



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**DEGRADASI *IN VITRO* MIKROSFER POLIPADUAN POLI(ASAM LAKTAT)  
DAN POLIKAPROLAKTON**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana sains**

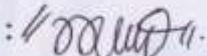
**MEGAWATI DIANA WULAN**

**0706263265**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI KIMIA  
DEPOK  
JULI 2011**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

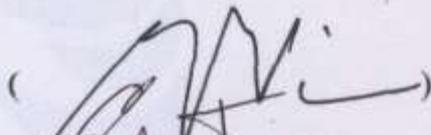
Nama : Megawati Diana Wulan  
NPM : 0706263265  
Tanda Tangan :   
Tanggal : 4 Juli 2011

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : Megawati Diana Wulan  
NPM : 0706263265  
Program Studi : Kimia  
Judul Skripsi : Degradasi *in vitro* Mikrosfer Polipaduan Poli(asam laktat) dan Polikaprolakton

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Sains pada Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia

## DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. Emil Budiarto (  )  
Penguji : Prof. Dr. Endang Asijati, M.Sc (  )  
Penguji : Drs. Riswiyanto, M.Si (  )  
Penguji : Dr. Helmiyati (  )

Ditetapkan di : Depok  
Tanggal : 4 Juli 2011

## KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrohmanirrohm,

Alhamdulillahirobbil'alamin, puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan lancar tanpa halangan yang berarti. Sholawat serta salam senantiasa penulis curahkan kepada kekasih Allah, Rasulullah Muhammad SAW yang senantiasa menjadi inspirasi bagi penulis untuk menjadi insan yang berguna bagi bangsa, negara, dan agama.

Penulis menyadari bahwa tanpa dukungan, bantuan, dan bimbingan dari berbagai pihak, akan sangat berat bagi penulis untuk dapat menghadapi masa-masa sulit dalam studi dan penelitian yang penulis jalani. Untuk itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

- 1) Bapak dan Ibu tersayang yang telah memberikan dukungan dalam segala bentuk, atas keringat dan air mata yang menetes dalam ikhtiar dan doa. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan perlindungan, kebahagiaan, dan segala kecukupan bagi mereka.
- 2) Bapak Dr. Emil Budianto selaku pembimbing yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk melakukan riset, memberikan banyak ilmu, bimbingan serta motivasi.
- 3) Bapak Dr. Bambang Soegiyono yang telah memberikan pengetahuan tentang pemakaian instrumen, dan membantu dalam proses karakterisasi.
- 4) Bapak Dr. Ridla Bakri selaku ketua Departemen Kimia FMIPA UI dan Ibu Dra. Tresye Utari, M.Si. selaku koordinator penelitian yang telah memberikan kesempatan dan bantuan dalam penelitian.
- 5) Seluruh dosen Departemen Kimia FMIPA UI yang telah memberikan begitu banyak ilmu serta pengalaman yang bermanfaat, serta para staf Departemen Kimia yang telah banyak membantu baik teknis atau pun non teknis selama penelitian ini.

- 6) Kak Yudha dan Kak Vera yang telah banyak membantu penulis dari awal melakukan penelitian hingga terselesaikannya skripsi ini. terima kasih atas segala ilmu, bimbingan, masukan dan dukungannya,
- 7) Raja Hasayangan yang telah bersedia meluangkan banyak waktunya, mendengarkan segala keluh kesah, memberikan banyak masukan, semangat, doa dan dukungan yang sangat berarti hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
- 8) Sahabat sahabat terbaikku Retno Hapsari, Masayu Farina, Yulinar, Rahayu Harganingtyas, Prita Belinda, dan Annisa Hildayati teman seperjuangan selama penelitian, terima kasih atas keceriaan, kasih sayang, kebaikan, doa, perhatian dan bantuannya selama selama 4 tahun ini.
- 9) Teman-teman penelitian semester ini, Ka desi, Dante, Ika N, Awe, Rifan, Iki, Sherly, Zetry, Hani, Evi, Rafi, Jojo, Fitri A, Ka Arif, Ka Omi, dan Ka Destya terima kasih atas segala bantuan dan dukungannya selama penelitian, semoga semua penelitian yang telah dilakukan dapat berguna di masa depan.
- 10) Teman-teman angkatan 2007, terima kasih atas segala kebaikan, bantuan dan 4 tahun yang tak akan terlupakan. Teman-teman kost 'wisma hijau' Kak Hera, Maya, Uul, Ka Iwat, Feby, dan Dwi terima kasih atas doa dan dukungannya.
- 11) Pihak lain yang telah banyak membantu penulis dari awal penelitian hingga skripsi ini terselesaikan yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

**Penulis**  
**Juli 2011**

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

---

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Megawati Diana Wulan  
NPM : 0706263265  
Program Studi : Kimia  
Departemen : Kimia  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Jenis karya : Skripsi

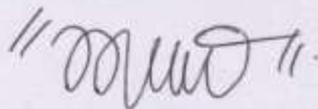
demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Degradasi *in vitro* Mikrosfer Polipaduan Poli(asam laktat) dan Polikaprolakton

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok  
Pada tanggal : 4 Juli 2011  
Yang menyatakan



(Megawati Diana Wulan)

## ABSTRAK

Nama : Megawati Diana Wulan  
Program Studi : Kimia  
Judul : Degradasi *in vitro* Mikrosfer Polipaduan Poli(asam laktat) dan Polikaprolakton

Polipaduan poli(asam laktat) (PLA) dan polikaprolakton (PCL) dapat dibuat mikrosfer sebagai penyalut agen farmasetika untuk tujuan pelepasan terkendali. Kemampuan suatu mikrosfer untuk melepaskan agen farmasetika bergantung pada kemampuannya untuk terdegradasi. Keseragaman ukuran partikel mikrosfer, serta komposisi polipaduan akan mempengaruhi degradasi mikrosfer polipaduan. Dilakukan uji degradasi terhadap mikrosfer polipaduan secara *in vitro* dengan menginkubasi mikrosfer pada suhu 37°C di dalam buffer fosfat pH 7,4 selama 8 minggu. Karakterisasi dilakukan terhadap penentuan persen kehilangan berat, pengamatan bentuk dan morfologi dengan mikroskop optik dan SEM. Persen kehilangan berat semakin meningkat seiring dengan lamanya waktu inkubasi. Mikrosfer pada inkubasi minggu ke-1 diperoleh rentang persen kehilangan berat sebesar 8,8 – 12,5 %, sedangkan pada minggu ke-8 diperoleh rentang persen kehilangan berat sebesar 20,6 – 25,7%. Semakin besar komposisi PLA dalam polipaduan, persen kehilangan berat mikrosfer cenderung meningkat pada beberapa komposisi.

Kata Kunci : Mikrosfer, Polipaduan, Poli(asam laktat), Polikaprolakton, Degradasi  
xiii + 53 halaman : 19 gambar; 4 tabel  
Daftar Referensi : 32 (1989-2010)

## ABSTRACT

Name : Megawati Diana Wulan  
Program Study : Chemistry  
Title : *In vitro* Degradation of Microsphere Based on Blend of Poly(lactic acid) and Polycaprolactone.

Polyblend of poly (lactic acid) (PLA) and polycaprolactone (PCL) microspheres could be prepared as a pharmaceutical coating agent for controlled release purposes. The ability of microspheres to release the pharmaceutical agent depends on its ability to degraded. Homogeneity of particle size of microspheres and polyblend composition will affect the degradation of polyblend microspheres. *In vitro* degradation of polyblend microspheres was done by incubating microspheres at 37°C in phosphate buffer pH 7,4 for 8 weeks. Characterization to determine the percent loss of weight, shape and morphology observation with optical microscope and SEM. Percent weight loss increased along with the length of incubation time. Microspheres at 1<sup>st</sup> week incubation has a percent weight loss range from 8,8 to 12,5%, while at 8<sup>th</sup> week has a percent weight loss range from 20,6 to 25,7%. The greater the composition of the PLA in polyblend, percent weight loss tends to increase in some compositions.

Key Word : Microspheres, Polyblend, Poly(lactic acid), Polycaprolactone, Degradation  
xiii + 53 pages : 19 pictures; 4 tables  
Bibliography : 32 (1989-2010)

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH.....	iv
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Hipotesis .....	4
2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Mikrosfer .....	5
2.2. Poli(asam laktat).....	6
2.3. Polikaprolakton .....	8
2.4. Polipaduan.....	9
2.5. Degradasi Polimer .....	10
2.6. Polimer <i>Biodegradable</i> .....	12
3. METODE PENELITIAN .....	14
3.1. Bahan.....	14
3.2. Peralatan .....	14
3.3. Prosedur Percobaan .....	15
3.3.1. Pembuatan Mikrosfer Polipaduan PLA-PCL .....	15
3.3.1.1. Pembuatan Larutan Polipaduan 10%.....	15
3.3.1.2. Pembuatan Mikrosfer Polipaduan .....	15
3.3.2. Pembuatan Buffer Fosfat pH 7,4 .....	16
3.3.3. Uji Degradasi Mikrosfer secara <i>in vitro</i> .....	17

3.3.4. Penentuan Kehilangan Berat Mikrosfer .....	17
3.3.5. Pengamatan Bentuk Mikrosfer dengan Mikroskop Optik.....	17
3.3.6. Pengamatan Bentuk dan Morfologi Mikrosfer dengan SEM .....	18
4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	22
4.1. Hasil Uji Degradasi Mikrosfer secara <i>in vitro</i> .....	24
4.1.1. Penentuan Kehilangan Berat Mikrosfer .....	24
4.1.2. Pengamatan Perubahan Bentuk Mikrosfer dengan Mikroskop Optik ..	32
4.1.3. Pengamatan Perubahan Morfologi Mikrosfer dengan SEM.....	33
5. KESIMPULAN DAN SARAN .....	41
5.1. Kesimpulan.....	41
5.2. Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA .....	42

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur kimia asam laktat.....	6
Gambar 2.2 Struktur poli(asam laktat).....	7
Gambar 2.3 Struktur polikaprolakton .....	8
Gambar 2.4 Erosi permukaan.....	11
Gambar 2.5 Erosi <i>bulk</i> .....	11
Gambar 3.1 Skema <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM) .....	18
Gambar 3.2 Diagram alir pembuatan mikrosfer polipaduan.....	20
Gambar 3.3 Diagram alir uji degradasi .....	21
Gambar 4.1 Persen hasil mikrosfer .....	23
Gambar 4.2 Hasil pengamatan mikrosfer.....	24
Gambar 4.3 Mekanisme reaksi hidrolisis poli(asam laktat).....	26
Gambar 4.4 Mekanisme reaksi hidrolisis polikaprolakton .....	27
Gambar 4.5 Grafik persen kehilangan berat .....	28
Gambar 4.6 Pengamatan mikroskop sampel A0 - A3 pada 0 hingga 4 minggu ..	35
Gambar 4.7 Pengamatan mikroskop sampel A0 - A3 pada 5 hingga 8 minggu ..	36
Gambar 4.8 Pengamatan mikroskop sampel A4 - A7 pada 0 hingga 4 minggu ...	37
Gambar 4.9 Pengamatan mikroskop sampel A4 - A7 pada 5 hingga 8 minggu .	38
Gambar 4.10 Pengamatan dengan SEM sampel A0 - A3 pada 0,1 dan 8 minggu	39
Gambar 4.11 Pengamatan dengan SEM sampel A4 - A7 pada 0,1, dan 8 minggu .....	40

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Sifat fisik poli(asam laktat) (Lu & Chen, 2004) .....	7
Tabel 2.2 Sifat fisik polikaprolakton (Lu & Chen, 2004).....	9
Tabel 3.1 Komposisi polipaduan PLA dan PCL.....	15
Tabel 3.2 Kondisi optimum untuk setiap komposisi mikrosfer .....	16



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Persen hasil mikrosfer .....	45
Lampiran 2. Persen kehilangan berat mikrosfer selama masa degradasi.....	46



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penggunaan polimer sebagai bahan dasar suatu material terus berkembang pesat karena kestabilan fisika dan kimianya yang sangat baik. Ketidakmampuan mikroorganisme untuk menguraikan polimer menimbulkan pencemaran lingkungan yang jika tidak ditangani dengan baik akan menimbulkan masalah yang serius. Polimer *biodegradable* diharapkan dapat menjadi solusi dalam permasalahan ini.

Polimer *biodegradable* sintetik seperti poliester alifatik telah banyak diaplikasikan untuk kebutuhan klinik. Sifatnya yang dapat terdegradasi oleh proses hidrolisis dalam tubuh, dan tidak menimbulkan efek berbahaya bagi tubuh, membuat polimer jenis ini semakin banyak penerapannya dalam bidang farmasetika dan medis, seperti media transplantasi jaringan, benang jahit untuk pembedahan, peralatan ortopedik dan terutama sebagai sistem *drug delivery*. Pada sistem *drug delivery*, polimer *biodegradable* biasa digunakan sebagai penyalut atau pengungkung suatu agen farmasetika (obat atau protein) dalam bentuk mikrosfer atau mikrokapsul. Dengan adanya sistem pelepasan terkendali oleh mikrosfer, pelepasan obat dapat dijaga sehingga dapat mengurangi atau mengeliminasi efek samping yang merugikan, selain itu obat dengan waktu paruh eliminasi yang cepat tidak harus lebih sering di konsumsi. Kemampuannya untuk terdegradasi menjadi hal penting dalam penerapannya sebagai sistem *drug delivery* yang mampu mengalami pelepasan agen farmasetika secara terkendali.

Polimer *biodegradable* sintetik golongan poliester menawarkan keuntungan lain dalam pengembangan teknik jaringan. Polimer-polimer tersebut memiliki kemampuan untuk menyesuaikan sifat mekanik dan kinetika degradasi untuk digunakan dalam beberapa aplikasi (Gunatillake & Adhikari, 2003).

Polimer *biodegradable* sintetik yang telah banyak digunakan untuk sistem *drug delivery* antara lain, poli(asam laktat) , polikaprolakton (PCL), poli(asam glikolat), ataupun poli(asam laktat-ko-glikolat). Pada penelitian yang dilakukan oleh Lu dan Chen (2004), dinyatakan bahwa poli(asam laktat) dan Polikaprolakton dapat digunakan untuk sistem transplantasi dan pengungkung obat. Sudaryanto *et al* (2003) telah mengembangkan poli(asam laktat) sebagai pengungkung unsur radioaktif yang akan digunakan untuk mengobati penyakit.

Meskipun poli(asam laktat) dan polikaprolakton merupakan polimer *biodegradable*, akan tetapi keduanya memiliki sifat permeabilitas, kekuatan, serta waktu degradasi yang berbeda (Lu & Chen, 2004). Polikaprolakton (PCL) digunakan sebagai pengungkung obat karena mempunyai permeabilitas obat yang baik, memiliki kristalinitas yang tinggi, dan kekuatan mekanik yang cukup baik, tetapi memiliki waktu degradasi yang lama. Hal ini menyebabkan PCL hanya cocok untuk sistem *drug delivery* dalam waktu yang lama, sedangkan PLA memiliki permeabilitas yang kurang baik serta lebih rapuh dibandingkan dengan PCL walaupun waktu degradasinya lebih pendek dari pada PCL (Gunatillake & Adhikari, 2003).

Oleh karena itu, dengan pencampuran PCL dengan PLA akan dihasilkan polipaduan dengan sifat mekanik yang lebih baik (Broz *et al.*, 2003). Polipaduan antara poli(asam laktat) dan polikaprolakton tersebut dapat digunakan sebagai bahan dasar pembuatan mikrosfer. Menurut Gunatillake & Adhikari (2003) pencampuran PCL dengan polimer lainnya yang berbobot molekul lebih rendah dapat digunakan dalam berbagai aplikasi, misalnya memodifikasi polimer yang dapat digunakan sebagai sistem pengungkung / penyalutan obat melalui pencampuran antara PLA dengan PCL sehingga didapatkan polimer yang kompatibel, memiliki waktu degradasi lebih pendek dari PCL itu sendiri dan sifat permeabilitasnya lebih baik.

Pembuatan mikrosfer dapat dilakukan dengan berbagai metode seperti emulsifikasi, pemisahan fase, dan pengeringan semprot. Pembuatan mikrosfer dengan metode emulsifikasi mempunyai keuntungan lebih, yakni akan mendapatkan mikrosfer dengan diameter sesuai dengan yang diinginkan sehingga dapat digunakan sebagai pengungkung obat (Jain, 2000).

Salah satu faktor yang mempengaruhi proses penyaluran agen farmasetika oleh mikrosfer adalah ukuran dan distribusi ukuran partikel mikrokapsul. Ukuran partikel yang seragam menghasilkan efisiensi dan disolusi yang sangat baik dari obat yang disalut. Zhu *et al* (2005) menjelaskan bahwa ukuran mikrokapsul 40-50 mikron untuk menyalut ibuprofen memiliki efisiensi sebesar 70-90 %. Sistem pelepasan terkendali oleh mikrosfer bergantung pada kemampuan mikrosfer untuk terdegradasi (Silva *et al.*, 2007). Oleh karena itu penting untuk memahami perilaku degradasinya untuk menghasilkan mikrosfer dengan kemampuan pelepasan agen farmasetika yang lebih baik dan terkendali . Faktor-faktor yang mempengaruhi degradasi dari suatu mikrosfer adalah komposisi polimer dalam pembuatan mikrosfer, ukuran dan keseragaman ukuran partikel dari mikrosfer.

