

## **MODIFIKASI WAKTU AGING DAN KONSENTRASI KITOSAN PADA ENKAPSULASI MIKROKAPSUL SILIKA-CHLORHEXIDINE 2% UNTUK APLIKASI DRUG DELIVERY ROOT CANAL TREATMENT**

### **MODIFICATION OF AGEING TIME AND CONCENTRATION OF CHITOSAN ON SILICA MICROCAPSULES ENCAPSULATION OF CHLORHEXIDINE 2% FOR DRUG DELIVERY APPLICATIONS ROOT CANAL TREATMENT**

**Denny Nurdin<sup>1</sup>, Enggar Dwi Kusuma<sup>2</sup>, Bambang Sunendar Purwasasmita<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi–Universitas Padjadjaran

<sup>2</sup>Program Studi Teknik Fisika–Institut Teknologi Bandung

Email: <sup>1</sup>denny.nurdin@fkg.unpad.ac.id, <sup>2</sup>purwa@tf.itb.ac.id

Diterima: 3 November 2014

Direvisi: 25 November 2014

Disetujui: 18 Desember 2014

#### **ABSTRAK**

Perkembangan kehidupan manusia telah menuntut ilmu pengetahuan dan teknologi untuk menemukan cara terbaru bagi perawatan kesehatan dan teknik penyaluran obat. Silika sebagai sumber daya mineral terbesar di Indonesia bahkan di dunia berpotensi sebagai metal yg dapat menyalurkan zat aktif ke dalam tubuh tanpa batasan efektivitas karena pengaruh suhu ataupun kestabilan kimia bahan itu sendiri. Pada penelitian ini dilakukan enkapsulasi zat aktif *chlorhexidine* 2% melalui proses Stober agar partikel yang dihasilkan berbentuk *spherical* dengan ukuran yang dapat dikontrol dan terdispersi secara merata. Sodium silikat digunakan sebagai *precursor*. Mikrokapsul yang dihasilkan ditujukan untuk perawatan saluran akar gigi. Proses Stober dilakukan dengan variasi waktu aging dan konsentrasi kitosan sebagai dispersan untuk mengontrol ukuran partikel. Waktu aging bervariasi mulai 72 jam, 36 jam, 24 jam, 8 jam, dan 4 jam. Dari variasi waktu aging, mikrokapsul terbaik akan dilakukan impregnasi *chlorhexidine* 2% dan dienkapsulasi dengan 6% kitosan dan 2% alginat sehingga didapatkan mikrokapsul dengan ukuran kurang dari 1  $\mu\text{m}$ . Pada hasil sintesis kemudian dilakukan karakterisasi SEM, dan FTIR. Melalui UV-Vis diketahui waktu aktifdari zat aktif bertambah 40 menit dengan enkapsulasi.

**Kata kunci:** *drug delivery system*, proses stober, enkapsulasi, silika

#### **ABSTRACT**

*The rising complexity and needs of healthcare nowadays is demanding the science and engineering to bring out the new concept of health treatment that enabled more effective drug administration. Silica, known as one of the most potential resources in Indonesia even in the whole world, can cope with poor temperature and chemical stability limitations. Silica has a good compatibility and stability which can lead it to be a promising metal to encapsulate bioactive or drug and effectively deliver them to human body. The used of sodium silicate as precursor was intended to encapsulate the active substance, in this case was chlorhexidine 2%. The encapsulation was done by Stober process. By Stober process it is possible to produce spherical and monodispersed nanoparticles with controllable particle size and drug release rate in ambient temperature. This study was purposed to generate approximately 1  $\mu\text{m}$  sized microcapsules of silica containing chlorhexidine digluconate 2% encapsulated with alginate and chitosan. Microcapsules were intended to be used in medicament root canal treatment. The Stober process was modified with aging time and consentration of chitosan solution to control the size of microcapsules. Varied aging times are 72 hours, 36 hours, 24 hours, 8 hours, and 4 hours. The most suitable modified result, which was 4 hours aging time with 100-500 nm particle size then soaked in chlorhexidine 2% and combined with alginate and chitosan in ratio 6%:2% to form clustered encapsulated microcapsule under 1  $\mu\text{m}$  in size. The characteristics of microcapsules were observed by scanning electron microscopy, FTIR spectroscopy. The release rate of encapsulated active substance observed was forty minutes longer than the non-encapsulated, by UV-Visible spectroscopy.*

