

STUDI KEMAMPUAN NIOSOM YANG MENGGUNAKAN MALTODEKSTRIN PATI GARUT (*Maranta arundinaceae* Linn.) SEBAGAI PEMBAWA KLORFENIRAMIN MALEAT

Effionora Anwar, Henry dan Mahdi Jufri

Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Indonesia, Depok 16424, Indonesia

E-mail: effionor@yahoo.com

Abstrak

Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari kemampuan penyerapan klorfeniramin maleat (CTM) yang bersifat ampifilik oleh niosom. Niosom adalah pembawa obat yang menyerupai liposom dalam bentuk enkapsul serta berperan dalam sistem pelepasan obat. Niosom dan liposom mempunyai masalah kestabilan, hal itu dapat diatasi oleh proniosom yang merupakan bentuk kering dari niosom. Proniosom dibuat menggunakan maltodekstrin DE 5-10 yang berasal dari pati garut (*Maranta arundinaceae* Linn.), yang dikombinasi dengan Span 60 dan kolesterol sebagai surfaktan non ionik dalam enam formula. Tingkat penyerapan CTM tergantung pada kombinasi surfaktan dalam proniosom, konsentrasi zat aktif dan jumlah proniosom yang digunakan, suhu dan lama hidrasi. Niosom yang dibuat dari sejumlah proniosom formula 3 dengan cara hidrasi menggunakan air demineral hingga konsentrasi 10 mM pada suhu 80°C selama 2 menit mampu menyerap CTM yang ditambahkan 1mM sebesar 94,04%. Konsentrasi proniosom formula 3 ditingkatkan sampai menghasilkan surfaktan 30 mM dan mengandung CTM 10 mM dalam niosom, ternyata meningkatkan penyerapan CTM.

Abstract

Study of the Capability of Niosomes that Used Maltodextrin from Garut Starch (*Maranta arundinaceae* Linn.) as a Chlorpheniramine Maleate Carrier. The aim of this research was to study the entrapment ability of amphiphilic drug, chlorpheniramine maleate (CTM), by niosome. Like liposomes, niosomes is an encapsulated drug carrier that has important role in a drug release system. Niosomes and liposomes are unstable, but niosomes could be handled by proniosomes. Proniosomes in this research was prepared using the combination of maltodextrin DE 5-10 from arrowroot starch (*Maranta arundinaceae* Linn.), Span 60 and Cholesterol as non ionic surfactant in six formulas. The entrapment level of CTM depends on combination of surfactant in proniosomes, drug substance concentration and proniosomes quantity, temperature, and hydration times. Niosomes (10mM) that was prepared by proniosomes in formula 3 has been hydrated at 80 °C for 2 minutes using demineralized water could entrapped 94,04%, of 1 mM CTM. The proniosomes in formula 3 was increased up to 30 mM surfactant and 10 mM CTM in niosomes, could increase the entrapment of CTM.

Keywords: Niosomes, non ionic surfactant, maltodextrin DE 5-10.

1. Pendahuluan

Niosom merupakan analog liposom yang telah lebih dahulu dikenal sebagai suatu pembawa obat. Perbedaan antara keduanya adalah liposom tersusun oleh fosfolipid, sedangkan niosom dari surfaktan non ionik dan maltodekstrin [1-3]. Pada perkembangannya, liposom menunjukkan beberapa kekurangan, diantaranya adalah instabilitas kimia dan mahalnnya harga fosfolipid, sehingga timbul pemikiran untuk mencari alternatif dari liposom yang memiliki sifat-sifat yang serupa namun lebih murah dan stabil. Niosom dapat mengatasi masalah tersebut. Niosom adalah vesikel surfaktan non ionik seperti liposom yang mempunyai struktur *bilayer* yang dapat menyerap senyawa hidrofob, lipofob dan