### **1.2. Perumusan Masalah**

Kemampuan suatu mikrosfer untuk melepas agen farmasetika secara terkendali bergantung dari kemampuan degradasi mikrosfer tersebut. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, salah satu faktor yang mempengaruhi degradasi dari suatu mikrosfer adalah komposisi polimer dalam pembuatan mikrosfer, ukuran dan keseragaman ukuran partikel dari mikrosfer. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yudha (2010) dihasilkan kondisi optimum untuk memperoleh mikrosfer dengan ukuran partikel yang paling seragam dengan beberapa variasi komposisi poli(asam laktat) dan polikaprolakton. Uji degradasi perlu dilakukan untuk mengetahui laju degradasi mikrosfer dengan berbagai komposisi polipaduan selama waktu tertentu.

### **1.3. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengamati degradasi mikrosfer polipaduan poli(asam laktat) dan polikaprolakton serta mempelajari pengaruh komposisi PLA dan PCL terhadap laju degradasi mikrosfer. Produk hasil degradasi diamati perubahannya dalam jangka waktu tertentu (1 minggu) selama masa inkubasi (8 minggu). Perubahan yang diamati yaitu bentuk dan morfologinya, serta persen kehilangan beratnya.

#### 1.4. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah komposisi poli(asam laktat) dan polikaprolakton dalam polipaduan mempengaruhi persen kehilangan berat mikrosfer selama masa degradasinya. Semakin besar komposisi poli(asam laktat) dalam mikrosfer polipaduan maka waktu degradasinya akan semakin cepat, hal ini ditunjukkan dengan presentase kehilangan berat yang semakin besar. Semakin lama waktu degradasi presentase kehilangan berat mikrosfer juga akan semakin besar. Proses degradasi menyebabkan mikrosfer polipaduan mengalami perubahan bentuk dan morfologi seiring dengan lamanya waktu degradasi



## **BAB 2**

### **2. TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Mikrosfer**

Mikrosfer adalah partikel berbentuk bola berskala mikron, yang terbuat dari bahan keramik, kaca, atau polimer yang digunakan sebagai pengungkung gas, larutan atau padatan dalam bentuk senyawa organik maupun anorganik (Sudaryanto, 2003). Ukuran mikrosfer beragam sesuai dengan fungsinya berkisar antara 1-1000  $\mu\text{m}$ . Menurut Jain (2000), ukuran mikrosfer sebagai pengungkung obat tidak boleh lebih besar dari 250  $\mu\text{m}$ , idealnya kurang dari 125  $\mu\text{m}$ . Mutu mikrosfer dan pelepasan obat harus didapat secara berulang dalam batas yang ditetapkan, dan mikrosfer yang didapat harus berupa serbuk murni tanpa pengotor dan tidak berbentuk agregat atau menggumpal (Jain, 2000).

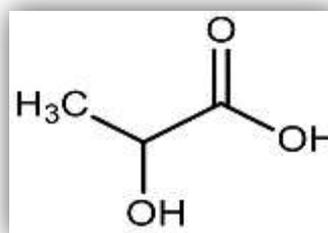
Bergantung pada jenis dan sifat zat pengungkung dan zat yang dikungkung, mikrosfer memiliki aplikasi yang luas dalam bidang kedokteran, pertanian, dan industri. Contohnya mikropartikel hemoglobin dapat digunakan untuk menggantikan darah, mikroplastik berongga dapat digunakan dalam percobaan fusi nuklir untuk menahan bahan bakar sebelum ditembakkan sinar laser berkekuatan besar, dan mikrosfer indium oksida yang digunakan dalam pencampuran polimer, dapat memberikan lapisan antistatik yang unggul pada pesawat ruang angkasa (Dagani, 1994). Selain itu mikrosfer juga dapat dimanfaatkan untuk katalis, komposit atau bahan pengisi, insulasi panas, papan sirkuit elektrik, penyimpanan gas dan cairan, dan yang terpenting mikrosfer dapat dimanfaatkan sebagai pembawa obat (*drugs delivery system*) dalam tubuh.

Mikrosfer dapat dibuat dengan banyak cara, diantaranya teknik emulsifikasi tunggal atau ganda sistem penguapan pelarut (Rizkalla *et al.*, 2006), teknik kering semprot (Blanco *et al.*, 2005) ataupun teknik pemisahan fasa (Jain, 2000). Mikrosfer memiliki aplikasi yang luas dalam bidang kedokteran, pertanian, dan industri. Contohnya dalam bidang kedokteran mikrosfer dapat dimanfaatkan sebagai pembawa obat (*drug delivery system*) dalam tubuh.

Mikrosfer memiliki kemampuan yang unik sehingga mikrosfer banyak dipilih untuk aplikasi ini. Keunggulan dari mikrosfer adalah sifat pelepasan obatnya dalam tubuh terjadi secara bertahap sehingga cocok untuk membawa obat-obat yang dibutuhkan oleh tubuh dalam jumlah yang tetap dan terus menerus seperti hormon (Xing *et al.*, 1999). Saat ini penggunaan mikrosfer dalam sistem penyaluran dan pelepasan obat telah banyak diaplikasikan Contohnya untuk sistem pelepasan protein dalam tubuh (Park, 1995). Kemampuan ini juga menyebabkan mikrosfer cocok digunakan untuk obat-obat yang berisi bahan radioaktif. Keistimewaan sifat mikrosfer ini membuat banyak pihak tertarik untuk mengembangkannya.

## 2.2. Poli(asam laktat)

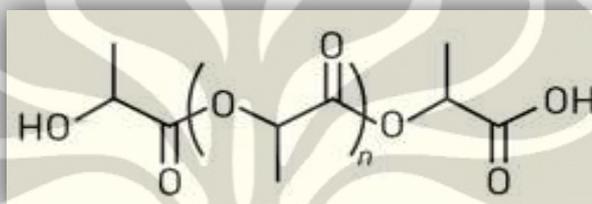
Poli(asam laktat) (PLA) merupakan poliester alifatik yang tersusun atas monomer asam laktat. Asam Laktat dengan nama IUPAC asam 2-hidroksi propionat pertama kali ditemukan pada tahun 1789 sebagai komponen kimia yang terdapat pada susu dan dikenal juga sebagai asam susu. PLA memiliki beberapa gugus hidroksil pada ujung rantainya. Adanya gugus ini menyebabkan PLA dapat terdegradasi. PLA merupakan polimer yang dapat terdegradasi secara alami oleh panas, cahaya, bakteri, maupun oleh proses hidrolisis. Ikatan ester pada molekul PLA sangat sensitif terhadap hidrolisis kimia ataupun enzimatis. Selain itu, polimer ini juga bersifat biokompatibel, artinya polimer ini dapat terdegradasi dalam tubuh tanpa menimbulkan efek yang berbahaya.



**Gambar 2.1** Struktur kimia asam laktat

PLA juga bersifat termoplastik, transparan dan sifat degradasinya dapat di kontrol dengan menyesuaikan terhadap komposisi dan berat molekulnya. Produk degradasi PLA adalah asam laktat.

PLA dapat disintesis dari pembukaan cincin laktida dengan penambahan katalis antara lain  $PbO$ ,  $SbF_5$  dan pemanasan  $100-130^\circ C$ . Katalis yang umum digunakan adalah *stannous octoate*. Polimer ini tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik seperti kloroform, dan diklorometana (Alger, 1989).



**Gambar 2.2** Struktur poli(asam laktat)

PLA dapat berada dalam bentuk L-PLA dan (D,L-PLA). PLA dalam bentuk L-PLA memiliki sifat optik aktif, sedangkan dalam bentuk campuran rasemiknya yaitu D,L-PLA tidak bersifat optis aktif. L-PLA yang terdapat di alam mempunyai struktur kristalin. Sifat fisik PLA terlihat pada Tabel 2.1. Sifat fisik dan mekanis PLA dapat berkurang apabila dicampur dengan polimer lain yang memiliki sifat fisik dan mekanis yang lebih rendah (Lu & Chen, 2004)

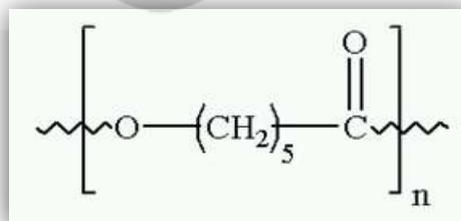
**Tabel 2.1** Sifat fisik poli(asam laktat) (Lu & Chen, 2004)

Sifat Fisik	D, L-PLA	L-PLA
Suhu transisi gelas ( $^\circ C$ )	55-60	60-65
Titik leleh ( $^\circ C$ )	Amorf	173-178
Kekuatan tarik (MPa)	1,9	2,7
Waktu degradasi (bulan)	12-16	>24

D,L-PLA mempunyai struktur amorf karena susunan rantai polimernya yang tidak teratur. D,L-PLA lebih disukai daripada L-PLA karena D,L-PLA mudah terdegradasi dan lebih mampu mendispersi obat secara homogen dalam matriks polimer (Gunatilake & Adhikari, 2003). PLA dapat digunakan dalam industri medis karena bersifat biokompatibel, tidak beracun, serta tidak menimbulkan mutasi dan alergi. PLA yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami metabolisme dan masuk ke dalam siklus asam sitrat menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O.

### 2.3. Polikaprolakton

Polikaprolakton (PCL) adalah plastik biodegradabel bersifat termoplastik yang disintesis dari penurunan minyak mentah, dan diikuti oleh proses polimerisasi pembukaan cincin. PCL dapat terbiodegradasi di alam khususnya di dalam tanah. PCL memiliki sifat tahan terhadap air, minyak, pelarut, dan klorin, mempunyai kekentalan rendah, mudah diproses secara termal, serta mempunyai titik leleh yang rendah, memiliki sifat mekanik yang cukup baik. Dengan titik leleh yang relatif rendah, dapat diproses dengan mudah menggunakan metode konvensional. Untuk memperoleh hasil mekanik yang bagus PCL biasanya dicampur atau dikopolimerisasi dengan polimer lain seperti PLA atau PGA. Perkiraan waktu degradasi dari PCL adalah lebih dari 24 bulan (Gunatillake & Adhikari, 2003).



**Gambar 2.3** Struktur polikaprolakton

PCL disintesis dari polimerisasi pembukaan cincin dari monomer ε-kaprolakton. Untuk mempercepat proses polimerisasi dapat digunakan katalis

seperti Sn oktoat. Alkohol dengan berat molekul rendah digunakan sebagai inisiator dan berfungsi juga untuk mengontrol berat molekul polimer yang dihasilkan (Gumatillake & Adhikari, 2003)

Pencampuran PCL dengan polimer berbentuk serat (seperti selulosa) dapat menghasilkan polimer yang biodegradabel. Laju rata-rata hidolisis dan biodegradasi PCL bergantung pada bobot molekul dan derajat kristalinitas, namun banyak jenis mikroba di alam yang mampu mendegradasi PCL. Sifat fisik polikaprolakton dapat dilihat dalam Tabel 2.2

**Tabel 2.2** Sifat fisik polikaprolakton (Lu & Chen, 2004)

Sifat Fisik	Nilai
Suhu transisi gelas (°C)	(-65) - (-60)
Titik leleh (°C)	58-63
Kekuatan tarik (MPa)	0,4
Waktu degradasi (bulan)	> 24 bulan

#### 2.4. Polipaduan

Polipaduan merupakan hasil pencampuran fisik dari dua atau lebih polimer berbeda. Proses pencampuran polimer dapat dikelompokkan menjadi dua jenis, yaitu paduan fisika dan paduan kimia. Paduan fisika terjadi antara dua jenis polimer atau lebih yang memiliki struktur berbeda, tidak membentuk ikatan kovalen antar komponen melainkan membentuk interaksi fisik. Paduan kimia, yaitu paduan dua atau lebih polimer berbeda dengan ikatan kovalen di antara polimer-polimer penyusunnya. Kelebihan dari polipaduan ialah dapat memanfaatkan formulasi yang telah ada dari material dengan sifat khas sehingga polipaduan akan mempunyai karakteristik unggul dari kedua komponen. Polipaduan ini bertujuan untuk mendapatkan sifat-sifat material yang diinginkan dan disesuaikan dengan penggunaannya.

Polipaduan dapat bersifat homogen atau heterogen. Polipaduan homogen terlihat bening, mempunyai suhu transisi gelas (Tg) tunggal, dan sifat fisiknya sebanding dengan komposisi komponen penyusunnya, sedangkan polipaduan heterogen mempunyai beberapa Tg (Steven, 2001).

Kompabilitas polipaduan menggambarkan kekuatan antaraksi yang terjadi antara rantai polimer sehingga membentuk campuran homogen atau mendekati homogen. Interaksi yang terjadi dalam polipaduan adalah, ikatan hidrogen atau interaksi Van der Waals (Rabek, 1980). Kelebihan dari polipaduan ialah dapat memanfaatkan formulasi yang telah ada dari material dengan sifat khas sehingga polipaduan akan mempunyai karakteristik unggul dari kedua komponen yang dicampur. Polipaduan ini bertujuan untuk mendapatkan sifat-sifat material yang diinginkan dan disesuaikan dengan keperluan, selain itu juga bertujuan untuk meningkatkan kompatibilitas dan degradabilitas yang lebih baik. Polipaduan komersial dapat dihasilkan dari polimer sintetik dengan polimer sintetik, polimer sintetik dengan polimer alam, dan polimer alam dengan polimer alam.

Pada tahun 2003, Broz *et al* melakukan penelitian membuat polipaduan poli (asam laktat) dengan polikaprolakton sebagai material plastik *biodegradable*. Untuk memperoleh polimer yang memiliki sifat yang diharapkan sesuai dengan penggunaannya maka dilakukan pencampuran antara PCL dan PLA. Polipaduan ini dapat diaplikasikan sebagai bahan dasar pembuatan mikrosfer.

## 2.5. Degradasi Polimer

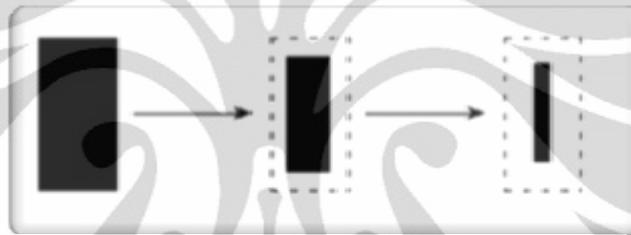
Degradasi adalah proses terurainya suatu senyawa menjadi lebih sederhana. Pada degradasi polimer terjadi perpendekan rantai polimer melalui pemutusan ikatan antar monomer. Erosi adalah proses hilangnya bobot polimer akibat kehilangan monomer, oligomer ataupun bagian kecil dari polimer yang tidak terdegradasi (Gopffrich, 1997). Berdasarkan definisinya dapat dikatakan bahwa degradasi polimer merupakan bagian dari proses erosi polimer.

Biodegradasi yaitu proses degradasi yang terjadi karena adanya aktivitas biologis dari mikroorganisme. Tetapi pada kenyataannya, faktor abiotik dan biotik saling mendukung secara sinergis dalam proses degradasi polimer di lingkungan. Faktor abiotik tersebut diantaranya mekanik, termal, cahaya dan kimiawi (Lucas *et al.*, 2008).

Proses degradasi polimer dapat terjadi melalui 4 cara yaitu fotodegradasi, degradasi kimiawi, degradasi termal, dan degradasi mekanik (Lucas *et al.*, 2008). Degradasi kimiawi sangat berperan penting dalam proses degradasi polimer

*biodegradable* (biopolimer). Dengan adanya gugus fungsi yang mudah terhidrolisis dalam rantai polimer, polimer menjadi tidak stabil dalam lingkungan berair. Degradasi polimer *degradable* secara hidrolitik diawali dengan difusi air ke dalam molekul polimer, lalu gugus fungsi dalam rantai polimer terhidrolisis menghasilkan oligomer ataupun monomer.

Mekanisme dedgradasi hidrolitik suatu material polimer terdiri dari erosi permukaan dan erosi *bulk* (Gopffrich, 1997). Erosi permukaan terjadi jika kecepatan degradasi pada permukaan suatu material lebih besar dibandingkan kecepatan difusi air ke dalam material tersebut. Erosi *bulk* terjadi jika kecepatan difusi air ke dalam material polimer lebih besar dari pada kecepatan degradasi pada permukaan material tersebut.



**Gambar 2.4** Erosi permukaan



**Gambar 2.5** Erosi *bulk*

(Sumber : Calabia, 2010)

Faktor-faktor yang mempengaruhi biodegradabilitas senyawa polimer antara lain adalah panjang rantai molekul polimer, kompleksitas struktur polimer, kristalinitas, dan hidrofilitas polimer.

