

PREPARASI NANOPARTIKEL GAMAVUTON-0 MENGGUNAKAN KITOSAN RANTAI PENDEK DAN TRIPOLIFOSFAT SEBAGAI *CROSS LINKER*

Wintari Taurina^{1*}, Ronny Martien², Hilda Ismail³

¹Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, Pontianak
^{2,3}Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

*e-mail : wintari.taurina@gmail.com

ABSTRAK

Gamavuton-0 (GVT-0) adalah suatu senyawa hasil modifikasi molekul kurkumin dengan potensi analgetika dan anti inflamasi yang terbukti cukup baik. Saat ini pemberian senyawa GVT-0 sangat terbatas melalui rute parenteral, karena rendahnya bioavailabilitas senyawa pada pemberian secara peroral. Hal ini disebabkan karena sifat-sifat fisikokimia GVT-0 yang tidak menguntungkan (hidrofilisitas, ukuran molekul, dan densitas muatan negatif) yang menyebabkan permeabilitasnya terhadap intestinal menjadi buruk. Keterbatasan tersebut dapat diatasi dengan sistem nanopartikel. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan nanopartikel GVT-0 dengan pembawa kitosan rantai pendek sebagai sebuah sistem penghantaran obat per oral.

Pada penelitian ini nanopartikel GVT-0 diformulasikan menggunakan metode ionik gelasi dengan penambahan tripolifosfat (TPP) yang bermuatan negatif. Nanopartikel akan dikarakterisasi menggunakan TEM dan PSA untuk melihat morfologi dan ukurannya, kemudian dilakukan uji *Entrapment Efficiency*. Selanjutnya dilakukan uji stabilitas di dalam HCl dan AIF.

Nanopartikel GVT-0 yang dipreparasi mempunyai ukuran partikel rata-rata antara 504,7 nm - 638,2 nm dan umumnya mempunyai bentuk sferik. *Entrapment Efficiency* yang diperoleh yaitu antara 30,27% - 71,63%. Nanopartikel GVT-0 relatif stabil dalam HCl 0,1N pH 1 sampai jam ke-3 dengan stabilitas antara 53,03 - 83,56%, dan dalam AIF sampai jam ke-4 dengan stabilitas antara 63,08 - 97,08%. Berdasarkan hasil penelitian terlihat bahwa GVT-0 dan kitosan rantai pendek dapat dipreparasi menjadi nanopartikel GVT-0 yang stabil dalam AIF dan HCl 0,1N pH 1.

Kata kunci : Nanopartikel, GVT-0, kitosan rantai pendek, tripolifosfat, ionik gelasi, per oral.

ABSTRAK

GVT-0 is a modified compound of curcumin molecules with potential anti-inflammatory and analgesic. Currently, administration of the compound GVT-0 by parenteral route is limited, because the compound bioavailability per oral administration is low. It caused by the physicochemical properties of drugs which are not profitable because of hydrophilicity, molecular size, and density of negative charge, so it has a poor intestinal permeability. The limitation can be overcome by nanoparticle system. The aims of this study are to develop a nanoparticle carrier of GVT-0 with a low viscous chitosan as a system of per oral drug delivery system.

In this study, GVT-0 nanoparticles formulated using the method ionotropic gelation by the addition of a negatively charged TPP. Nanoparticles will be characterized using TEM and PSA to see their morphology and size, then tested the stability in the HCL 0,1 N pH 1 and AIF.

GVT-0 nanoparticles which are made have a average of particle size between 504,7 nm - 724,4 nm and generally have a spherical shape. The entrapment efficiency result between 30,27% - 76,67%. GVT-0 nanoparticle is relatively stable in HCl 0,1 N pH 1 until the third hour on stability between 53,03 - 83,56%, and in AIF until the fourth hour on stability between 63,08 - 97,08%. Based on the results of the studies, it appears that the GVT-0 can be prepared as GVT-0 nanoparticles with low viscous chitosan. The GVT-0 nanoparticles is stable in HCl 0,1 N at pH 1 and AIF.

Keywords : nanoparticles, GVT-0, chitosan low viscous, ionotropic gelation, per oral.

