



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI MIKROSFER KITOSAN  
SUKSINAT TERSAMBUNG SILANG NATRIUM SITRAT**

**SKRIPSI**

**ANDI ADHA YULIANI  
0906601752**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI EKSTENSI FARMASI  
DEPOK  
JANUARI 2012**

**Universitas Indonesia**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI MIKROSFER KITOSAN  
SUKSINAT TERSAMBUNG SILANG NATRIUM SITRAT**

**SKRIPSI**

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

**ANDI ADHA YULIANI  
0906601752**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI EKSTENSI FARMASI  
DEPOK  
JANUARI 2012**

**Universitas Indonesia**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Andi Adha Yuliani

NPM : 0906601752

Tanda Tangan :



Tanggal : 19 Januari 2012

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Andi Adha Yuliani  
NPM : 0906601752  
Program studi : Ekstensi Farmasi  
Judul : Preparasi dan Karakterisasi Mikrosfer Kitosan Suksinat  
Tersambung Silang Natrium Sitrat

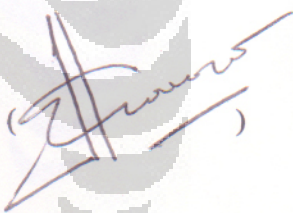
Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia

### DEWAN PENGUJI

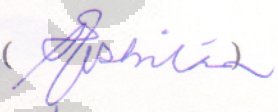
Pembimbing : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc.

(  )

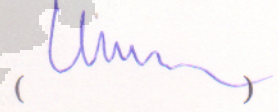
Penguji I : Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S.

(  )

Penguji II : Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, M.S., Ph.D

(  )

Penguji III : Drs. Umar Mansur, M.Sc.

(  )

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 19 Januari 2012

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala nikmat yang telah diberikan sehingga saya mampu menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa tanpa bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak baik secara materi maupun moral, penyusunan skripsi ini sulit untuk dilakukan. Oleh karena itu pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S. selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Apt selaku pembimbing atas segala saran, bimbingan, perhatian, dan kesabaran dalam proses pengerjaan skripsi hingga akhir.
3. Dra. Azizahwati, M.S. selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Farmasi Departemen Farmasi FMIPA UI.
4. Dr. Katrin, M.S. selaku pembimbing akademik yang selalu memantau perkembangan nilai akademik saya.
5. Seluruh dosen/staf pengajar farmasi atas segala ilmu yang telah diberikan selama ini.
6. Seluruh laboran Departemen Farmasi FMIPA UI yang secara langsung ataupun tidak membantu pengerjaan skripsi.
7. PT. Kimia Farma, Tbk yang telah memberi bantuan bahan untuk memperlancar pengerjaan skripsi.
8. Ayah, ibu, dan adik-adik tercinta atas segala kasih sayang, dukungan, dan doa yang tiada henti sehingga saya dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan baik.

9. Sahabat-sahabat dan teman-teman tercinta khususnya teman-teman seperjuangan teknologi farmasi yang dengan senang hati membantu satu sama lain walaupun kondisi masing-masing telah disibukkan dengan skripsi serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu per satu yang telah mendukung, menyemangati, dan memberikan pertolongan selama penelitian dan penyelesaian skripsi.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima segala kritik dan saran demi perbaikan tulisan ini di masa yang akan datang. Penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya bidang farmasi.

Penulis

Januari 2011

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA  
ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

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

Nama : Andi Adha Yuliani  
NPM : 0906601752  
Program Studi : Ekstensi Farmasi  
Departemen : Farmasi  
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 Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**Preparasi dan Karakterisasi Mikrosfer Kitosan Suksinat Tersambung Silang Natrium Sitrat**

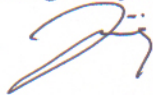
Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan), dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 19 Januari 2012

Yang menyatakan



Andi Adha Yuliani

## ABSTRAK

Nama : Andi Adha Yuliani  
Program Studi : Ekstensi Farmasi  
Judul : Preparasi dan Karakterisasi Mikrosfer Kitosan Suksinat Tersambung Silang Natrium Sitrat

Mikrosfer merupakan salah satu bentuk sediaan yang banyak diteliti saat ini karena sifat unik yang dimilikinya. Penelitian ini bertujuan untuk membuat dan mengkarakterisasi mikrosfer kitosan suksinat tersambung silang natrium sitrat. Pada penelitian ini mikrosfer kitosan suksinat yang disambung silang dengan sitrat (KS-S) telah berhasil dibuat dengan metode semprot kering dan perbandingan obat-polimer yaitu 1:2. Polimer kitosan suksinat yang digunakan merupakan hasil modifikasi antara kitosan dengan anhidrida suksinat. Mikrosfer kemudian dievaluasi ukuran partikel, bentuk dan morfologi, efisiensi penjerapan, indeks mengembang, efisiensi penjerapan, dan pelepasan obat secara *in vitro*. Dari hasil penelitian diperoleh, diameter rata-rata mikrosfer KS-S 29,29  $\mu\text{m}$  dengan permukaan mikrosfer yang halus dan cekung pada sisinya. Efisiensi penjerapan mikrosfer KS-S sebesar 84,30%. Pelepasan teofilin pada medium asam dari mikrosfer KS-S pada jam ke-2 lebih cepat dibanding pada medium basa dengan nilai masing-masing 82,63% dan 69,24%.

Kata kunci : kitosan suksinat, mikrosfer, semprot kering, natrium sitrat, sambung silang.  
xiii + 62 halaman : 16 gambar; 3 tabel; 24 lampiran  
Daftar Pustaka : 36 (1989-2011)



## ABSTRACT

Name : Andi Adha Yuliani  
Progra study : Pharmacy Extention  
Title : Preparation and Characterization of Microspheres Chitosan Succinate Crosslinked Sodium Citrate

Microsphere is one of the dosage form that is currently widely studied because of its unique properties. This study aims to create and characterize chitosan succinate microspheres crosslinked sodium citrate. In this study, microspheres chitosan succinate crosslinked sodium citrate (CS-S) has been successfully prepared by spray drying method and the drug-polymer ratio 1:2. The used chitosan succinate polymer was the modified-chitosan with succinic anhydride. Then, the particle size, shape and morphology, entrapment efficiency, swelling behavior, and *in vitro* drug release of the microspheres were evaluated. Based on the results, the average volume diameter of CS-S was 29,29  $\mu\text{m}$  with a smooth and concave surface on the side. The entrapment efficiency of CS-S microsphere was 84,30%. The release of theophylline from CS-S microsphere in acidic medium during 2h was faster than that in alkaline medium, which were 82,63% and 69,24%, respectively.

Keywords : Chitosan succinate, microspheres, spray drying, sodium citrate, crosslinking  
xiii + 62 pages : 16 pictures; 3 tabels; 36 appendices  
Bibliography : 36 (1989-2011)

## DAFTAR ISI

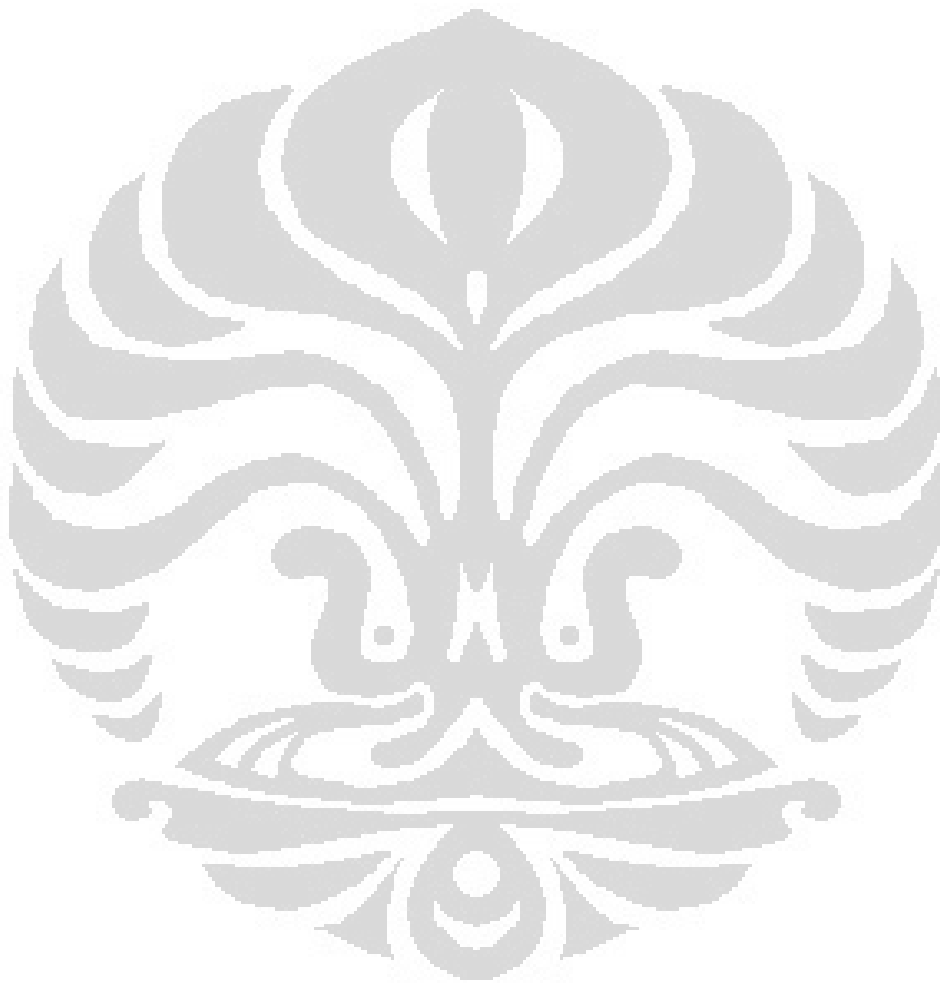
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiii</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Tujuan Penelitian.....	2
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>3</b>
2.1. Kitosan.....	3
2.2. Kitosan Suksinat.....	3
2.3. Natrium Sitrat .....	4
2.4. Teofilin .....	5
2.5. Mikrosfer .....	6
2.6. Taut Silang.....	8
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>11</b>
3.1. Tempat dan Waktu Penelitian.....	11
3.2. Alat .....	11
3.3. Bahan .....	11
3.4. Cara Kerja.....	11
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>17</b>
4.1. Preparasi Kitosan Suksinat .....	17
4.2. Karakterisasi Kitosan Suksinat .....	18
4.3. Pembuatan Mikrosfer.....	21
4.4. Evaluasi Mikrosfer.....	23
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>35</b>
5.1. Kesimpulan .....	35
5.2. Saran .....	35
<b>DAFTAR ACUAN.....</b>	<b>36</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Struktur Kitosan .....	3
Gambar 2.2.	Struktur Kitosan Suksinat .....	4
Gambar 2.3.	Struktur Natrium Sitrat.....	4
Gambar 2.4.	Struktur Kitosan-Natrium Sitrat .....	5
Gambar 2.5.	Struktur Teofilin.....	5
Gambar 2.6.	Struktur Hidrogel Kitosan.....	9
Gambar 4.1.	Struktur Kitosan Suksinat Proses Sintesis .....	17
Gambar 4.2.	Serbuk Kitosan Suksinat .....	18
Gambar 4.3.	Spektrum Inframerah Kitosan dan Kitosan Suksinat .....	20
Gambar 4.4.	Serbuk Mikrosfer Kitosan Suksinat-Sitrat dan Serbuk Mikrosfer Kitosan Sitrat .....	21
Gambar 4.5.	Struktur Kitosan-Natrium Sitrat .....	22
Gambar 4.6.	Struktur Kitosan Suksinat-Natrium Sitrat .....	22
Gambar 4.7.	Hasil SEM Mikrosfer Kitosan-Sitrat.....	26
Gambar 4.8.	Hasil SEM Mikrosfer Kitosan Suksinat-Sitrat.....	27
Gambar 4.9.	Kurva Distribusi Ukuran Partikel Mikrosfer.....	29
Gambar 4.10.	Profil Pelepasan Kumulatif Teofilin dari Mikrosfer Kitosan-Sitrat dan Mikrosfer Kitosan Suksinat-Sitrat .....	32

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1.	Ringkasan Evaluasi Mikrosfer.....	24
Tabel 3.2.	Ukuran Partikel Mikrosfer Berdasarkan Volume.....	28
Tabel 3.3.	Indeks Mengembang Mikrosfer Kitosan Suksinat-Sitrat dan Kitosan-Sitrat pada Medium HCl pH 1,2 dan Fosfat pH 7,4 .....	30



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Kurva Kalibrasi Teofilin pada Medium HCl pH 1,2.....	40
Lampiran 2.	Kurva Kalibrasi Teofilin pada Medium Fosfat pH 7,4.....	40
Lampiran 3.	Gambar Kurva Serapan Teofilin pada Medium HCl pH 1,2.....	41
Lampiran 4.	Gambar Kurva Serapan Teofilin pada Medium Fosfat pH 7,4....	41
Lampiran 5.	Gambar Kurva Serapan Natrium Sitrat Dalam Aquadest.....	41
Lampiran 6.	Tabel Pembakuan NaOH.....	42
Lampiran 7.	Tabel Pembakuan HCl.....	42
Lampiran 8.	Tabel Data Penetapan Derajat Substitusi.....	42
Lampiran 9.	Tabel Uji Perolehan Kembali Pembuatan Mikrosfer .....	43
Lampiran 10.	Tabel Indeks Mengembang Mikrosfer Medium HCl pH 1,2 .....	43
Lampiran 11.	Tabel Indeks Mengembang Mikrosfer Medium Fosfat pH 7,4... ..	44
Lampiran 12.	Tabel Kurva Serapan Teofilin pada Medium HCl pH 1,2.....	45
Lampiran 13.	Tabel Kurva Serapan Teofilin pada Medium HCl pH 7,4.....	46
Lampiran 14.	Tabel Efisiensi Penjerapan Mikrosfer .....	47
Lampiran 15.	Tabel Uji Disolusi Mikrosfer pada Medium HCl pH 1,2.....	48
Lampiran 16.	Tabel Uji Disolusi Mikrosfer pada Medium Fosfat pH 7,4.....	49
Lampiran 17.	Perhitungan Efisiensi Penjerapan Mikrosfer .....	50
Lampiran 18.	Perhitungan Pelepasan Kumulatif Teofilin dari Mikrosfer .....	51
Lampiran 19.	Distribusi Ukuran Partikel Mikrosfer Kitosan (1 dari 4).....	52
Lampiran 20.	Distribusi Ukuran Partikel Mikrosfer Kitosan Suksinat (1 dari 4) .....	56
Lampiran 21.	Sertifikat Analisis Kitosan.....	60
Lampiran 22.	Sertifikat Anhidrida Suksinat .....	61
Lampiran 23.	Sertifikat Analisis Teofilin .....	62

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Kitosan dan turunannya telah banyak menarik perhatian untuk digunakan dalam sediaan farmasi. Banyak penelitian yang telah dilakukan mengenai kitosan sebagai polimer penyalut pada sediaan *sustained-release*, nanopartikel maupun mikrosfer (Sinha et al, 2003). Mikrosfer dapat diartikan sebagai partikel padat, kurang lebih berbentuk sferis dengan ukuran berkisar dari 1 sampai 1000  $\mu\text{m}$ . Penelitian mengenai pembuatan mikrosfer kitosan telah banyak dilakukan seperti oleh Illium, Davis, dan He (1999) serta Anal, Stevens, dan Lopez (2006). Karakteristik dari kitosan seperti biodegradabel, toksisitas rendah dan biokompatibel membuatnya sesuai untuk digunakan dalam biomedis dan produk farmasetik (Sinha et al, 2003).