Faktor-faktor lainnya yang mempengaruhi biodegradasi polimer di lingkungan antara lain sifat-sifat primer bahan yang meliputi komposisi polimer, berat molekul (BM), distribusi berat molekul, kristalinitas, suhu transisi gelas (T<sub>g</sub>), porositas, hidrofilitas, serta jenis ikatan antar monomer.

Selama proses degradasi, polimer mengalami beberapa perubahan yang dapat diamati, diantaranya perubahan morfologi, perubahan komposisi, berkurangnya bobot molekul, perubahan sifat fisik dan kimia (kehilangan berat, perubahan kristalinitas, dan perubahan suhu transisi gelas).

## 2.6. Polimer *Biodegradable*

*The American Society for Testing of Materials* (ASTM) dan *International Standards Organization* (ISO) mendefinisikan Polimer *degradable* sebagai polimer yang mengalami perubahan struktur kimia secara signifikan di bawah kondisi lingkungan tertentu. Perubahan ini mengakibatkan hilangnya sifat fisik dan mekanik yang diukur dengan metode standar. Polimer *biodegradable* mengalami degradasi dengan adanya mikroorganisme (bakteri, jamur dan ganggang).

Penelitian tentang polimer *biodegradable* semakin meningkat, karena sifatnya yang dapat terdegradasi secara alami, polimer tersebut diharapkan ramah terhadap lingkungan. Polimer *biodegradable* dapat digunakan sebagai kemasan, pertanian, kedokteran dan sebagainya.

Polimer *biodegradable* juga dapat diaplikasikan dalam dunia farmasi sebagai contoh untuk sistem pengantar agen farmasetika dengan pelepasan terkendali (*drug delivery system*). Berbagai jenis polimer *biodegradable* baik yang berasal dari alam maupun sintetik telah dikaji untuk sistem *drug delivery* dalam waktu yang lama. Akan tetapi hanya sedikit di antaranya yang benar-benar biokompatibel. Polimer biodegradabel alami seperti *serum bovine albumin* (BSA), *human serum albumin* (HSA), kolagen, gelatin, dan hemoglobin telah dipelajari untuk digunakan dalam sistem penyaluran obat.

Polimer *biodegradable* dikelompokkan ke dalam dua kelompok dan empat keluarga berbeda. Kelompok utama adalah:

1. Agro-polimer yang terdiri dari polisakarida, protein dan sebagainya
2. Biopolimer (biodegradable polyesters) seperti poli asam laktat (PLA), polyhydroxyalkanoate (PHA), aromatik and alifatik kopolimer.

Biopolimer yang tergolong agro-polimer adalah produk-produk biomassa yang diperoleh dari bahan-bahan pertanian, seperti polisakarida, protein dan lemak. Kelompok lain adalah biopolimer contohnya yaitu poli asam laktat, poli(kaprolakton) (PCL), poliesteramida, kopolimer alifatik dan kopolimer aromatik. Salah satu polimer sintetik dari sumber terbarukan yaitu poli(asam laktat) (PLA), merupakan polimer linier alifatik yang diproduksi dari polikondensasi asam laktat yang di produksi dari fermentasi glukosa. Ikatan ester pada molekul PLA sangat sensitif terhadap hidrolisis kimia ataupun enzimatis. PLA aman untuk kontak dengan makanan karena berasal dari produk fermentasi (Averous, 2008).

Polikaprolakton (PCL) merupakan salah satu polimer alifatik biodegradable dari sumber yang tidak terbarukan. PCL tanpa aditif dapat terdegradasi selama 6 minggu dalam proses lumpur aktif. Penambahan aditif akan memperkuat sifat mekanik namun mengurangi kecepatan degradasinya.

## BAB 3

### 3. METODE PENELITIAN

#### 3.1. Bahan

- Poli(asam laktat)
- Polikaprolakton
- Tween 80
- Diklorometana
- $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$
- $KH_2PO_4$
- Aquades

#### 3.2. Peralatan

- *Hot plate* dengan pengaduk magnetik
- Pengaduk bar
- Penyaring Buchner
- Pompa vakum
- *Water bath*
- Oven
- Kertas saring
- Neraca analitik
- Alat-alat gelas
- Mikroskop Optik
- pH meter
- *Scanning Electron Microscope* (SEM)

### 3.3. Prosedur Percobaan

#### 3.3.1. Pembuatan Mikrosfer Polipaduan PLA-PCL

##### 3.3.1.1. Pembuatan Larutan Polipaduan 10%

Larutan polipaduan disiapkan dengan komposisi A0-A7. Komposisi polipaduan dapat dilihat pada Tabel 3.1. Dicampurkan setiap bagian polimer kemudian campuran polimer tersebut dilarutkan dengan diklorometana menggunakan *magnetic stirrer* hingga larut selama 20 menit sehingga didapatkan larutan polipaduan 10% (v/v).

**Tabel 3.1** Komposisi polipaduan PLA dan PCL

Komposisi	PLA (%)	PCL(%)
A0	100	0
A1	95	5
A2	90	10
A3	85	15
A4	80	20
A5	75	25
A6	70	30
A7	60	40

##### 3.3.1.2. Pembuatan Mikrosfer Polipaduan

Mikrosfer polipaduan dibuat dengan metode emulsifikasi penguapan pelarut, Tween 80 digunakan sebagai agen pengemulsi. Mikrosfer polipaduan dibuat pada kondisi optimum yang telah diperoleh pada penelitian sebelumnya, kondisi optimum pada pembuatan mikrosfer dapat dilihat pada Tabel 3.2. Mikrosfer polipaduan dibuat dengan menambahkan 50 mL Tween 80 (konsentrasi sesuai dengan kondisi optimum) ke dalam 0,5 mL larutan polipaduan 10% lalu diaduk menggunakan pengaduk magnet dengan kecepatan putar dan waktu pengadukan sesuai dengan kondisi optimumnya. Selanjutnya emulsi yang telah terbentuk didispersikan ke dalam piala gelas 400 mL yang berisi 200 mL

aquades sambil diaduk dengan kecepatan putar sesuai dengan kondisi optimumnya selama 1 jam.

Campuran didekantasi hingga mikrosfer yang terbentuk turun ke dasar piala gelas. Lalu endapan tersebut disaring dengan menggunakan penyaring buchner, dicuci dengan aquades, dikering-udarkan selama semalam, kemudian dikeringkan di dalam oven pada suhu 40°C selama 1 jam. Kondisi optimum setiap komposisi mikrosfer dapat dilihat pada Tabel 3.2

**Tabel 3.2** Kondisi optimum untuk setiap komposisi mikrosfer

Sampel	Konsentrasi Tween 80	Kecepatan Pengadukan pada Emulsi (RPM)	Lama Pengadukan pada Emulsi (menit)	Kecepatan Pengadukan pada Dispersi (RPM)
A0	2 %	350	10	350
A1	0,5 %	350	10	350
A2	1 %	350	10	350
A3	1 %	350	10	700
A4	1 %	568	10	350
A5	1 %	350	10	350
A6	1 %	350	10	700
A7	1 %	350	10	350

\*Data diperoleh dari penelitian Yudha (2010) dan Laporan akhir hibah riset RUUI bidang utama (Budianto, E dan Bambang, S., 2010).

### 3.3.2. Pembuatan Buffer Fosfat pH 7,4

Kristal  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  ditimbang sebanyak 8,7085 g lalu dilarutkan dengan akuades dan ditepatkan hingga menjadi larutan 250 ml. Kristal  $KH_2PO_4$  ditimbang sebanyak 2,7233 g lalu dilarutkan dengan aquades dan ditepatkan hingga menjadi larutan 100 ml. Larutan  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  sebanyak 40,5 ml ditambahkan dengan 9,5 ml larutan  $KH_2PO_4$ . Campuran larutan ini diencerkan

hingga 100 ml. Larutan diukur pH-nya: bila  $\text{pH} > 7,4$  ditambah  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , namun bila  $\text{pH} < 7,4$  ditambah  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  hingga pH mencapai 7,4.

### 3.3.3. Uji Degradasi Mikrosfer secara *in vitro*

Uji degradasi dilakukan pada mikrosfer komposisi A0-A7 dengan kondisi optimumnya (Tabel 3.2). Sebanyak 25 mg mikrosfer polipaduan dimasukkan ke dalam tabung vial kosong yang telah diketahui beratnya lalu ditambahkan 5 ml larutan buffer fosfat pH 7,4. Sampel selanjutnya diinkubasi pada suhu  $37^\circ\text{C}$  selama 0 sampai 8 minggu. Setiap mikrosfer dari masing-masing komposisi diambil setiap minggu, di cuci dengan aquades, dikeringkan dalam oven pada suhu  $40^\circ\text{C}$  lalu ditimbang beratnya menggunakan neraca analitik dan ditentukan persen kehilangan beratnya.

### 3.3.4. Penentuan Kehilangan Berat Mikrosfer

Ditentukan berat vial kosong dan sampel mikrosfer sebelum inkubasi. Setelah selesai inkubasi, vial berisi sampel dikeringkan dalam oven pada suhu  $40^\circ\text{C}$ . Sampel yang telah dikeringkan, ditentukan bobotnya melalui penimbangan dengan neraca analitik. Pengeringan dan penimbangan dilakukan hingga diperoleh bobot tetap. Kehilangan berat mikrosfer dapat diperoleh dari selisih berat mikrosfer sebelum degradasi dengan berat mikrosfer setelah degradasi.

$$\% \text{ Kehilangan berat} = \left( \frac{w_1 - w_2}{w_1} \right) \times 100 \%$$

dimana  $w_1$  = Berat mikrosfer sebelum degradasi

$w_2$  = Berat mikrosfer setelah degradasi

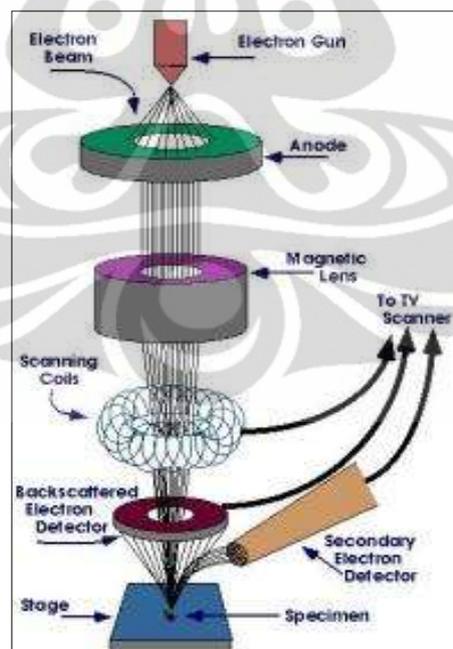
### 3.3.5. Pengamatan Bentuk Mikrosfer dengan Mikroskop Optik

Bentuk mikrosfer diamati dengan menggunakan mikroskop optik. Sampel yang telah dikeringkan diambil beberapa miligram lalu diletakkan diatas preparat dan diamati permukaannya dengan mengatur perbesaran pada mikroskop sehingga bentuk permukaan mikrosfer dapat teramati dengan baik.

### 3.3.6. Pengamatan Bentuk dan Morfologi Mikrosfer dengan SEM

Pengamatan perubahan morfologi mikrosfer dapat dilakukan dengan menggunakan alat SEM (*Scanning Electron Microscope*). SEM adalah mikroskop yang menggunakan pancaran sinar yang timbul akibat eksitasi elektron untuk mengamati partikel berukuran mikron.

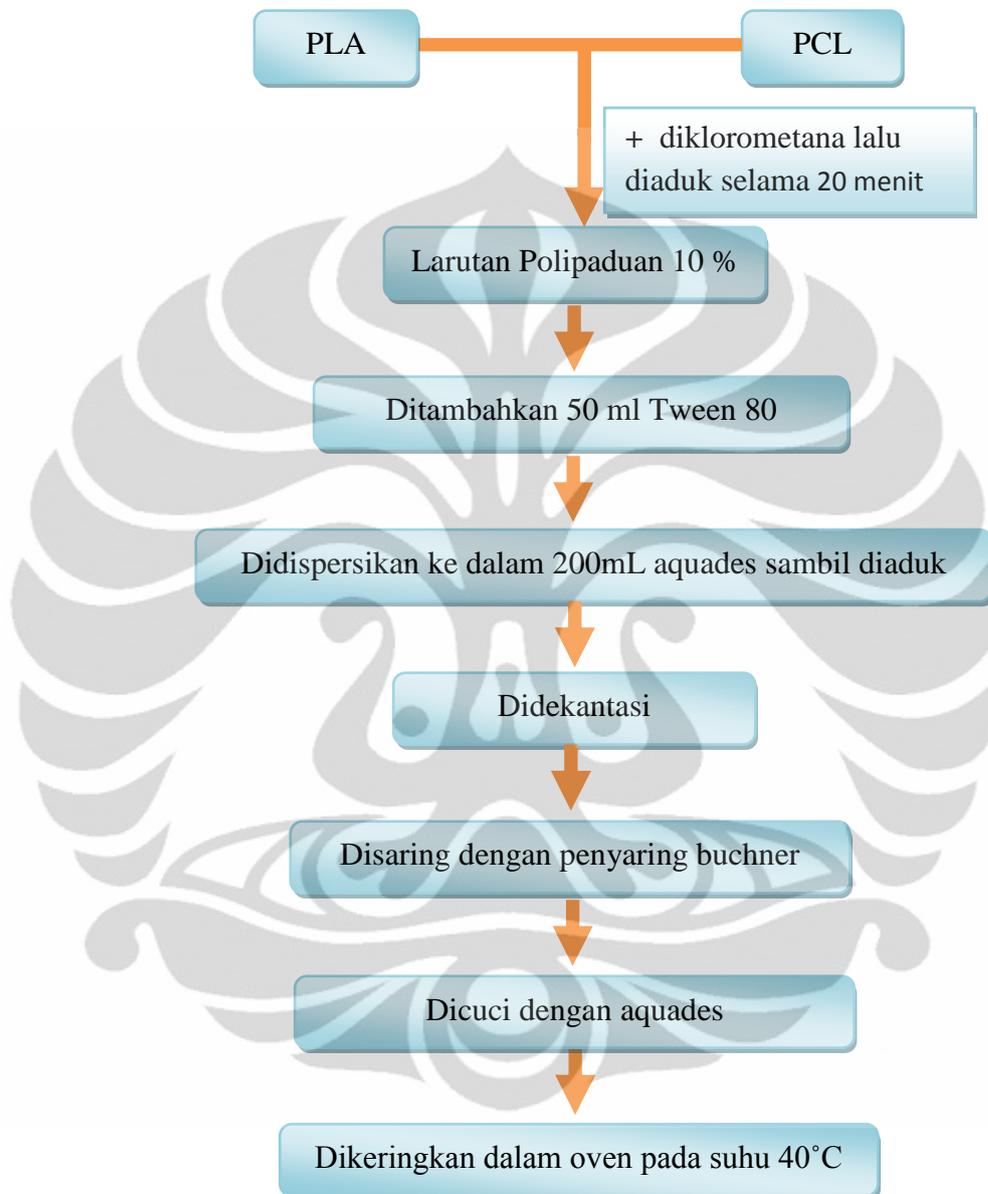
Dibandingkan dengan mikroskop konvensional, SEM dapat menunjukkan gambar spesimen yang lebih jelas dan memiliki tingkat resolusi yang lebih tinggi. SEM mampu mengambil gambar suatu permukaan dengan perbesaran dari 20 sampai 100.000 kali. Prinsip kerja SEM adalah permukaan contoh ditembakkan oleh elektron berenergi tinggi dengan energi kinetik antara 1 – 25 kV. Elektron yang langsung menumbuk contoh ini dinamakan elektron primer, sedangkan elektron yang terpantul dari contoh dinamakan elektron sekunder. Elektron sekunder yang berenergi rendah dilepaskan dari atom – atom yang ada pada permukaan contoh dan akan menentukan bentuk rupa dari contoh tersebut.