PENDAHULUAN

Gamavuton-0 (GVT-0) adalah senyawa hasil modifikasi molekul *kurkumin* (senyawa aktif dalam kunyit/temulawak) yang telah dikembangkan sebagai salah satu produk unggulan fakultas Farmasi UGM. Pengembangan sistem penghantaran oral untuk GVT-0 menjadi tantangan disebabkan karena keterbatasan bioavailabilitas GVT-0. GVT-0 mudah terdegradasi di sistem pencernaan. Epitelium intestinal juga merupakan hambatan bagi GVT-0 untuk berdifusi melewati sel membran lipid bilayer (Sardjiman, 2000).

Keterbatasan penggunaan GVT-0 secara per oral karena bioavailabilitasnya yang rendah dapat diatasi dengan membuat suatu formulasi nanopartikel menggunakan penghantar polimer. Nanopartikel merupakan partikel koloid, padat yang mempunyai ukuran diameter antara 10-1000 nm, dan diformulasi menggunakan polimer biodegradabel maupun nonbiodegradabel yang mana bahan obat dapat terjebak (*entrapped*), diadsorpsi atau bergandengan secara kimia (Sahoo & Labhasetwar, 2006). Nanopartikel, karena berukuran kecil, dapat *extravasate* melalui endothelium pada tempat inflamasi, epitelium (misalnya saluran intestinal dan liver), tumor atau penetrasi mikrokapiler. Secara umum, ukuran nano dari partikel ini memungkinkan partikel masuk dengan lebih efisien melalui berbagai tipe sel dan akumulasi obat selektif pada tempat aksi (Singh & Lillard, 2009).

Kitosan adalah biopolimer alami yang mempunyai sifat biokompatibel, biodegradabel, memiliki sifat toksisitas dan respon imun yang rendah. Kitosan adalah biopolimer alami yang diperoleh dari deasetilasi alkali dari kitin. Gugus asetil yang dihilangkan menyisakan gugus amina bebas yang menjadikannya bersifat polikationik. Kitosan mempunyai bobot molekul dalam variasi yang luas (50.000-2.000.000 Da), berat molekul berpengaruh besar pada sifat kitosan (Koping-Hoggard et. al., 2004). Kitosan menunjukkan kemampuan meningkatkan permeabilitas membran sel baik secara *invitro* maupun *invivo* (Li et al., 2009), serta mampu meningkatkan transport paraselular obat-obat makromolekul (Borchard & Hans, 2001).

Berdasarkan uraian di atas, akan dilakukan suatu penelitian preparasi GVT-0 nanopartikel menggunakan polimer kitosan rantai pendek. Selanjutnya dilakukan karakterisasi nanopartikel, dan pengujian terhadap stabilitasnya dalam AIF dan HCl 0,1 N pH 1. Diharapkan dari penelitian ini didapat formulasi nanopartikel GVT-0 yang memiliki stabilitas yang baik, sehingga bioavailabilitas senyawa obat dapat ditingkatkan.

METODOLOGI PENELITIAN

Preparasi sediaan nanopartikel GVT-0

Preparasi pendahuluan nanopartikel dibuat dengan berbagai variasi konsentrasi GVT-0, kitosan dan TPP dalam skala kecil (1 mL) untuk mendapatkan preparasi yang paling stabil. Preparasi tersebut dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Variasi konsentrasi preparasi GVT-0, Kitosan dan TPP

GVT-0 (%) \ TPP (%) Kitosan (%)	0,01		
	0,02	0,04	0,06
0,01	A1	A2	A3
0,02	A4	A5	A6
0,03	A7	A8	A9

Larutan GVT-0 dalam etanol sebanyak 0,5 mL dimasukkan ke dalam tabung eppendorf kemudian ditambahkan 0,5 mL larutan kitosan dalam larutan dapar asetat pH 4,0. Setelah itu, campuran dihomogenkan dengan vorteks selama 20 detik. Ke dalam campuran homogen tersebut ditambahkan 5 µL larutan TPP dan segera dihomogenkan kembali dengan vortex selama 20 detik. Dispersi nanopartikel diamati jumlah GVT-0 yang tidak larut untuk menentukan campuran optimum yang akan digunakan untuk pengerjaan selanjutnya.