Salah satu turunan kitosan yang banyak diteliti yaitu kitosan suksinat. Kitosan suksinat diperoleh dengan cara memasukkan gugus suksinil ke gugus N dari unit glukosamin kitosan. Kitosan suksinat telah banyak dikembangkan untuk digunakan sebagai salah satu penghantaran obat karena sifatnya yang biokompatibel, toksisitas rendah (Kato, Onishi, Machida, 2003). Berbagai penelitian telah dilakukan untuk memperbaiki masalah kelarutan kitosan yang hanya larut dalam larutan asam ( $\text{pH} < 6,5$ ), tetapi tidak larut dalam air (Sinha et al, 2003). Aiedah dan Taha (1999) telah melakukan penelitian mengenai sintesis dan karakterisasi derivat kitosan, yaitu kitosan suksinat. Berdasarkan penelitian tersebut, diperoleh hasil bahwa kelarutan kitosan suksinat berkurang dalam medium asam, tetapi meningkat dalam medium basa. Aiping, Tian, Lanhua, Hao, dan Ping (2006) telah berhasil mensintesis kitosan suksinat yang dapat larut dalam air. Pada penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Cecilia (2011), Hartisyah (2011), dan Prakoso (2011) menunjukkan terjadinya perluasan kelarutan kitosan suksinat pada medium basa yaitu pada  $\text{pH} \geq 6,8$  dan kitosan suksinat masih dapat larut dengan baik pada  $\text{pH} 1,2$ .

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Cecilia (2011) menunjukkan bahwa pelepasan obat dari mikrosfer kitosan suksinat pada medium asam masih cukup besar. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Rekha dan Sharma (2007)

menunjukkan bahwa kitosan suksinat yang ditaut silang dengan natrium tripolifosfat memiliki daya mengembang dan pelepasan obat yang rendah pada pH asam dibanding pada pH basa. Pada penelitian lainnya yang dilakukan oleh Shu, Zhu dan Song (2001) menunjukkan bahwa terdapat interaksi elektrostatik antara kitosan dan natrium sitrat, dan penelitian mengenai *beads* serta film kitosan tersambung silang sitrat telah dilakukan oleh Shu, Zhu dan Song (2001). Hasil penelitian Shu dan Zhu (2002) menunjukkan bahwa pelepasan obat dari *bead* kitosan yang disambung silang dengan natrium sitrat telah mencapai 100% dalam 5 jam pada medium asam dan pada medium basa kurang dari 70% dalam 24 jam.

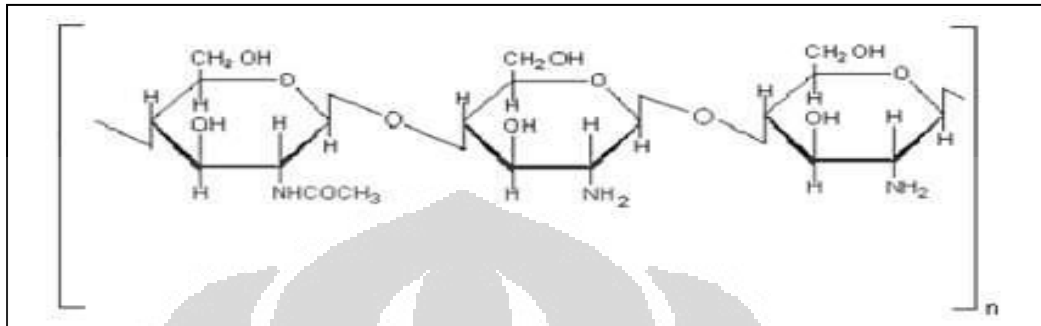
Berdasarkan pertimbangan kelarutan kitosan dapat ditingkatkan pada medium basa dengan cara modifikasi kitosan menjadi kitosan suksinat dan natrium sitrat dapat digunakan sebagai agen sambung silang, maka dalam penelitian ini akan dilakukan modifikasi kitosan menjadi kitosan suksinat dengan menambahkan anhidrida suksinat yang dilarutkan dalam metanol. Hasil sintesis kemudian disambung silang dengan natrium sitrat dan kemudian dibuat menjadi mikrosfer dengan metode semprot kering. Mikrosfer yang dihasilkan kemudian dikarakterisasi bentuk, ukuran partikel, efisiensi penjerapan, profil pelepasan obat, dan evaluasi lainnya. Sebagai model obat digunakan teofilin.

## **1.2 Tujuan Penelitian**

Membuat dan mengkarakterisasi mikrosfer kitosan suksinat tersambung silang natrium sitrat sebagai salah satu pembawa obat.

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kitosan



[Sumber : Kalyan, Sharma, Garg, Kumar dan Varshney, 2010]

Gambar 2.1. Struktur Kitosan

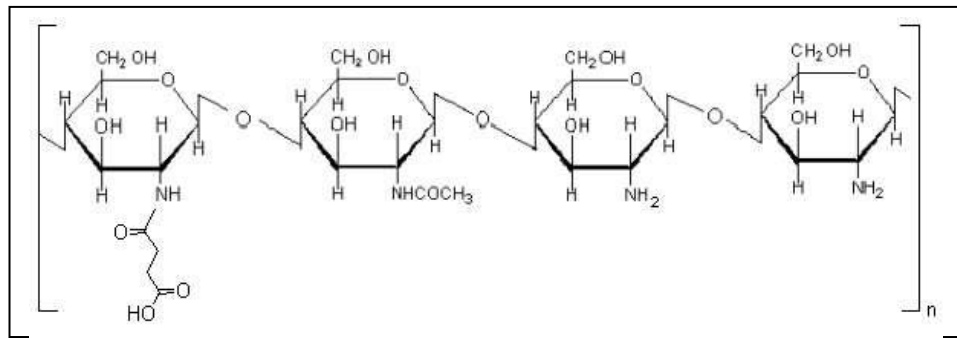
Kitosan dengan rumus molekul  $(C_6H_{11}NO_4)_n$  dapat diperoleh dari deasetilasi kitin. Kitosan juga dijumpai secara alamiah di beberapa organisme (Sugita et al, 2009).

Kitosan merupakan padatan amorf yang berwarna putih kekuningan. Kitosan larut pada kebanyakan asam organik pada pH sekitar 4,0 tetapi tidak larut pada pH lebih besar dari pH 6,5, juga tidak larut dalam air, alkohol, dan aseton. Kelarutan kitosan dipengaruhi oleh bobot molekul, derajat deasetilasi, dan rotasi spesifiknya yang beragam bergantung pada sumber dan metode isolasi serta transformasinya (Sugita et al, 2009). Kitosan adalah agen yang sangat baik meningkatkan viskositas dalam lingkungan asam. Viskositas kitosan meningkat dengan peningkatan konsentrasi kitosan, penurunan suhu, dan peningkatan derajat deasetilasi (Rowe, Sheskey dan Owen, 2006).

### 2.2 Kitosan Suksinat

Kitosan suksinat diperoleh dengan memasukkan gugus suksinil ke N-terminal kitosan pada unit glukosamin. Kompleks polion dapat terbentuk antara gugus  $-NH_3^+$  dan  $-COO^-$  dalam molekul kitosan suksinat. Kitosan suksinat memperlihatkan kelarutan yang baik dalam air pada berbagai pH. Kitosan suksinat mempunyai karakter yang unik seperti biokompatibel, toksisitas rendah (Yan, Chen dan Gu, 2006).





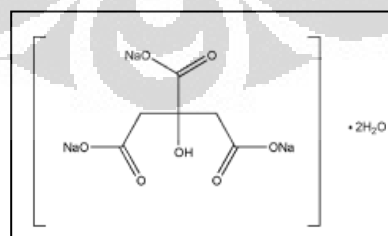
[Sumber : Aiedah dan Taha, 1999]

Gambar 2.2. Struktur kitosan suksinat

Kitosan suksinat dibuat dengan mereaksikan kitosan dan anhidrida suksinat dengan menggunakan pelarut organik, diantaranya piridin (Aiedah dan Taha, 1999) dan metanol (Rakha dan Sharma, 2008; Yan, Chen dan Gu, 2006; Noerati, Radiman, Achmad, Ariwahjoedi, 2007).

Berdasarkan penelitian Yan, Chen, dan Gu (2006), kitosan suksinat memperlihatkan sifat kelarutan yang baik dalam larutan dengan pH dibawah 4 dan diatas 6,8, namun memperlihatkan kelarutan yang tidak sempurna pada pH 4-6,8. Kelarutan pada suasana asam disebabkan oleh protonasi amin dan kelarutan pada suasana basa disebabkan oleh perubahan gugus karboksilat menjadi ion karboksilat, sedangkan ketidak larutan pada pH 4-6,8 disebabkan oleh titik isoelektrik dimana gugus  $-NH_3^+$  dan  $-COO^-$  berada dalam molaritas yang sama dalam molekul.

### 2.3 Natrium Sitrat



[Sumber : Rowe, Sheskey, dan Owen, 2006]

Gambar 2.3. Struktur natrium sitrat

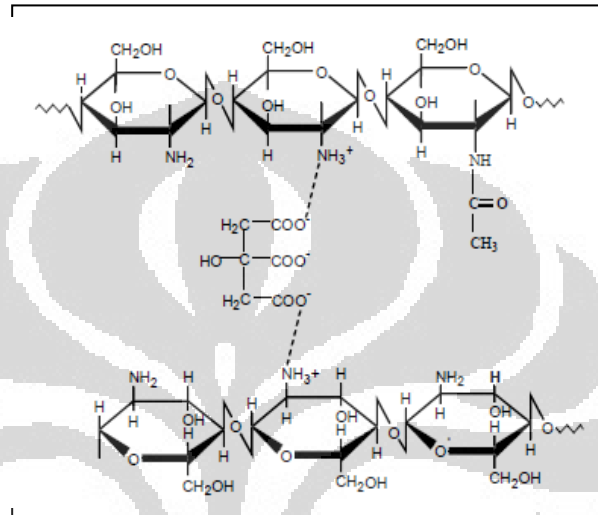
Nama kimia : trinitrium 2-hidroksipropanan-1,2,3-trikarboksilat

BM : 258,1

Rumus molekul :  $C_6H_5Na_3O_7$

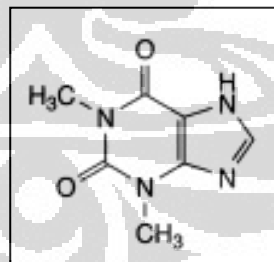
Natrium sitrat berupa serbuk kristal putih, tidak berbau, atau tidak berwarna. Natrium sitrat larut dalam 1:1,5 air, 1:0,6 air panas, dan sukar larut dalam etanol 95% (Rowe, Sheskey dan Owen, 2006).

Natrium sitrat merupakan suatu agen sambung silang anion dengan mekanisme interaksi elektrostatik antara kitosan dengan natrium sitrat (Shu, Zhu dan Song, 2000).



[Sumber : Pierog, Druzynska, dan Czubenko, 2009]  
Gambar 2.4. Struktur kitosan-natrium sitrat.

## 2.4 Teofilin



[Sumber : The Department of Health, 2008]  
Gambar 2.5. Struktur teofilin.

Nama kimia : 1,3-dimetilxantina

BM : 198,18

Rumus Molekul :  $C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$

Teofilin merupakan serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa pahit, serta stabil di udara. Teofilin sukar larut dalam air tetapi mudah larut dalam air panas,

mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam ammonium hidroksida (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Teofilin termasuk dalam obat perangsang susunan saraf pusat derivat metilxantin. Teofilin diabsorpsi secara cepat setelah pemberian oral, rektal atau parenteral. Pada umumnya adanya makanan dalam lambung akan memperlambat kecepatan absorpsi teofilin tetapi tidak mempengaruhi derajat besarnya absorpsi (Ganiswara, 1995).

## 2.5 Mikrosfer

Mikrosfer dapat diartikan sebagai partikel padat, kurang lebih berbentuk sferis dengan ukuran berkisar dari 1 sampai 1000  $\mu\text{m}$ . Mikrosfer terbuat dari polimer, lilin atau bahan pelindung lainnya, berupa polimer biodegradabel dan produk alam termodifikasi seperti pati, gum, protein, lemak dan lilin. Mikrosfer terdapat dalam dua macam, yaitu mikrokapsul dimana kandungan bahan secara keseluruhan dikelilingi oleh dinding kapsul, dan mikromatriks dimana kandungan bahan terdispersi didalam matriks mikrosfer (Swarbrick dan Boylan, 1994).