ampifilik [4]. Liposom dan niosom memiliki beberapa masalah pada aplikasinya sebagai pengantar obat. Dalam larutan, liposom dan niosom dapat mengalami degradasi oleh hidrolisis atau oksidasi, sedimentasi, agregasi, dan fusi. Proniosom [5] dan proliposom [6] dapat memecahkan masalah ini, karena keduanya merupakan formulasi kering dari niosom (dan liposom). Salah satu bahan dasar untuk membuat proniosom adalah maltodekstrin yang merupakan hasil hidrolisis parsial pati [7]. Hal ini cukup menarik dan menguntungkan karena Indonesia memiliki banyak sumber pati yang kurang optimal pemanfaatannya antara lain beras, singkong, jagung dan sumber pati alternatif yang kurang diperhatikan di antaranya adalah garut (*Maranta arundinacea* Linn.).

Garut mulai dilirik oleh pemerintah sebagai tanaman pangan alternatif sehubungan dengan kerawanan pangan menjelang abad ke-21 sebagai akibat dari krisis ekonomi berkepanjangan di Indonesia. Garut memiliki kadar karbohidrat cukup tinggi dan menghasilkan pati yang sangat mudah dicerna serta memiliki sifat konsistensi halus dan daya lekat yang tinggi [8]. Akan tetapi belum ada yang melaporkan tentang pemanfaatannya sebagai maltodekstrin dalam sediaan farmasi, khususnya dalam pembuatan niosom. Dengan sifat fisikokimia pati yang unggul tersebut, garut memiliki potensi yang sangat besar untuk dikembangkan sebagai sumber pati untuk pangan maupun keperluan lain, diantaranya ialah sebagai bahan baku produk farmasi baik dalam bentuk pati alam ataupun hasil modifikasi, salah satunya adalah maltodekstrin.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari pola penyerapan zat yang bersifat ampifilik, yaitu klorfeniramin maleat (CTM) oleh niosom yang mengandung maltodekstrin.

2. Metode Penelitian

2.1. Bahan dan alat

Bahan baku yang digunakan adalah pati garut (*Maranta arundinaceae* L.) dari perkebunan di Malang, Jawa Timur, Indonesia. Bahan kimia NaOH (Merck), CH₃COOH (Merck), CaCl₂ (Merck), HCl (Merck), CaCO₃ (Merck), CHCl₃ (Merck), pereaksi Fehling, biru metilen, Iod (Merck), Amilosa (Sigma), enzim α -amilase (Termamyl 120L, NOVO enzyme), Dextrosa (Sigma), Arlacel 60/ Span 60, Kolesterol *extra pure powder* (Merck), CTM (PT Medifarma Lab.). Peralatan yang digunakan; Spektrofotometer UV-Vis Shimadzu UV 265, PH-meter JENWAY 3010, *Shaker Bath* RIKO RS12TE, *Magnetic Stirrer-Hot Plate* CORNING, Rotary Evaporator HEIDOLPH VV 2000, Table-top Centrifuge 5100 Kubota, Touch Mixer Model 231 Fisher Scientific, Fine Coater JEOL JFC-1200, Scanning Electron Microscope JEOL JSM-5310LV, Labphot NIKON FX35DX dengan lensa obyektif 40X dan lensa okuler 10X dan alat-alat gelas.

2.2. Analisis fisiko kimia pati garut

Penetapan kadar amilosa dan amilopektin pati garut [9], penetapan kadar air pati garut dan penetapan kadar abu pati garut [10].