**Keywords:** *drug delivery system, stober process, root canal treatment, encapsulation, silica*

## PENDAHULUAN

Ketersediaan silika yang melimpah di Indonesia maupun di dunia menyimpan harapan untuk diolah dan memberikan manfaat bagi pilar-pilar kebutuhan manusia seperti energi, informasi dan teknologi, konstruksi, serta biometal. Silika memiliki morfologi yang beragam, volume yang dapat diatur, struktur berpori, dan luas permukaan yang besar [1]. Sifat-sifat tersebut menjadikan silika cocok untuk dijadikan bahan nanopartikel dan metal enkapsulasi.

Enkapsulasi merupakan usaha untuk melingkupi suatu zat dengan suatu dinding atau cangkang (shell) yang bertujuan untuk melindungi zat tersebut (core) dari pengaruh lingkungan sekitar [2]. Selama ini enkapsulasi telah dikembangkan untuk bidang pangan, pertanian, dan kesehatan seperti untuk *Drug Delivery System* (DDS), dimana enkapsulasi ini memiliki kemampuan mengontrol laju pelepasan (controlled release) zat aktif (obat) sehingga dapat meningkatkan efektivitas zat aktif tersebut. Hal ini akan menurunkan jumlah penggunaan zat aktif atau penimbunan obat di dalam tubuh. Syarat suatu metal dapat digunakan sebagai bahan *drug delivery* adalah *biocompatible*, *biodegradable*, dan *non-toxic*. Ketiga syarat tersebut dimiliki oleh silika, sehingga silika dapat digunakan sebagai metal pembawa zat aktif yang dikenal sebagai *drug delivery metal*.

Silika dapat diperoleh dari sodium silikat. Sodium silikat dapat diperoleh dengan mereaksikan pasir silika dengan sodium karbonat pada temperatur tinggi. Sodium silikat bersifat stabil pada larutan netral dan alkali. Pada larutan asam, ion silikat bereaksi dengan ion hidrogen dan membentuk asam silikat.

Salah satu terapi di dalam biomedik yaitu memanfaatkan *drug delivery system* sebagai pengontrol dalam pelepasan zat aktif seperti dalam perawatan saluran akar gigi yang terinfeksi.

*Chlorhexidine* merupakan zat aktif yang bersifat antiseptik, efektif digunakan untuk melawan berbagai macam mikroorganisme gram positif. Bahan ini aktif pada pH 5,5-7, dapat membasmi bakteri dengan cara berikatan dengan dinding sel bakteri yang bermuatan negatif. *Chlorhexidine* dengan konsentrasi yang tinggi menyebabkan presipitasi pada sitoplasma yang dikandung oleh sel bakteri sehingga sel tidak akan dapat bertahan hidup [3].

*Chlorhexidine* digunakan sebagai anti bakteri pada *root canal treatment* yang merupakan suatu upaya perawatan saluran akar gigi yang terinfeksi. Infeksi atau peradangan yang terjadi pada saluran akar gigi umumnya merupakan kelanjutan dari gigi yang mengalami karies. Sasaran utama perawatan adalah tubulus dentin pada saluran akar gigi karena beberapa mikroorganisme penyebab infeksi saluran akar gigi berkoloni di tempat tersebut. Tubulus dentin mempunyai ukuran kurang dari 1  $\mu\text{m}$  sehingga dibutuhkan media penyalurobat yang berukuran kurang dari 1  $\mu\text{m}$ .