Pelarut yang digunakan untuk melarutkan bahan-bahan polimer dipilih berdasarkan kelarutan dan stabilitas polimer dan obat, keamanan proses dan pertimbangan ekonomi. Bahan-bahan yang dimasukkan dalam mikrosfer dapat berbentuk cair atau padat, selama pembuatan atau berkelanjutan melalui absorpsi.

Penggunaan teknologi mikrosfer dalam farmasetika memiliki sejumlah keuntungan, yaitu menutupi rasa dan bau, merubah minyak dan cairan lainnya menjadi padat, melindungi obat terhadap lingkungan (kelembaban, cahaya, panas, dan atau oksidasi) dan mencegah rasa sakit pada injeksi, memperlambat penguapan, memisahkan bahan-bahan tidak tercampur (antara obat atau eksipien), memperbaiki sifat alir serbuk, membantu mendispersikan bahan-bahan tidak larut dalam medium berair, serta menghasilkan sediaan lepas lambat, lepas terkendali dan targeting.

Karakteristik fisikokimia paling penting yang dapat dikontrol pada pembuatan mikrosfer, yaitu ukuran partikel, berat molekul polimer, perbandingan jumlah obat dan polimer, dan masa total obat dan polimer. Masing-masing karakteristik tersebut dapat dihubungkan dengan laju pelepasan obat dari sistem.

Mikrosfer kitosan dapat dibuat dengan beberapa metode, antara lain gelasi ionik, koaservasi kompleks atau sederhana, emulsifikasi/penguapan pelarut, dan semprot kering.

a. Gelasi ionik

Mikrosfer yang dibuat dari polimer tipe gel, seperti alginat, dibuat dengan melarutkan polimer dalam larutan berair, mensuspensikan bahan aktif dalam campuran, kemudian digunakan alat untuk menghasilkan mikrodroplet. Mikrodroplet tersebut dijatuhkan ke *hardening bath*, yang diaduk secara lambat.

b. Koaservasi kompleks atau sederhana

Teknik ini didasari oleh kemampuan dari polimer kationik dan anionik larut air untuk berinteraksi dalam air membentuk larutan, fase kaya polimer yang disebut kompleks koaservat. Ketika kompleks koaservat terbentuk, terdapat kesetimbangan dalam larutan berair yang disebut supernatant. Dalam sistem dua fase ini supernatant bertindak sebagai fase kontinu, sedangkan kompleks koaservat akan membasahi bahan inti, setiap droplet/partikel bahan inti yang terdispersi akan tersalut oleh lapisan tipis koaservat. Ketika cairan film mengeras akan terbentuk mikrokapsul (Swarbrick dan Boylon, 1994).

c. Emulsifikasi/ penguapan pelarut

Metode ini paling banyak digunakan dalam mikroenkapsulasi. Larutan encer biasa atau buffer dari obat (dapat mengandung pengental atau penstabil) ditambahkan ke fase organik yang terdiri dari larutan polimer dalam pelarut organik (misalnya diklormetan, etil asetat atau kloroform) dengan pengadukan kuat untuk membentuk air dalam minyak. Emulsi ini kemudian ditambahkan ke dalam sejumlah besar air yang mengandung pengemulsi seperti PVA atau PVP untuk membentuk multi emulsi (w/o/w), kemudian diaduk sampai sebagian besar pelarut organik mengendap, meninggalkan mikrosfer padat. Mikrosfer kemudian dapat dicuci, disentrifugasi atau liofilisasi untuk menghasilkan mikrosfer kering (Garg, Vasir dan Tambweker, 2003).

d. Semprot kering

Dalam proses ini obat dilarutkan atau dapat juga didispersikan dalam larutan polimer dan kemudian disemprot dan dikeringkan sekaligus. Bahan penyalut yang digunakan normalnya adalah polimer larut air. Air adalah pelarut pilihan untuk

sebagian besar enkapsulasi dengan metode ini karena pelarut organik mudah terbakar dan bersifat toksik.

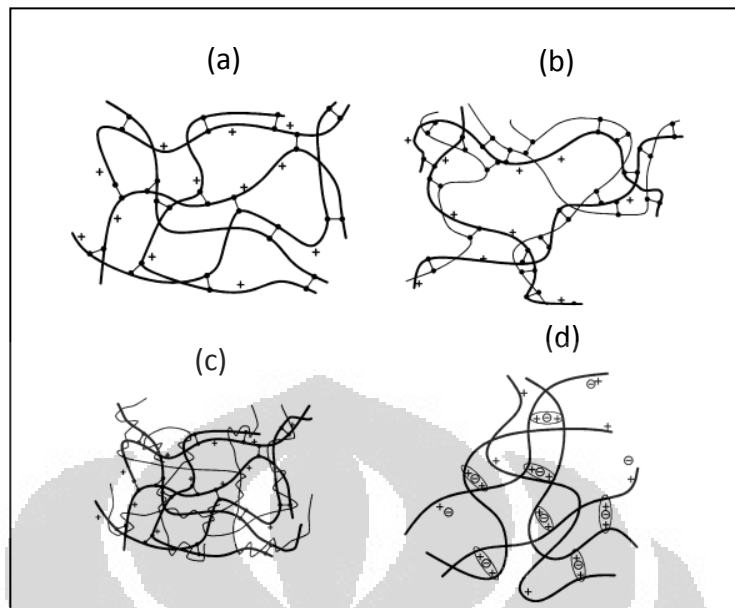
Mikrosfer yang dihasilkan biasanya memiliki diameter antara 10-30  $\mu\text{m}$ . Ukuran mikrosfer dapat dikontrol dengan mengatur laju penyemprotan, laju pemasukan larutan polimer-obat, ukuran *nozzle* dan temperature pengeringan.

## 2.6 Taut Silang

Taut silang merupakan ikatan yang menghubungkan rantai polimer satu dengan lainnya sehingga terbentuk suatu bangunan tiga dimensi yang sinambung dimana proses pembentukannya dapat dilakukan dengan dua metode, yaitu secara kimia dan fisik. Proses secara kimia dibentuk dengan ikatan kovalen yang bersifat *irreversible*, sedangkan proses secara fisik dibentuk oleh ikatan yang dapat dibalik (*reversible*). Pada proses secara fisik terjadi interaksi secara ionik seperti taut silang ionik dan kompleks polielektrolit. Pembentukan ikatan silang dilakukan dengan penambahan suatu agen penaut silang ke dalam larutan bahan yang akan dimodifikasi. Penaut silang yang digunakan merupakan molekul yang memiliki bobot molekul lebih rendah daripada bobot molekul kedua rantai polimer yang akan ditautkan (Sugita et al, 2009).

### 2.6.1 Taut Silang Kovalen

Pembentukan kitosan dengan ikatan kovalen minimal membutuhkan kitosan dan agen taut silang dalam pelarut yang sesuai, biasanya air. Komponen lain dapat ditambahkan, seperti tambahan polimer untuk membentuk suatu HPN atau semi- atau *full-IPN*. Molekul tambahan juga dapat digunakan sebagai katalis reaksi selama pembuatan *network*. Ikatan silang kovalen dalam hidrogel kitosan dapat dibedakan menjadi 3, yaitu (a) ikatan silang kitosan-kitosan, (b) jejaring polimer hibrida (HPN, *hybrid polymer network*), dan (c) jejaring polimer saling-tembus tanggung atau utuh (semi-IPN atau *full-IPN*, *interpenetrating polymer network*) (Berger et al, 2009).



[Sumber : Berger et al, 2004]

Gambar 2.6. Struktur hidrogel kitosan: (a) ikatan silang kitosan-kitosan, (b) jaringan polimer hibrida, (c) jaringan semi-IPN, dan (d) kitosan berikatan silang ionik

Sebagaimana tersirat dari namanya, ikatan silang kitosan-kitosan terjadi antara dua unit struktural pada rantai polimer kitosan yang sama, sedangkan pada HPN, reaksi penautan silang terjadi antara satu unit dari struktur rantai kitosan dan unit lain dari struktur polimer tambahan. Berbeda dengan HPN, semi-IPN atau *full*-IPN terjadi jika ditambahkan polimer lain yang tidak bereaksi dengan larutan kitosan sebelum terjadi ikatan silang. Agen taut silang yang dapat membentuk ikatan kovalen yaitu suatu senyawa dengan berat molekul rendah, minimal memiliki dua gugus fungsi reaktif sehingga dapat terbentuk suatu “jembatan” yang menghubungkan antar rantai polimer. Agen taut silang kovalen yang paling umum digunakan dengan kitosan adalah golongan dialdehid seperti glioxal dan glutaraldehid. Pada reaksi taut silang kovalen tersebut, gugus aldehid dari agen taut silang bereaksi dengan gugus amin dari kitosan membentuk ikatan imin kovalen. Namun, penggunaan kedua agen taut silang tersebut dapat menginduksi sifat toksik dimana glutaraldehid bersifat neurotoksik dan glioksal bersifat mutagenik (Berger et al, 2009).

### 2.6.2 Taut Silang Ionik

Sebagian besar agen taut silang kovalen bersifat toksik, untuk mengatasi masalah tersebut yaitu dengan menggunakan agen taut silang ionik yang bersifat *reversible*. Kitosan adalah polimer kationik, sehingga dapat bereaksi dengan molekul bermuatan negatif. Sifat interaksi ini sama seperti polielektrolit, sehingga sulit untuk mengklasifikasikan secara terpisah kedua jenis *network* ini. Namun, pada klasifikasi antara taut silang ionik dengan polielektrolit yang dilakukan oleh Berger et al (2004) yaitu, pada taut silang ionik yang bereaksi dengan kitosan adalah molekul ion yang memiliki bobot molekul lebih rendah daripada bobot molekul kedua rantai polimer yang ditautkan (bobot molekul telah diketahui dengan jelas) sedangkan pada polielektrolit, kitosan bereaksi dengan polimer, dimana polimer tersebut memiliki distribusi bobot molekul yang luas (berbobot molekul besar).

Agen taut silang yang dapat membentuk ikatan ionik yaitu suatu senyawa bermuatan dengan berat molekul rendah dan merupakan senyawa multivalen sehingga saat berinteraksi dengan kitosan dapat terbentuk suatu “jembatan” antara rantai polimer. Seperti yang telah diketahui sebelumnya bahwa kitosan adalah polimer kationik, sehingga dapat bereaksi dengan molekul bermuatan negatif (anionik), dimana molekul anionik tersebut akan bereaksi dengan gugus amin yang bermuatan positif dari kitosan. Salah satu senyawa taut silang ionik yang paling sering digunakan yaitu tripolifosfat. Selain itu, taut silang ionik dapat pula terjadi pada gugus lain dari kitosan, yaitu gugus hidroksil. Dibanding dengan taut silang kovalen, taut silang ionik merupakan metode yang sederhana dan tidak dibutuhkan suatu molekul tambahan seperti katalis. Taut silang ionik dapat dilakukan dengan metode klasik yaitu dengan menambahkan agen taut silang ke dalam larutan kitosan. Kitosan dapat pula ditaut silang ionik dengan cara mencelupkan sediaan film ke dalam larutan agen taut silang atau dengan menambahkan larutan kitosan melalui *syringe* ke dalam larutan agen taut silang.

## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Tempat dan Waktu Penelitian**

Lokasi penelitian adalah di Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi Fakultas MIPA Universitas Indonesia Depok. Penelitian akan dilaksanakan dari bulan September sampai Desember 2011

#### **3.2 Alat**

Spektrofotometer UV-1800 (Shimadzu, Jepang), fourier-transform infrared spectrometer 8400 S (Shimadzu, Jepang), scanning electron microscope JSM-6510 (Jeol, Jepang), particle size analyzer (Beckman Coulter, USA), sentrifuge Kubota 5100 (Kubota, Jepang), mini spray dryer B-290 (Buchi, Switzerland), pH meter 510 (Eutech, Singapura), neraca analitik AFA-210 LC (Adam, USA), magnetic stirrer (Ika, Jerman), moisture balance AMB 50 (Adam, USA), membran dialisa (Wako, Jepang), ayakan (Retsch, Jerman), oven (Mettler, Jerman), desikator, termometer, alat-alat gelas.

#### **3.3 Bahan**

Kitosan (Surindo Biotech, Indonesia), suksinat anhidrida (Merck, Jerman), metanol (Ajax Chemicals, Australia), teofilin (Jilin Shulan, Cina), natrium sitrat (Merck, Jerman), HCl 37% p.a (Merck, Jerman), asam asetat (Merck, Jerman), NaOH (Merck, Jerman), kalium bromida (Merck, Jerman), kalium hidrogen ftalat (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium tetraborat (Merck, Jerman), etanol 95%, indikator PP, metil merah, larutan FeCl<sub>3</sub> dan aquadest.

#### **3.4 Cara Kerja**

3.4.1 Pembuatan Kitosan Suksinat (Aiping, Tian, Lanhua, Hao, dan Ping, 2006; Hartisyah, 2011)

Sebanyak 4 gram kitosan dilarutkan dalam 400 ml asam asetat 1,0 %. Sebanyak 4 gram anhidrida suksinat dilarutkan dalam 400 ml metanol, kemudian dimasukkan ke dalam medium kitosan sedikit demi sedikit. pH medium dijaga



agar naik dengan penambahan NaOH 1,0 N sedikit demi sedikit. Reaksi dibiarkan berlangsung sampai pH medium mencapai 7 dan terbentuk endapan. Endapan disaring dan dicuci dengan menggunakan metanol. Endapan yang diperoleh kemudian didialisa selama 24 jam dan kemudian dikeringkan pada suhu 40°C. Massa kering dihaluskan dan diayak dengan ayakan 60 mesh.

### 3.4.2. Karakterisasi Kitosan Suksinat

#### 3.4.2.1 Organoleptis

Penampilan fisik dari kitosan suksinat hasil sintesis dievaluasi, meliputi bentuk, warna, dan bau.