2.3. Pembuatan maltodekstrin DE 5-10

Metode yang digunakan berdasarkan Griffin dan Brooks [11], yang dimodifikasi. Sejumlah 40% b/b disuspensikan dalam air demineral yang diatur pH-nya 6,5, dengan 200 ppm kalsium klorida anhidrat, ditambahkan enzim α -amilase dengan aktivitas 6147,66 unit/mL sebanyak 0,1% v/b sambil diaduk. Campuran diinkubasikan dalam *shaker bath* pada suhu 85°C selama \pm 85 menit, didinginkan sampai 30-40°C. Aktivitas enzim dihentikan dengan HCl 0,1 N sampai pH 3,7-3,9. Setelah 30 menit dinetralkan dengan NaOH 0,1 N. Endapan yang berupa cairan kental dipisahkan dari larutannya dengan penyaring vakum. Sebelum dikeringkan, nilai DE maltodekstrin ditentukan dengan metode Lane Eynon. Endapan dicuci dengan air demineral beberapa kali untuk menghilangkan ion klorida. Hasil yang diperoleh dikeringkan pada suhu 60°C hingga kering kemudian diblender dan diayak dengan ayakan no. 60 mesh [12, 13]. Maltodekstrin yang diperoleh dianalisis secara fisikokimia yaitu penampakan bahan, penetapan kadar air [10], penetapan kadar abu maltodekstrin [10] dan penetapan pH maltodekstrin [14].

2.4. Preparasi dan karakterisasi proniosom

Proniosom diperoleh dengan metode Blazek-Welsh dan Rhodes (2001) yang dimodifikasi [7, 15]. Komposisi proniosom terdiri dari maltodekstrin, surfaktan Span 60 (sorbitan monostearat), dan stabilisator kolesterol dengan perbandingan molar yang berbeda-beda. Larutan stok Span 60 dalam kloroform dan larutan stok kolesterol dalam kloroform dibuat dengan konsentrasi masing-masing 100 mM. Formula proniosom dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Proses pembuatan proniosom: maltodekstrin dimasukkan ke dalam labu bulat 250 mL, ditambahkan larutan stok surfaktan (larutan Span 60 dan kolesterol) yang ekuivalen dengan komposisi tiap formula. Jika belum terdispersi merata, perlu ditambahkan ± 30 ml kloroform.

Tabel 1. Formula preparasi proniosom

Formula	Maltodekstrin (g)	Surfaktan (mmol)	
		Span 60	kolesterol
1	1	0,03	0,07
2	1	0,04	0,06
3	1	0,05	0,05
4	1	0,06	0,04
5	1	0,07	0,03
6	1	0,10	-

Labu dimasukkan ke dalam *rotary evaporator* dan divakum sampai serbuk terlihat kering dan *free flowing*. Proniosom yang dihasilkan disimpan dalam wadah tertutup rapat pada 4°C. Karakterisasi proniosom dengan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) [7], dan penetapan sudut ripos (*angle of ripose*) [1].

2.5. Pembuatan niosom

Niosom tanpa bahan aktif diperoleh dengan cara hidrasi sebagai berikut, serbuk proniosom dimasukkan ke dalam wadah bertutup ulir, ditambahkan sejumlah air demineral $\pm 80^\circ\text{C}$, diletakkan di *touch mixer* selama 2 menit. Dilakukan pula hidrasi dengan cara yang sama dengan waktu diperpanjang menjadi 5 menit.

Bahan aktif yang digunakan sebagai model obat adalah CTM. Niosom dengan bahan aktif dibuat dari larutan stok CTM dalam air demineral pada beberapa konsentrasi, yaitu 1 mM, 10 mM dan 100 mM. Proses pembuatannya sama seperti di atas. Hanya volume air yang ditambahkan diganti dengan larutan CTM dalam air demineral $\pm 80^\circ\text{C}$. Sediaan yang diperoleh didinginkan pada temperatur ruang [7]. Dilakukan pula pembuatan niosom dengan konsentrasi surfaktan 10 mM, 20mM, dan 30mM yang mengandung CTM 10 mM untuk masing-masing formula. Proses pembuatan niosom sama dengan di atas.

2.6. Karakterisasi niosom

Morfologi partikel suspensi niosom diamati dengan mikroskopik optik. Morfologi niosom tanpa bahan aktif dibandingkan terhadap morfologi niosom dengan bahan aktif.

