunakan aliran udara panas yang memungkinkan kandungan air dalam beads hilang dan kemudian beads terlapis oleh polimer penyalut yang sifatnya kurang hidrofil.

Uji Kandungan Zat Aktif dan Efisiensi Penyerapan

Hasil uji kandungan zat aktif dan efisiensi penyerapan dilakukan setelah terlebih dahulu menentukan persamaan garis zat standar. Hasil uji kandungan zat aktif menunjukkan formula 1 memiliki nilai kandungan zat aktif dan efisiensi penyerapan sebesar 24,54 % dan 98,14 %, formula 2 sebesar 23,12 % dan 92,49 % dan formula 3 sebesar 22,67 % dan 90,67 %. Nilai efisiensi penyerapan yang cukup besar diperoleh dari penggunaan polimer-obat dengan perbandingan 3:1 sehingga polimer dapat menjadi matriks yang mampu menyerap obat dengan baik. Di samping itu karena sifat deksametason yang tidak larut dalam sistem matriks menyebabkan obat terdispersi secara merata dan terlindungi dalam matriks tanpa

harus kehilangan zat aktif akibat proses pencucian beads.

Penurunan kandungan zat aktif dan efisiensi penyerapan ditunjukkan oleh formula 4 dengan nilai kandungan zat aktif sebesar 16,95 % dan efisiensi penyerapan sebesar 67,78 %, karena pada proses penyalutan beads menggunakan alat fluid bed dryer terjadi gesekan antar partikel beads yang memungkinkan bagian permukaan beads terkikis sehingga zat aktif yang terdapat pada permukaan beads hilang.

Uji Mengembang

Uji mengembang formula 1 dilakukan pada tiga medium berbeda pH (1,2; 6,0 dan 7,0) sebagai simulasi pH saluran cerna, sehingga dapat diketahui pada pH berapa beads dapat mengembang. Hasil evaluasi menunjukkan pengembangan beads formula 1 lebih mengembang pada medium basa dan pengembangan maksimum terjadi pada pH 7,0.

Pengembangan beads kalsium-alginat berkaitan dengan pertukaran ion kalsium dan ion natrium. Pada tahap awal ion natrium dari medium dapar fosfat bertukar dengan ion kalsium dari ikatan COO- pada grup polimanuronat alginat. Pada tahap selanjutnya pengembangan terjadi karena difusi ion kalsium dari grup poliglukoronat yang menyebabkan hilangnya kerapatan struktur eggbox dan terjadi penetrasi medium ke dalam beads. (Khan, Sridhar & Srinatha, 2010). Sedangkan pada medium asam tidak terjadi pengembangan yang signifikan karena H⁺ dari HCl akan memprotonasi gugus karboksilat sehingga tidak terjadi penolakan elektrostatik.

Evaluasi Pelepasan Obat dari Beads Kalsium-Alginat Deksametason

Uji pelepasan deksametason dalam beads dilakukan secara berkelanjutan dengan menggunakan alat disolusi tipe basket, dalam medium asam klorida pH 1,2 selama 2 jam sebagai simulasi pH lambung kemudian dilanjutkan dengan medium dapar fosfat pH 6,0 selama 2 jam sebagai simulasi pada duodenum dan jejunum lalu dapar fosfat pH 7,0 selama 1 jam sebagai simulasi pada ileum dan yang terakhir dilanjutkan pada simulasi pH kolon yakni pada medium dapar fosfat pH 6,0 hingga habis terdisolusi. Pemilihan gradasi pH medium dan waktu uji pelepasan zat aktif secara in vitro tersebut dikondisikan agar representatif dengan pH saluran cerna, dimana target pelepasan zat aktif adalah di kolon. Volume medium yang digunakan sebanyak 900 ml pada suhu 37±0,5o C, dengan kecepatan 100 rpm.

Hasil uji pelepasan zat aktif secara in vitro dari beads formula 1 (Gambar 7) memperlihatkan bahwa simulasi pada pH lambung yakni medium asam klorida pH 1,2 pelepasan deksametason hanya mencapai 13,41%, ini disebabkan oleh dua hal, pertama kelarutan obat dalam sistem matriks dimana deksametason hanya terdispersi dan tidak larut dalam matriks, kedua kemampuan matriks untuk menahan pelepasan zat aktif. Pada medium asam klorida pH 1,2 beads tidak mengalami pengembangan yang signifikan sesuai dengan hasil uji mengembang pada medium HCl pH 1,2 sehingga bentuk beads tetap utuh dan obat yang terjerap dalam matriks sulit untuk keluar. Adapun pelepasan yang terjadi karena beads merupakan mikrosfer dimana zat aktifnya

terdispersi secara merata pada matriks sehingga memungkinkan zat aktif yang terdapat pada permukaan beads kontak dengan medium dan menyebabkan sebagian zat aktif terdisolusi.

Pelepasan zat aktif secara signifikan terjadi pada medium dapar fosfat pH 6,0 dan puncaknya terjadi setelah mencapai 180 menit dengan pelepasan zat aktif mencapai 97,96 %, kemudian pada medium dapar fosfat pH 7,0 pelepasan zat aktif mencapai 99,84 %. Berdasarkan hasil uji mengembang diketahui proses pengembangan beads kalsium-alginat deksametason terjadi secara gradual seiring dengan peningkatan pH. Sehingga pada saat memasuki pH 6,0 zat aktif dapat keluar dengan mudah karena beads mengalami pengembangan dan disolusi berjalan dengan optimal.