#### 3.4.2.2 Analisis Gugus Fungsi

Sejumlah  $\pm 2$  mg sampel yang akan diuji ditimbang bersama dengan 98 mg KBr. Kedua bahan tersebut kemudian digerus hingga homogen. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan *Fourier Transformation Infra Red* (FTIR) pada bilangan gelombang 400 sampai 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 3.4.2.3 Penetapan Derajat Substitusi

##### a. Pembakuan NaOH 1,0 N

Pembakuan NaOH 1,0 N dilakukan dengan menggunakan kalium hidrogen ftalat (KHP). KHP dikeringkan selama 2 jam pada suhu 120°C, kemudian didinginkan dan disimpan dalam desikator. KHP yang telah dikeringkan ditimbang sebanyak 500 – 600 mg dan dilarutkan dalam 50 ml aquadest bebas CO<sub>2</sub>. Medium ditambahkan 3 tetes indikator PP dan dikocok hingga homogen. Medium dititrasi dengan NaOH 1N menggunakan buret mikro.

$$N_{\text{NaOH}} = \frac{\text{Massa}_{\text{KHP}}}{\text{BE}_{\text{KHP}} \times V_{\text{NaOH}}} \quad (3.1)$$
$$\text{BE}_{\text{KHP}} = 204,2$$

##### b. Pembakuan HCl 1,0 N

Pembakuan HCl 1,0 N dilakukan dengan menggunakan natrium tetraborat. Natrium tetraborat ditimbang seksama 600 mg dan dimasukkan ke dalam

erlenmeyer 200 ml. Kemudian aquadest sebanyak 50 ml ditambahkan ke dalam erlenmeyer dan ditambahkan 2 tetes indikator metil merah. Medium dikocok hingga homogen dan dititrasi dengan HCl 1,0 N menggunakan buret mikro.

$$N_{\text{HCl}} = \frac{\text{Massa}_{\text{borax}}}{BE_{\text{borax}} \times V_{\text{NaOH}}} \quad (3.2)$$

$$BE_{\text{Borax}} = 190,72$$

c. Penetapan Derajat Substitusi (DS)

Kitosan suksinat ditimbang seksama sebanyak 100 mg dan dilarutkan dalam 15,0 ml NaOH 1,0 N yang telah dibakukan. Medium ini ditambahkan indikator metil merah sebanyak 3 tetes. Kelebihan NaOH dititrasi dengan HCl 1,0 N yang telah dibakukan sampai titik akhir titrasi yang ditandai dengan perubahan warna dari kuning menjadi jingga.

$$DS \text{ (mol / gram)} = \frac{[N_{\text{NaOH}} \cdot V_{\text{NaOH}} - N_{\text{HCl}} \cdot V_{\text{HCl}}]}{\text{massa kitosan suksinat}} \quad (3.3)$$

3.4.3 Pembuatan mikrosfer

Larutan kitosan suksinat dan kitosan masing-masing disiapkan dengan melarutkan kitosan suksinat (1% b/v) dan kitosan (1% b/v) masing-masing dalam asam asetat (1% v/v). Teofilin (0,5% b/v) dihomogenkan ke dalam larutan kitosan suksinat tersebut dengan menggunakan pengaduk magnetik. Kemudian, larutan natrium sitrat 1% sebanyak 10 ml (pH diatur pada pH 6,0 dengan cara diadjust menggunakan HCl/NaOH) ditambahkan kedalam larutan kitosan suksinat-teofilin dengan pengadukan 1000 rpm selama 1 jam pada suhu kamar. Kemudian campuran larutan tersebut di semprot kering dengan suhu *inlet* 180°C dan suhu *outlet* 80°C.

3.4.4 Evaluasi Mikrosfer

3.4.4.1 Uji perolehan kembali (UPK)

Uji perolehan kembali dilakukan dengan cara membandingkan bobot total mikrosfer kering yang diperoleh terhadap total bahan yang digunakan pada saat pembuatan mikrosfer.

$$\text{UPK} = \frac{W_m}{W_p} \times 100\% \quad (3.4)$$

Keterangan :

UPK : Persentase perolehan kembali (%)

$W_m$  : Berat mikrosfer yang dihasilkan (g)

$W_p$  : Berat bahan awal mikrosfer (g)

#### 3.4.4.2 Pemeriksaan kadar air

Kadar air ditentukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Parameter pada alat diatur dan suhu diatur menjadi 105° C. Mikrosfer ditimbang kurang lebih 1 g dan diletakkan di atas aluminium dalam alat. Alat kemudian dinyalakan dan akan menunjukkan nilai kadar air setelah mencapai nilai kadar air yang konstan.

#### 3.4.4.3 Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer

Sampel mikrosfer ditempatkan pada sampel *holder* kemudian disalut dengan partikel emas menggunakan *fine coater* membentuk lapisan tipis. Sampel kemudian diperiksa di bawah vakum dengan *Scanning Electron Microscope* pada intensitas 25 kv menggunakan perbesaran 500x, 1000x, 5000x, dan 10.000x.

#### 3.4.4.4 Distribusi ukuran partikel

*Particle size analyzer* digunakan untuk menentukan distribusi ukuran partikel. Sejumlah sampel di dispersikan ke dalam larutan dimana sampel tidak dapat larut, kemudian dimasukkan ke dalam tabung sampel. Selanjutnya *particle size analyzer* dioperasikan. Ukuran partikel dinyatakan menggunakan diameter volume rata-rata.

#### 3.4.4.5 Efisiensi Penjerapan

a. Penentuan panjang gelombang maksimum larutan teofilin.

Uji ini dilakukan untuk menentukan serapan maksimum teofilin dalam HCl 0,1 N. Dibuat larutan teofilin dengan konsentrasi 10 ppm, kemudian diukur

serapan maksimumnya. Panjang gelombang maksimum yang diperoleh akan digunakan untuk pengukuran serapan teofilin selanjutnya.

b. Pembuatan kurva kalibrasi

Dibuat larutan teofilin dalam HCl 0,1 N dengan konsentrasi 4, 6, 8, 10, 12 dan 14 ppm. Kemudian larutan tersebut segera diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang yang telah ditetapkan sebelumnya. Selanjutnya dibuat persamaan regresi liniernya.

c. Penentuan persentase teofilin yang terjerap dalam mikrosfer

Sejumlah mikrosfer (25 mg) diekstraksi dengan 100,0 ml HCl 0,1 N selama 2 jam. Kemudian larutan tersebut dipipet sebanyak 5,0 ml dan dimasukkan ke dalam labu ukur 25,0 ml. Setelah itu larutan di tambahkan hingga batas dan larutan tersebut diukur kadar kandungan obatnya pada panjang gelombang yang telah ditetapkan sebelumnya. Serapan yang diperoleh kemudian digunakan untuk menghitung kadar teofilin dalam mikrosfer menggunakan persamaan regresi linier yang diperoleh dari kurva kalibrasi.

$$\text{Efisiensi penjerapan (\%)} = \frac{\text{Jumlah obat dalam mikrosfer}}{\text{Jumlah total obat secara teori}} \times 100\% \quad (3.6)$$

3.4.4.6 Indeks mengembang

Mikrosfer ditimbang sebanyak kurang lebih 50 mg kemudian dimasukkan ke dalam tabung *sentrifuge*. Pada tabung *sentrifuge* tersebut kemudian ditambahkan 5 ml HCL pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,4. Tabung disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 2000 rpm dan mikrosfer dibiarkan mengembang selama 2 jam. Sampel dibiarkan mengembang pada suhu kamar. Larutan medium kemudian dikeluarkan dan tabung beserta mikrosfer yang telah mengembang ditimbang. Persentase daya mengembang dihitung berdasarkan rumus :

$$\text{Daya mengembang} = \frac{W_b - W_a}{W_o} \quad (3.5)$$

Keterangan :

$W_a$  = Bobot tabung dan mikrosfer sebelum mengembang (g)

$W_b$  = Bobot tabung dan mikrosfer setelah mengembang (g)

$W_0$  = Bobot awal mikrosfer (g)

#### 3.4.4.7 Uji pelepasan secara *in vitro*

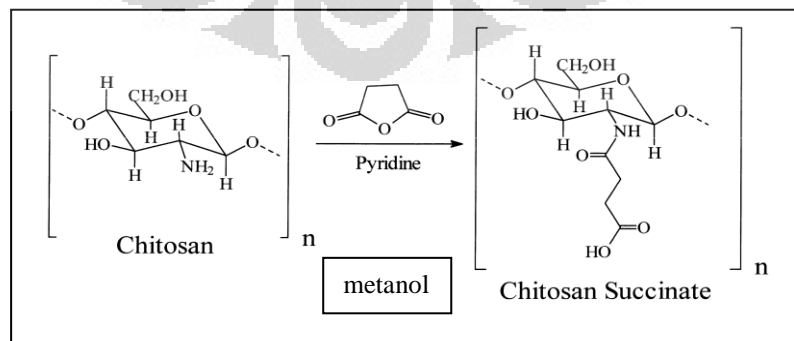
Uji pelepasan secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat difusi termodifikasi. Sejumlah mikrosfer (25 mg) yang telah diketahui kadar teofilinnya dimasukkan ke dalam kantung yang terbuat dari membran dialisa. Membran dialisa tersebut digantungkan dalam labu erlenmeyer 250 ml dengan menggunakan benang. Disolusi dilakukan dalam medium HCl pH 1,2 dan medium fosfat pH 7,4 selama 8 jam, dengan menggunakan pengaduk magnetik yang telah diatur dengan suhu  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , kecepatan 50 rpm. Sampling dilakukan pada menit 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480. Hasil pengambilan sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis

## BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Preparasi Kitosan Suksinat

Kitosan suksinat dibuat melalui reaksi N-asilasi terhadap kitosan dengan anhidrida suksinat dimana anhidrida suksinat dilarutkan dalam metanol. Proses pembuatan kitosan suksinat dilakukan dengan mereaksikan kitosan dalam asam asetat 1% dan anhidrida suksinat dalam metanol sedikit demi sedikit. Perbandingan antara kitosan dan anhidrida suksinat yang digunakan adalah 1:1. Setiap penambahan anhidrida suksinat selalu diselingi dengan penambahan NaOH 1,0 N agar pH larutan tetap naik hingga mencapai pH 7. Kondisi pH ini harus tetap terjaga karena pada reaksi ini akan terjadi pelepasan ion  $H^+$  dari anhidrida suksinat, sehingga suasana menjadi asam. Selain itu, penambahan NaOH tidak dilakukan sekaligus dalam jumlah banyak karena untuk menghindari pengendapan kitosan.

Hasil sintesis yang diperoleh berupa bentuk endapan putih yang kemudian dicuci dengan metanol sebanyak dua kali dan setelah itu didialisa selama 24 jam untuk menghilangkan asam suksinat yang menjadi zat sisa hasil reaksi dan juga anhidrida suksinat yang tidak ikut bereaksi. Selama dialisis berlangsung, medium dialisis diganti per 1 jam. Medium dialisis diuji dengan menggunakan  $FeCl_3$  untuk memastikan masih ada atau tidaknya asam asetat. Kemudian hasil dialisis dikeringkan pada suhu  $40^\circ C$ . Kitosan suksinat yang telah kering berupa padatan yang berwarna kuning kecoklatan yang kemudian dihaluskan dan diayak dengan ayakan 60 mesh.



[Sumber : Aiedah dan Taha, 2000]

Gambar 4.1. Struktur kitosan suksinat proses sintesis (telah diolah kembali).

## 4.2 Karakterisasi Kitosan Suksinat

### 4.2.1 Penampilan Fisik

Kitosan suksinat yang dihasilkan berupa granul berwarna kuning kecoklatan dan tidak berbau. Proses pengeringan kitosan suksinat dilakukan selama 6-12 jam. Semakin lama proses pemanasan maka akan menyebabkan warna kitosan suksinat menjadi semakin coklat. Penampilan fisik kitosan suksinat hasil sintesis dapat dilihat pada Gambar 4.2.



Gambar 4.2. Serbuk kitosan suksinat.

### 4.2.2 Uji Derajat Substitusi

Derajat substitusi ditentukan dengan menggunakan titrasi asam basa secara tidak langsung. Titrasi dilakukan dengan cara melarutkan kitosan suksinat dalam NaOH 1,0 N, kemudian kelebihan NaOH dititrasi dengan HCl 1,0 N. Derajat substitusi diperoleh dengan mengurangi mol total NaOH dengan mol HCl kemudian dibandingkan dengan massa kitosan suksinat yang digunakan. Hasil pengujian didapatkan derajat substitusi sebesar 4,39 mol/gram. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hartisyah (2011) dan Prakoso (2011), derajat substitusi kitosan suksinat hasil sintesis sebesar 3,65 mol/gram. Hal ini berarti bahwa derajat substitusi yang dihasilkan lebih besar dibanding penelitian sebelumnya.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Noerati, Radiman, Achmad, Ariwahjoedi (2007) menunjukkan bahwa derajat substitusi yang diperoleh dapat dipengaruhi oleh jumlah anhidrida suksinat yang direaksikan dengan kitosan.

Semakin besar jumlah anhidrida suksinat yang digunakan dalam reaksi, maka semakin besar derajat substitusi yang diperoleh.