Kitosan merupakan biopolimer yang kini intens dimanfaatkan dalam berbagai bidang biomedik. Kitosan dapat diperoleh melalui proses diasetilisasi kitin dari kelompok hewan *crustacea*. Kitosan memiliki gugus *amina* dan gugus hidroksil yang bebas sehingga memungkinkan dipadukan dengan berbagai metal.

Pada penelitian ini kitosan digunakan sebagai *dispersant*, *coupling agent*, dan *bonding agent*. Ketiga aplikasi kitosan ini ditentukan oleh konsentrasinya, Kitosan bersifat *biodegradable* dan *biocompatible*. Kedua sifat tersebut membuat kitosan aman digunakan untuk aplikasi kesehatan, pangan pertanian, dan sebagainya.

Sodium alginat merupakan polimer yang memiliki sifat *biodegradable* dan *biocompatible*. Sifat-sifat ini menyebabkan sodium alginat dapat digunakan sebagai bahan untuk *drug delivery system*. Seperti yang dilansir oleh *Food and Drug Administration* (FDA) bahwa sodium alginat aman sebagai bahan dalam pangan maupun pengobatan. Sodium alginat diperoleh dari alga coklat (*Phaeophyceae*) atau rumput laut. Sodium alginat terdiri atas asam D-mannuronic dan asam L-guluronic [4]. Asam L-guluronic menyebabkan alginat tidak membentuk gel kecuali jika direaksikan dengan ion kalsium yang merupakan suatu kation. Alginat dapat meningkatkan viskositas ketika direaksikan dengan air. Sodium alginat memiliki gugus karboksil yang terdiri atas ikatan rangkap antara karbon dan oksigen serta ikatan tunggal karbon dengan gugus hidroksi. Gugus karboksil memiliki polaritas yang tinggi karena ikatan rangkap antara karbon dan oksigen tersebut. Sifat polaritas ini umumnya menyebabkan sifat hidrofilik pada metal dengan gugus karboksil, begitu pun pada sodium alginat. Oleh karena sifat hidrofilik ini pula sodium alginat banyak digunakan dalam sintesis mikrokapsul. Sifat hidrofilik dapat memberikan efek pada

daya tahan mikrokapsul untuk melepaskan molekul.

Proses Stober merupakan proses hidrolisis alkil silikat dan kondensasi asam silika dalam keadaan basa. Sintesis partikel silika dengan proses Stober dilakukan dalam larutan alkohol dengan ammonia sebagai katalis [5]. Proses Stober menghasilkan partikel silika dengan ukuran diameter yang dapat dikontrol. Diameter partikel silika yang diperoleh melalui proses Stober dipengaruhi oleh prekursor silika, jenis alkohol, dan rasio volum yang digunakan [6]. Pada berbagai penelitian, ukuran partikel juga dipengaruhi oleh waktu aging, konsentrasi ammonia dan H<sub>2</sub>O [7].

## BAHAN DAN METODE

Penelitian dilakukan dengan metode eksperimental laboratorium dan dibagi kedalam lima tahap utama.

### Pembuatan Prekursor

Silika yang digunakan pada penelitian ini diperoleh melalui sodium silikat 10 M yang diencerkan sampai 0,5 M.

### Pembuatan Larutan Prekursor

Proses Stober dilakukan dengan mencampurkan prekursor dengan pelarut ethanol, aqua DM, dan ammonia sebagai katalis basa. Melalui proses Stober didapat larutan mikrokapsul silika.

### Sintesis Mikrokapsul

Sintesis mikrokapsul dilakukan dengan mengemulsifikasi larutan yang diperoleh pada tahap kedua. Emulsifikasi dilakukan dengan menggunakan *ultra turrax* pada kecepatan 10.000 rpm selama 15 menit. Selama proses emulsifikasi ditambahkan larutan kitosan 1%. Setelah emulsifikasi selesai, larutan dihomogenisasi menggunakan *ultrasonic homogenizer* selama 15 menit. Larutan kemudian diberi waktu aging selama 72 jam, 48 jam, 24 jam, 8 jam, dan 4 jam.