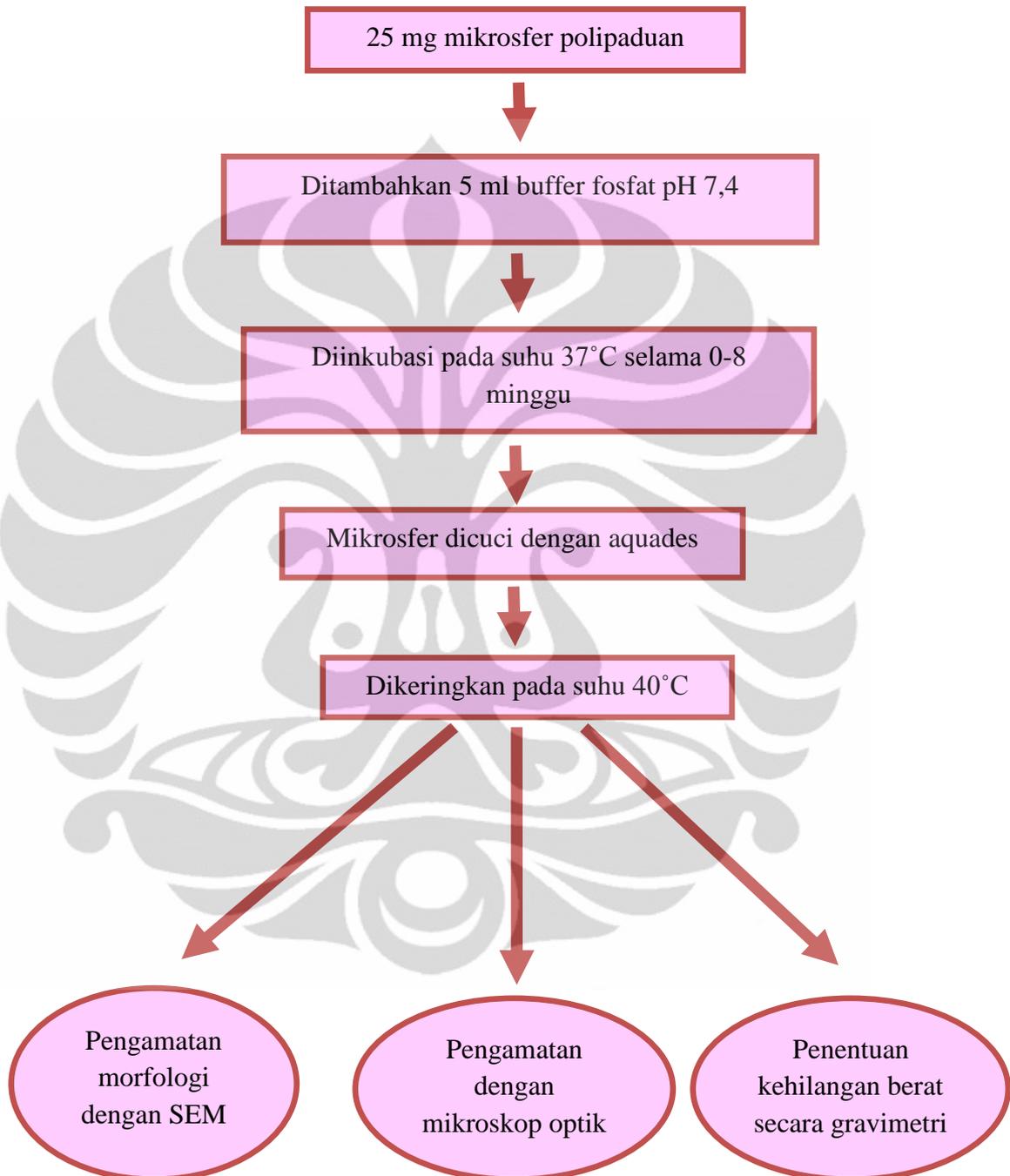
**Gambar 3.1** Skema *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Pada pengukuran menggunakan SEM, sampel harus bersifat menghantarkan arus listrik. Dikarenakan mikrosfer PLA tidak dapat menghantarkan arus listrik, maka sampel terlebih dahulu dilapisi dengan logam yang dapat menghantarkan arus listrik. Pelapisan sampel yang tidak dapat menghantarkan arus listrik bertujuan untuk mengurangi artifak yang disebabkan oleh beban elektrik dan muatan termal (Mulder, 1996). Dalam hal ini logam emas atau platina lebih disukai karena bersifat inert sehingga tidak turut bereaksi dengan sampel.

Sampel mikrosfer yang akan diamati morfologinya dikeringkan hingga bebas air dan molekul lain yang dapat menguap ketika ditembakkan elektron. Sampel selanjutnya diletakkan pada wadah sampel yang berupa plat aluminium yang sebelumnya telah dilapisi perekat dua sisi berbahan dasar karbon, kemudian sampel dilapisi dengan partikel emas. Sampel yang telah di lapisi partikel emas, diamati menggunakan SEM dengan tegangan 10 kV dan perbesaran 500 kali.

**PEMBUATAN MIKROSFER POLIPADUAN**

**Gambar 3.2** Diagram alir pembuatan mikrosfer polipaduan

**UJI DEGRADASI MIKROSFER POLIPADUAN****Gambar 3.3** Diagram alir uji degradasi

## BAB 4

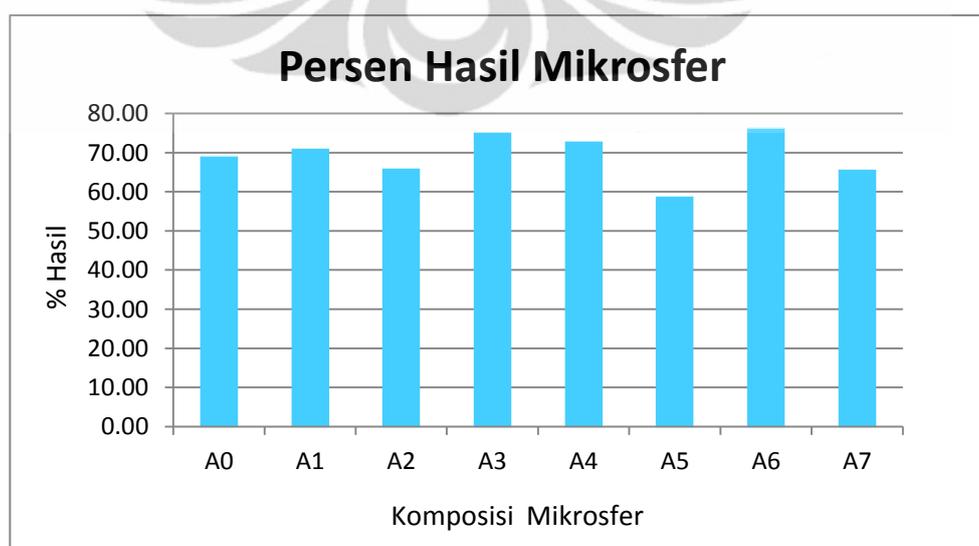
### 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan mikrosfer dilakukan dengan metode penguapan pelarut dengan emulsi tunggal yaitu o/w (minyak dalam air). Metode ini sangat cocok digunakan untuk pembuatan mikrosfer sebagai penyalut obat yang bersifat hidrofob seperti ibuprofen (Jain, 2000). Komponen penyusun mikrosfer yaitu poli(asam laktat) dan polikaprolakton dilarutkan dengan pelarut organik yang mudah menguap, dalam hal ini digunakan diklorometana. Poli(asam laktat) dan polikaprolakton larut sempurna dalam diklorometana, hal ini ditandai dengan terbentuknya larutan polipaduan yang jernih. Ketika proses pelarutan, molekul pelarut berdifusi melewati matriks polimer, membentuk suatu massa mengembang dan tersolvasi, interaksi sekunder antar molekulnya akan lepas, sehingga molekul - molekulnya terdispersi dalam larutan sejati. Kemudian dengan adanya proses pelarutan disertai pengadukan, diharapkan poli(asam laktat) dan polikaprolakton bercampur dan membentuk interaksi baru sehingga menghasilkan polipaduan yang homogen. Interaksi yang terjadi antara PLA-PCL dalam pembentukan polipaduan ini yaitu interaksi *Van Der Waals*.

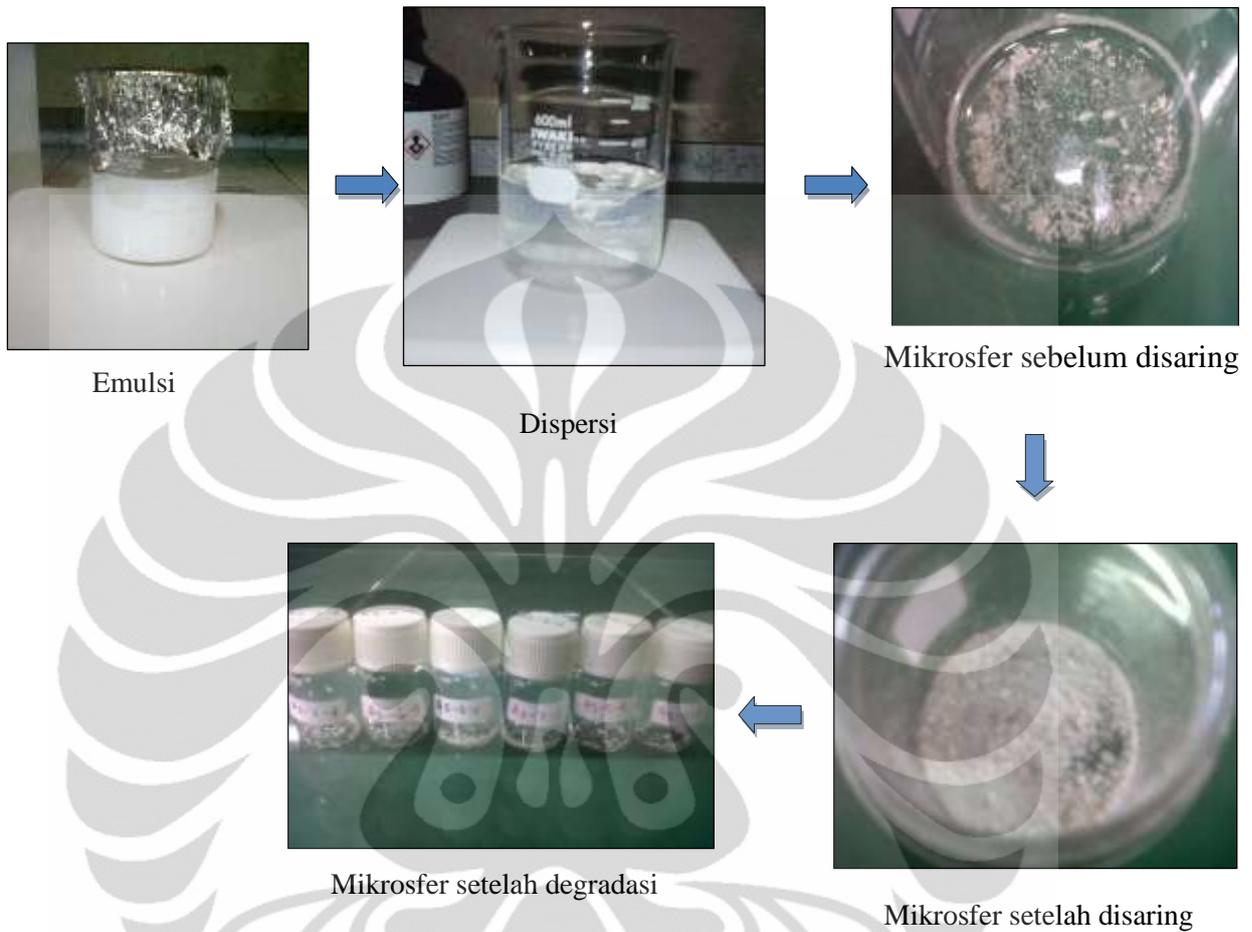
Larutan polipaduan ditambahkan agen pengemulsi yaitu Tween 80 [Polioksietilen (20) sorbitan monooleat] yang telah dilarutkan dalam sejumlah air, sehingga terbentuk emulsi minyak dalam air (o/w). Pada proses emulsifikasi, polipaduan diharapkan dapat membentuk *droplet* emulsi yang seragam. *Droplet* yang terbentuk kemudian distabilkan oleh Tween 80. Emulsi yang terbentuk didispersikan ke dalam aquades sebanyak 200mL. Dengan adanya proses pengadukan, secara perlahan pelarut akan menguap dari *droplet* emulsi yang berisi polipaduan PLA-PCL, sehingga *droplet* emulsi tadi mengendap membentuk partikel padat, bulat, berwarna putih dan berukuran mikro. Mikrosfer dikering-udarkan selama 1 hari kemudian dikeringkan lagi dengan menggunakan oven pada suhu 40°C agar mikrosfer tidak rusak dan tidak menggumpal sehingga diperoleh mikrosfer berupa serbuk halus.

Pada metode ini, kecepatan penguapan pelarut sangat mempengaruhi karakteristik mikrosfer yang dihasilkan, hal ini berkaitan dengan suhu, tekanan, parameter kelarutan polimer, sifat pelarut dan medium pendispersi. Penguapan pelarut yang terlalu cepat dapat menyebabkan ledakan di dalam droplet sehingga akan dihasilkan mikrosfer yang berpori.

Kinetika pelepasan agen farmasetika oleh suatu mikrosfer dipengaruhi oleh komposisi polimer, ukuran dan keseragaman ukuran dari suatu mikrosfer (Berchane *et al.*, 2006). Dengan distribusi ukuran partikel mikrosfer yang seragam maka pelepasan agen farmasetika dari mikrosfer yang melalui proses degradasi akan menjadi lebih baik dan terkendali. Oleh karena itu perlu dilakukan optimasi kondisi pada proses pembuatan mikrosfer yang dapat menghasilkan mikrosfer dengan distribusi ukuran paling seragam. Pada penelitian sebelumnya telah diperoleh kondisi optimum pada proses pembuatan mikrosfer yang menghasilkan mikrosfer dengan ukuran partikel paling seragam untuk mikrosfer dengan komposisi polipaduan A0-A7 seperti yang tertera pada Tabel 3.2. Pada penelitian ini, dilakukan sintesis mikrosfer pada kondisi optimum, dan diperoleh persen hasil mikrosfer seperti yang terlihat pada Gambar 4.1. Selanjutnya dilakukan uji degradasi secara *in vitro* mikrosfer polipaduan PLA-PCL pada kondisi optimumnya untuk komposisi A0-A7.



**Gambar 4.1** Persen hasil mikrosfer



**Gambar 4.2** Hasil pengamatan mikrosfer

#### 4.1. Hasil Uji Degradasi Mikrosfer secara *in vitro*

##### 4.1.1. Penentuan Kehilangan Berat Mikrosfer

Degradasi mikrosfer dilakukan selama 8 minggu, mikrosfer direndam dengan buffer fosfat pH 7,4 pada suhu 37 °C yang disesuaikan dengan kondisi pH cairan usus dan suhu tubuh manusia yang sehat.

Metode kuantitatif yang paling sederhana untuk mengkarakterisasi terjadinya biodegradasi suatu polimer adalah dengan menentukan kehilangan berat material polimer (Owen, 1995; Hatakeyama, 1995). Kehilangan berat ditentukan dengan cara menimbang massa polimer sebelum dan setelah proses biodegradasi selama selang waktu tertentu. Mikrosfer yang telah diinkubasi, di

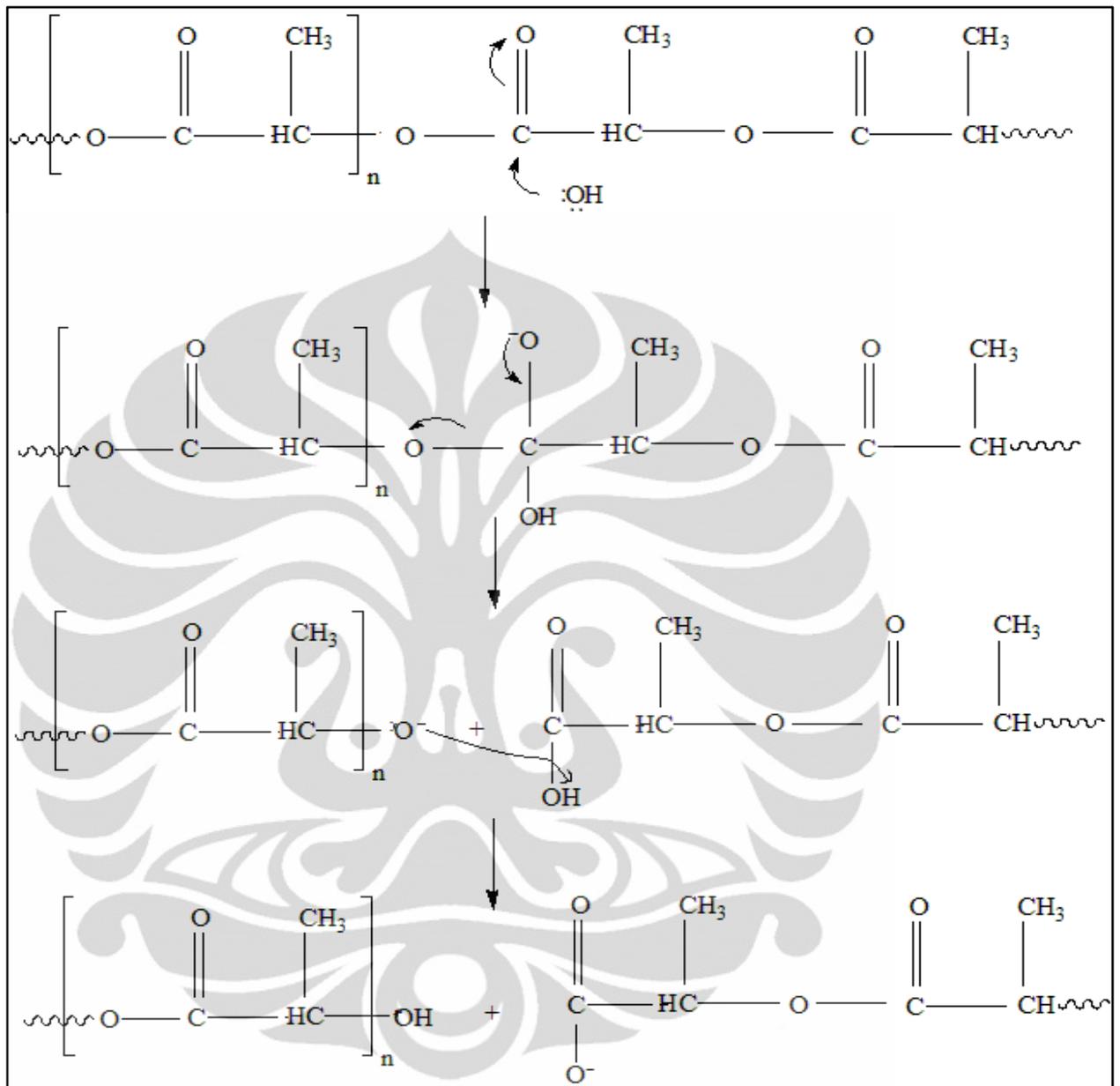
cuci dengan aquades kemudian di keringkan dalam oven pada suhu 40 °C. Pengeringan dan penimbangan mikrosfer di lakukan berulang kali hingga di peroleh bobot tetap.