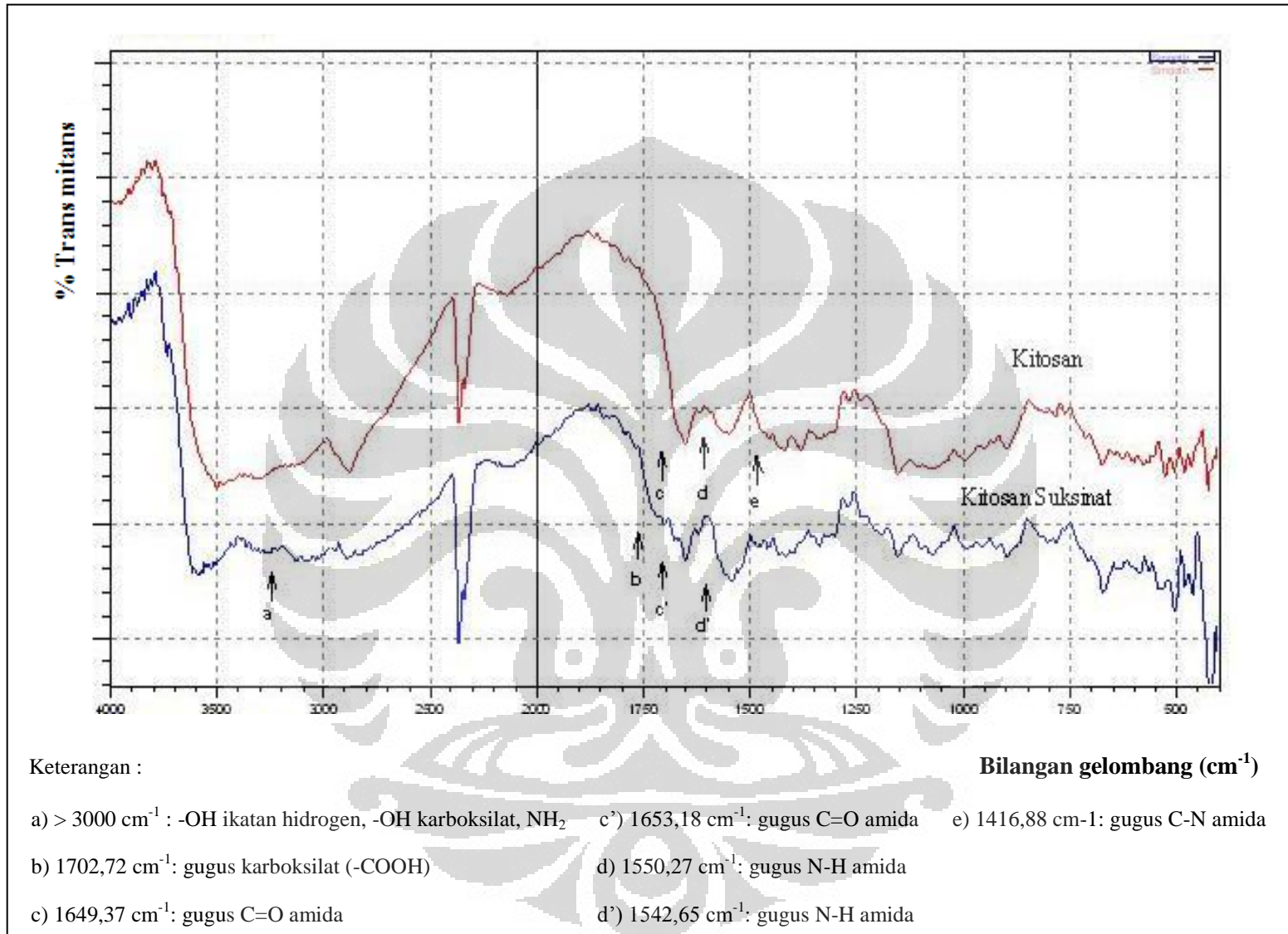
#### 4.2.3 Analisis Gugus Fungsi

Analisis gugus fungsi bertujuan untuk mengetahui tersubstitusinya gugus suksinat pada kitosan. Hal ini ditandai dengan terbentuknya gugus amida dan gugus karboksilat pada kitosan suksinat. Berdasarkan penelitian sebelumnya, spektrum IR kitosan berada pada puncak  $3400\text{ cm}^{-1}$ ,  $1656\text{ cm}^{-1}$ ,  $1599\text{ cm}^{-1}$ , dan  $1380\text{ cm}^{-1}$  (Aiping, Tian, Lanhua, Hao, dan Ping, 2006).

Hasil analisis gugus fungsi dapat dilihat pada Gambar 4.3. Dari gambar dapat dilihat bahwa spektrum IR kitosan menunjukkan puncak pada  $1649,37\text{ cm}^{-1}$  yang menandakan adanya gugus C=O amida,  $1550,27\text{ cm}^{-1}$  yang menandakan ikatan N-H amida, dan  $1416,88\text{ cm}^{-1}$  yang menandakan ikatan C-N amida. Pada bilangan gelombang  $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya -OH yang diketahui dari bentuk spektrumnya yang melebar dan puncak -NH<sub>2</sub> yang menandakan amin primer pada bilangan gelombang  $3500\text{ cm}^{-1}$  tidak terlihat karena tertutup oleh spektrum -OH. Puncak-puncak daerah serapan tersebut merupakan karakteristik dari kitosan.

Dibandingkan dengan spektrum kitosan, pada spektrum kitosan suksinat menunjukkan terjadinya perubahan puncak serapan daerah karbonil pada bilangan gelombang  $1653,18\text{ cm}^{-1}$  dan pada bilangan gelombang  $1542,65\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan ikatan amida. Pada bilangan gelombang  $1653,18$  yang merupakan puncak daerah spektrum karbonil, serapannya terlihat berkurang dan pada bilangan gelombang  $1542,65\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan ikatan amida, serapannya terlihat lebih tajam. Hal ini menunjukkan terjadinya substitusi asam suksinat pada gugus amin membentuk amida (Noerati, Radiman, Achmad, dan Ariwahjoedi, 2007). Munculnya puncak serapan karbonil karboksilat pada bilangan gelombang  $1702,72\text{ cm}^{-1}$  pada spektrum kitosan suksinat memperkuat asumsi terjadinya substitusi gugus karboksilat pada kitosan (Noerati, Radiman, Achmad, dan Ariwahjoedi, 2007).

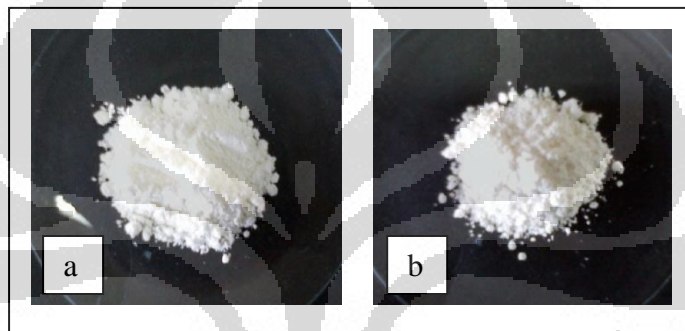




Gambar 4.3. Spektrum inframerah kitosan dan kitosan suksinat

### 4.3 Pembuatan mikrosfer

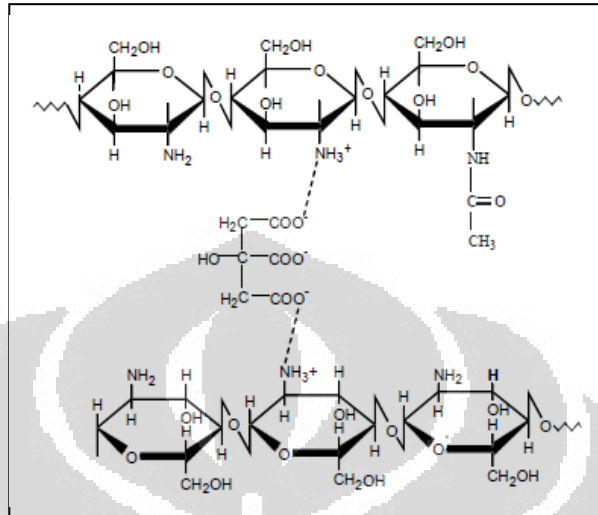
Mikrosfer dibuat menjadi dua macam, yaitu mikrosfer kitosan-sitrat dan mikrosfer kitosan suksinat-sitrat. Pembuatan mikrosfer dilakukan dengan metode semprot kering. Dengan metode ini dihasilkan mikrosfer kitosan berupa serbuk halus yang sedikit higroskopis, berwarna putih, dan sedikit berbau asam, sedangkan mikrosfer kitosan suksinat berupa serbuk halus yang sedikit higroskopis, berwarna putih agak kekuningan, dan sedikit berbau asam. Mikrosfer hasil semprot kering dapat dilihat pada Gambar 4.4.



Gambar 4.4. (a) Serbuk mikrosfer kitosan suksinat-sitrat dan (b) serbuk mikrosfer kitosan-sitrat.

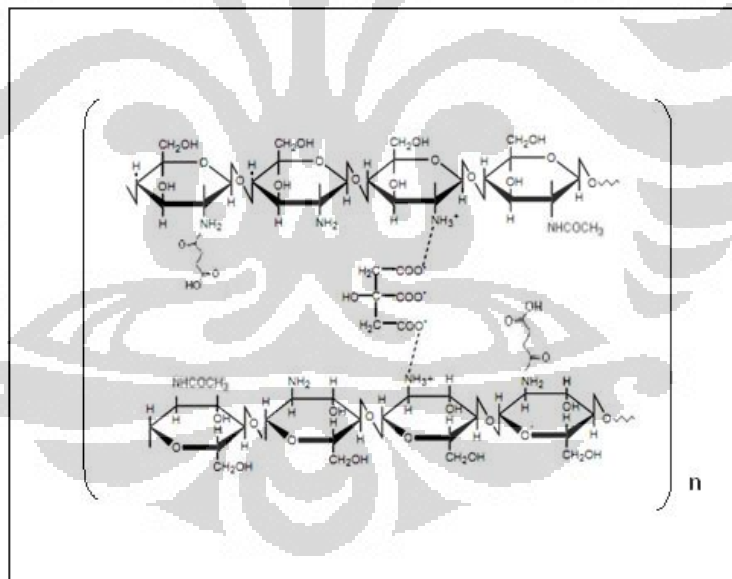
Pembuatan mikrosfer dimulai dengan melarutkan kitosan dan kitosan suksinat dalam asam asetat 1%. Setelah larut, teofilin sebagai model obat dihomogenkan dalam larutan tersebut. Kemudian pada wadah terpisah, natrium sitrat 1% dilarutkan dalam 10 ml aquadest dan pH diatur hingga pH 6. Setelah itu, larutan natrium sitrat ditambahkan ke dalam campuran polimer dan teofilin dan diaduk dengan bantuan pengaduk magnetik dengan kecepatan 1000 rpm selama 1 jam. Pembuatan mikrosfer dengan metode semprot kering dari kitosan yang ditaut silang, terjadi jika terbentuk kekeruhan (Anal, Stevens, dan Lopez, 2006). Pada penelitian ini, saat proses taut silang antara kitosan dengan natrium sitrat terjadi kekeruhan sedangkan pada proses taut silang antara kitosan suksinat dengan natrium sitrat tidak terjadi kekeruhan. Kekeruhan baru dapat terjadi jika konsentrasi natrium sitrat dinaikkan. Interaksi ionik antara kitosan dengan sitrat yaitu gugus karboksilat dari sitrat akan berinteraksi dengan gugus amin dari kitosan, seperti yang dapat dilihat pada Gambar 4.5. Sama halnya dengan kitosan, interaksi ionik kitosan suksinat dengan sitrat kemungkinan akan terjadi antara

gugus karboksilat dari sitrat dengan gugus amin dari kitosan suksinat yang belum tersubstitusi oleh suksinat. Reaksi dapat dilihat pada Gambar 4.6.



[Sumber : Pierog, Druzynska, dan Czubenko, 2009]

Gambar 4.5. Struktur kitosan-natrium sitrat.



Gambar 4.6. Struktur kitosan suksinat-natrium sitrat

Kemudian campuran tersebut di semprot kering dengan suhu masuk 180° C dan suhu keluar 80° C. Kecepatan penyemprotan 20 ml/menit. Tekanan 4-5 bar. Ukuran *nozzle* 3-20 μm. Kecepatan penyemprotan akan mempengaruhi jumlah mikrosfer yang dihasilkan, semakin tinggi kecepatan penyemprotan maka jumlah

mikrosfer yang diperoleh akan semakin sedikit karena pelarut dalam tetesan tidak sepenuhnya menguap saat kontak dengan udara panas sehingga banyak tetesan yang menempel di alat (Illium, He, dan Davis, 1999). Mikrosfer yang dihasilkan berupa serbuk yang higroskopis, hal ini mungkin disebabkan oleh sifat asli dari kitosan dan natrium sitrat yang higroskopis sehingga dihasilkan mikrosfer yang bersifat higroskopis.

#### **4.4 Evaluasi mikrosfer**

##### **4.4.1 Uji Perolehan Kembali (UPK)**

Hasil uji perolehan kembali terhadap mikrosfer kitosan suksinat-sitrat sebesar 48,06% dan mikrosfer kitosan-sitrat sebesar 59,57%. Pada penelitian sebelumnya diperoleh UPK mikrosfer kitosan suksinat dengan konsentrasi polimer 4% sebesar 47,6%.

*Spray drying* adalah proses pembentukan mikrosfer dengan menggunakan aliran udara panas sehingga dapat membuat suatu larutan menjadi bentuk serbuk dengan cara menguapkan pelarut yang terdapat pada larutan tersebut saat kontak dengan udara panas. Pelarut pada tetesan menguap dengan cepat karena adanya energi panas yang dihasilkan pada alat. Efisiensi optimum semprot kering dipengaruhi oleh suhu inlet, suhu outlet, dan kecepatan penyemprotan (Illium, Davis, dan He, 1999). Pada saat proses semprot kering, tidak dilakukan optimasi alat terlebih dahulu sehingga menyebabkan banyak bahan yang tertinggal di alat akibatnya UPK menjadi kecil.

