



9 772686 250000
e-ISSN : 2686-2506

Karagenan dan Aplikasinya di Bidang Farmasetik

Dwi Prihastuti*, Marline Abdassah

Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

*email: dwiprihastuti5@gmail.com

(Submit 9/8/2019, Diterima 13/8/2019)

Abstrak

Karagenan merupakan polisakarida linier tersulfasi dari D-galaktosa dan 3, 6-anhidro-D-galaktosa yang diekstraksi secara komersial dari rumput laut merah kelas Rhodophyceae. Nama karagenan sendiri berasal dari spesies rumput laut yaitu Chondrus crispus yang dikenal sebagai Carrageen Moss atau Irish Moss di Inggris, dan Carragin di Irlandia. Tiga tipe utama karagenan yang dibedakan berdasarkan struktur diantaranya, kappa (κ), iota (ι), dan lambda (λ). Secara komersial karagenan digunakan sebagai agen pengental dan penstabil terutama pada produk makanan dan saus. Selain itu karagenan digunakan pada formulasi farmasetik dan kosmetik sebagai penstabil dalam sistem dispersi, pengatur viskositas dan sebagai pembentuk gel. Dalam bidang farmasetik karagenan banyak digunakan dalam sistem penghantaran obat untuk memperoleh kerja obat yang lebih panjang. Karagenan digunakan sebagai matriks tablet, ektruksi dalam pembuatan pelet, agen pembentuk gel, peningkat viskositas, peningkat permiabilitas dan digunakan pula dalam pembuatan mikrokapsul, beads serta nanopartikel. Selain itu karagenan juga digunakan dalam produksi antibiotik semi sintetik, tetrasiklin, klorotetrasiklin dan asam D-aspartat.

Kata kunci: karagenan, aplikasi dalam bidang farmasetik, sistem penghantaran obat

Outline

- Pendahuluan
- Sumber dan Produksi Karagenan
- Struktur dan Sifat Karagenan
- Aplikasi Karagenan di Bidang Farmasetik
- Kesimpulan
- Daftar Pustaka

Pendahuluan

Banyak spesies rumput laut atau makroalga yang dimanfaatkan sebagai bahan makanan. Selain itu rumput laut digunakan pula dalam pengobatan tradisional karena adanya manfaat kesehatan yang dirasakan. Rumput laut sendiri merupakan sumber yang kaya akan polisakarida linier tersulfasi (mis., karagenan) yang digunakan dalam industri makanan karena sifat reologi mereka sebagai agen pembentuk gel dan agen pengembang (Jiao et al, 2011).

Karagenan adalah kelas polisakarida galaktan yang terdapat sebagai bahan matriks antar sel dalam rumput laut merah atau ganggang laut dari kelas Rhodophyta. Karagenan pada rumput laut memiliki fungsi sebagai struktur hidrofilik dan agar-agar yang fleksibel untuk mengakomodasi berbagai tekanan arus dan gerakan gelombang di dalam air. Karena sifatnya yang dapat terbiodegradasi, karagenan banyak digunakan sebagai pengatur viskositas, zat penstabil, zat pengental dan banyak lagi (Thakur and Thakur, 2016).

Karena memiliki sifat pengembang, pembentuk gel dan penstabil yang sangat baik, karagenan banyak digunakan di dalam pembuatan makanan yang biasanya digunakan untuk meningkatkan tekstur keju, puding atau makanan penutup. Selain itu, karagenan juga digunakan dalam pembuatan roti, sosis, dan hamburger rendah lemak sebagai pengikat dan stabilisator (Campo et al, 2009). Karagenan juga digunakan dalam preparasi pasta gigi, busa pemadam kebakaran, sampo gel dan krim kosmetik (Necas and Bartosikova, 2013). Karagenan terutama digunakan sebagai agen pengemulsi, basis gel, agen pensuspensi, dan sebagai agen peningkat viskositas pada formulasi farmasetik seperti suspensi, emulsi, gel, cream, lotion, tetes mata, suppositoria, tablet dan kapsul (Narang and Boddu, 2015).

Dalam review ini akan dipaparkan mengenai karagenan dan aplikasinya di bidang farmasetik.