### Modifikasi Mikrokapsul Silika

Modifikasi mikrokapsul dilakukan dengan melarutkan kembali mikrokapsul dalam ethanol dan dilakukan homogenisasi kembali dengan *ultrasonic homogenizer* selama 20 menit. Selanjutnya direndam dalam zat aktif *chlorhexidine* 2%.

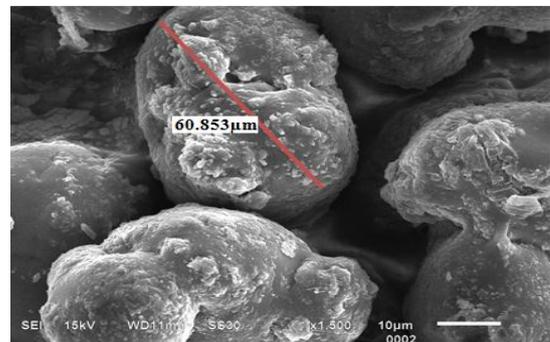
## Enkapsulasi Mikrokapsul

Mikrokapsul dienkapsulasi kembali dengan kombinasi 2% (v/v) alginat 0,5% dan 6% (v/v) kitosan 2%. Alginat diperoleh dari sodium alginat yang telah dilarutkan dalam aqua demineralisasi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

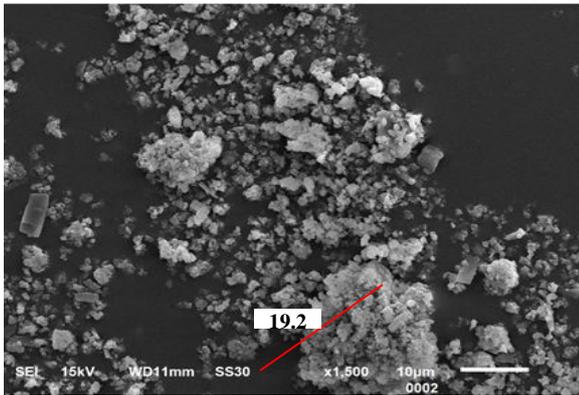
### Hasil dan Analisis Karakterisasi SEM

Ketiga larutan mikrokapsul silika disintesis dengan menambahkan 0,7% kitosan. Hasil karakterisasi SEM menunjukkan bahwa dengan pengurangan waktu aging ukuran partikel akan semakin kecil. Pada contoh A ukuran partikel rata-rata 60 µm, seperti yang terlihat pada Gambar 1.