2.7. Penetapan kadar CTM dalam niosom

Sejumlah suspensi niosom dengan bahan aktif disentrifus selama ± 30 menit dengan kecepatan 2500 rpm per menit, kemudian disaring. Jika filtrat masih keruh disentrifus kembali kemudian disaring sampai diperoleh filtrat yang jernih. Filtrat jernih diencerkan dengan asam klorida 0,1N, selanjutnya diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 264 nm dan dibandingkan dengan serapan larutan standar bahan aktif dalam air yang telah diketahui kadarnya. Kadar CTM dalam niosom dapat dihitung dengan rumus:

$$\text{Kadar CTM dalam niosom} = \{(C_t - C_f)/C_t\} \times 100\%$$

C_t adalah konsentrasi larutan standar CTM dan C_f adalah konsentrasi filtrat sampel yang mengandung CTM bebas [7].

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Analisis fisikokimia pati garut

Hasil pengukuran dibandingkan dengan literatur [8,17] dapat dilihat pada Tabel 2. Dari Tabel 2. terlihat kadar amilosa pati garut yang digunakan lebih tinggi dari biasanya. Hal itu terjadi karena perbedaan varietas dan tempat tumbuh [8]. Kadar air pati garut sedikit lebih tinggi dari pembanding, kemungkinan disebabkan oleh penyerapan uap air dari udara, akibat penyimpanan yang tidak kedap. Penetapan kadar air penting untuk proses pembuatan maltodekstrin, karena bobot sampel berdasarkan berat kering. Kadar sisa pijar cukup tinggi, karena kebersihannya yang kurang terkontrol ketika proses pembuatan yang dilakukan oleh petani dari daerah Malang, Jawa Timur, namun masih dalam kisaran yang diizinkan [17].

3.2. Pembuatan dan karakterisasi maltodekstrin

Hidrolisis pati garut selama 85 menit pada suhu 85°C menghasilkan maltodekstrin DE 6,86 - 7,19. Hasil karakterisasi maltodekstrin pati garut dapat dilihat pada Tabel 2. Dari data tersebut secara umum maltodekstrin yang dihasilkan memenuhi persyaratan USP XXIV [17], kecuali sisa pijar yang relatif tinggi, karena bahan baku yang kurang bersih dan pada proses pembuatan maltodekstrin ada penambahan ion NA dan ion Ca

3.3. Karakterisasi proniosom

Hasil pengamatan menggunakan SEM menunjukkan adanya sedikit perbedaan antara permukaan maltodekstrin dan proniosom. Proniosom memiliki tekstur permukaan yang lebih halus dibandingkan dengan permukaan maltodekstrin. Secara umum ukuran partikel proniosom (150-300 µm) lebih besar daripada partikel maltodekstrin (50-200 µm). Proniosom memiliki bentuk dan ukuran partikel yang lebih seragam dibanding maltodekstrin (Gambar 1 & 2). Secara umum, proniosom memiliki ukuran partikel yang lebih besar dan lebih homogen daripada maltodekstrin. Hal ini terlihat nyata efeknya pada bentuk fisik maltodekstrin yang berupa serbuk dan bentuk fisik proniosom yang berupa granula.

Pengukuran sudut ripos (*angle of repose*) dilakukan pada maltodekstrin dan 6 formula proniosom [13]. Maltodekstrin memiliki sudut ripos terbesar dari semua sampel, yaitu sebesar 50,19°, sedangkan sudut terkecil sebesar 30,96° diperoleh dari formula 3. Secara umum, semua formula proniosom pada percobaan ini memiliki

Tabel 2. Pengukuran analisis fisiko kimia pati garut dan karakterisasi maltodekstrin

Parameter	Pati garut	Pembanding	Malto-d ekstrin DE 5-10	Pembanding
Amilosa*	41,80	20	-	-
Kadar air*	15,15	14	3,47	≤ 6,0
Sisa pijar*	0,42	≤0,5	0,62	≤0,5
pH	-	-	6,50	4,0-7,0