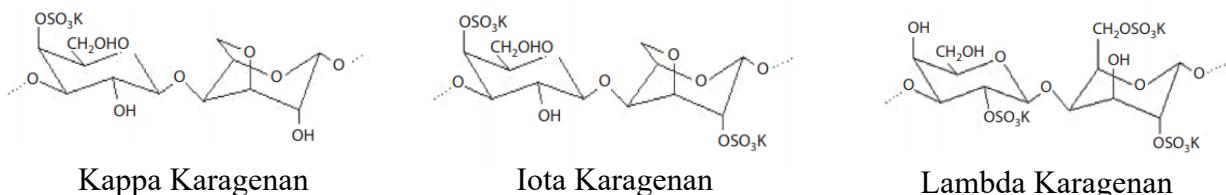
Sumber dan Produksi Karagenan

Ada dua metode utama untuk mengekstraksi karagenan yaitu ekstraksi dalam air atau larutan dan suasana alkali. Dari awal 1970-an hingga 1980-an, ekstraksi karagenan dengan air panas diterapkan secara luas, bagian yang tidak larut dihilangkan dengan filtrasi dan karagenan diambil dari larutan. Struktur asli dari karagenan dapat dipertahankan dengan metode ini, tetapi ada beberapa kelemahan dari metode ini yaitu : kesulitan untuk menyaring karena viskositas yang tinggi dari larutan, adanya padatan residu dalam ekstrak dan biaya tinggi. Oleh karena itu ekstraksi dalam larutan alkali selama beberapa jam lebih disukai. Selain itu ekstraksi dengan larutan alkali memiliki keuntungan dapat meningkatkan kekuatan gel (Tran Nu Thanh Viet Bui, 2019).

Karagenan utamanya diekstraksi dari tiga jenis rumput laut yaitu, Chondrus, Eucheuma, Gigartina dan Hypnea. Secara umum, untuk menghindari degradasi rumput laut dikeringkan dengan cepat. Sebelum ekstraksi dengan alkali panas untuk mengekstraksi karagenan dari sel, pencucian rumput laut secara berulang diperlukan untuk menghilangkan pengotor seperti pasir, garam dan biota laut. Larutan panas kemudian dijernihkan dan diubah menjadi serbuk. Tiga cara yang digunakan untuk memisahkan karagenan dari larutannya diantaranya adalah dengan cara ‘freeze-thaw’, metode presipitasi alkohol dan metode presipitasi KCl. Karagenan komersial biasanya distandarisasi dengan memadukan berbagai macam karagenan dan menambahkan gula atau garam untuk mendapatkan sifat pembentuk gel atau penebalan yang diinginkan (Rowe et al, 2006).

Struktur dan Sifat Karagenan

Karagenan diklasifikasikan menjadi enam kelas. Selain substituen utama sulfat, beberapa residu lain ditemukan dalam struktur karagenan, misalnya, xilosa, glukosa dan asam uronat, serta metil eter dan kelompok piruvat. Enam tipe karagenan tersebut diantaranya adalah Iota (τ) -, Lambda (λ) -, Kappa (k) -, Theta (θ) -, Nu (v) -, dan Mu (μ) – karagenan. Dalam bidang farmasi tipe karagenan yang penting adalah Iota (τ), Lambda (λ), Kappa (k), dan strukturnya dapat dilihat pada Gambar 1. (Necas and Bartosikova, 2013).



Gambar 1. Struktur Karagenan (Thakur and Thakur, 2016).

Kation terkait bersama dengan konformasi unit gula dalam rantai polimer menentukan sifat fisik karagenan. Fungsionalitas karagenan di berbagai aplikasi sangat tergantung pada sifat reologi mereka. Viskositas tergantung pada konsentrasi, suhu, keberadaan zat terlarut lainnya, dan jenis karagenan dan berat molekulnya. Viskositas meningkat hampir secara eksponensial dengan konsentrasi (Necas and Bartosikova, 2013).

Tabel 1. Sifat Karagenan (Thakur and Thakur, 2016).