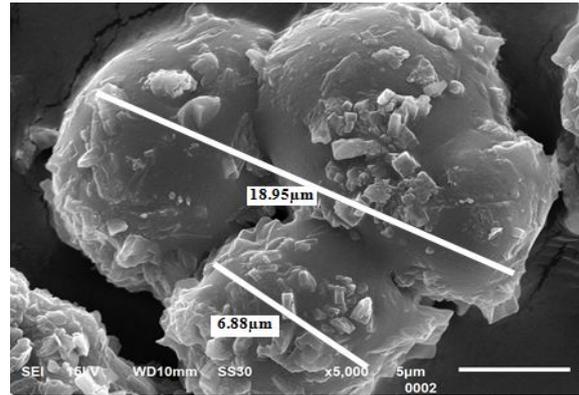


Gambar 1. Hasil Karakterisasi SEM Contoh A Aging 72 Jam

Pada Gambar 2 diperlihatkan bahwa contoh B memiliki ukuran partikel rata-rata 19 µm. Sedangkan pada Gambar 3 diperlihatkan bahwa contoh C memiliki ukuran partikel rata-rata 7-9 µm. Contoh C memiliki bentuk yang bulat namun membentuk *cluster*. Agar dapat digunakan menjadi media pembawa obat pada *drug delivery*, partikel harus berukuran 5-500 nm. Berdasarkan alasan tersebut, dilakukan pengurangan jumlah ammonia dan waktu aging dengan harapan ukuran partikel dapat mengecil. Ammonia sebagai katalis pada proses Stober memicu proses hidrolisis dan kondensasi sehingga dapat terbentuk jembatan Si-O-Si. Jumlah ammonia yang banyak menyebabkan laju hidrolisis dan kondensasi semakin cepat, sehingga waktu untuk terjadinya nukleasi pendek. Hal ini akan menyebabkan ukuran partikel relatif lebih besar [5].



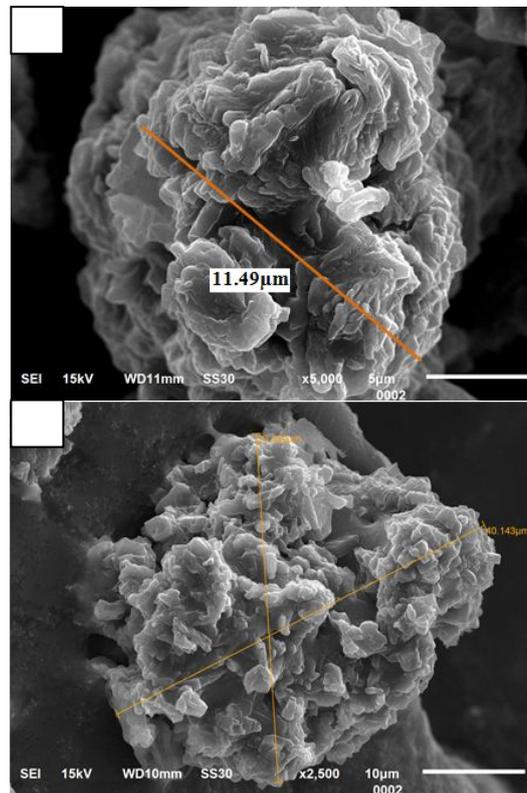
Gambar 2. Hasil Karakterisasi SEM Contoh B Aging 48 Jam



Gambar 3. Hasil Karakterisasi SEM Contoh C Aging 24 Jam

Pengurangan ammonia sebanyak tiga kali dari semula dan waktu aging selama 8 jam dan 4 jam memberikan hasil partikel dengan ukuran rata-rata (contoh D) 40 μm dan (contoh E)

12 μm seperti yang diperlihatkan pada Gambar 4. Pada kedua contoh ini terlihat celah-celah pada permukaan sehingga berpotensi untuk dilakukan impregnasi dengan zat aktif.



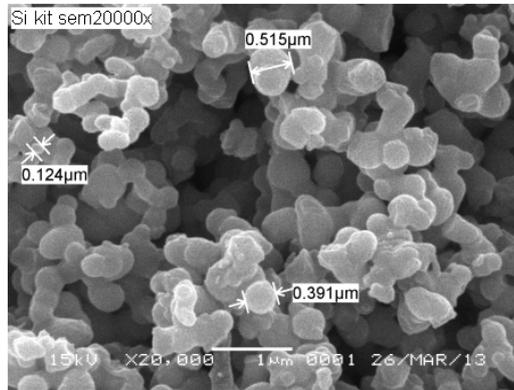
Gambar 4. Hasil Karakteristik SEM dengan Pengurangan Waktu Aging dan Ammonia.  
(a) Contoh D, Aging 8 Jam, (b) Contoh E, Aging 4 Jam

Pada beberapa penelitian diketahui bahwa waktu aging yang dilakukan memberikan pengaruh pada pembentukan partikel [8]. Ukuran partikel cenderung semakin membesar seiring dengan semakin lamanya waktu aging yang