Berdasarkan hasil evaluasi profil pelepasan deksametason dari beads formula 1 dapat diketahui bahwa beads kalsium-alginat deksametason dengan perbandingan polimer-obat (3:1) sudah memiliki sifat enterik namun belum cukup menahan pelepasan obat sampai di kolon. Maka selanjutnya dilakukan penyalutan hingga didapatkan beads formula 4 (beads yang disalut eudragit® S100) dan dievaluasi profil pelepasan zat aktif secara in vitro.

Profil uji pelepasan zat aktif secara in vitro dari beads formula 4 (Gambar 8) memperlihatkan bahwa pada medium asam klorida pH 1,2 pelepasan deksametason yang terjadi sangat kecil yakni hanya 2,55 % setelah 2 jam, kemudian secara gradual pelepasannya meningkat pada medium dapar fosfat pH 6,0 mencapai 17,46 % setelah 2 jam lalu pada medium dapar fosfat pH 7,0 mencapai 41,66

% setelah 1 jam dan naik secara bertahap selama 8 jam dalam medium dapar fosfat pH 6,0 hingga mencapai 98,00 %. Permukaan beads dari formula 4 yang lebih halus dan tidak banyak berpori dibandingkan formula 1 karena adanya proses penyalutan yang nampak pada hasil SEM memberi kontribusi yang signifikan terhadap kemampuan beads dalam menahan pelepasan zat aktif. Pori-pori yang telah tertutupi oleh lapisan penyalut, dapat menghambat masuknya medium ke dalam beads sehingga tidak terjadi proses pengembangan dan difusi zat aktif. Oleh karenanya pada formula 4 zat aktif yang keluar pada pH 1,2 lebih sedikit dibandingkan pada formula 1 dan kemampuan untuk tidak mengembang tetap terjaga saat masuk dalam medium pH 6,0. Seharusnya proses pelepasan mulai terjadi secara signifikan pada pH 7,0 mengingat sifat polimer eudragit® S100 yang dirancang untuk dapat terdisolusi pada pH 7,0 namun dari profil pelepasan zat aktif formula 4 diketahui bahwa pelepasan juga terjadi pada pH 6,0 (saat di duodenum dan jejunum) hal ini dapat terjadi karena proses penyalutan yang kurang merata sehingga ada bagian tertentu dari permukaan beads yang belum tersalut secara sempurna dan menjadi celah bagi medium masuk ke dalam beads yang kemudian menyebabkan pelepasan zat aktif. Selanjutnya memasuki medium dapar fosfat pH 7,0 polimer penyalut beads mulai terdisolusi karena gugus karboksilat dari eudragit® S100 mengalami ionisasi dan kemudian zat aktif akan dapat terdisolusi, namun jumlah zat aktif yang keluar masih lebih banyak saat di kolon (pH 6,0). Zat aktif keluar secara bertahap dan bertahan selama 8 jam.

Pelepasan deksametason dari beads yang disalut dengan eudragit® S100 memberikan hasil profil pelepasan zat aktif yang lebih baik dibandingkan dengan formula 1, karena dapat menahan pelepasan obat hingga di kolon meskipun terjadi pelepasan pada pH 6,0 dan 7,0.

KESIMPULAN

Pembuatan beads kalsium-alginat deksametason dengan metode gelasi ion menghasilkan bentuk beads yang hampir bulat dengan kisaran ukuran antara 630 - >800 µm. Efisiensi penjerapan terbesar diperoleh dari beads formula 1 yaitu sebesar 98,14% sedangkan setelah disalut diperoleh beads formula 4 dengan efisiensi penjerapan sebesar 67,78%. Beads formula 1 hanya bersifat enterik dan belum mampu menahan pelepasan zat aktif hingga di pH kolon, sedangkan beads formula 4 memiliki profil pelepasan yang lebih baik karena dapat melepas zat aktif sampai di pH kolon secara bertahap dan bertahan selama 8 jam saat di pH kolon.

DAFTAR ACUAN

- BPOM RI. 2009. *Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI) 2008*. KOPER-POM, CV Sagung Seto. Jakarta.
- Corwin EJ. 2009. *Buku saku patofisiologi Edisi 3*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Febrianisa N. 2012. *Preparasi dan karakterisasi beads zink pektinat-kitosan mengandung pentoksifillin*. Departemen Farmasi-FMIPA UI. Depok.
- Friend DR. 2005. New oral delivery systems for treatment of Inflammatory bowel disease. *Advanced Drug Delivery*

Reviews, 57(2): 247– 265.

- Iliescu RI, et al. 2011. Montmorillonite-alginate nanocomposite beads as drug carrier for oral administration of carboplatin – preparation and characterization. *U.P.B. Sci. Bull., Series B*, 73.
- Karim M. 2012. *Pembuatan dan karakterisasi beads kitosan – tripolifosfat (TPP) mengandung pentoksifillin dengan metode gelasi ionik*. Departemen Farmasi-FMIPA UI. Depok.
- Khan MS, Sridhar BK, Srinatha A. 2010. Development and evaluation of pH-dependent micro beads for colon targeting. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 72(1): 18-23.
- Mørch YA. 2008. *Novel Alginat Microcapsules for Cell Therapy*. NTNU-trykk. Norwegian.
- Rajendran A, Basu, Sanat K. 2009. Alginate-Chitosan Particulate System for Sustained Release of Nimodipine. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(5): 433-440.
- United States Pharmacopoeial Convention. 2007. *The United States pharmacopoeial, 30th revision and the national formulary, 25th revision*. United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville.
- Utami UA. 2012. *Pembuatan dan karakterisasi beads kalsium-alginat pentoksifillin dengan metode gelasi ion*. Departemen Farmasi-FMIPA UI. Depok.