Karagenan	Kappa Karagenan	Iota Karagenan	Lambda Karagenan
Pembentukan gel ionik	Gel dengan garam kalium	Gel dengan garam kalsium	Tidak ada pembentukan gel
Tekstur gel	Rapuh dengan sedikit sineresis	Elastis dan tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis
Stabilitas freeze/thaw	Tidak stabil	Freeze/thaw stabil	Freeze/thaw stabil
Viskositas	Thixotropik rendah	Thixotropik tinggi, sedang	Thixotropik tinggi, sedang; membentuk larutan yang viskositasnya tinggi
Kelarutan dalam air	Larut sempurna dalam air panas; sebagian larut dalam air dingin	Larut sempurna dalam air panas	Larut sempurna dalam air panas; sebagian larut dalam air dingin
Stabilitas asam	> pH 3,8, pH netral dan alkali	> pH 3,8, pH netral dan alkali	-

Aplikasi Karagenan di Bidang Farmasetik

Karagenan Sebagai Matriks Tablet Oral

Ketika karagenan digunakan sebagai bahan matriks tunggal untuk mengendalikan pelepasan obat, terkadang profil pelepasan yang diinginkan seperti pelepasan orde nol dan pelepasan obat bebas-pH, tidak dapat diperoleh. Namun dengan campuran polimer pelepasan obat dapat dimodulasi (Maderuelo et al, 2011).

Karagenan bila dikombinasikan dengan polimer pengembang yang berbeda juga dapat digunakan untuk membuat tablet dengan matriks tiga lapis. Dibandingkan dengan HPMC, pektin, guar gum, xanthan gum, kitosan, dan etil selulosa, karagenan dianggap sebagai polimer terbaik untuk penghantaran obat dalam tablet dengan matriks tiga lapis karena kemiripannya yang lebih tinggi dengan profil pelepasan yang ditargetkan, dan formulasi berbasis karagenan juga menunjukkan mekanisme rilis super case II (Baluglo and Senyigit, 2010).

Selain itu muatan negatif karagenan dapat berassosiasi dengan poliion bermuatan positif dan membentuk kompleks polielektrolit (Zhang et al, 2010). Studi terbaru menunjukkan bahwa ketika tablet berbasis kitosan-karagenan dipindahkan dari simulasi cairan lambung ke simulasi cairan usus, lapisan atau film polielektrolit *in situ* terbentuk pada permukaan tablet dan lapisan tersebut dapat mengontrol pelepasan obat.

Matriks berbasis kitosan- λ -karagenan cukup menjanjikan sebagai pembawa obat untuk pelepasan terkontrol karena kurang sensitif terhadap pH dan kekuatan ionik, dibandingkan dengan Matriks berbasis kitosan- κ -karagenan dan kitosan- ι -karagenan (Li et al, 2013).

Khususnya, formulasi berbasis karagenan digunakan untuk pelepasan obat yang berkepanjangan, yaitu selama berjam-jam atau berhari-hari. Beberapa hal menarik dari karagenan adalah daya rekatnya dan muatan permukaan positif yang memberikan keuntungan ekstra dalam memperpanjang pelepasan obat dalam jaringan mukosa / epitel (Kianfar et al, 2013).

Karagenan Sebagai Ekstruksi dalam Pembuatan Pelet

Ekstrusi basah / spheronisasi adalah teknik yang biasa digunakan dalam industri farmasi untuk memproduksi pelet (Yoo and Kleinebudde, 2009). Pelet disiapkan dengan ekstrusi-spheronisasi menggunakan selulosa mikrokristalin dan karagenan sebagai matriks pembentuk. Pelepasan obat dari pelet berbasis selulosa mikrokristalin terlihat lambat dan dikendalikan oleh difusi. Sedangkan pelet berbasis karagenan hancur dengan cepat setelah kontak dengan media air dan menghasilkan pelepasan yang cepat (Kranz et al, 2009). Selain itu sebuah penelitian menunjukkan bahwa ketersediaan hayati darunavir secara substansial meningkat dengan penggunaan κ -karagenan-pelet dibandingkan dengan pelet berbasis MCC (Thommes et al, 2009).

Karagenan Sebagai Agen Pembentuk Gel atau Peningkat Viskositas

Berdasarkan sifat fisikokimianya karagenan kappa dan iota dapat membentuk gel dengan mudah, terutama bila terdapat monovalen dan ion divalen. Gel yang dibentuk oleh iota karagenan memiliki reologi dan karakteristik pelepasan berkelanjutan, dengan potensi penggunaan sebagai kendaraan untuk pengiriman obat secara oral kepada pasien disfagik (Miyazaki et al, 2011).