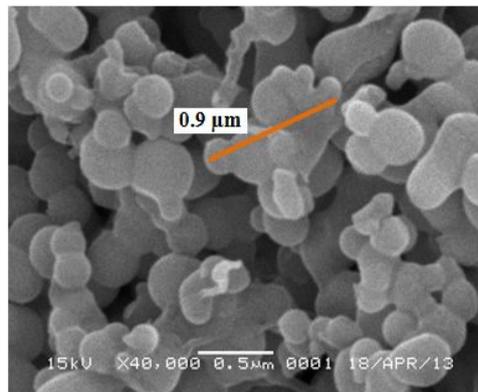
diberikan kepada partikel. Hal ini disebabkan karena kesempatan partikel untuk saling bertumbukan lalu kemudian berikatan satu sama lain semakin besar seiring dengan lamanya waktu aging.

Dari contoh E, dilakukan penambahan kitosan hingga 2,8%. Penambahan kitosan menyebabkan ukuran partikel pada contoh berikutnya (contoh F) menjadi lebih kecil, yaitu berkisar diantara 100-500 nm seperti ditunjukkan pada Gambar 5. Hasil tersebut telah memenuhi

syarat ukuran partikel yang boleh digunakan untuk media pembawa obat atau *drug delivery* yaitu 5-500 nm [9]. Hasil tersebut dilanjutkan ke tahap modifikasi, impregnasi zat aktif, dan enkapsulasi mikrokapsul.



Gambar 5. Mikrokapsul Silika Contoh F 2,8% Kitosan



Gambar 6. Mikrokapsul Silika, Contoh F yang Telah Dienkapsulasi

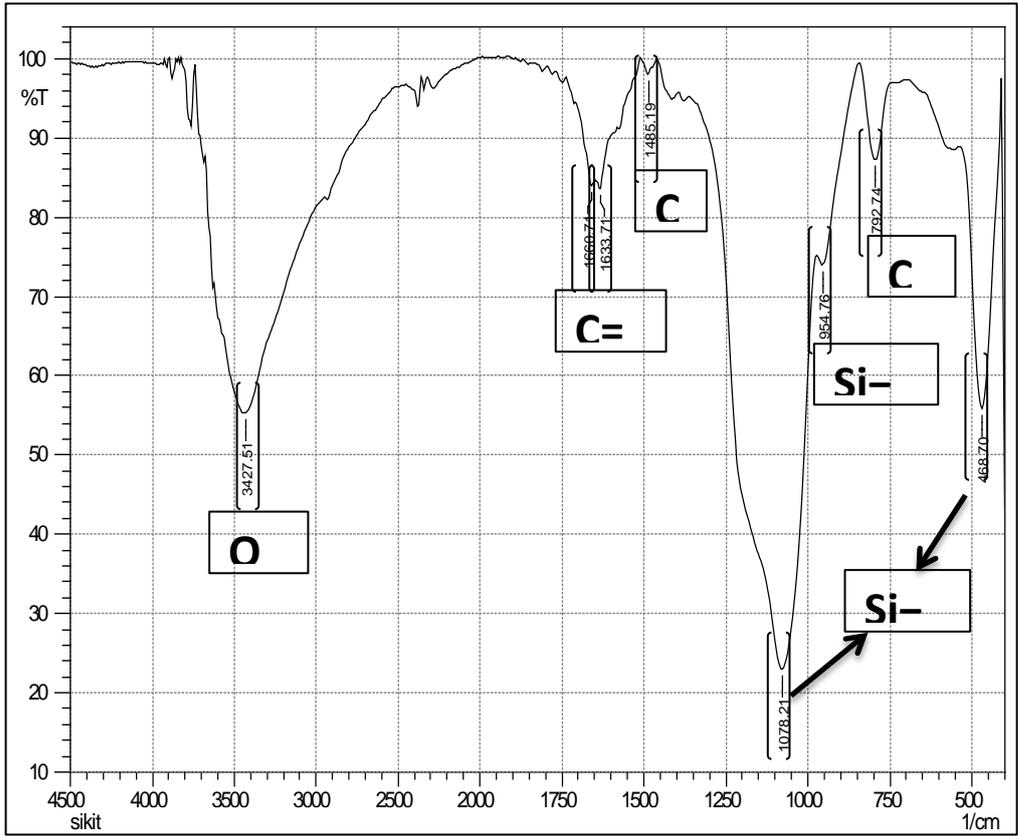
Hasil karakterisasi SEM pada Gambar 6 menunjukkan proses enkapsulasi membentuk *cluster* dengan ukuran kurang dari 1  $\mu\text{m}$ .