Scale up

Campuran optimum GVT-0, kitosan dan TPP yang telah diperoleh kemudian di *scale up* (500 mL). Larutan GVT-0 dalam etanol sebanyak 250 mL dimasukkan ke dalam erlenmeyer kemudian ditambahkan 250 mL larutan kitosan dalam larutan dapar asetat pH 4,0. Setelah itu, campuran dihomogenkan dengan *stirrer* selama 20 menit. Ke dalam campuran homogen tersebut ditambahkan 25 mL larutan TPP dan segera dihomogenkan kembali dengan *stirrer* selama 20 menit. Etanol di uapkan menggunakan *rotary evaporator*, selanjutnya sediaan dibuat menjadi bentuk serbuk dengan menggunakan teknik *freeze drying*.

Karakterisasi nanopartikel

a. Morfologi nanopartikel

Untuk mengetahui morfologi nanopartikel GVT-0 digunakan *Transmitted*

Electron Microscope (TEM). Sampel nanopartikel ditetaskan diatas *copper grid* kemudian dilapisi karbon dengan alat Auto Carbon Coated (JOEL JEC-560, Japan) selama 5 detik setelah itu dikeringkan pada suhu ruang selama 24 jam. Setelah sampel nanopartikel kering dilapisi lagi dengan carbon seperti tersebut di atas lalu *copper grid* dimasukkan ke dalam *holder* dan sampel siap dianalisis dengan percepatan *voltage* 120 kV dan magnifikasi 20000 serta percepatan *voltage* 120 kV dan magnifikasi 300000.

b. Ukuran dan distribusi nanopartikel

Untuk mengetahui ukuran sediaan nanopartikel dilakukan pengukuran ukuran dan distribusi nanopartikel menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Sejumlah 2 tetes sampel nanopartikel ditambahkan 5 mL akuades dicampur dengan cara membolak-balik. Kemudian 3 mL sampel diukur menggunakan *Particle Size Analyzer* pada kondisi temperatur 23°C, laser *wavelength* 635,0 nm dan *liquid viscosity* 0,933 cPoise.

c. Sifat permukaan nanopartikel

Untuk mengetahui sifat muatan permukaan nanopartikel dan potensial distribusi antarmuka dilakukan pengukuran potensial zeta menggunakan alat *Zetasizer*. Sejumlah 2 tetes sampel nanopartikel ditambahkan 5 mL akuades dicampur dengan cara membolak-balik. Kemudian 3 mL sampel diukur menggunakan *Zetasizer* pada kondisi temperatur sampel 20°C, laser

wavelength 635,0 nm dan liquid viscosity 0,933 cPoise.

d. *Entrapment efficiency (%)*

Penghitungan GVT-0 dalam kitosan nanopartikel dilakukan dengan metode ekstraksi. Nanopartikel GVT-0 sebanyak 10 mg dilarutkan dalam 5 mL akuades dan di vorteks sampai terbentuk larutan nanopartikel yang terdispersi. GVT-0 bebas yang tidak terenkapsulasi dalam dispersi nanopartikel diekstraksi dengan menggunakan etil asetat, dengan cara ditambahkan 5 mL etil asetat, lalu dikocok dan dipisahkan fase air dan fase etil asetat. GVT-0 yang tidak terenkapsulasi dari formulasi nanopartikel ditetapkan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan cara mengukur serapannya pada $\lambda_{371\text{nm}}$ dan dihitung kadarnya menggunakan kurva baku (persamaan regresi linear).