UPK mikrosfer kitosan suksinat-sitrat lebih besar dibanding dengan mikrosfer kitosan suksinat yang dilakukan oleh Cecilia (2011). Hal ini diketahui karena perbedaan konsentrasi polimer yang digunakan. Pada mikrosfer kitosan suksinat-sitrat, konsentrasi polimer yang digunakan sebesar 1% sedangkan pada mikrosfer kitosan suksinat digunakan polimer dengan konsentrasi 4%. Hal ini menunjukkan semakin besar konsentrasi polimer yang digunakan maka UPK akan menjadi semakin kecil sebab peningkatan konsentrasi polimer akan meningkatkan viskositasnya. Viskositas yang lebih besar menyebabkan proses pengeringan menjadi sulit dan kadang terjadi penyumbatan aliran akibatnya membutuhkan waktu pengerjaan yang lebih lama dan banyak bahan yang menempel di alat

sehingga menyebabkan UPK menjadi kecil (Cecilia, 2011). Perbedaan UPK antara mikrosfer kitosan suksinat-sitrat dengan mikrosfer kitosan suksinat tidak terlalu besar meskipun perbedaan konsentrasi polimer yang digunakan cukup besar, hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan kecepatan penyemprotan yang digunakan. Pada mikrosfer kitosan suksinat-sitrat digunakan kecepatan 20 ml/menit sedangkan pada mikrosfer kitosan suksinat digunakan kecepatan 10 ml/menit. Semakin tinggi kecepatan penyemprotan yang digunakan maka pelarut dari *droplet* tidak menguap seluruhnya sehingga banyak *droplet* yang menempel pada alat (Illium, Davis, dan He, 1999) sehingga UPK menjadi kecil. Hal inilah yang menyebabkan perbedaan UPK antara mikrosfer kitosan suksinat-sitrat dengan mikrosfer kitosan suksinat tidak terlalu besar meskipun terdapat perbedaan konsentrasi polimer yang digunakan.

Begitu pula halnya dengan mikrosfer kitosan-sitrat. UPK mikrosfer kitosan-sitrat lebih besar dibanding mikrosfer kitosan suksinat-sitrat, sebab viskositas larutan kitosan suksinat-sitrat lebih besar dibanding larutan kitosan-sitrat sehingga proses pengeringan menjadi sulit dan membutuhkan waktu yang lebih lama, selain itu selama proses pengeringan mikrosfer kitosan suksinat-sitrat kadang terjadi penyumbatan sehingga banyak bahan yang menempel di alat.

Tabel 4.1. Ringkasan evaluasi mikrosfer

Formula	Diameter rata-rata ( $\mu\text{m}$ )	UPK (%)	Kadar air (%)	Efisiensi penjerapan rata-rata (%) $\pm$ SD
Kitosan-sitrat	21,84	59,57	9,48	83,95 $\pm$ 0,86
Kitosan suksinat-sitrat	29,29	48,06	8,73	84,30 $\pm$ 1,22

#### 4.4.2 Pemeriksaan Kadar Air

Kadar air dari mikrosfer ditentukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Berdasarkan pengujian, kadar air dari mikrosfer kitosan-sitrat sebesar 9,48% dan mikrosfer kitosan suksinat-sitrat sebesar 8,73%. Kadar air dari kitosan yaitu 9,07% dan kadar air dari kitosan suksinat yaitu 8,73%. Kadar air dari mikrosfer kitosan-sitrat dan mikrosfer kitosan suksinat-sitrat dipengaruhi oleh

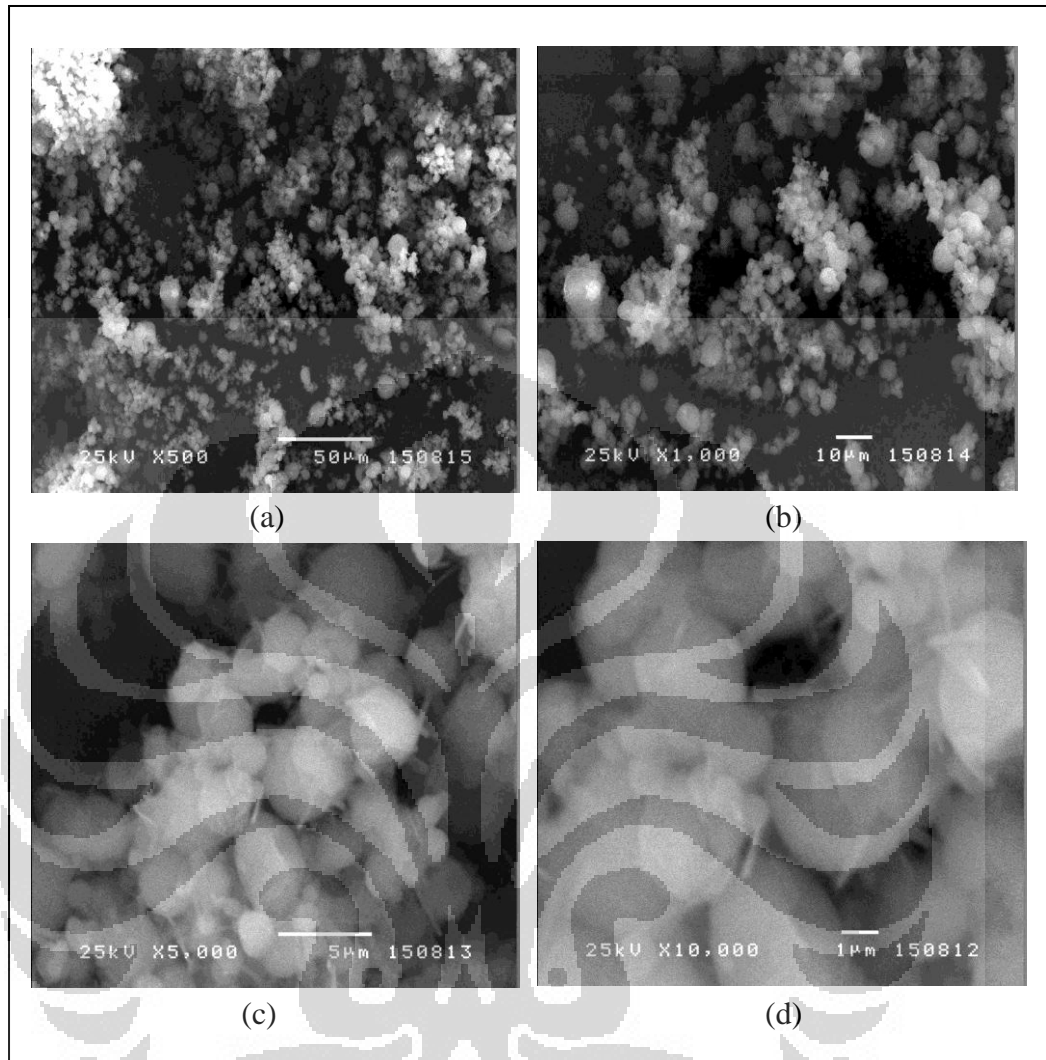
sifat asli bahan-bahan pembentuk mikrosfer seperti kitosan dan natrium sitrat yang memang higroskopis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, penggunaan natrium sitrat dengan konsentrasi yang lebih tinggi akan menyebabkan mikrosfer yang terbentuk semakin higroskopis. Kadar air dari mikrosfer kitosan-sitrat lebih besar daripada mikrosfer kitosan suksinat-sitrat. Hal ini disebabkan oleh kandungan air kitosan lebih besar dari kitosan suksinat sehingga kadar air mikrosfer kitosan-sitrat lebih besar dibanding mikrosfer kitosan suksinat-sitrat.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Cecilia (2011) bahwa kadar air dari mikrosfer kitosan suksinat (konsentrasi polimer 4%) sebesar 11,40% dan kadar air mikrosfer kitosan (konsentrasi polimer 2%) sebesar 13,62%. Semakin besar konsentrasi kitosan suksinat yang digunakan sebagai matriks, maka kadar air dalam mikrosfer semakin besar (Cecilia, 2011).

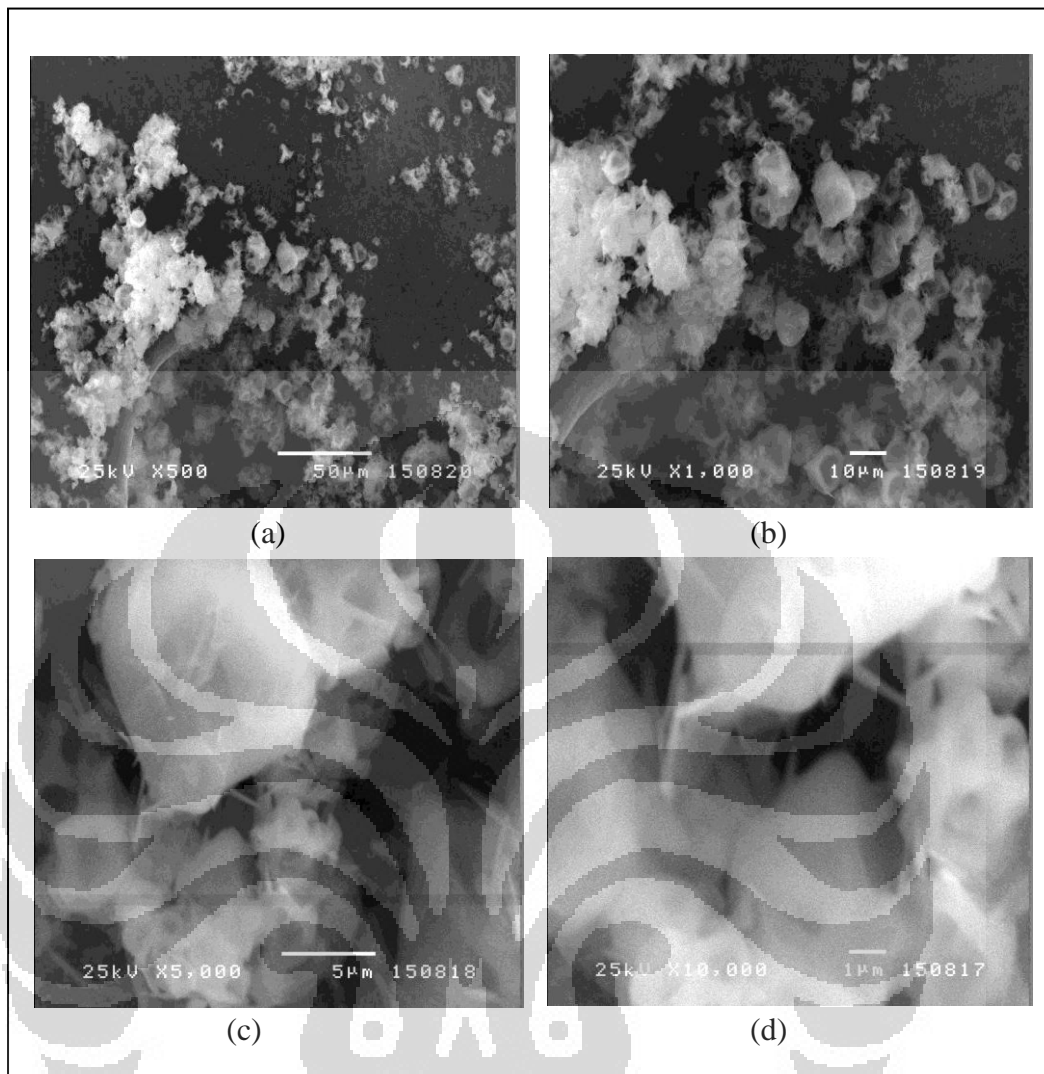
Setelah proses semprot kering, mikrosfer segera disimpan dalam desikator sehingga kadar air dari mikrosfer kitosan dan kitosan suksinat tidak menjadi terlalu besar. Selain itu, tinggainya kadar air dari mikrosfer dapat disebabkan oleh tertahannya air didalam matriks kitosan selama proses semprot kering (Learoyd, Burrows, French, dan Seville, 2007). Serbuk kering yang dihasilkan dari metode semprot kering biasanya memiliki kadar air di atas 7% (Learoyd, Burrows, French, dan Seville, 2007).

#### 4.4.3 Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer

Pengamatan bentuk dan morfologi permukaan mikrosfer kitosan-sitrat dan kitosan suksinat-sitrat dilakukan dengan menggunakan alat *Scanning Electrone Microscope* (SEM). Pengujian dilakukan dengan perbesaran 500, 1000, 5000 dan 10.000 kali. Hasil pengamatan dengan ketajaman gambar terbaik terlihat pada perbesaran 500 dan 1000 kali. Pada perbesaran 5000 dan 10.000 kali dihasilkan gambar yang tidak fokus dan berbayang. Hasil SEM mikrosfer kitosan-sitrat dan kitosan suksinat-sitrat dapat dilihat pada Gambar 4.7 dan Gambar 4.8.



Gambar 4.7. Hasil SEM mikrosfer kitosan-sitrat perbesaran (a) 500x, (b) 1000x, (c) 5000x, dan (d) 10000x.



Gambar 4.8. Hasil SEM mikrosfer kitosan suksinat-sitrat perbesaran (a) 500x, (b) 1000x, (c) 5000x, dan (d) 10000x.

Hasil SEM menunjukkan bahwa mikrosfer kitosan-sitrat memiliki bentuk bulat tidak merata hingga bulat dengan permukaan yang halus dan berserabut, sedangkan mikrosfer kitosan suksinat-sitrat memiliki bentuk yang bulat dengan cekungan pada sisi-sisinya dengan permukaan yang halus dan berserabut.

Dibandingkan dengan mikrosfer kitosan-sitrat yang berbentuk bulat, mikrosfer kitosan suksinat-sitrat memiliki bentuk yang cekung pada permukaannya. Hal ini disebabkan oleh viskositas kitosan suksinat-sitrat yang lebih tinggi dibanding kitosan-sitrat. Viskositas yang lebih tinggi akan mempengaruhi proses pengeringan selama atomisasi. Ketika tetesan mengalami kontak dengan udara pengering, penguapan berlangsung kurang sempurna



sehingga beberapa partikel memperlihatkan permukaan yang cekung (Rosidah, 2008).

Pada permukaan kedua mikrosfer tampak seperti serabut pada permukaan mikrosfer. Serabut pada permukaan mikrosfer tersebut diduga disebabkan oleh teofilin. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Asada, Takahashi, Okamoto, Tanino, dan Danjo (2003) bahwa pada permukaan mikrosfer kitosan dengan teofilin sebagai model obat tampak adanya seperti helaian rambut yang muncul pada permukaan mikrosfer.