#### Hasil Analisis FTIR

Keberadaan silika dilihat pada puncak spektrum pada posisi  $1078,21\text{ cm}^{-1}$  dan puncak spektrum pada  $954,76\text{ cm}^{-1}$ . Puncak spektrum pada posisi tersebut menunjukkan ikatan Si–O–Si. Kitosan berinteraksi dengan silika melalui ikatan hidrogen dan ikatan ionik Si–O–C. Ikatan hidrogen antara kitosan dan silika terjadi antara gugus silanol pada silika dengan gugus amida dan oksida pada kitosan [10]. Kitosan yang telah menyelimuti silika dapat diidentifikasi dari keberadaan ikatan hidrogen (O–H).

Pada grafik hasil karakterisasi FTIR seperti yang terlihat pada Gambar 7, ikatan hidrogen ditunjukkan oleh spektrum lebar dengan

intensitas medium pada kisaran bilangan gelombang  $3400\text{ cm}^{-1}$ . Puncak pada bilangan gelombang  $792,74\text{ cm}^{-1}$  pada intensitas medium menunjukkan adanya ikatan C–H. Hal ini mengindikasikan eksistensi sodium alginat. Analisa ini diperkuat dengan adanya puncak spektrum pada bilangan gelombang  $1633,71\text{ cm}^{-1}$  dan  $1660,71\text{ cm}^{-1}$ . Kedua spektrum tersebut menunjukkan adanya ikatan C=O yang terdapat pada gugus karboksil. Sedangkan, hasil impregnasi zat aktif *chlorhexidine 2%* yang telah dilakukan juga dapat dilihat melalui karakterisasi FTIR. *Chlorhexidine 2%* memiliki ciri gugus aromatik atau *benzene* (C=C). Pada grafik spektrum infra merah, ikatan C=C ditunjukkan oleh puncak pada bilangan gelombang  $1485,19\text{ cm}^{-1}$ . Hal ini mengindikasikan mikrokapsul telah mengandung zat aktif *chlorhexidine 2%*.

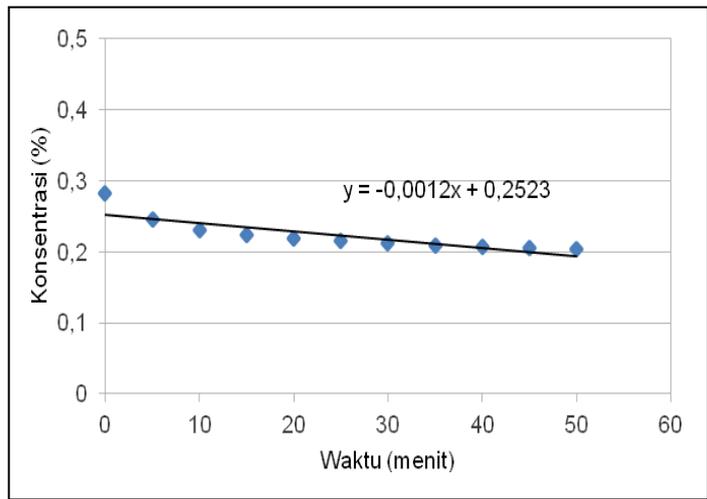


Gambar 7. Grafik Hasil Karakterisasi FTIR

**Hasil Analisis UV-Vis**

Karakterisasi UV-Vis dilakukan dengan melarutkan mikrokapsul silika yang telah diimpregnasi dengan zat aktif ke dalam larutan

kokubo yaitu *simulated body fluid* pada pH 6,5 sebagai pH saluran akar gigi yang sedang mengalami peradangan.