Uji stabilitas nanopartikel

a. Dalam HCl 0,1N pH 1

Serbuk nanopartikel GVT-0 dilarutkan dalam cairan lambung buatan (HCl 0,1N pH 1) dan dimasukkan ke dalam shaker serta diatur pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dan kecepatan 50 rpm. Pada jam ke 0, 1, 2 dan 3 dilakukan pengambilan cuplikan sampel sebanyak 5 mL dan dimasukkan ke dalam corong pisah, ditambahkan 5 mL etil asetat, lalu dikocok dan dipisahkan fase air dan fase etil asetat. GVT-0 yang lepas dari formulasi nanopartikel ditetapkan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan cara mengukur serapannya pada $\lambda_{371\text{nm}}$ dan dihitung kadarnya menggunakan kurva baku (persamaan regresi linear).

b. Dalam cairan *artificial intestinal fluid*

Serbuk nanopartikel GVT-0 dilarutkan dalam cairan usus buatan (*artificial*

intestinal fluid) dan dimasukkan ke dalam shaker serta diatur pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dan kecepatan 50 rpm. Pada jam ke 0, 1, 2, 3, dan 4 dilakukan pengambilan cuplikan sampel sebanyak 5 mL dan dimasukkan ke dalam corong pisah, ditambahkan 5 mL etil asetat, lalu dikocok dan dipisahkan fase air dan fase etil asetat. GVT-0 yang lepas dari formulasi nanopartikel ditetapkan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan cara mengukur serapannya pada $\lambda_{371\text{nm}}$ dan dihitung kadarnya menggunakan kurva baku (persamaan regresi linear).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi nanopartikel GVT-0

Preparasi nanopartikel GVT-0 yang paling stabil diperoleh pada komposisi GVT-0 : Kitosan : TPP dengan konsentrasi 0,01:0,02:0,01 (A1), 0,01:0,04:0,01 (A2), 0,01:0,06:0,01 (A3). Preparasi yang dipilih adalah preparasi yang tidak ada endapan GVT-0 sesudah etanol diuapkan. Wu *et al.* (2005) yang menyatakan bahwa pembentukan nanopartikel hanya dapat terjadi dengan beberapa konsentrasi kitosan dan TPP yang tepat, peningkatan konsentrasi obat yang akan di preparasikan dengan kitosan menyebabkan peningkatan pada ukuran partikel yang dihasilkan.

Interaksi yang terjadi pada preparasi nanopartikel GVT-0 ini adalah antara muatan positif gugus amina kitosan yang terprotonasi dalam suasana asam dengan atom oksigen pada struktur GVT-0 yang bermuatan parsial negatif. Gugus amina kitosan yang terprotonasi membuat kitosan dapat berinteraksi dengan muatan negatif senyawa lain (Kiang *et al.*, 2003),

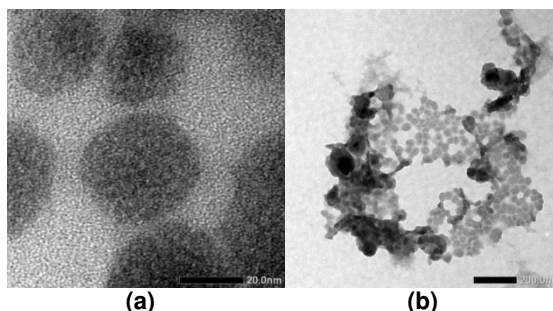
dalam hal ini partikel GVT-0 terselubungi oleh polimer kitosan. Interaksi ionik tersebut menghasilkan gel dalam ukuran nanopartikel sehingga teknik ini disebut ionik gelasi. Penambahan TPP bertujuan menstabilkan nanopartikel yang terbentuk melalui interaksi antara muatan positif kitosan yang ada dipermukaan kompleks kitosan-GVT-0 dengan muatan negatif dari TPP.

Karakterisasi Nanopartikel

a. Morfologi Nanopartikel

Bentuk dan keadaan permukaan nanopartikel penting untuk diketahui karena dapat memberikan informasi tentang sifat pelepasan obat. Preparasi yang diamati pada penelitian ini adalah preparasi A1 dengan ukuran nanopartikel yang paling kecil yaitu GVT-0 : Kitosan : TPP = 0,01% : 0,01% : 0,01%. Berdasarkan hasil pengamatan diketahui bahwa nanopartikel yang dibuat umumnya berbentuk sferik dengan ukuran