Biodegradabilitas suatu senyawa polimer dipengaruhi oleh berat molekul polimer, struktur polimer, kristalinitas, porositas dan hidrofilitas polimer. Selain itu, kecepatan degradasi hidrolitik suatu polimer juga di pengaruhi oleh kondisi lingkungannya yaitu pH dan suhu.

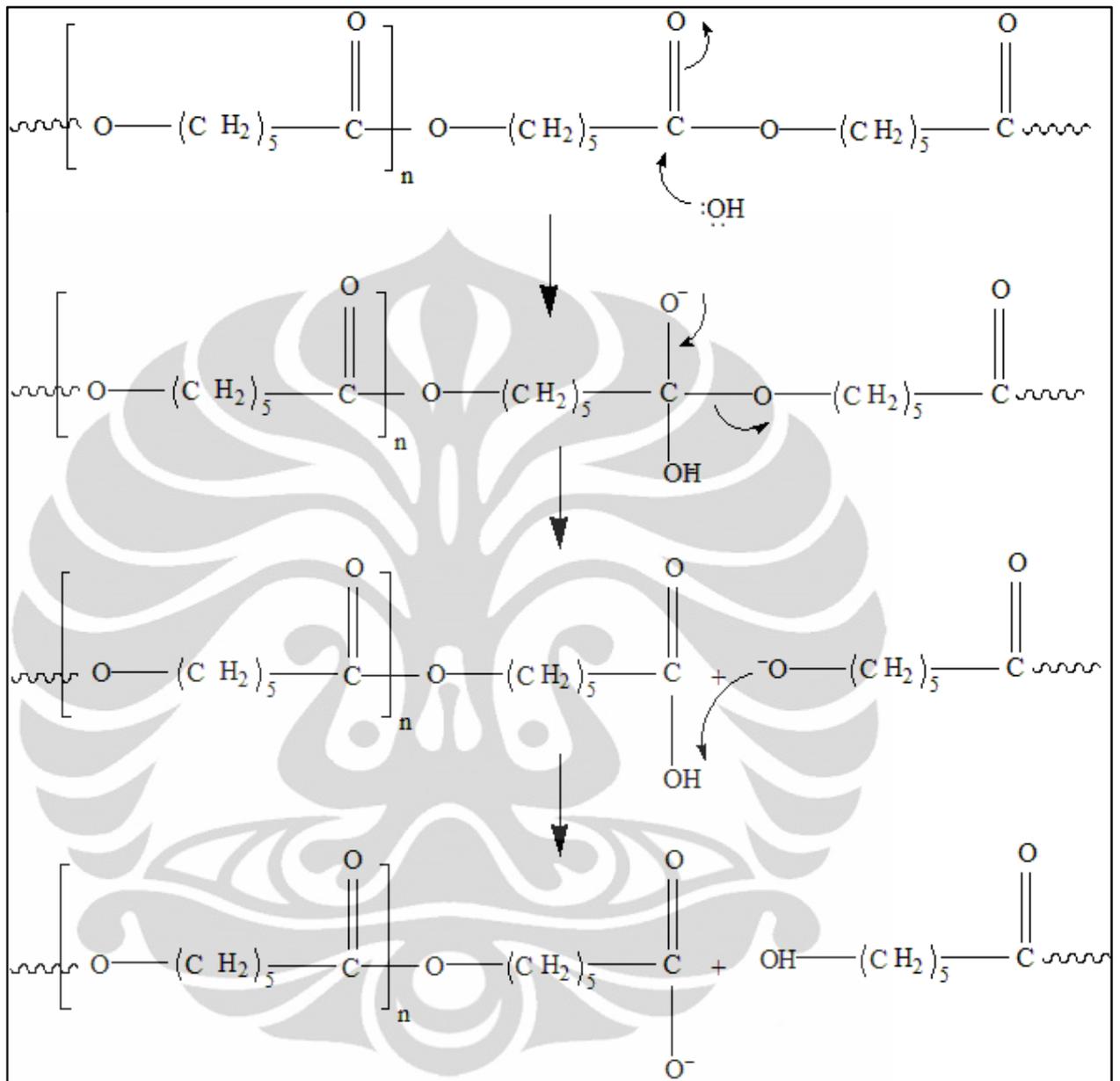
Pada polimer *biodegradable*, degradasi secara kimiawi berperan penting dalam proses degradasinya. Polimer golongan poliester seperti poli(asamlaktat) dan polikaprolakton mengalami degradasi dengan adanya pemutusan ikatan ester antar monomernya melalui proses hidrolisis. Menurut Gopffrich, degradasi dimulai dengan difusi air kedalam polimer yang diikuti dengan terjadinya *swelling*. Proses degradasi suatu poliester (PLA dan PCL) dalam lingkungan berair terjadi melalui pemutusan ikatan pada sambungan ester dari tulang punggung polimer.

Serangan molekul H<sub>2</sub>O pada rantai poliester menyebabkan terputusnya ikatan ester menghasilkan polimer-polimer dengan bobot molekul yang lebih rendah daripada bobot molekul awal. Polimer-polimer ini selanjutnya mengalami pemutusan ikatan menghasilkan monomer-monomer yang larut dalam air, dan menyebabkan polimer tersebut mengalami kehilangan berat (Calabia *et al.*, 2010). Pada penelitian ini digunakan larutan buffer fosfat pH 7,4 sebagai medium inkubasi, sehingga proses hidrolisis ikatan ester terjadi dalam kondisi sedikit basa dan merupakan reaksi *irreversible*. Reaksi hidrolisis ikatan ester dipercepat dengan adanya kondisi asam atau pun basa. PLA dan PCL mengalami degradasi lebih cepat dalam kondisi basa dari pada dalam kondisi asam (Jung *et al.*, 2006).

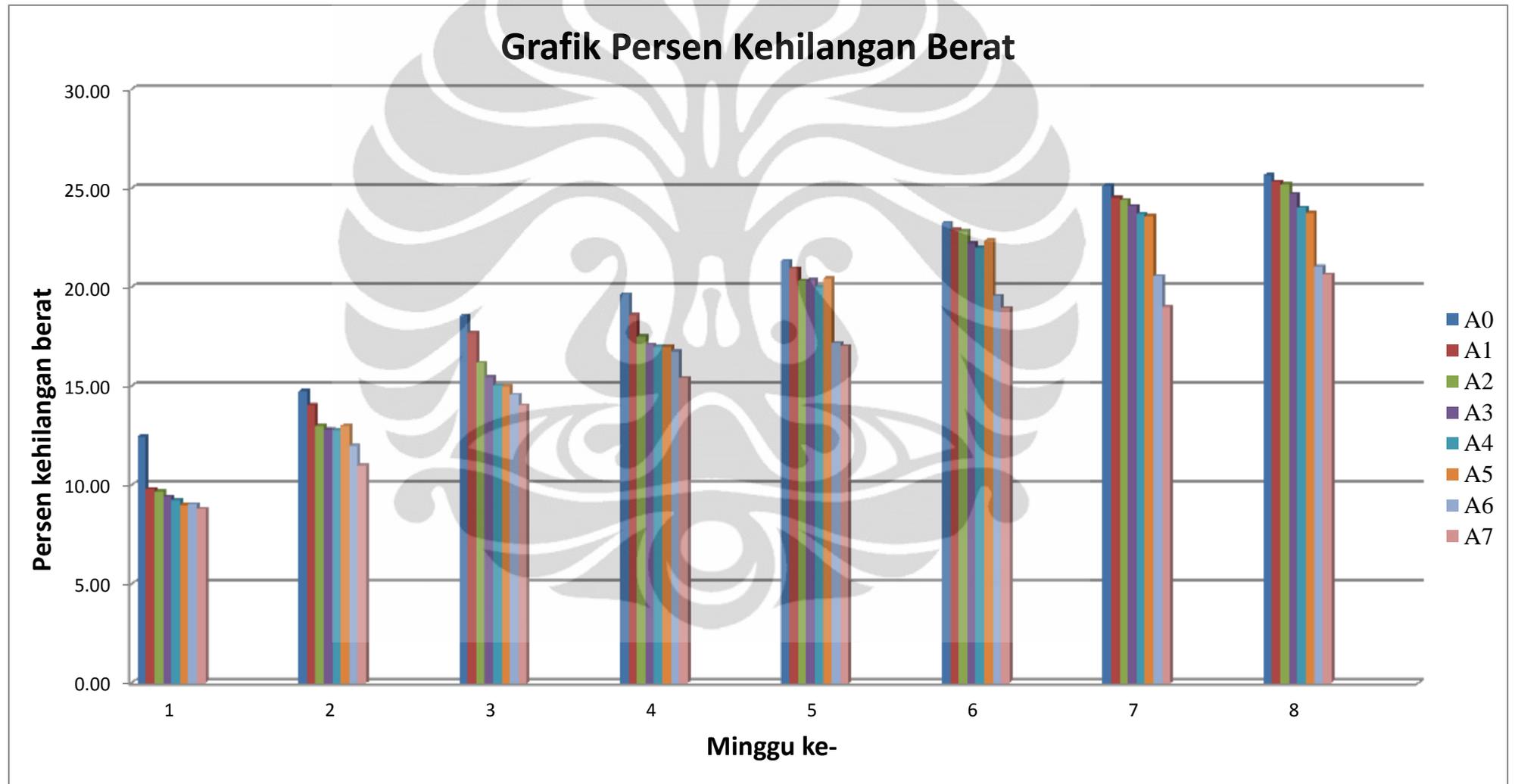
Mekanisme reaksi hidrolisis ikatan ester yang dimungkinkan terjadi pada proses degradasi polipaduan PLA dan PCL dapat dilihat pada Gambar 4.3 dan Gambar 4.4. Reaksi diawali dengan penyerangan pada atom C karbonil oleh ion OH<sup>-</sup>.



**Gambar 4.3** Mekanisme reaksi hidrolisis poli(asam laktat)



**Gambar 4.4** Mekanisme reaksi hidrolisis polikaprolakton



Hasil pengamatan pada kehilangan berat mikrosfer yang dilakukan setiap minggunya untuk masing masing komposisi dapat dilihat pada Gambar 4.5. Berdasarkan grafik persen kehilangan berat mikrosfer dapat terlihat bahwa semakin lama waktu inkubasi persen kehilangan berat akan semakin besar untuk tiap komposisi. Untuk tiap komposisi, persen kehilangan berat terbesar terjadi pada minggu ke-8 dalam rentang 20,6 - 25,7 %. Data hasil penimbangan mikrosfer sebelum dan setelah degradasi dapat dilihat pada Lampiran 2.

Berdasarkan grafik pada Gambar 4.5, secara keseluruhan dapat terlihat semakin banyak komposisi poli(asam laktat) dalam polipaduan, semakin besar pula persen kehilangan beratnya. Sampel mikrosfer dengan komposisi polipaduan A0 (100% PLA) mengalami kehilangan berat yang paling besar untuk setiap minggunya hingga minggu ke 8, yaitu sebesar 25,7 %. Sedangkan sampel mikrosfer dengan komposisi polipaduan A7 (PLA:PCL= 60:40) mengalami kehilangan berat yang paling kecil untuk setiap minggunya hingga minggu ke-8 yaitu sebesar 20,6 %. Hal ini terjadi karena poli(asam laktat) memiliki waktu degradasi yang lebih cepat dibandingkan waktu degradasi polikaprolakton (Gunatillake & Adhikari, 2003). Ada beberapa faktor yang menyebabkan PLA lebih cepat terdegradasi daripada PCL diantaranya kristalinitas, hidrofilitas dan banyaknya gugus ester per satuan panjang rantai.

Poli(asamlaktat) yang digunakan dalam penelitian adalah PLA dalam bentuk rasemiknya yaitu D,L-PLA. Sifat asam laktat yang memiliki atom karbon asimetrik menyebabkan dihasilkannya poli(asam laktat) dengan bentuk yang berbeda-beda, yaitu poli(L-asam laktat), poli(D-asam laktat), dan poli(D,L-asam laktat). Stereoregularitasnya yang rendah diakibatkan karena adanya distribusi acak dari L- dan D- asam laktat pada tulang punggung polimer, menyebabkan polimer ini bersifat amorf. Menurut Lu & Chen (2004) PLA dalam bentuk D,L-PLA memiliki waktu degradasi yang lebih cepat dari pada LPLA dan DPLA yang bersifat semikristalin. L-PLA dan D-PLA dibedakan oleh susunan ruang atom-atom yang terikat pada atom karbon asimetrik.

Polimer dalam bentuk amorf lebih mudah mengalami degradasi. Strukturnya yang tidak teratur menyebabkan air akan semakin mudah terdifusi ke dalam matriks polimer. Polikaprolakton merupakan polimer semikristalin,

sehingga memiliki bagian kristalin dan amorf dalam molekulnya, adanya gaya sekunder yang kuat timbul dari susunan rantai yang cukup rapat dan teratur pada bagian kristalinnya, menyebabkan PCL memiliki ketahanan kimia yang baik sehingga lebih sulit terdegradasi dibandingkan PLA yang merupakan polimer amorf (Steven, 2001). Selain itu, Banyaknya gugus ester per satuan panjang rantai polimer juga mempengaruhi kecepatan degradasi hidrolitiknya. Dilihat dari struktur kimianya, poli(asam laktat) memiliki gugus ester yang lebih banyak persatuan panjang rantai, dibandingkan gugus ester pada polikaprolakton sehingga PLA lebih cepat terdegradasi dibandingkan PCL.

Seperti telah dijelaskan sebelumnya, hidrofilitas suatu polimer menjadi salah satu faktor penting yang dapat mempengaruhi kecepatan degradasi hidrolitik suatu polimer. Semakin tinggi hidrofilitas suatu polimer, maka air akan semakin mudah terdifusi ke dalam matriks polimer sehingga proses hidrolisis pun semakin mudah terjadi (Gopffrich, 1997). Dilihat dari struktur molekulnya, poli(asam laktat) memiliki hidrofilitas yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan polikaprolakton yang memiliki atom karbon lebih banyak pada tulang punggung polimernya hal ini menyebabkan poli(asam laktat) lebih mudah terdegradasi dan waktu degradasinya pun menjadi lebih cepat dibandingkan polikaprolakton.

Pada penelitian Kemala (2010), dilakukan uji degradasi pada mikrosfer polipaduan PLA-PCL yang menggunakan PVA sebagai *emulsifier* pada proses pembuatannya, mikrosfer dengan komposisi PLA:PCL (9:1) diperoleh persen kehilangan berat pada inkubasi minggu ke 1-8 sebesar 5 - 35,15 % . Garkhal (2007) melakukan penelitian terhadap degradasi mikrosfer yang terbuat dari kopolimer PLA dan PCL, dalam penelitian tersebut disimpulkan bahwa kopolimer yang mengandung komponen PLA lebih banyak akan lebih cepat terdegradasi, dibuktikan dengan perubahan komposisi (penurunan jumlah unit polimer) terjadi lebih cepat pada unit yang mengandung PLA, karena PLA memiliki kristalinitas yang lebih rendah dan mengandung lebih banyak gugus ester dibandingkan PCL.

Pada penelitian ini, dapat terlihat pada Gambar 4.5 mikrosfer dengan komposisi polipaduan A5, menghasilkan persen kehilangan berat yang lebih besar dibandingkan dengan mikrosfer dengan komposisi A4 pada minggu ke 2, 5 dan 6.

Hal ini dimungkinkan terjadi karena ketidakhomogenan polipaduan yang terbentuk, berkaitan dengan proses pelarutan poli(asam laktat) dan polikaprolakton yang menghasilkan polipaduan yang tidak homogen.