Gambar 8. Grafik Pelepasan Zat Aktif

Pada grafik, terlihat bahwa telah terjadi pelepasan zat aktif *chlorhexidine* 2% yang berangsur-angsur menurun kadarnya. Jika di-

cermati, pada grafik terlihat konsentrasi *chlorhexidine* 2% mulai stabil pada menit ke 40. Dari grafik yang stabil dapat diasumsikan bahwa

pelepasan zat aktif sudah tidak terjadi lagi. Hal ini menunjukkan dengan enkapsulasi *chlorhexidine* 2% akan memiliki waktu aktif atau waktu paruh 40 menit lebih lama daripada yang tidak dienkapsulasi.

## KESIMPULAN

Penambahan waktu aging terhadap contoh akan memperbesar ukuran partikel silika, sedangkan penambahan konsentrasi kitosan sebagai dispersan akan memperkecil ukuran partikel silika. *Cluster* mikrokapsul silika berhasil disintesis dengan modifikasi konsentrasi kitosan 2,8% dan waktu aging selama 4 jam pada metode Stober dengan ukuran kurang dari 1  $\mu\text{m}$ . Melalui karakterisasi FTIR diketahui bahwa mikrokapsul silika mengandung *chlorhexidine* 2% dan terenkapsulasi oleh alginat dan kitosan. Sedangkan berdasarkan karakterisasi UV-Vis, *chlorhexidine* 2% telah berhasil keluar pada medium dengan kondisi peradangan dengan waktu 40 menit lebih lama dari pada tidak dienkapsulasi.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kailasapathy K, 2002, *Microencapsulation of Prebiotic Bacteria : Technology and Potential Applications*. Curr. Issues Intest. Microbiol, **3**, pp. 39-48, 2002.
- [2] Franjione J, Niraj V, 1995, *The Art and Science of Microencapsulation*, Southwest Research Institute, San Antonio, Texas.
- [3] Ryan S, 2010, "Chlorhexidine as a Canal Irrigant A Review", *Compendium of Continuing Education in Dentistry*.
- [4] Soni ML, Kumar M dan Namdeo KP, 2010, "Sodium Alginate Microspheres for Extending Drug Release, Formulation and in Vitro Evaluation", *International Journal of Drug Delivery*, **2**, 64-8.
- [5] Ibrahim AM, Zikry AAF dan Sharaf MA, 2010, "Preparation of Spherical Silica Nanoparticles, Stober Silica", *Journal of American Science*, **6** (1), 985-9.
- [6] Li G, Liu G, Kang ET, Neoh KG dan Yang X, 2008, "pH-Responsive Hollow Polymeric Microsphere and Concentric Hollow Microsphere From Silica-Polymer Core-Shell Microsphere", *American Chemical Society*, **24**, 9050-55.
- [7] Werner S, Fink A dan Bohn E, 1968, "Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in the Micron Size Range", *Journal of Colloid And Interface Science*, **26**, 62-9.
- [8] Happy, Tok AIY, Su LT, Boey FYC dan Ng SH, 2007, Homogeneous Precipitation of Dy<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Nanoparticles Effect of Synthesis Parameters, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **7**, 1-9.
- [9] National Cancer Institute, Appl. Note slide **33**, 2002.
- [10] Silva GS, Oliveira PC, Giordani DS dan de Castro HF, 2011, "Chitosan/Siloxane Hybrid Polymer: Synthesis, Characterization and Performance as a Support for Immobilizing Enzyme", *The Brazilian Chemical Society*, 2011, **22** (8), 1407-17.