#### 4.4.4 Distribusi Ukuran Partikel

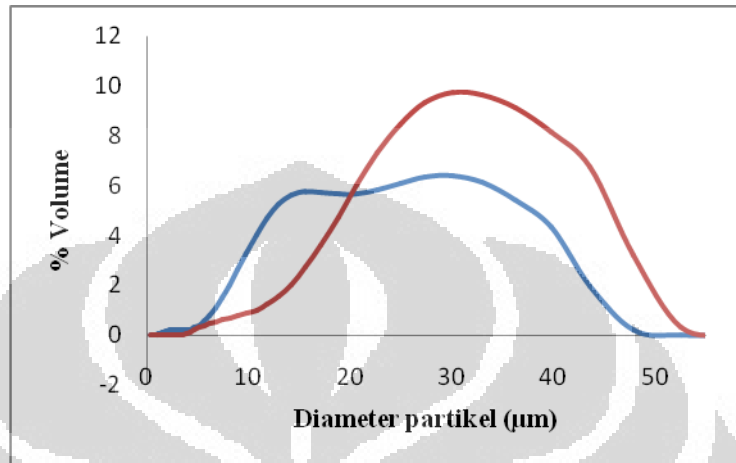
Distribusi ukuran partikel mikrosfer diukur menggunakan alat *particle size analyzer*. Distribusi ukuran partikel mikrosfer dinyatakan berdasarkan diameter volume rata-rata.

Tabel 4.2. Ukuran partikel mikrosfer berdasarkan volume

Formula	Rata-rata ( $\mu\text{m}$ )	Median ( $\mu\text{m}$ )
Kitosan-sitart	21,84	20,17
Kitosan Suksinat-sitrat	29,29	29,19

Ukuran partikel mikrosfer hasil semprot kering dipengaruhi oleh ukuran *nozzle*, selain itu juga dipengaruhi oleh viskositas dan tegangan permukaan larutan yang akan disemprot kering (Raval, Patel, dan Patel, 2010). Mikrosfer kitosan suksinat-sitrat memiliki diameter rata-rata yang lebih besar dibanding mikrosfer kitosan-sitrat, yaitu 29,29  $\mu\text{m}$  untuk kitosan suksinat-sitrat dan 21,84  $\mu\text{m}$  untuk mikrosfer kitosan-sitrat. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Oliveira, Santana, dan Re (2004) bahwa mikrosfer kitosan dengan konsentrasi polimer 0,5% memiliki diameter 3,42  $\mu\text{m}$  dan mikrosfer kitosan dengan konsentrasi polimer 2,5% memiliki diameter 6,74  $\mu\text{m}$ . Semakin besar konsentrasi polimer maka akan dihasilkan ukuran partikel yang semakin besar. Hal ini disebabkan oleh kenaikan konsentrasi kitosan akan meningkatkan viskositas larutan sehingga mempengaruhi ukuran tetesan pada saat proses

atomisasi (Oliveira, Santana, dan Re, 2004). Viskositas yang tinggi akan menyebabkan ukuran tetesan jadi semakin besar sehingga akan dihasilkan serbuk dengan ukuran partikel yang besar pula (Learoyd, Burrows, French, dan Seville, 2007).



Gambar 4.9. Kurva distribusi ukuran partikel mikrosfer berdasarkan % volume : — kitosan, — kitosan suksinat.

#### 4.4.3 Efisiensi penyerapan

Uji efisiensi penyerapan dilakukan untuk mengetahui jumlah obat yang terjerap dalam mikrosfer. Dengan metode semprot kering, teofilin yang terjerap pada mikrosfer kitosan-sitrat yaitu 82,60 % dan teofilin yang terjerap dalam mikrosfer kitosan suksinat-sitrat yaitu 82,35 %. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Cecilia (2011), efisiensi penyerapan mikrosfer kitosan suksinat sebesar 74,83%. Hal ini menunjukkan bahwa metode semprot kering merupakan teknik mikroenkapsulasi yang baik. Tingginya efisiensi penyerapan dengan metode semprot kering adalah akibat penguapan dari fase larutan sehingga serbuk yang tersisa segera menyerap obat dan obat yang berada di luar matriks jumlahnya menjadi kecil (Rosidah, 2010)

#### 4.4.6 Indeks Mengembang

Uji daya mengembang dilakukan terhadap mikrosfer kitosan suksinat-sitrat dan mikrosfer kitosan-sitrat dalam larutan HCl pH 1,2 dan fosfat pH 7,4 selama 2 jam. Pada mikrosfer kitosan suksinat-sitrat, pengembangan terbesar terjadi pada medium fosfat pH 7,4 yaitu 7,54 kali sedangkan daya mengembang

mikrosfer kitosan suksinat-sitrat dalam medium HCl pH 1,2 adalah 4,37 kali. Pada mikrosfer kitosan-sitrat, pengembangan pada medium HCl pH 1,2 sebesar 6,82 kali dan pada medium medium fosfat pH 7,4 sebesar 4,52 kali. Daya mengembang mikrosfer kitosan suksinat-sitrat jauh lebih besar dibanding mikrosfer kitosan-sitrat pada medium basa dan pada medium asam daya mengembang mikrosfer kitosan-sitrat lebih besar dibanding mikrosfer kitosan suksinat-sitrat.

Tabel 4.3. Indeks mengembang mikrosfer kitosan suksinat-sitrat dan mikrosfer kitosan-sitrat pada medium HCl pH 1,2 dan fosfat pH 7,4

Medium	Mikrosfer kitosan suksinat-sitrat	Mikrosfer Kitosan-sitrat
HCl pH 1,2	4,37 ± 0,19	4,52 ± 0,25
Fosfat pH 7,4	7,54 ± 0,19	6,82 ± 0,56

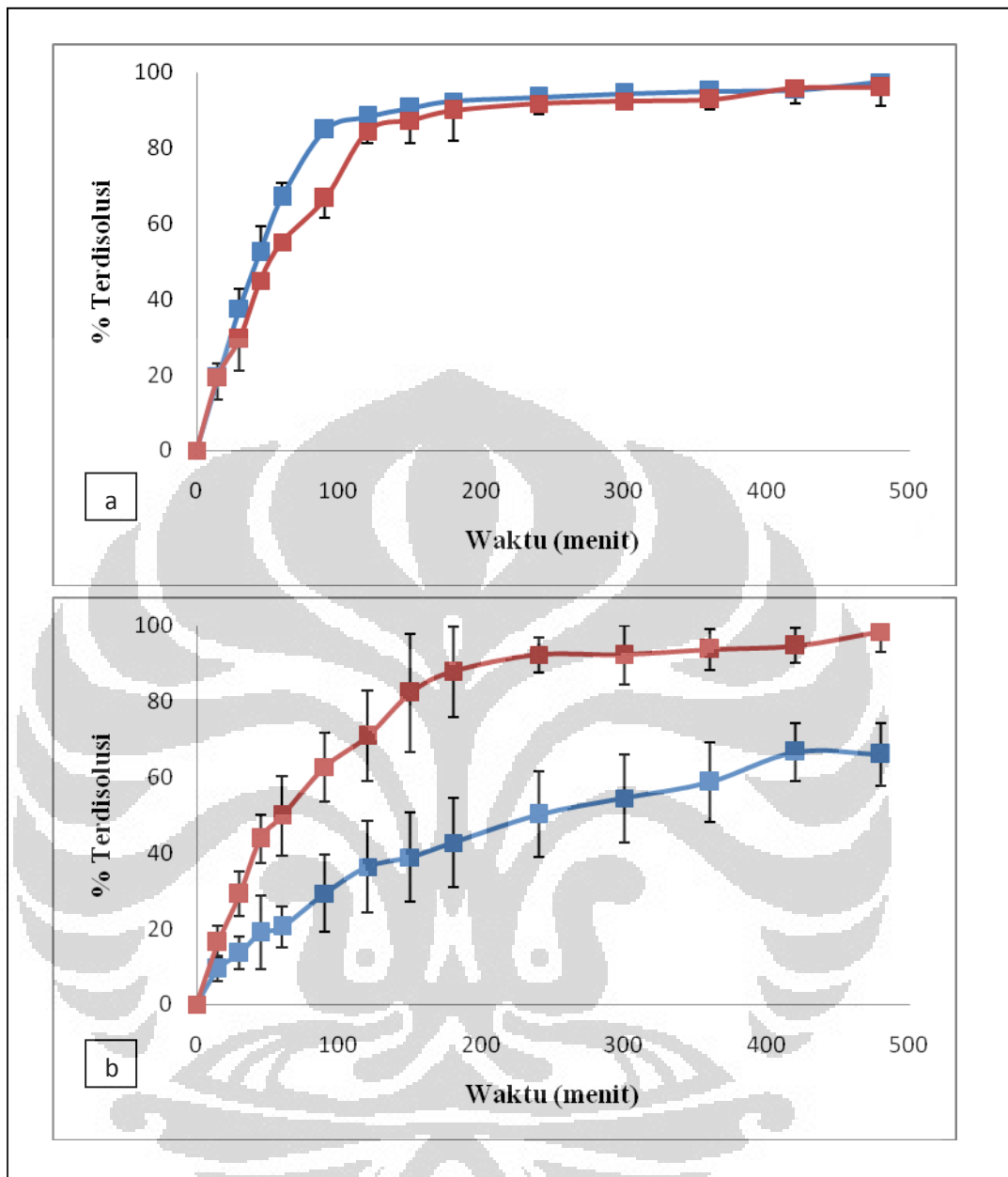
Pengembangan mikrosfer dalam medium asam terjadi karena terjadinya protonasi gugus amin menjadi  $\text{NH}^+$  sehingga terjadi perbedaan konsentrasi antara bagian dalam dan bagian luar hidrogel sehingga menyebabkan terjadinya perpindahan molekul air ke dalam hidrogel untuk menurunkan perbedaan konsentrasi tersebut (Liu, Chen, Jin, dan Wang, 2007). Hal inilah yang menyebabkan mikrosfer kitosan-sitrat dapat mengembang pada medium asam karena adanya gugus amin pada struktur kitosan, begitu pula pada mikrosfer kitosan suksinat-sitrat dapat mengembang pada medium asam karena masih adanya gugus amin pada struktur kitosan suksinat yang tidak tersubstitusi. Indeks mengembang mikrosfer kitosan suksinat-sitrat dalam medium asam lebih rendah dibanding mikrosfer kitosan-sitrat, hal ini disebabkan oleh gugus amin pada struktur kitosan suksinat telah berkurang akibat dari beberapa gugus amin telah tersubstitusi oleh suksinat sehingga gugus amin yang dapat terprotonasi menjadi berkurang sehingga mengembang lebih rendah dibanding mikrosfer kitosan-sitrat.

Sama halnya pada medium asam, pengembangan mikrosfer pada medium basa terjadi karena gugus karboksilat (-COOH) berubah menjadi ion karboksilat (-COO<sup>-</sup>). Peningkatan jumlah gugus karboksilat dapat menyebabkan penurunan daya mengembang pada medium asam (Rekha dan Sharma, 2008). Hal inilah yang menyebabkan mikrosfer kitosan suksinat mengembang lebih besar dalam medium basa dibanding medium asam dan mikrosfer kitosan mengembang lebih besar dalam medium asam dibanding medium basa. Indeks mengembang mikrosfer kitosan suksinat-sitrat dalam medium basa lebih tinggi dibanding mikrosfer kitosan-sitrat, hal ini disebabkan oleh peningkatan jumlah gugus karboksilat pada struktur kitosan suksinat sebagai akibat dari substitusi suksinat sehingga gugus karboksilat yang berubah menjadi ion karboksilat semakin banyak sehingga mengembang lebih besar dibanding mikrosfer kitosan-sitrat.

Hasil evaluasi indeks mengembang yang diperoleh sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Cecilia (2011) bahwa indeks mengembang mikrosfer kitosan suksinat lebih besar dalam medium basa dibanding pada medium asam, yaitu dengan nilai indeks mengembang pada medium HCl pH 1,2 sebesar 3,7225 kali dan pada medium fosfat pH 7,4 sebesar 8,0394 kali (Cecilia, 2011).

#### 4.4.7 Uji pelepasan zat aktif secara in vitro

Uji pelepasan zat aktif secara in vitro dilakukan dengan menggunakan alat disolusi termodifikasi. Disolusi termodifikasi dilakukan dengan menggunakan beaker glass dan magnetic stirrer dibawahnya. Suhu diatur 37<sup>0</sup>C, kecepatan 50 rpm, volume medium HCl pH 1,2 dan fosfat pH 7,4 sebanyak 250 ml dan disolusi dilakukan selama 8 jam. Mikrosfer diletakkan pada membran dialisa agar mikrosfer tidak ikut terbawa pada saat sampling. Hasil uji disolusi dapat dilihat pada Gambar 4.10.



Gambar 4.10. Profil pelepasan kumulatif teofilin dari mikrosfer kitosan-sitrat (■) dan kitosan suksinat-sitrat (■) dalam : a) medium HCl pH 1,2; b) medium fosfat pH 7,4. Tiap titik merupakan nilai rata-rata (n=3).

Dari hasil uji disolusi dapat diketahui bahwa, dalam medium HCl pH 1,2 pelepasan teofilin dari mikrosfer kitosan suksinat-sitrat dan mikrosfer kitosan-sitrat masing-masing pada jam ke-2 sebesar 84,37% dan 88,30%. Pelepasan teofilin dari mikrosfer kitosan suksinat-sitrat pada medium asam memiliki profil pelepasan yang sama dengan mikrosfer kitosan-sitrat. Hal ini terjadi karena sifat dari matriks kitosan dan kitosan suksinat yang dapat larut dalam medium asam.