yang beragam (Gambar 1). Bagian yang berwarna gelap menunjukkan adanya GVT-0 yang masuk ke dalam nanopartikel, sedangkan bagian yang lebih terang menunjukkan bahwa tidak ada atau hanya sedikit GVT-0 yang masuk ke dalam kompleks nanopartikel. Pada preparasi terlihat pula adanya nanopartikel yang bergabung sehingga menghasilkan partikel dengan ukuran yang lebih besar (Gambar 1 b). Adanya nanopartikel yang bergabung tersebut disebabkan karena TPP tidak hanya membentuk *cross link* antar partikel dalam satu nanopartikel tetapi juga membentuk *cross link* antara nanopartikel satu dengan nanopartikel yang lain sehingga nanopartikel saling bergabung membentuk ukuran yang lebih besar. Menurut Wu *et al.* (2005) pembentukan nanopartikel hanya dapat terjadi dengan beberapa konsentrasi kitosan dan TPP yang tepat.



Gambar 1. Hasil Pengamatan Menggunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM) Preparasi A1, GVT-0 : Kitosan : TPP (0,01% : 0,02% : 0,01%), dengan Percepatan *Voltage* 120 kV, Magnifikasi 300000 (a) dan Percepatan *Voltage* 120 kV, Magnifikasi 20000 (b)

b. Ukuran dan Distribusi Nanopartikel

Dari pengukuran partikel diperoleh hasil yaitu 504,7 nm (A1), 563,8 nm (A2), 638,2 nm (A3). Semua Preparasi mempunyai ukuran dalam *range* nanopartikel, yaitu kurang dari 1000 nm. Preparasi A1 (GVT-0 : kitosan : TPP = 0,01%:0,02%:0,01% ; A2 (GVT-0 : kitosan : TPP = 0,01% : 0,04% ; 0,01%) ; A3 (GVT-0 : kitosan : TPP = 0,01%

: 0,06% : 0,01%) yaitu preparasi nanopartikel dengan konsentrasi GVT-0 dan TPP yang sama tetapi berbeda konsentrasi kitosan, diketahui ukuran partikel yang paling kecil adalah preparasi A1 yaitu preparasi dengan kadar kitosan paling sedikit, sedangkan ukuran partikel yang paling besar adalah preparasi A3 yaitu preparasi dengan konsentrasi kitosan paling besar. Sehingga

semakin besar konsentrasi kitosan yang digunakan maka semakin besar pula ukuran partikel yang terbentuk. Hal ini terjadi kemungkinan karena semakin besar konsentrasi kitosan maka akan semakin banyak pula gugus amina kitosan yang akan berinteraksi dengan GVT-0, sehingga kompleks nanopartikel yang terbentuk menjadi semakin besar. Banyak faktor yang mempengaruhi ukuran partikel yang terbentuk, selain metode pembuatan ada faktor lain yaitu perbandingan antara jumlah kitosan dan TPP yang digunakan, perbandingan antara jumlah kitosan dan obat yang akan ter *entrap* di dalamnya, serta faktor pH. Kitosan dengan berat molekul yang tinggi akan berpengaruh pada sifat fisiknya seperti terbentuknya agregat dan kelarutan rendah (Shi *et al.*, 2006). Hal tersebut dapat mempengaruhi kestabilan larutan kitosan serta daya gabung dengan molekul lain.

c. Sifat Permukaan Nanopartikel

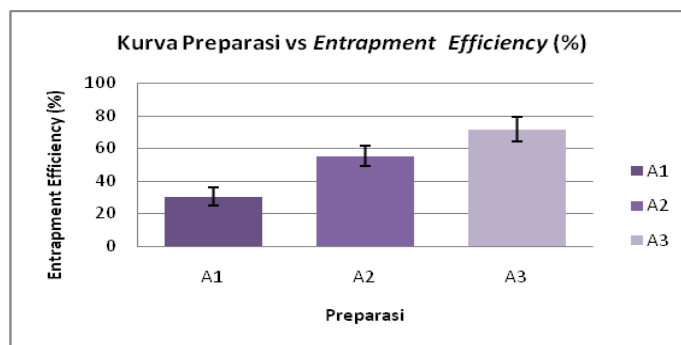
Berdasarkan hasil pengukuran diperoleh nilai potensial zeta yaitu (+) 4.91 mV (A1), (+) 11.32 mV (A2), (+) 8.60 mV (A3). Pengukuran zeta potensial memberikan hasil muatan positif, hal ini menunjukkan bahwa kitosan membentuk bagian luar dari nanopartikel dan GVT-0 membentuk bagian dalam dari nanopartikel, serta masih ada gugus NH_3^+ bebas pada rantai kitosan. Untuk menghasilkan dispersi yang stabil, partikel-partikel memiliki muatan yang sama sehingga antar partikel saling tolak menolak dan tidak membentuk agregat