Polipaduan yang homogen akan menghasilkan *droplet* pada proses emulsi dengan ukuran yang seragam. Ketika proses pelarutan yang disertai pengadukan, poli(asam laktat) dan polikaprolakton larut sempurna dalam diklorometana, diharapkan terbentuk interaksi antar polimer dan menghasilkan polipaduan yang homogen. Namun dikarenakan interaksi tersebut tidak terbentuk secara optimal, dimungkinkan masih terdapat beberapa molekul poli(asam laktat) dan polikaprolakton yang belum berinteraksi membentuk polipaduan dan masih berbentuk molekul polimernya masing-masing. Sehingga ketika proses emulsifikasi, dimungkinkan terbentuk *droplet* emulsi yang merupakan molekul poli(asam laktat), molekul polikaprolakton yang tidak membentuk polipaduan, serta poli(asam laktat) dan polikaprolakton yang telah membentuk polipaduan. Selain itu proses pelarutan yang kurang optimal dimungkinkan dapat menyebabkan terbentuk *droplet* emulsi yang mengandung polipaduan dengan komposisi yang tidak sesuai dengan yang diinginkan. Ketidakhomogenan *droplet* emulsi yang terbentuk menyebabkan mikrosfer polipaduan yang dihasilkan menjadi tidak homogen pula. Dimungkinkan terbentuk mikrosfer yang terdiri dari poli(asam laktat) saja pada sampel mikrosfer A5 sehingga menyebabkan mikrosfer tersebut mengalami kehilangan berat yang lebih besar karena sifat poli(asam laktat) yang lebih mudah terdegradasi.

Polipaduan adalah campuran fisik antara dua atau lebih polimer yang berbeda dan tidak membentuk ikatan kovalen antar komponen penyusunnya. Ada dua jenis polipaduan yang dapat dihasilkan yaitu polipaduan homogen dan polipaduan heterogen. Polipaduan homogen memiliki suhu transisi gelas ( $T_g$ ) tunggal yang merupakan  $T_g$  *intermediate* antara komponen-komponen penyusunnya, sedangkan polipaduan heterogen memiliki beberapa  $T_g$  yang merupakan  $T_g$  dari masing-masing komponen polipaduan yang terpisah (Feldman, 2005). Suhu transisi gelas merupakan salah satu karakteristik terpenting dari polimer, yang sebagian besar memiliki struktur amorf. Ketika suatu polimer amorf dipanaskan, energi kinetik molekul-molekulnya bertambah.

Namun geraknya masih dibatasi sampai vibrasi dan rotasi daerah pendek sepanjang polimer tersebut mampu mempertahankan struktur gelasnyanya. Ketika suhu lebih dinaikkan lagi, maka muncul satu batas dimana terjadi suatu perubahan yang jelas, dimana rantai polimer mulai mengalami pergerakan sehingga melepaskan sifat-sifat gelasnyanya dan mengambil sifat-sifat yang umumnya lebih condong kepada karet.

Kehomogenan suatu polipaduan dapat diketahui melalui pengukuran suhu transisi gelas dengan alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Jika hasil pengukuran dengan DSC menunjukkan nilai Tg tunggal dan bukan merupakan Tg dari masing-masing komponen penyusunnya, artinya komponen penyusun polipaduan telah bercampur dengan sempurna (homogen) menghasilkan polipaduan dengan nilai Tg baru yang merupakan *intermediate* dari nilai Tg kedua komponen. Jika dihasilkan beberapa nilai Tg dan merupakan Tg dari komponen penyusunnya, maka dimungkinkan masih terdapat komponen penyusun polipaduan yang belum bertinteraksi dengan komponen lainnya untuk membentuk polipaduan.

#### **4.1.2. Pengamatan Perubahan Bentuk Mikrosfer dengan Mikroskop Optik**

Perubahan bentuk mikrosfer diamati dengan mikroskop optik pada setiap minggunya. Berdasarkan hasil pengamatan mikroskop pada Gambar 4.6, 4.7, 4.8, dan 4.9 dapat terlihat terjadi perubahan bentuk mikrosfer karena adanya proses degradasi selama 8 minggu. Bentuk mikrosfer semakin tidak teratur seiring dengan lamanya masa inkubasi. Perubahan bentuk mikrosfer terjadi secara bertahap setiap minggunya.

Pada pengamatan dengan mikroskop, tidak dapat diamati dengan jelas bentuk dan permukaan mikrosfer. Oleh karena itu dilakukan pengamatan dengan SEM, agar dapat diamati dengan jelas perubahan bentuk dan permukaan mikrosfer akibat degradasi.

Pengamatan morfologi dengan mikroskop dan SEM memberikan hasil yang saling mendukung bahwa terjadi degradasi mikrosfer selama 8 minggu waktu inkubasi.

### 4.1.3. Pengamatan Perubahan Morfologi Mikrosfer dengan SEM

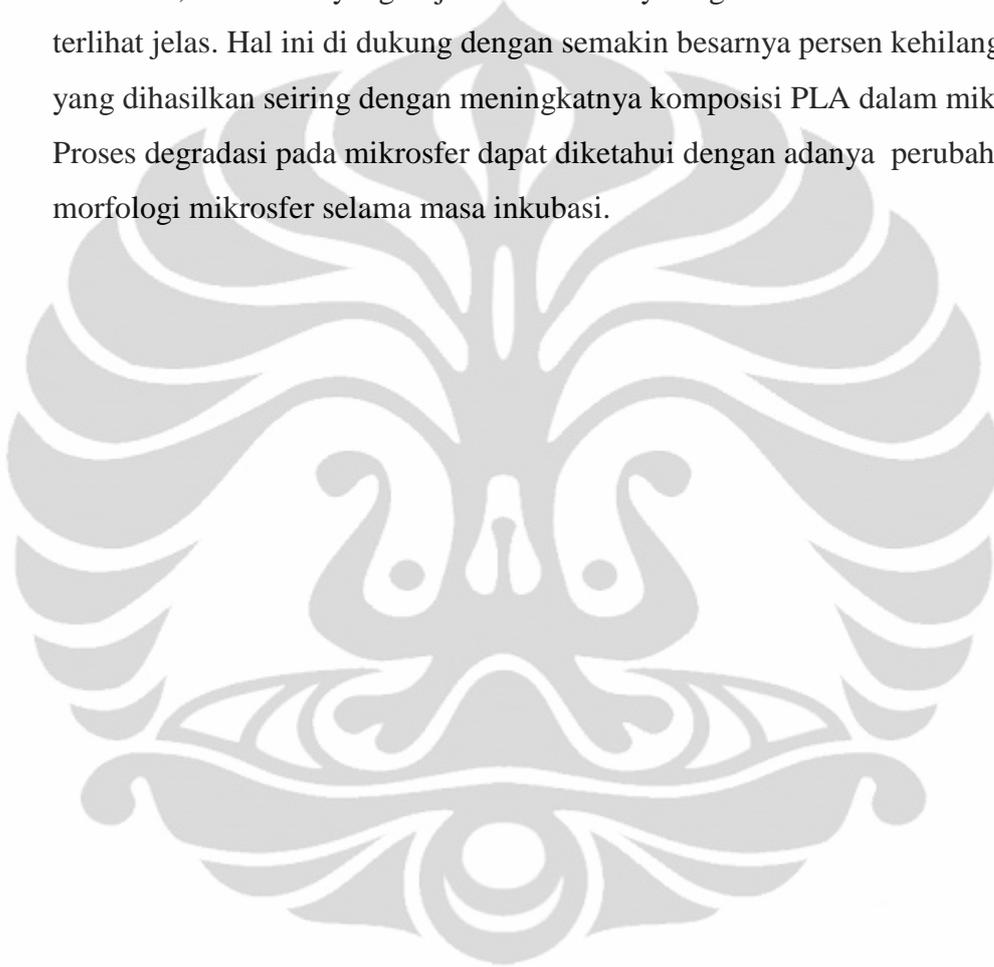
Perubahan bentuk mikrosfer dapat diamati *Scanning Electron Microscope* (SEM) . Pengamatan dengan SEM pada Gambar 4.10, dan 4.11 dilakukan pada mikrosfer sebelum degradasi, setelah degradasi minggu pertama dan setelah degradasi minggu ke delapan untuk tiap komposisinya dari komposisi A0-A7. Masing-masing komposisi mikrosfer polipaduan mengalami perubahan morfologi yang cukup signifikan seiring lamanya waktu inkubasi.

Pada hasil pengamatan morfologi mikrosfer sebelum degradasi (Gambar 4.10 dan 4.11) , dapat terlihat bahwa dihasilkan mikrosfer yang berbentuk bulat untuk tiap komposisinya. Semakin banyak komposisi PCL, mikrosfer cenderung memiliki permukaan yang berpori pada beberapa komposisi. Mikrosfer komposisi A0 (Gambar 4.10) cenderung tidak berpori namun mengalami kehilangan berat dengan persentase yang paling besar setiap minggunya, sedangkan mikrosfer A6 dan A7 (Gambar 4.1) cenderung lebih berpori namun mengalami kehilangan berat dengan persentase yang lebih kecil dibandingkan A0 untuk tiap minggunya. Mikrosfer A0 kemungkinan lebih rapuh sehingga lebih mudah terdegradasi meskipun permukaannya tidak berpori. Adanya pori pada permukaan mikrosfer dapat mempermudah air untuk terdifusi ke dalam mikrosfer.

Mikrosfer dengan komposisi A0 sebelum degradasi memiliki permukaan yang agak kasar pada beberapa bagian namun ada juga bagian permukaan yang halus. Setelah minggu pertama degradasi, mikrosfer telah mengalami kerusakan akibat degradasi, mikrosfer pecah sehingga bentuknya sudah tidak bulat, permukaannya kasar, dan timbul banyak pori. Hal ini didukung oleh p kehilangan berat dengan persentase yang besar pada mikrosfer A0 setelah degradasi minggu pertama. Begitu pula mikrosfer komposisi A1 dan A2 perubahan morfologi yang signifikan terjadi setelah degradasi minggu pertama, kerusakan mikrosfer sangat jelas terlihat, sedangkan pada mikrosfer A3 kerusakan telah terjadi namun bentuk bulat mikrosfer masih sedikit terlihat, jika dikaitkan dengan kehilangan berat yang terjadi (Gambar 4.5), mikrosfer A1, A2 dan A3 mengalami kehilangan berat yang jauh lebih kecil dibandingkan komposisi A0. Dilihat dari morfologinya, kerusakan yang terjadi pada A1, A2 dan A3 di minggu pertama degradasi hampir sama dengan mikrosfer A0 pada degradasi minggu pertama, hal ini terjadi

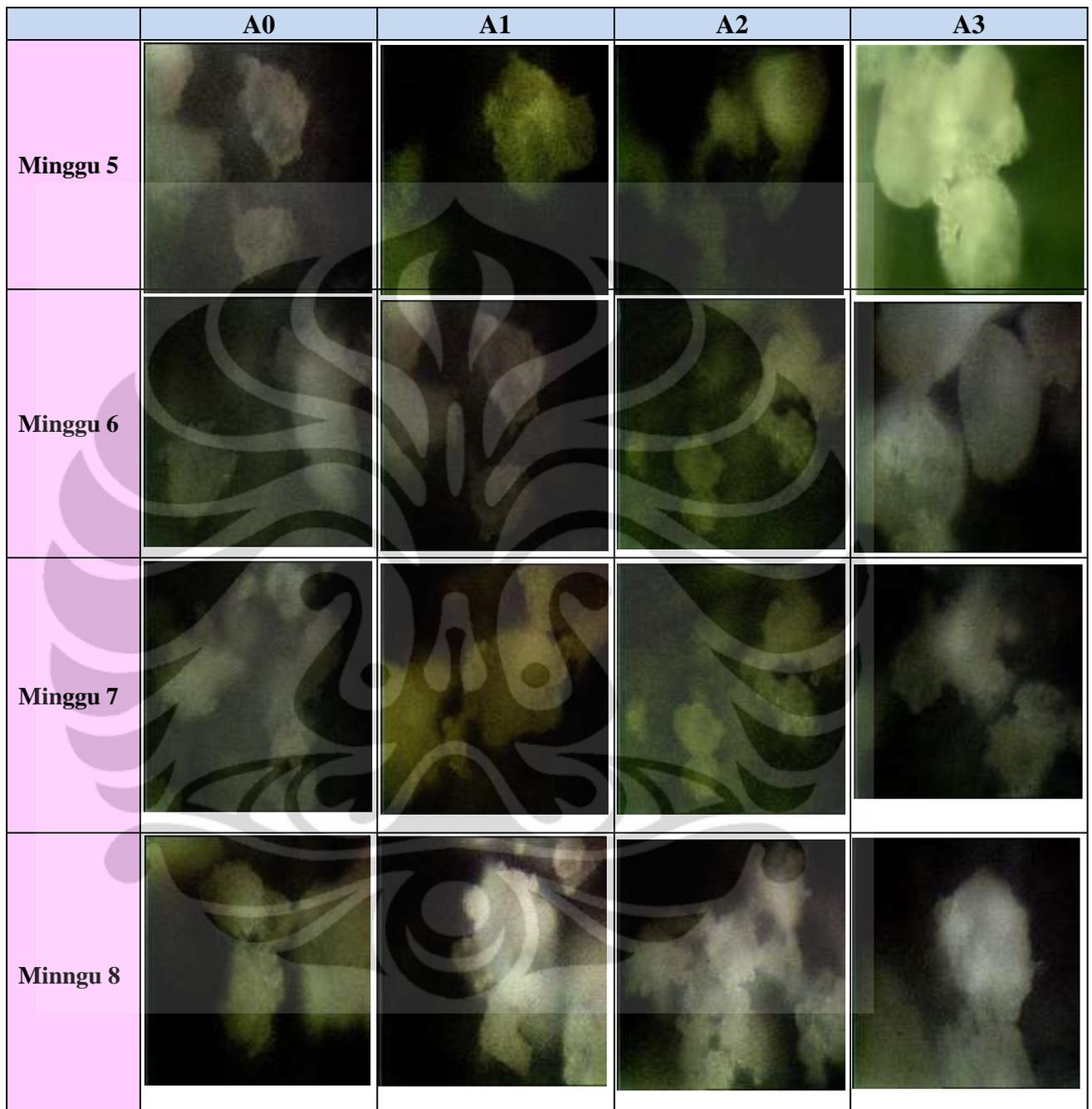
dimungkinkan karena PLA ataupun PCL pada mikrosfer A1, A2 dan A3 telah terdegradasi menghasilkan polimer dengan bobot molekul lebih rendah dari berat molekul awal namun tidak larut air, sehingga tidak mengalami kehilangan berat yang terlalu besar.

Secara keseluruhan terlihat bahwa, semakin banyak komposisi PLA dalam mikrosfer, kerusakan yang terjadi akibat adanya degradasi semakin besar dan terlihat jelas. Hal ini di dukung dengan semakin besarnya persen kehilangan berat yang dihasilkan seiring dengan meningkatnya komposisi PLA dalam mikrosfer. Proses degradasi pada mikrosfer dapat diketahui dengan adanya perubahan morfologi mikrosfer selama masa inkubasi.