*Satuan %

sudut ripos yang lebih kecil daripada sudut ripos maltodekstrin (Tabel 3). Sudut ripos adalah salah satu metode yang cukup sederhana untuk mengetahui indeks alir suatu zat. Sudut ripos biasanya berkisar antara 25-50° [16]. Bila di atas 50° zat akan sukar mengalir. Sebaliknya, bila di bawah 50° zat mudah mengalir. Semakin kecil sudut ripos, semakin baik indeks alirnya. Dari hasil SEM, terlihat banyak partikel halus (*finer*) pada maltodekstrin yang mengurangi indeks alir. Selain itu, maltodekstrin juga bersifat higroskopis yang dapat mengurangi indeks alir. Berbeda dengan maltodekstrin, proniosom memiliki indeks alir yang lebih baik, apa lagi pada formula 3. Hal itu tidak terlepas dari bentuk fisik proniosom yang berupa granula.

3.4. Karakterisasi niosom

Hasil pengukuran mikroskopik optik menunjukkan bahwa niosom berukuran lebih kecil daripada maltodekstrin, dengan bentuk seperti cincin dan tipis yang bagian tengahnya berongga (Gambar 3,4). Setelah mengandung CTM, molekul cincin tipis niosom berubah menjadi lebih tebal dan membentuk agregasi dengan molekul niosom lain (Gambar 5).

3.5. Penetapan kadar CTM dalam niosom

Kadar CTM dalam niosom ditentukan dari hasil penjerapan zat aktif tersebut oleh niosom. Hasil penjerapan niosom yang mengandung 10 mM surfaktan dari ke 6 formula proniosom memberikan hasil berfluktuatif (Gambar 6), penjerapan tertinggi oleh niosom formula 3 (31,1%), dan 5, sebesar (28,4%). Hal tersebut menunjukkan bahwa perbandingan antara span 60 dan kolesterol sebagai surfaktan berpengaruh pada penjerapan zat aktif. Untuk meningkatkan penjerapan dicoba dengan memperlama waktu hidrasi ternyata tidak berhasil, walaupun dicoba pada formula 3 dan 5 saja. Hasil pengamatan menunjukkan penurunan, formula 3 sebesar 15,8% dan formula 5 sebesar 23,9%. Berdasarkan pengamatan tersebut di atas, hal itu terjadi kemungkinan pada formula 3 muatan dari niosom sudah maksimal, sehingga semakin lama proses hidrasi terjadi kebocoran dinding niosom, namun ini perlu pembuktian lebih lanjut.

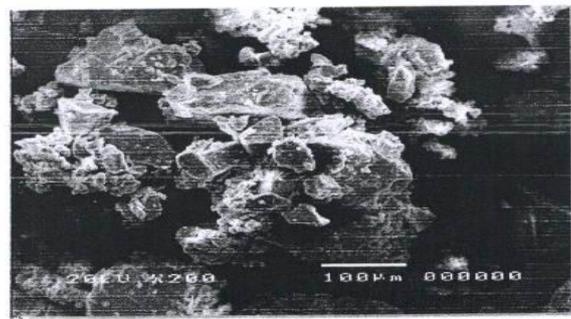
Tabel 3. Pengukuran sudut ripos (*angle of repose*)

Sampel	Besar sudut ripos (°)
Maltodekstrin	50,19
Formula 1	34,99
Formula 2	34,62
Formula 3	30,96
Formula 4	34,11
Formula 5	33,07
Formula 6	38,93



P=200x)

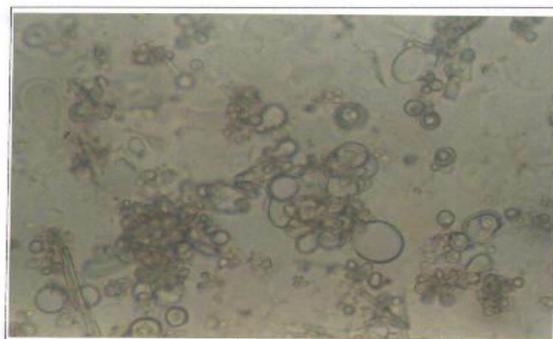
Gambar 1. Maltodekstrin pati garut DE 5-15 (SEM,