(saling melekat). Semakin besar muatan suatu partikel maka semakin stabil pula partikel tersebut, hal ini disebabkan karena adanya daya tolak menolak yang semakin besar antara partikel dengan muatan sejenis sehingga mencegah penggabungan partikel. Namun perlu diingat pula bahwa semakin besar muatan nanopartikel akan bersifat toksik terhadap sel karena akan merusak membran sel. Nanopartikel sebaiknya mempunyai muatan yang cukup untuk menjamin stabilitasnya namun tidak toksik terhadap sel.

Zeta potensial yang bernilai positif memiliki kelebihan dalam hal penghantaran obat terkait kemampuan interaksinya dengan barier absorpsi. Lapisan mukosa memiliki muatan negatif sehingga nanopartikel kitosan bermuatan positif dapat melekat dan dinyatakan bersifat mukoadesif (Bernkop-Schnurch, 2005). Demikian juga, membran sel juga bermuatan negatif sehingga nanopartikel kitosan banyak dikembangkan sebagai *cell-targeted delivery system* (Luo *et al.*, 2010).

d. *Entrapment Efficiency* (%)

Pengujian *entrapment efficiency* dilakukan untuk menentukan kemampuan polimer kitosan untuk mengikat bahan obat (GVT-0) dan membentuk kompleks nanopartikel. Hasil pengujian *entrapment efficiency* tersaji pada gambar 2:



Gambar 2. Perbandingan Nilai *Entrapment Efficiency* Preparasi nanopartikel A1 (GVT-0:kitosan:TPP = 0,01%:0,02%:0,01%), A2 (GVT-0:kitosan:TPP = 0,01%:0,04%:0,01%), A3 (GVT-0:kitosan:TPP = 0,01%:0,06%:0,01%)

Hasil pengujian menunjukkan *entrapment efficiency* preparasi A1 (30,27%), A2 (55,27%), dan A3 (71,63%). Dari ketiga preparasi, diperoleh hasil bahwa pada preparasi A3, mempunyai *entrapment efficiency* yang lebih besar yaitu $\geq 60\%$. Sedangkan pada preparasi A1 dan A2 mempunyai nilai *entrapment efficiency* yang lebih kecil yaitu $\leq 60\%$.

Secara umum terlihat bahwa *entrapment efficiency* nanopartikel preparasi A3 yang dibuat adalah besar. Hal ini dapat dijelaskan karena gugus amina kitosan yang terprotonasi besar sehingga meningkatkan kemampuan kitosan untuk mengikat GVT-0 yang bermuatan negatif, atau dengan kata lain interaksi antara GVT-0, kitosan dan TPP selama preparasi berlangsung dengan baik. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa *entrapment efficiency* juga meningkat seiring peningkatan kadar kitosan dalam nanopartikel, karena semakin besar kadar kitosan berarti semakin banyak pula gugus amina kitosan yang akan berinteraksi dengan GVT-0. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil yang diperoleh Selvaraj *et al.* (2010) yang melaporkan bahwa penggunaan konsentrasi kitosan yang semakin besar dalam formulasi nanopartikel acyclovir menghasilkan nilai *entrapment*

efficiency yang semakin besar pula. Menurut Wu *et al.* (2005) pembentukan nanopartikel hanya dapat terjadi dengan beberapa konsentrasi kitosan dan TPP yang tepat.