Mengingat kekuatan gel dan viskositas karagenan, gel yang berbasis pada kombinasi dengan polimer lain juga dapat digunakan untuk rute pemberian yang berbeda, terutama dalam sistem pengiriman obat topikal dengan retensi yang berkepanjangan. Eksperimen obat *in vivo* menunjukkan bahwa karagenan secara lokal memperpanjang kerja asiklovir secara signifikan setelah pemberian vagina pada tikus dan terlebih lagi, karagenan menunjukkan efek bioadhesif sinergis dengan polimer asam akrilat Carbopol® (Liu et al, 2009).

Gel pati pregelatinisasi yang mengandung berbagai rasio karagenan dapat menawarkan berbagai kekuatan bioadhesif, yang mengarah pada peningkatan sifat fisik dan perpanjangan penghantaran obat secara bukal pada mikonazol (Lefnaoui and Moulai-Mostefa, 2011). Gel asam retinoat Alltrans yang terdiri dari karagenan dan polietilen oksida juga dapat digunakan untuk perawatan kulit topikal. Polietilen oksida memiliki sifat mukoadhesif dan spinnability yang tinggi, sedangkan iota karagenan telah digunakan sebagai pengubah tekstur dan agen pembentuk gel. Kombinasi ini mengurangi kerugian masing-masing polimer dan memaksimalkan sifat optimal masing-masing dalam entitas gabungan yang dihasilkan (Kawata et al, 2012).

Nanofiller perak dan magnetit disintesis dalam hidrogel-karagenan yang dimodifikasi menggunakan metode *in situ*. Studi pelepasan *in vitro* mengungkapkan bahwa logam hidrogel nanokomposit dapat meningkatkan pelepasan obat dalam usus dan membatasi rilis di perut (Hezaveh and Muhamad, 2012).

Karagenan sebagai Peningkat Permeabilitas

Pada laporan baru-baru ini, efek peningkatan permeasi pada AT1002 secara signifikan diperlihatkan oleh agen bioadhesif iota karagenan. Peningkatan absorpsi obat dijelaskan oleh fakta bahwa iota karagenan meningkatkan adhesi membran sehingga kontak lebih lama dengan mukosa hidung (Song and Eddington, 2012).

Sistem Penghantaran Obat Berbasis Karagenan

Karagenan digunakan dalam sistem penghantaran obat terutama dalam pembuatan mikrokapsul, beads, dan nanopartikel. Berdasarkan muatan negatif, karagenan umumnya digunakan dalam kombinasi dengan polimer bermuatan kationik atau kationik polielektrolit sebagai cangkang mikrokapsul. Karagenan juga digunakan bersama dengan kitosan dalam pembuatan mikrokapsul yang mengandung glukosa oksidase untuk pelepasan terkontrol rute oral. Di antara berbagai jenis karagenan, urutan efisiensi enkapsulasi kompleks kitosan-karagean menurun dalam urutan $k > \tau > \lambda$ (Briones and Sato, 2010).

Dibandingkan dengan mikrokapsul, karagenan lebih banyak dilaporkan sebagai eksipien untuk pembuatan beads karena sifatnya yang mudah membentuk gel, reversibilitas termo dari jaringan gel dan sifat viskoelastik yang tepat (Hezaveh et al, 2011). Beads hidrogel berbasis karagenan telah digunakan untuk pengiriman terkontrol faktor pertumbuhan turunan trombosit dalam rekayasa jaringan tulang, yang memenuhi persyaratan untuk jaringan vaskular yang berfungsi penuh (Santo et al, 2009).

Nanopartikel berdasarkan kompleks kitosan-karagenan dapat diperoleh dalam lingkungan berair dalam kondisi yang sangat ringan berdasarkan interaksi elektrostatik, menghindari penggunaan pelarut organik atau proses agresif lainnya. Dengan demikian, nanopartikel kitosan-karagenan memiliki aplikasi potensial tidak hanya dalam pengiriman obat, tetapi juga dalam rekayasa jaringan dan obat regeneratif (Pinheiro et al, 2012). Dilaporkan bahwa nanopartikel kitosan-karagenan menunjukkan perilaku non-sitotoksik dalam tes *in vitro* menggunakan fibroblast L929, dan memberikan pelepasan terkontrol hingga 3 minggu dengan ovalbumin sebagai protein model, dan rasio kitosan / karagenan memiliki efek signifikan pada sifat-sifat nanopartikel (Grenha et al, 2010).