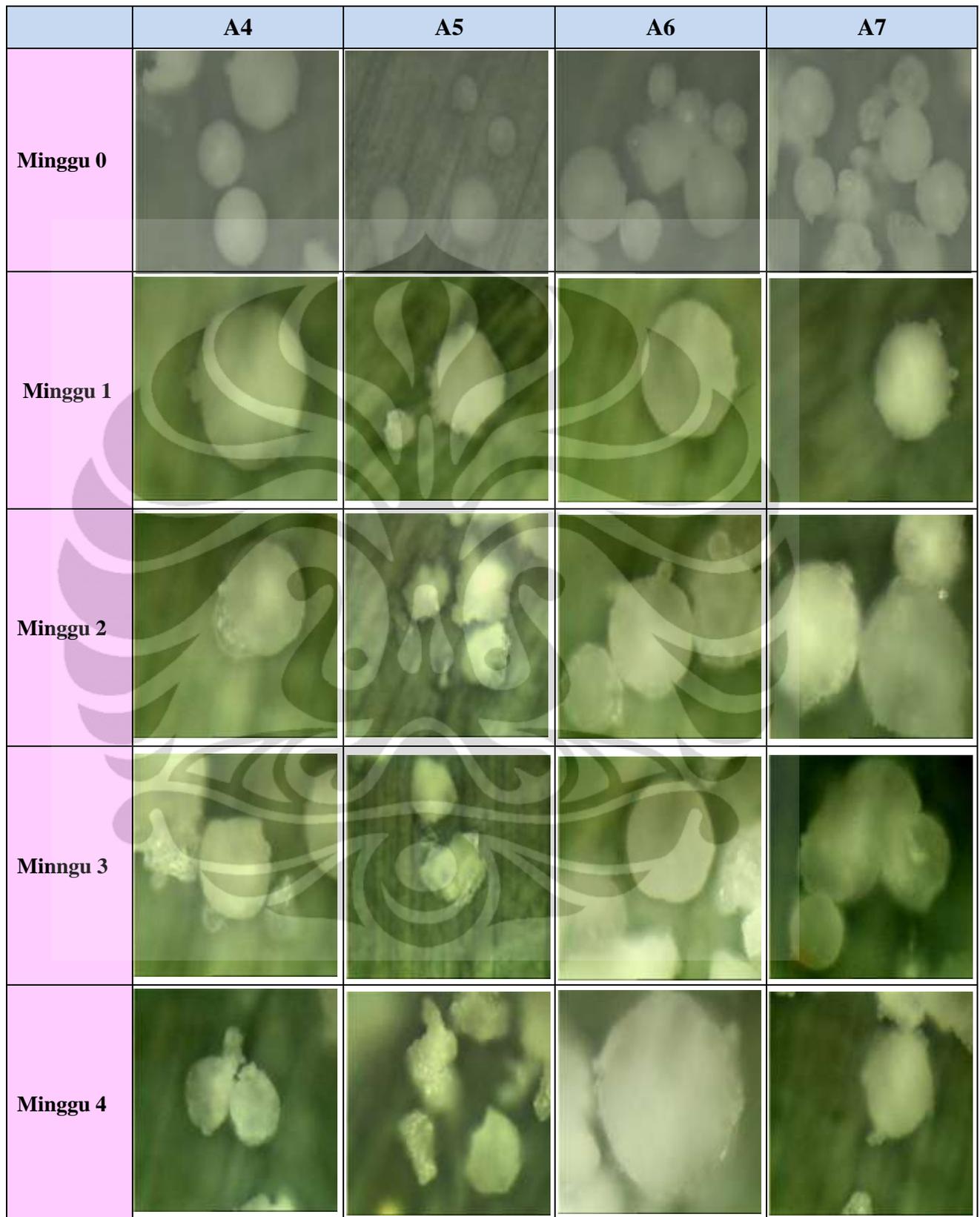




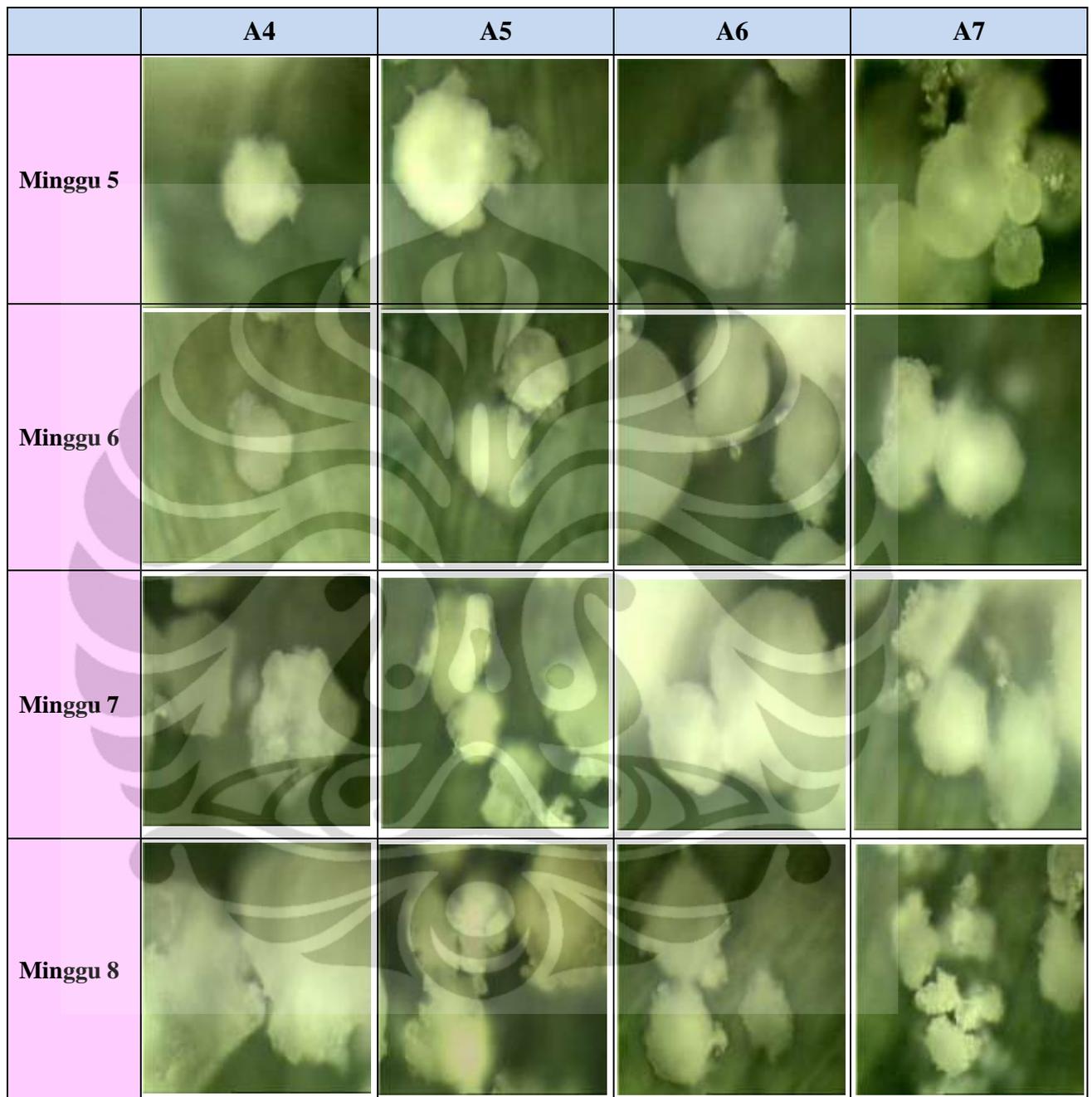
**Gambar 4.6** Pengamatan mikroskop sampel A0 - A3 pada 0 hingga 4 minggu



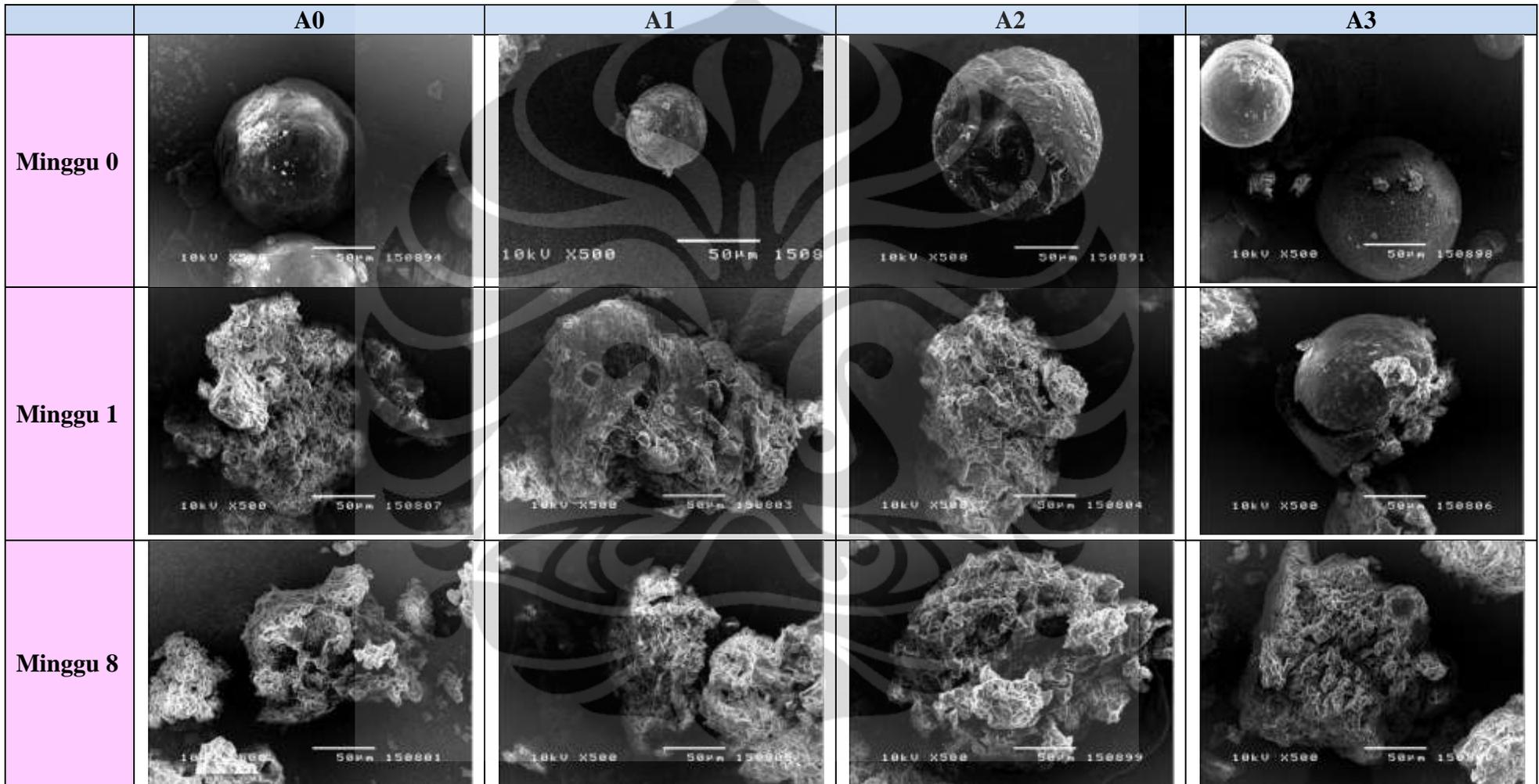
**Gambar 4.7** Pengamatan mikroskop sampel A0 - A3 pada 5 hingga 8 minggu



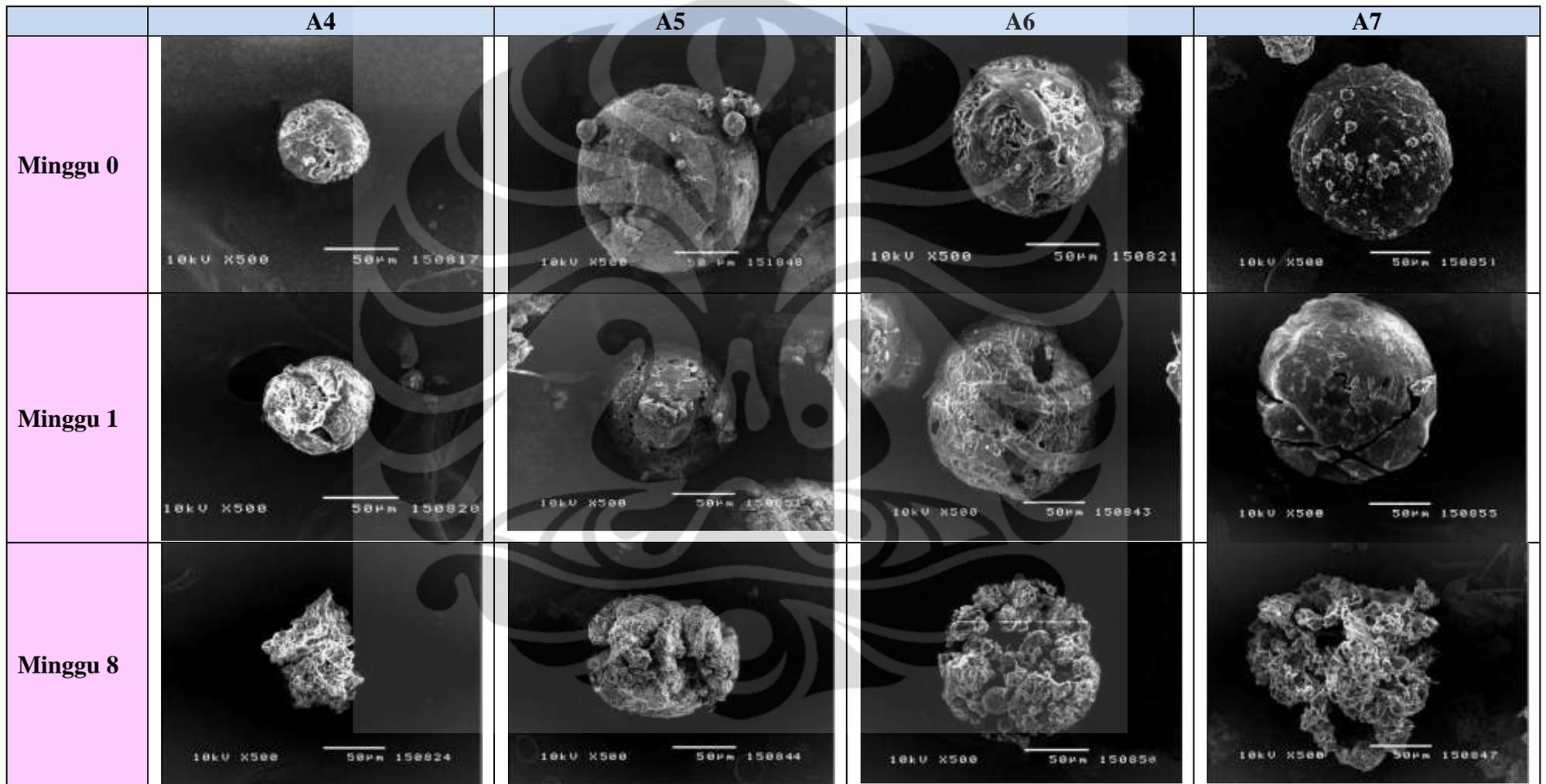
**Gambar 4.8** Pengamatan mikroskop sampel A4 - A7 pada 0 hingga 4 minggu



**Gambar 4.9** Pengamatan mikroskop sampel A4 - A7 pada 5 hingga 8 minggu



**Gambar 4.10** Pengamatan dengan SEM sampel A0 - A3 pada 0,1 dan 8 minggu



**Gambar 4.11** Pengamatan dengan SEM sampel A4 - A7 pada 0,1, dan 8 minggu

## BAB 5

### 5. KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

- Pada sampel mikrosfer polipaduan A0 hingga A8 yang diuji, terjadi degradasi mikrosfer selama masa inkubasi delapan minggu. Hal ini dibuktikan dari hasil pengamatan kehilangan berat dan perubahan morfologi yang terjadi pada mikrosfer.
- Mikrosfer polipaduan dengan komposisi A0 (100% PLA) mengalami degradasi paling cepat dibandingkan komposisi lainnya.
- Semakin lama waktu inkubasi persen kehilangan berat mikrosfer semakin besar.
- Semakin besar komposisi PLA dalam polipaduan persen kehilangan berat mikrosfer cenderung semakin besar.
- Terjadi perubahan morfologi mikrosfer selama proses degradasi.

#### 5.2. Saran

- Perlu dilakukan karakterisasi dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) mikrosfer polipaduan yang terbentuk untuk mengetahui apakah polipaduan telah tercampur sempurna, karakterisasi dengan *X-Ray Diffraction* (XRD) untuk mengetahui kristalinitas mikrosfer sebelum degradasi serta karakterisasi dengan *Gel Permeation Chromatography* (GPC) pada mikrosfer hasil degradasi untuk mengetahui penurunan bobot molekul mikrosfer selama masa degradasi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alger, MSM. (1989). *Polymer Science Dictionary*. London: Elsevier Applied  
ASTM International. (2007). *Standard specification for amorphous poly(lactide)  
and poly(lactide-co-glycolide) resins for surgical implants*. Designation: F  
2579-06
- Avérous, L., 2008. Polylactic Acid: *Synthesis, Properties and Applications, in  
Monomers, Polymers and Composites from Renewable Resources* (Ed  
Mohamed Naceur Belgacem dan Alessandro Gandini), 1<sup>st</sup> Editon, Chapter  
21. Amsterdam: Elsevier Ltd.
- Berchane, N., et al. (2006). *About mean diameter and size distributions of  
poly(lactide-co-glicolide) microspheres*. *Journal of microencapsulation*. 23:  
539-552.
- Budianto, E dan Bambang, S. (2010). *Mikroenkapsulasi ibuprofen dengan  
penyalut polipaduan poli(asam laktat) dan polikaprolakton secara  
emulsifikasi penguapan pelarut*. Laporan akhir hibah riset RUUI bidang  
utama : Universitas Indonesia
- Calabia, BP., et al. (2010). *Hydrolitic degradation of poly(lactic acid), dalam.  
Poly(lactic acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing, and  
Applications* .New Jersey: Wiley Series on Polymer Engineering and  
Technology
- Chen, DR., Bei, J.Z., Wang, S.G., (1999). *Polycaprolactone microparticle and  
their biodegradation. Polymer Degradation and Stability*. 67: 455-459.  
*copolymer composition*. *Biomaterials* 16:1123-1130.  
F 2579-06
- Feldman, D.(2005). *Polyblend compatibilization*. *Journal of Macromolecular  
Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*. 42:587–605.
- Fried, Joel R. (2003). *Polymer Science amd Technology*. USA : Pearson  
Education.