Stabilitas Ikatan Nanopartikel

a. Dalam HCl 0,1 N pH 1

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui stabilitas ikatan nanopartikel dalam asam lambung, sejauh mana nanopartikel dapat berinteraksi dengan asam lambung yang dapat menyebabkan rusaknya preparasi nanopartikel. Diharapkan preparasi nanopartikel stabil diluar sel dan dapat melepaskan GVT-0 setelah berada dalam sel dimana kitosan akan terdegradasi oleh enzim lisozim. Dari hasil penelitian (Gambar 3a) terlihat bahwa semua preparasi yang dibuat mempunyai stabilitas yang baik dalam HCl sampai jam ke-3 yaitu 79,98% (A1) ; 53,03% (A2) ; 83,56% (A3).

Terlepasnya GVT-0 dari preparasi nanopartikel kemungkinan disebabkan karena sifat kitosan yang mudah larut dalam pH asam sehingga ketika dilarutkan dalam HCl 0,1N pH 1, kitosan mengalami swelling kemudian pecah. Dengan demikian GVT-0 pada kompleks nanopartikel akan dilepaskan. Dari hasil penelitian terlihat bahwa semua preparasi yang dibuat mempunyai stabilitas yang baik dalam HCl

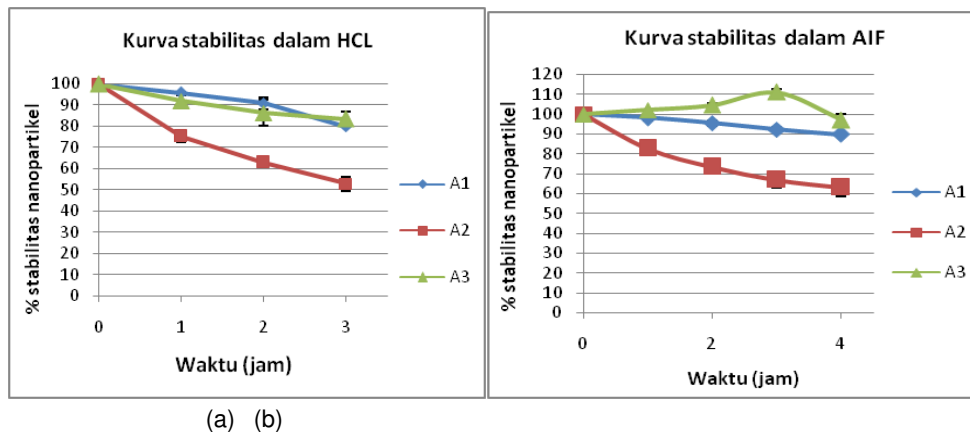
0,1N pH 1 yaitu antara 53,03% - 83,56%. Hal ini disebabkan karena nanopartikel GVT-0 dan kitosan yang dibuat distabilkan oleh TPP dalam jumlah yang optimal sehingga ikatan nanopartikel menjadi tidak mudah lepas.

b. Dalam *artificial intestinal fluid*

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui stabilitas ikatan nanopartikel dalam larutan elektrolit, sejauh mana nanopartikel dapat berinteraksi dengan elektrolit di usus yang dapat menyebabkan rusaknya preparasi nanopartikel. Diharapkan preparasi nanopartikel stabil diluar sel dan dapat melepaskan GVT-0 setelah berada dalam sel dimana kitosan akan terdegradasi oleh enzim lisozym. Dari hasil penelitian (Gambar 3b) terlihat bahwa semua preparasi yang dibuat mempunyai stabilitas yang baik

dalam AIF sampai jam ke-4 yaitu 89,78% (A1) ; 63,08% (A2) ; 97,08% (A3).

Terlepasnya GVT-0 dari preparasi nanopartikel kemungkinan disebabkan oleh adanya persaingan ikatan antara GVT-0 dan elektrolit dengan kitosan. Hal ini dapat juga disebabkan karena pada PH 7 gugus NH_3^+ kitosan akan kembali melepaskan atom H sehingga menjadi NH_2 , dengan demikian GVT-0 pada permukaan nanopartikel akan dilepaskan. Dari hasil penelitian terlihat bahwa semua preparasi yang dibuat mempunyai stabilitas yang baik yaitu antara 63,08% - 97,08%. Hal ini disebabkan karena nanopartikel GVT-0 dan kitosan yang dibuat distabilkan oleh TPP dalam jumlah yang optimal sehingga ikatan nanopartikel menjadi tidak mudah lepas.