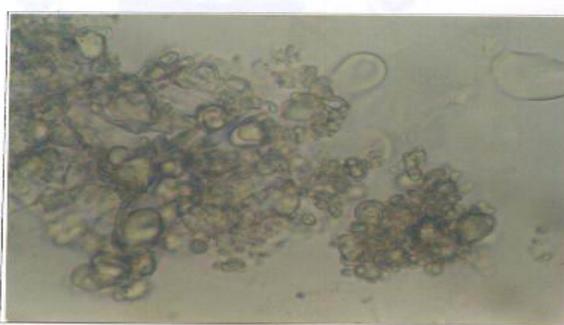
Gambar 2. Proniosom (SEM, P=200X)



Gambar 3. Maltodekstrin (P=400X)



Gambar 4. Niosom kosong (P=400x)

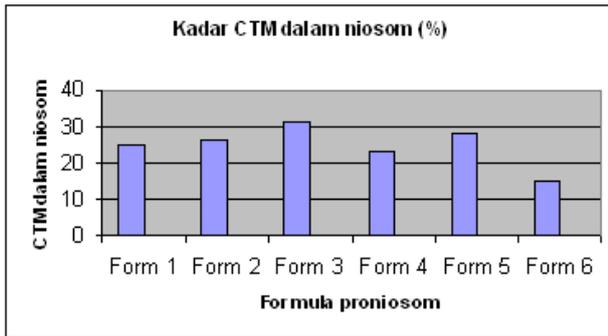


Gambar 5. Niosom dengan CTM (P=400x)

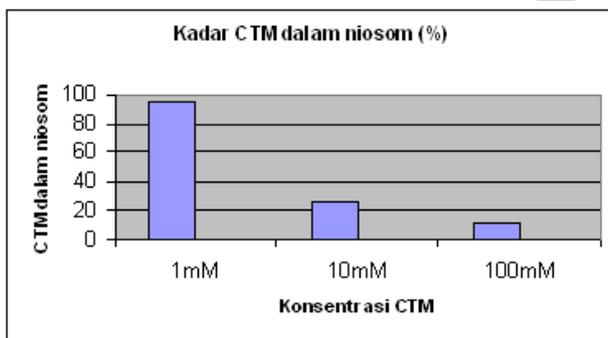
Upaya lain untuk memperoleh penyerapan lebih besar lagi dibuat niosom dengan memvariasikan konsentrasi CTM menggunakan proniosom formula 3, dan persentase penyerapan terbesar ditunjukkan oleh niosom yang menggunakan CTM 1 mM, yaitu sebesar 94,04 % (Gambar 7). Walaupun persentase penyerapan tinggi tetapi jumlah zat aktif (CTM) sangat kecil sekali. Oleh sebab itu dilakukan pembuatan niosom menggunakan variasi konsentrasi proniosom formula 3 dengan konsentrasi CTM yang ditingkatkan 10X lipat. Ternyata semakin tinggi konsentrasi surfaktan (30%) dalam niosom dapat menyerap CTM sebesar 50,22 % (Gambar 8). Hasil pengamatan yang dilakukan tersebut diatas hanya untuk zat ampifilik CTM, oleh sebab itu untuk zat lain perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Jadi untuk menghasilkan niosom dengan persentase penyerapan yang besar (mendekati 100 %) diperlukan kombinasi yang tepat antara surfaktan dalam formula, konsentrasi dan jenis bahan aktif, konsentrasi proniosom, suhu dan waktu hidrasi.