Aplikasi Lain dari Karagenan

Selain hal-hal diatas, karagenan juga dimanfaatkan dalam produksi tetrasiplin, klorotetrasiplin, semi sintetik antibiotik dan asam D-aspartat (Nekas and Bartosikova, 2013).

Kesimpulan

Karagenan adalah polisakarida linier tersulfasi dari D-galaktosa dan 3, 6-anhidro-D-galaktosa yang diekstraksi dari alga merah yaitu Chondrus, Eucheuma, Gigartina dan Hypnea. Karagenan diekstrasi melalui dua cara yaitu dengan menggunakan air dan larutan dengan suasana alkali. Pemisahan karagenan dari larutannya dapat dilakukan dengan tiga cara yaitu freeze-thaw, presipitasi dengan alkohol dan presipitasi dengan KCl. Karagenan memiliki enam tipe yang berbeda dan terdapat 3 tipe utama yang digunakan dalam bidang farmasetik yaitu, kappa, iota dan lambda karagenan. Dalam bidang farmasetik karagenan digunakan dalam sistem penghantaran obat untuk memperoleh kerja obat yang lebih panjang. Selain itu karagenan juga digunakan dalam produksi antibiotik semi sintetik, tetrasiplin, klorotetrasiplin, dan asam D-aspartat.

Daftar Pustaka

Baloglu, Ersa., Senyigit Taner. 2010. A Design and Evaluation of Layered Matrix Tablet Formulations of Metoprolol Tartrate. *Aaps Pharmscitech*; 11(2): 563–573.

Briones, Annabelle V., & Sato, Toshinori. 2010. Encapsulation of Glucose Oxidase (GOD) in Polyelectrolyte Complexes of Chitosan–Carrageenan. *Reactive and Functional Polymers*; 70(1): 19–27.

Campo, V.L., Kawano, D.F., da Silva, Jr., D.B., Carvalho, I. 2009. Carrageenans: Biological Properties, Chemical Modifications and Structural Analysis—A Review. *Carbohydr. Polym.*; 77(2): 167–180.

Grenha, Ana., Gomes, Manuela. E., Rodrigues, Marcia., Santo, Vitor E., Mano, Joao F., Neves, Nuno M., Reis, Rui L. 2010. Development of New Chitosan/Carrageenan Nanoparticles for Drug Delivery Applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*; 92A(4), 1265–1272.

Hezaveh, Hadi., & Muhamad, Ida Idayu. 2012. The Effect of Nanoparticles on Gastrointestinal Release from Modified Kappa-Carrageenan Nanocomposite Hydrogels. *Carbohydrate Polymers*; 89(1): 138–145.

Hezaveh, Hadi., Muhamad, Ida Idayu., Noshadi, Iman., Shu Fen, Lim., & Ngadi, Norzita. 2012. Swelling Behaviour and Controlled Drug Release from Cross-Linked Kappa Carrageenan/Na-CMC Hydrogel by Diffusion Mechanism. *Journal of Microencapsulation*; 29(4): 368–379.

Jiao, G., Yu, G., Zhang, J., Ewart, H.S. 2011. Chemical Structures and Bioactivities of Sulfated Polysaccharides from Marine Algae. *Marine Drugs*; 9(2): 196–223.

Kawata, Keishi., Hanawa, Takehisa., Endo, Naoko., Suzuki, Masahiko., & Oguchi, Toshio. 2012. Formulation Study on Retinoic Acid Gel Composed of Iota-Carrageenan, Polyethylene Oxide and Emulgen® 408. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*; 60(7): 825–830.

Kianfar, Farnoosh., Antonijevic, Milan., Chowdhry, Babur., Boateng, Joshua S. 2013. Lyophilized Wafers Comprising Carrageenan and Pluronic Acid for Buccal Drug Delivery Using Model Soluble and Insoluble Drugs. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*; 103: 99–106.

Kranz, H., Juergens, K., Pinier, M., & Siepmann, J. 2009. Drug Release From MCC- and Carrageenan-Based Pellets: Experiment and Theory. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*; 73(2): 302–309.