- Garkhal, K., et al.(2007). *Fast Degradable Poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) Microsphere for tissue engineering: Synthesis, Characterization and Degradation Behaviour*. Journal of Polymer Science. 45: 2755-2764.
- Gonzales MF, Ruseckaite RA, & Cuadrado TR (1999). *Structural changes of Poly(lactic acid) microspheres under hydrolytic degradation*. Journal of Applied Polymer Science. 71: 1223-1230.
- Gopffrich, A.(1997). *Mechanism of polymer degradation and elimination*. Amsterdam : Overseas Publisher Association.
- Gunatillake PA, Raju A. (2003). *Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering*. Eur Cells and Materials. 5:1-16..
- Hyon, SH. (2000). *Biodegradable Poly(lactic acid) microspheres for drug delivery systems*. Yonsei Medical Journal. 41: 720-734.
- Jain RA. (2000). *The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices*. Biomaterial 21:2475-2490.
- Jung, J.H., Ree, M., Kim, H. (2006). *Acid base catalyzed hydrolyses of aliphatic polycarbonates and polyester*. Catal. Today 115, 283-287.
- Kemala, T., Emil, B., dan Bambang, S. (2010). *Preparation and characterization of microsphere based on blend of Poly(lactic acid) and Poly(ε-caprolactone with poly(vinyl alcohol) as emulsifier*. Arabian Journal of chemistry.
- Lu Y, Chen SC. (2004). *Micro and nanofabrication of biodegradable polymers for drug delivery*. Advanced drug Delivery Reviews. 56:1621-1633.
- Lucas, N., et al (2008). *Polymer biodegradation: Mechanisms and estimation techniques*. Chemosphere 73 : 429-442
- Owen, S., M. Masaoka, R. Kawamura, and N. Sakota (1995), Biodegradation of Poly-D,L-Lactic Acid Polyurethanes, dalam *Degradable Polymers, Recycling, and Plastics Waste Management*, editor : Ann-Christine Albertsson and Samuel J. Huang, Marcel Dekker Inc., New York, 81-85.
- Pachau, L., et al. (2009). *The study of effect of surfactant on ethylcellulose microsphere containing salbutamol sulphate*. Scholar Research Journal Library. 1 : 65-74.

- Park, TG. (1995). *Degradation of poly(lacticglycolic acid) mikrosfer: effect of Poly (ethylene glycol )*. Journal of Applied Polymer Science. 66: 1495-1505.
- Rabek, JF. (1989). *Experimental methods of polymer chemistry*. New York: John Wiley and Sons
- Reynolds, JE. (1989). *Martindale: The extra pharmacopoeia*. Ed ke-29. London : Pharmaceutical Pr.
- Rizkalla, N., et al. (2006). *Effect of various formulation parameters on the properties of polymeric nanoparticles prepared by multiple emulsion method*. Journal of microencapsulation. 23:39-57.
- Rosen, MJ. (1978). *Surfactants and Interfacial Phenomena*. New York: A wiley Science.
- Silva, GA. (2007). *Materials in particulate form for tissue engineering*. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine.
- Steven, MP. (2001). *Kimia Polimer*. Sopyan I, penerjemah. Jakarta : Erlangga. Terjemahan dari Polymer Chemistry : An Introduction.
- Sudaryanto, Sudirman, Alona K.( 2003). *Pembuatan Mikrosfer Berbasis Polimer Biodegradabel Polilaktat*, Prosiding Simposium Nasional Polimer IV. 8 Juli 2003. 181-188
- Syahbani , Yudha A. (2010). *Optimasi Konsentrasi Tween 80, Kecepatan Pengadukan, dan Waktu Pengadukan pada Pembuatan Mikrosfer Polipaduan Poli(Asam Laktat) dan Polikaprolakton dengan Metode Emulsi Penguapan Pelarut*. Skripsi: Departemen Kimia. Universitas Indonesia
- Wang, Z., et al.(2006). *In vitro homogenous and heterogenous degradation of (poli(ε-kaprolakton/polyethylene glycol/L-lactide): the absence of autocatalysis and the role of enzymes*. Journal of Biomedical Material Research
- Zhu, KJ., et al. (2005). *Preparation, characterization, & in vitro release properties of ibuprofen-loaded microsphere based on polylactide, poli(ε-caprolactone) and their copolymers*. Journal of microencapsulation. 22 : 25-36

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Persen hasil mikrosfer

Sampel	Berat sampel (g)		Berat Mikrosfer (g)	% Hasil
	PLA	PCL		
A0	0,5015	0	0,3461	69,01
A1	0,4759	0,0252	0,3551	70,86
A2	0,4507	0,0509	0,3301	65,81
A3	0,077	0,4233	0,3755	75,05
A4	0,3996	0,1024	0,3654	72,79
A5	0,3776	0,126	0,2954	58,66
A6	0,3508	0,1506	0,3819	76,17
A7	0,3017	0,2051	0,3319	65,49

Persen hasil mikrosfer ditentukan melalui persamaan :

$$\% \text{ Hasil} = \frac{\text{Berat mikrosfer}}{\text{Berat (PLA + PCL)}} \times 100 \%$$

**Lampiran 2.** Persen kehilangan berat mikrosfer selama masa degradasi

Sampel A0

Minggu ke-	Berat vial kosong (g)	Berat awal mikrosfer (g)	Beratt awal mikrosfer + vial (g)	Berat mikrofer+vial setelah degradasi(g)	Berat mikrosfer yang hilang (g)	% kehilangan berat	Rata-rata % kehilangan berat
1	7,8198	0,0270	7,8538	7,8504	0,0034	12,6	12,5
	7,7857	0,0260	7,8117	7,8081	0,0032	12,3	
2	7,7267	0,0264	7,7531	7,7493	0,0038	14,4	14,8
	7,5850	0,0245	7,6095	7,6058	0,0037	15,1	
3	7,7839	0,0249	7,8088	7,8041	0,0047	18,9	18,6
	7,4799	0,0252	7,5051	7,5005	0,0046	18,3	
4	7,7500	0,0249	7,7749	7,7699	0,0050	20,1	19,6
	7,6465	0,0266	7,6731	7,6680	0,0051	19,2	
5	8,1246	0,0254	8,1497	8,1444	0,0053	20,9	21,3
	7,5304	0,0257	7,5561	7,5506	0,0056	21,8	
6	7,6316	0,0289	7,6605	7,6541	0,0068	23,5	23,3
	7,9024	0,0261	7,9285	7,9220	0,0060	22,9	
7	7,9393	0,0260	7,9780	7,9714	0,0067	25,8	25,1
	7,6442	0,0249	7,6691	7,6629	0,0061	24,5	
8	7,6747	0,0277	7,7024	7,6953	0,0070	25,3	25,7
	7,8735	0,0284	7,9019	7,8946	0,0074	26,1	

(Lanjutan)

Sampel A1

Minggu ke-	Berat vial kosong(g)	Berat awal mikrosfer (g)	Berat awal mikrosfer + vial (g)	Berat mikrosfer+vial setelah degradasi(g)	Berat mikrosfer yang hilang(g)	% kehilangan berat	Rata-rata % kehilangan berat
1	7,8270	0,0248	7,8518	7,8493	0,0025	10,1	9,8
	7,8410	0,0283	7,8693	7,8666	0,0027	9,5	
2	7,7686	0,0255	7,7941	7,7902	0,0038	14,90	14,1
	7,7237	0,0326	7,7563	7,7523	0,0043	13,2	
3	7,3190	0,0289	7,3479	7,3434	0,0051	17,7	17,7
	7,5354	0,0248	7,5602	7,5555	0,0044	17,7	
4	7,7531	0,0303	7,7834	7,7784	0,0054	17,8	18,6
	7,7744	0,0248	7,7992	7,7944	0,0048	19,4	
5	7,6507	0,0261	7,6768	7,6717	0,0052	19,9	20,9
	8,2002	0,0246	8,2248	8,2194	0,0054	22,0	
6	7,6880	0,0258	7,7138	7,7080	0,0058	22,5	22,9
	7,7852	0,0253	7,8105	7,8046	0,0059	23,3	
7	7,2878	0,0272	7,3150	7,3087	0,0066	24,3	24,5
	7,2450	0,0254	7,2704	7,2638	0,0063	24,8	
8	7,9148	0,0262	7,9410	7,9343	0,0068	26,0	25,3
	7,7311	0,0259	7,7570	7,7506	0,0064	24,7	

(Lanjutan)

Sampel A2

Minggu ke-	Berat vial kosong (g)	Berat awal mikrosfer (g)	Berat awal mikrosfer + vial (g)	Berat mikrosfer+vial setelah degradasi(g)	Berat mikrosfer yang hilang (g)	% kehilangan berat	Rata-rata % kehilangan berat
1	8,1142	0,0248	8,1390	8,1367	0,0023	9,3	9,7
	7,6245	0,0248	7,6493	7,6468	0,0025	10,1	
2	7,6772	0,0262	7,7034	7,7003	0,0031	11,8	13,0
	7,5034	0,0247	7,5281	7,5246	0,0035	14,2	
3	7,9235	0,0259	7,9494	7,9451	0,0043	16,6	16,2
	7,6001	0,0248	7,6249	7,6210	0,0039	15,7	
4	7,5962	0,0253	7,6215	7,6170	0,0047	18,6	17,1
	7,7854	0,0249	7,8103	7,8062	0,0041	16,5	
5	7,5464	0,0258	7,5722	7,5671	0,0051	19,8	20,3
	7,7951	0,0254	7,8205	7,8152	0,0053	20,9	
6	7,7310	0,0256	7,7566	7,7509	0,0057	22,3	22,8
	7,7318	0,0252	7,7570	7,7511	0,0059	23,4	
7	7,7801	0,0247	7,8057	7,7997	0,0060	24,3	24,4
	7,6945	0,0253	7,7198	7,7136	0,0062	24,5	
8	7,5386	0,0254	7,5640	7,5577	0,0064	25,2	25,2
	7,6317	0,0250	7,6567	7,6504	0,0063	25,2	

(Lanjutan)

Sampel A3

Minggu ke-	Berat vial kosong (g)	Berat awal mikrosfer (g)	Berat awal mikrosfer + vial (g)	Berat mikrosfer+vial setelah degradasi (g)	Berat mikrosfer yang hilang (g)	% kehilangan berat	Rata-rata % kehilangan berat
1	7,5804	0,0249	7,6503	7,6481	0,0022	8,8	9,4
	7,7749	0,0250	7,7999	7,7974	0,0025	10,0	
2	7,3561	0,0255	7,3816	7,3782	0,0034	13,3	12,8
	8,0158	0,0252	8,0410	8,0379	0,0031	12,3	
3	7,7680	0,0249	7,7929	7,7890	0,0039	15,7	15,5
	7,6120	0,0249	7,6369	7,6331	0,0038	15,3	
4	7,8436	0,0253	7,8689	7,8644	0,0045	17,8	17,1
	7,6568	0,0250	7,6818	7,6777	0,0041	16,4	
5	7,4008	0,0252	7,4260	7,4211	0,0049	19,4	20,4
	7,0572	0,0249	7,0821	7,0768	0,0053	21,3	
6	7,5925	0,0250	7,6175	7,6117	0,0058	23,2	22,2
	7,6329	0,0254	7,6583	7,6529	0,0054	21,3	
7	7,8649	0,0253	7,8902	7,8841	0,0061	24,1	24,1
	8,1007	0,0249	8,1256	8,1196	0,0060	24,1	
8	7,6215	0,0252	7,6467	7,6406	0,0061	24,2	24,7
	7,8981	0,0250	7,9231	7,9168	0,0063	25,2	

(Lanjutan)

Sampel A4

Minggu ke-	Berat vial kosong (g)	Berat awal mikrosfer (g)	Berat awal mikrosfer + vial (g)	Berat mikrosfer+vial setelah degradasi (g)	Berat mikrosfer yang hilang (g)	% kehilangan berat	Rata-rata % kehilangan berat
1	7,7526	0,0248	7,7774	7,7750	0,0024	9,7	9,2
	7,7527	0,025	7,7777	7,7755	0,0022	8,8	
2	7,5117	0,0251	7,5368	7,5335	0,0033	13,2	12,8
	7,6883	0,025	7,7133	7,7102	0,0031	12,4	
3	7,6621	0,0249	7,6870	7,6833	0,0037	14,9	15,0
	7,6181	0,025	7,6431	7,6393	0,0038	15,2	
4	7,5292	0,0249	7,5541	7,5500	0,0041	16,5	17,0
	7,5743	0,0251	7,5994	7,5950	0,0044	17,5	
5	7,6844	0,025	7,7094	7,7042	0,0052	20,8	20,0
	7,4738	0,025	7,4988	7,4940	0,0048	19,2	
6	7,6233	0,025	7,6483	7,6429	0,0054	21,6	22,0
	7,5928	0,025	7,6178	7,6122	0,0056	22,4	
7	7,5159	0,0249	7,5408	7,5347	0,0061	24,5	23,7
	7,6282	0,0249	7,6531	7,6474	0,0057	22,9	
8	7,6050	0,0251	7,6301	7,6243	0,0058	23,1	24,0
	7,7281	0,0249	7,7530	7,7468	0,0062	24,9	

(Lanjutan)

Sampel A5

Minggu ke-	Berat vial kosong (g)	Berat awal mikrosfer (g)	Berat awal mikrosfer + vial (g)	Berat mikrosfer vial setelah degradasi (g)	Berat mikrosfer yang hilang (g)	% kehilangan berat	Rata-rata % kehilangan berat
1	7,5713	0,025	7,5963	7,5942	0,0021	8,4	9,0
	7,5980	0,025	7,6230	7,6206	0,0024	9,6	
2	7,4854	0,025	7,5104	7,5072	0,0032	12,8	13,0
	7,6005	0,025	7,6255	7,6222	0,0033	13,2	
3	8,0999	0,025	8,1249	8,1212	0,0037	14,8	15,0
	7,7096	0,025	7,7346	7,7308	0,0038	15,2	
4	7,7074	0,025	7,7324	7,7282	0,0042	16,8	17,0
	7,4983	0,025	7,5233	7,5190	0,0043	17,2	
5	7,5508	0,025	7,5758	7,5707	0,0051	20,4	20,4
	7,6304	0,0249	7,6553	7,6502	0,0051	20,5	
6	7,6314	0,0251	7,6565	7,6509	0,0056	22,3	22,4
	7,5136	0,025	7,5386	7,5330	0,0056	22,4	
7	7,5388	0,025	7,5638	7,5582	0,0056	22,4	23,6
	7,7145	0,025	7,7395	7,7334	0,0061	24,8	
8	7,6493	0,0251	7,6744	7,6684	0,006	23,9	23,8
	7,7125	0,025	7,7375	7,7316	0,0059	23,6	

(Lanjutan)

Sampel A6

Minggu ke-	Berat vial kosong (g)	Berat awal mikrosfer (g)	Berat awal mikrosfer + vial (g)	Berat mikrosfer+vial setelah degradasi (g)	Brerat mikrosfer yang hilang (g)	% kehilangan berat	Rata-rata % kehilangan berat
1	7,6760	0,0248	7,7008	7,6986	0,0022	8,9	9,0
	7,5873	0,025	7,6123	7,6100	0,0023	9,2	
2	7,7760	0,025	7,8010	7,7979	0,0031	12,4	12,0
	7,6825	0,0251	7,7076	7,7047	0,0029	11,6	
3	7,6155	0,0251	7,6406	7,6370	0,0036	14,3	14,6
	7,5751	0,025	7,6001	7,5964	0,0037	14,8	
4	7,6468	0,025	7,6718	7,6676	0,0042	16,8	16,8
	7,6298	0,0251	7,6549	7,6507	0,0042	16,7	
5	7,7796	0,025	7,8046	7,8004	0,0042	16,8	17,2
	7,6659	0,0251	7,6910	7,6866	0,0044	17,5	
6	7,4891	0,0251	7,5142	7,5094	0,0048	19,1	19,6
	7,6333	0,025	7,6583	7,6533	0,005	20,0	
7	7,6038	0,0251	7,6289	7,6236	0,0053	21,1	20,6
	7,5297	0,025	7,5547	7,5497	0,005	20,0	
8	7,6133	0,0249	7,6382	7,6331	0,0051	20,5	21,0
	7,5266	0,025	7,5516	7,5462	0,0054	21,6	

(Lanjutan)

Sampel A7

Minggu ke-	Beratt vial kosong (g)	Berat awal mikrosfer (g)	Berat awal mikrosfer + vial (g)	Berat mikrosfer+vial setelah degradasi (g)	Berat mikrosfer yang hilang (g)	% kehilangan berat	Rata-rata % kehilangan berat
1	8,1911	0,0248	8,2159	8,2139	0,002	8,1	8,8
	7,6549	0,0252	7,6801	7,6777	0,0024	9,5	
2	7,7522	0,0251	7,7773	7,7750	0,0025	10,0	10,0
	7,6039	0,025	7,6289	7,6262	0,0030	12,0	
3	7,7383	0,0249	7,7632	7,7596	0,0036	14,5	14,5
	7,6175	0,025	7,6425	7,6391	0,0034	13,6	
4	7,6393	0,0251	7,6644	7,6606	0,0038	15,1	15,4
	7,6804	0,0249	7,7053	7,7014	0,0039	15,7	
5	7,6552	0,025	7,6802	7,6761	0,0041	16,4	17,0
	7,5415	0,0249	7,5664	7,5620	0,0044	17,7	
6	7,7181	0,0251	7,7432	7,7383	0,0049	19,5	19,0
	7,7067	0,025	7,7317	7,7271	0,0046	18,4	
7	7,6672	0,025	7,6922	7,6877	0,0045	18,0	19,0
	7,5272	0,025	7,5522	7,5472	0,005	20,0	
8	7,6524	0,025	7,6774	7,6722	0,0052	20,8	20,6
	7,6241	0,0249	7,6490	7,6439	0,0051	20,5	