4. Kesimpulan

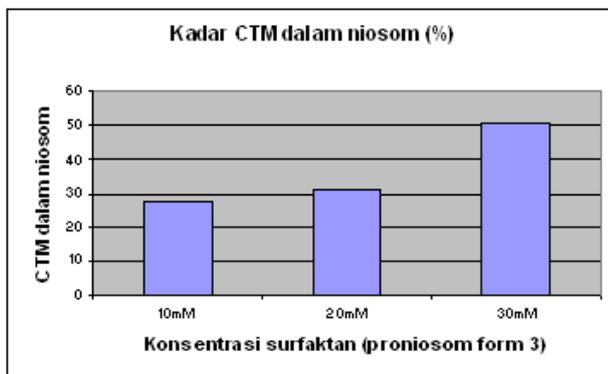
Maltodeksrin DE 5-10 pati garut (*Maranta arundinaceae* Linn.) dapat digunakan sebagai dasar pembuatan proniosom. Dari proniosom dihasilkan niosom melalui proses hidrasi. Lama waktu hidrasi mempengaruhi tingkat penyerapan. Proniosom yang dihasilkan mempunyai sifat alir yang baik. Tingkat penyerapan (CTM) tergantung pada kombinasi surfaktan dalam proniosom, konsentrasi zat aktif dan jumlah proniosom yang digunakan, suhu dan lama hidrasi. Niosom yang dibuat dari CTM 1 mM dan proniosom formula 3 yang mengandung surfaktan 10 mM pada suhu 80°C selama 2 menit mampu menyerap CTM sebesar 94,04%. Konsentrasi proniosom formula 3 yang ditingkatkan sampai menghasilkan surfaktan 30 mM dan, dibuat dengan cara yang sama ternyata meningkatkan penyerapan CTM.



Gambar 6. Kadar CTM dalam niosom yang dijerap dari 6 formula proniosom



Gambar 7. Pengaruh konsentrasi CTM terhadap jumlahnya dalam niosom



Gambar 8. Pengaruh konsentrasi surfaktan terhadap kadar CTM dalam niosom

Daftar Acuan

- [1] I.F. Uchegbu, S.P. Vyas, *Int. J. Pharm.* 172 (1998) 33.
- [2] A.I. Blazek-Welsh, D.G. Rhodes, *AAPS Pharm. Sci. III* (2001) 1.
- [3] C. Hu, D.G. Rhodes, *Int. J. Pharm.* 206 (2000) 109.
- [4] M. Carafa, E. Santucci, F. Alhaique, T. Coveillo, E. Murtas, F.M. Ricciari, G. Lucania, M.R. Torici, *Int. J. Pharm.* 160 (1998) 51.
- [5] T. Lian, R.J.Y. Ho, *J. Pharm. Sci.* 90 (2001) 667.
- [6] N.I. Payne, P. Timmins, C.V. Ambrose, M.D. Ward, F. Ridgway, *J. Pharm. Sci.* 74 (1986) 325.
- [7] P. Arunothayanun, M.S. Berdnard, D.Q.M. Craig, I.F. Uchegbu, A.T. Florence, *Int. J. Pharm.* 201 (2000) 7.

- [8] J.F.G. Villamayor, J. Jukema, In: M. Flach, F. Rumawas (Eds.), *Plant Resources of South-East Asia No. 9. Plant Yielding Non-Seed Carbohydrates*, Backhuys Publishers, Leiden, 1996, p.113.
- [9] B.O. Juliano, *Cereal Chemistry Procedures*, IRRI Laguna, Los Banos, 1974.
- [10]. AOAC International, *Official Methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemistry*, AOAC International, Washington D.C., 1995.
- [11] V.K. Griffin, *J. of Food Sci.* 54 (1989) 190.
- [12] R.J. Alexander, In: H.F. Zobel (Ed.), *Starch, Sources, Production, and Properties in Starch Hydrolysis Products*. VCH Publisher, New York, 1992, p. 233.
- [13] H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vol. 2, Marcel Dekker, New York, 1990, p.35.
- [14] J.E.F. Reynolds (Ed.), *The Extra Pharmacopoeia*, 32nd ed, The Royal Pharmaceutical Society, London, 1996.
- [15] A.I. Blazek-Welsh, D.G. Rhodes, *Pharm. Research* 18 (2001) 1.
- [16] M.E. Aulton, *Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone Edinburg, London, 1988.
- [17] Anon., Vol 2, Nasional Publishing, Philadelphia, 2000, p.2476.