Lefnaoui, Sonia., & Moulai-Mostefa, Nadji. 2011. Formulation and in Vitro Evaluation of Kappa-Carrageenan-Pregelatinized Starch-Based Mucoadhesive Gels Containing Miconazole. *Starch-Starke*; 63(8): 512–521.

Li, Liang., Wang, Linlin., Shao, Yan., Tian, Y., Li, Conghao., Li, Ying., Mao, Shirui. (2013). Elucidation of Release Characteristics of Highly Soluble Drug Trimetazidine Hydrochloride from Chitosan-Carrageenan Matrix Tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 102(8): 2644–2654.

Liu, Yu., Zhu, Yi-ying., Wei, Gang., & Lu, Wei-Yue. 2009. Effect of Carrageenan on Poloxamerbased in Situ Gel for Vaginal Use: Improved in Vitro And in Vivo Sustained-Release Properties. European Journal of Pharmaceutical Sciences; 37(1-4): 306–312.

Maderuelo, Cristina., Zarzuelo, Aranzazu., & Lanao, Jose M. 2011. Critical Factors in The Release of Drugs from Sustained Release Hydrophilic Matrices. Journal of Controlled Release; 154: 2–19.

Miyazaki, Shoko., Ishitani, Mariko., Takahashi, Akie., Shimoyama, Tetsuya., Itoh, Kunihiko., & Attwood, David. 2011. Carrageenan Gels for Oral Sustained Delivery of Acetaminophen to Dysphagic Patients. Biological and Pharmaceutical Bulletin; 34(10): 164–166.

Narang, Ajit S and Boddu, Sai HS. 2015. Excipient Application in Formulation Design and Drug Delivery. Switzerland : Springer.

Necas, J., Bartosikova, L. 2013. Carrageenan: A Review. Veterinarni Medicina; 58:(4): 187–205.

Pinheiro, Ana C., Bourbon, Ana I., Medeiros, Bartolomeu G. de S., da Silva, Luis H. M., da Silva, Maria C. H., Carneiro-da-Cunha, Maria G., Coimbra, Manuel A., Vicente, Antonio A. 2012. Interactions Between Kappa Carrageenan and Chitosan in Nanolayered Coatings—Structural and Transport Properties. Carbohydrate Polymers; 87(2): 1081–1090.

Rowe, Raymond C., Paul J. Sheskey and Sian C. Owen. 2006. Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition. London : Pharmaceutical Press.

Santo, Vitor Espirito., Frias, Ana M., Carida, Michela., Cancedda, Ranieri., Gomes, Manuela E., Mano, Joao. F., Reis, Rui L. 2009. Carrageenan-Based Hydrogels for The Controlled Delivery of PDGF-BB in Bone Tissue Engineering Applications. Biomacromolecules; 10(6): 1392–1401.

Song, Keon-Hyoung., & Eddington, Natalie D. 2012. The Impact of AT1002 on The Delivery of Ritonavir in The Presence of Bioadhesive Polymer, Carrageenan. Archives of Pharmacal Research; 35(5): 937–943.

Thakur, Vijay Kumar and Thakur Manju Kumari. 2016. Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies Volume 4. New Jersey : John Wiley & Sons.

Thommes, Markus., Baert, Lieven., van 't Klooster, Gerben., Geldof, Marian., Schueller, Laurent., Rosier, Jan., Kleinebudde, Peter. 2009. Improved Bioavailability of Darunavir by Use of Kappa-Carrageenan Versus Microcrystalline Cellulose as Pelletisation Aid. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 72(3): 614–620.

Tran Nu Thanh Viet Bui. Structure, Rheological Properties and Connectivity of Gels Formed by Carrageenan Extracted from Different Red Algae Species. Organic chemistry. Université du Maine, 2019. English. ffNNT : 2019LEMA1007ff. fftel-02077051f.

Yoo, Angelina., & Kleinebudde, Peter. 2009. Spheronization of Small Extrudates Containing Kappa-Carrageenan. Journal of Pharmaceutical Sciences; 98(10): 3776–3787.

Zhang, Tingting., Mao, Shirui., & Sun, Wei. 2010. Design and In Vitro Evaluation of a Film Controlled Dosage Form Self-Converted from Monolithic Tablet in Gastrointestinal Environment. Journal of Pharmaceutical Sciences; 99(11): 4678–4690.