Gambar 3. Perbandingan Stabilitas Ikatan Nanopartikel dalam HCl 0,1 N pH 1 dan dalam *artificial intestinal fluid* Preparasi nanopartikel A1 (GVT-0:kitosan:TPP = 0,01%:0,02%:0,01%), A2 (GVT-0:kitosan:TPP = 0,01%:0,04%:0,01%), dan A3 (GVT-0:kitosan:TPP = 0,01%:0,06%:0,01%)

KESIMPULAN

Preparasi nanopartikel GVT-0 dengan kitosan rantai pendek dapat dibuat dengan metode ionik gelasi menghasilkan nanopartikel GVT-0 yang mempunyai ukuran rata-rata antara 504,7 nm - 638,2 nm dan umumnya mempunyai bentuk sferik.

Nanopartikel GVT-0 dengan kitosan rantai pendek relatif stabil dalam HCl 0,1 N pH 1 sampai jam ke-3 dengan stabilitas antara 53,03% - 83,56%. Serta

dalam *artificial intestinal fluid* sampai jam ke-4 dengan stabilitas antara 63,08% - 97,08%.

Nanopartikel GVT-0 dengan kitosan rantai pendek memiliki kemampuan masuk ke dalam sel MCF-7 secara *in vitro*.

DAFTAR PUSTAKA

Bernkop-Schnurch, A. 2005, Thiomers: a new generation of mucoadhesive polymers, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 57: 1569-1582

- Borchard, G. and Hans, J. 2001, Modern Drug Delivery Applications of Chitosan, *Adv. Drug Deliv*, 52: 103
- Kiang, T., Wen, J., Lim, H.W. and We, L.K. 2003, The Effect of The Degree of Chitosan Deacetylation on The Efficiency of Gene Transfection, *Biomaterial*, 25: 5293-5301
- Koping-Hoggard, M. and Varum, K.M. 2004, Improved Chitosan-Mediated Gene Delivery Based on Easily Dissociated Chitosan Polyplexes of Highly Defined Chitosan Oligomers, *Gene Ther*, 11(19): 1441-52
- Li, Fang., Li, J., Wen, X., Zhou, S., Tong, X. and Su, P. 2009, Anti-tumor Activity of Paclitaxel-loaded Chitosan Nanoparticle : An in Vitro Study, *Mater. I Sci. Eng.*, C:1-6
- Luo, Y., Zhang, B., Cheng, W. and Wang, Q. 2010, Preparation, Characterization and Evaluation of Selenite-Loaded Chitosan/TPP Nanoparticles with or Without Zein Coating, *Carbohydrate Polymer*, 82: 942-951
- Sahoo, S.K. and Labhasetwar, V. 2006, *Nanoparticle Interface : An Important Determinant in Nanoparticle-Mediated Drug/Gene Delivery* in Nanoparticle Technology for Drug Delivery, Taylor & Francis Group, Newyork, London, Chapter 6: 139-154
- Sardjiman, 2000, Syntesis of Some New Series of Curcumin Analogues, Antioxidative, Antiinflammatory, Antibacterial Activities and Qualitative Structure-Activity Relationship, Dissertation, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia
- Shi, C., Zhu, Y., Wang, M., Su, Y. and Cheng, T. 2006, Therapeutic Potential of Chitosan and Its Derivatives in Regeneration Medicine, *J. Surgical Res*, 133: 185-192
- Selvaraj, S., Saravanakumar, N., Karthikeyan, J., Deborah, E.D., Lathamary. and Rajendran, N.N. 2010, Acyclovir Loaded Chitosan Nanoparticles for Ocular Delivery, *Der Pharmacia Lettre*, 2(3): 420-431
- Singh, R. & Lillard, J.W.Jr. 2009, Nanoparticle Based Targeted Drug Delivery, *Experimental and Molecular Pathology*, 86 (3): 215-223
- 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: 235-245