Kitosan suksinat dapat larut dalam medium asam karena protonasi gugus amin yang belum tersubstitusi oleh suksinat yaitu  $-NH_2$  menjadi  $NH_3^+$ . Selain itu, sifat dari teofilin yang mudah larut dalam medium asam sehingga menyebabkan pelepasan teofilin baik dari mikrosfer kitosan-sitrat maupun mikrosfer kitosan suksinat-sitrat menjadi cepat terdisolusi.

Pelepasan teofilin pada medium fosfat pH 7,4 dari mikrosfer kitosan suksinat-sitrat dan mikrosfer kitosan-sitrat pada jam ke 2 yaitu masing-masing sebesar sebesar 70,88% dan 36,28%. Pada medium basa, pelepasan teofilin dari mikrosfer kitosan suksinat-sitrat lebih besar dibanding dari mikrosfer kitosan-sitrat. Hal ini disebabkan oleh sifat dari matriks kitosan suksinat lebih dapat larut pada medium basa dibanding dengan matriks kitosan yang kurang larut pada medium basa. Kelarutan pada medium basa terjadi karena perubahan gugus karboksilat ( $-COOH$ ) menjadi ion karboksilat ( $-COO^-$ ). Matriks kitosan suksinat lebih mudah larut dalam medium basa dibanding matriks kitosan karena adanya substitusi dari gugus suksinat pada kitosan sehingga gugus karboksilat pada kitosan suksinat lebih banyak dibanding kitosan akibatnya kitosan suksinat lebih dapat larut dalam medium basa. Hal ini menyebabkan pelepasan teofilin pada medium basa dari mikrosfer kitosan suksinat-sitrat lebih besar dibanding mikrosfer kitosan-sitrat.

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Cecilia (2011) dimana mikrosfer kitosan suksinat (4%) dengan perbandingan polimer:obat sebesar 10:1, pelepasan obat pada medium asam pada akhir jam ke-2 sebesar 25,03% sedangkan pada penelitian ini pelepasan obat pada medium asam pada jam ke-2 sebesar . Hal ini berarti pada medium asam, pelepasan obat lebih dapat ditahan pada mikrosfer kitosan suksinat dibanding pada mikrosfer kitosan suksinat-sitrat. Penyebabnya dimungkinkan pada mikrosfer kitosan suksinat penggunaan polimer lebih besar yaitu 4% sedangkan pada penelitian ini digunakan polimer 1%. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Varshosaz dan Alinagari (2005) bahwa peningkatan konsentrasi kitosan akan menurunkan pelepasan obat dari matriks. Pada medium basa, pelepasan obat pada akhir jam ke-8 dari mikrosfer kitosan suksinat sebesar 111,31% (Cecilia, 2011) sedangkan pada mikrosfer kitosan suksinat-sitrat sebesar 98,34%. Hal ini berarti pelepasan obat pada

medium basa dari mikrosfer kitosan suksinat lebih besar dibanding mikrosfer kitosan suksinat-sitrat. Penyebabnya dimungkinkan oleh pada penelitian ini digunakan suatu agen taut silang sehingga pelepasan obat dapat lebih ditahan dibanding pada mikrosfer kitosan suksinat.

Pada penelitian ini, telah dilakukan modifikasi kitosan menjadi kitosan suksinat. Kitosan suksinat hasil sintesis digunakan sebagai polimer pembentuk mikrosfer dengan konsentrasi 1% dan dibandingkan dengan kitosan. Kitosan suksinat dan kitosan kemudian ditaut silang dengan natrium sitrat dan dibuat menjadi mikrosfer dengan metode semprot kering. Mikrosfer kitosan suksinat-sitrat yang dihasilkan memiliki karakteristik antara lain, memiliki diameter rata-rata 29,29  $\mu\text{m}$  dengan bentuk yang bulat dan cekungan pada sisinya serta permukaan yang halus, dan efisiensi penjeran sebesar 82,35%. Uji pelepasan obat menunjukkan bahwa mikrosfer kitosan suksinat yang ditaut silang dengan sitrat kurang dapat menahan pelepasan obat dalam medium asam, begitu pula dengan kitosan yang ditaut silang dengan sitrat. Namun, pada medium basa pelepasan obat dari mikrosfer kitosan suksinat-sitrat lebih besar dibandingkan dengan mikrosfer kitosan-sitrat. Untuk dapat menahan pelepasan obat pada medium asam, dalam pembuatan mikrosfer, kitosan suksinat dapat dikombinasikan dengan polimer lain yang dapat menahan pelepasan obat di asam.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

1. Mikrosfer kitosan suksinat tersambung silang natrium sitrat yang dibuat dengan metode semprot kering memberikan karakter antara lain sferis dengan diameter rata-rata 29,29  $\mu\text{m}$  dan memiliki cekungan pada sisinya serta permukaan yang halus, dan efisiensi penyerapan sebesar 82,35%.
2. Pelepasan teofilin pada medium asam dari mikrosfer kitosan suksinat-sitrat menunjukkan profil yang sama dengan mikrosfer kitosan-sitrat. Namun, pada medium basa pelepasan teofilin dari mikrosfer kitosan suksinat-sitrat lebih besar dibandingkan dengan mikrosfer kitosan-sitrat.

#### **5.2. Saran**

1. Konsentrasi natrium sitrat dapat dinaikkan agar pelepasan obat pada medium asam dapat lebih ditahan.
2. Untuk dapat menahan pelepasan obat dalam medium asam, pada pembuatan mikrosfer, kitosan suksinat dapat dikombinasikan dengan polimer lain yang dapat menahan pelepasan obat di asam.
3. Pada pembuatan mikrosfer, dapat digunakan agen taut silang lainnya yang dapat menahan pelepasan obat di asam.



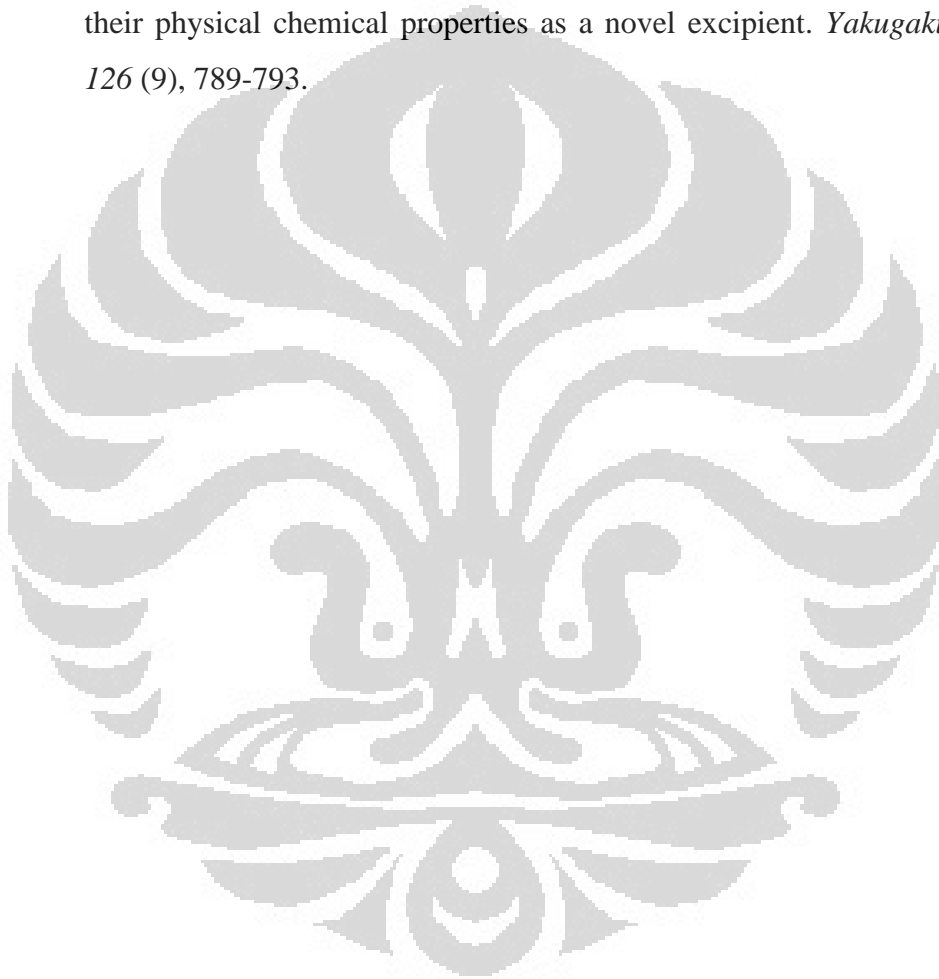
## DAFTAR ACUAN

- Aiedeh, K., dan Taha, O. (1999). Synthesis of chitosan succinate and chitosan phthalate and their evaluation as suggested matrices in orally administered, colon – spesific drug delivery system. *Arch. Pharm.Med.Chem*, 332, 103 – 107.
- Aiedah, K., dan Taha, O. (2001). Synthesis of iron-crosslinked chitosan succinate and iron-crosslinked hydroxamated chitosan succinate and their in vitro evaluation as potential matrix materials for oral theophylline sustained-release beads. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 159-168.
- Aiping, Z., Tian, C., Lanhua, Y., Hao, W., dan Ping, L. (2006). Synthesis and characterization of N-succinyl chitosan and its self-assembly of nanospheres. *Carbohydrate Polymers*, 66, 274-279.
- Anal, K.A., Stevens, W.F., dan Lopez, C.L. (2006). Iontropic cross-linked chitosan microspheres for controlled release of ampicillin. *Internasional Journal of Pharmaceutics*, 312, 166-173.
- Ansel, H.C. (1989). *Pengantar bentuk sediaan farmasi Edisi 4* (Faridah Ibrahim, Penerjemah). Depok: UI Press.
- Asada, M., Takahashi, H., Okamoto, H., Tanino, H., dan Danjo, K. (2004). Theophylline particle design using chitosan by spray drying. *International Journal of Pharmaceutics*, 270, 167-174.
- Berger, J., Reist, M., Mayer, J.M., Felt, O., Peppas, N.A., dan Gurny, R (2004). structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57, 19-34.
- Berthold, A., Cremer, K., dan Kreuter, J. (1996). Preparation and characterization of chitosan microspheres as drug carrier for prednisolone sodium phosphate as model for anti-inflammatory drugs. *Journal of Controlled Release*, 39, 17-25.

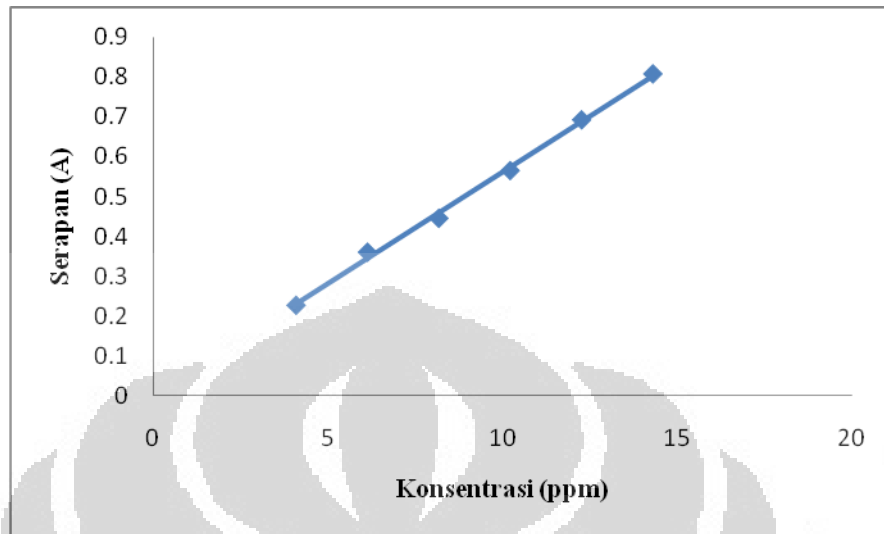
- Bhumkar, Dhevika, R., Pokharkar, dan Varsha, B. (2006). Studies on effect of pH on cross-linking of chitosan with sodium tripoliphosphate: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*, 7(2): Article 50.
- Cecilia, Christy. (2011). Preparasi dan karakterisasi kitosan suksinat sebagai polimer dalam sediaan mikrosfer mukoadhesive. *Skripsi Sarjana Farmasi*. Depok: FMIPA UI.
- Champagne, L.M. (2008). The synthesis of water soluble n-acyl chitosan derivatives for characterization as antibacterial agents. *Academic Dissertation The Department of Chemistry*, B.S. Xavier University of Louisiana.
- Chen, S., Liu, M., Jin, S., dan Wang, B. (2008). Preparation of ionic-crosslinked chitosan-based gel beads and effect of reaction condition on drug release behaviors. *International Journal of Pharmaceutics*, 349, 180-187.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia.. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: 597-596.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia.. (1995). *Farmakope indonesia edisi IV*. Jakarta: 783-784.
- Ganiswara, S.G. (ed). (1995). *Farmakologi dan terapi edisi IV*. Bagian Farmakologi FK UI. Jakarta:
- Goulart, G.A.S, Beppu, M.M. Preparation and characterization of chitosan microparticles modified with papain Using crosslinking agents. 11 November,2011.[http://www.ciiq.org/varios/peru\\_2005/Trabajos/II/1/2.1.04.pdf](http://www.ciiq.org/varios/peru_2005/Trabajos/II/1/2.1.04.pdf)
- Harmita. (1998). *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*.: Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia. Depok.
- Hartisyah, O.E. (2011). Preparasi dan karakterisasi kitosan suksinat sebagai polimer mukoadhesiv untuk sediaan bukal. *Skripsi Sarjana Farmasi*. Depok: FMIPA UI.
- He, P., Davis, S.S., dan Illium, L. (1999). Chitosan microspheres prepared by spray drying. *International Journal of Pharmaceutics*, 187, 53-65.
- Kato, Y., Onishi, H., dan Machida, Y. (2000). Evaluation of N-succinyl-chitosan as a systematic long-circulating polymer. *Biomaterials*, 21, 1579-1585.

- Learoyd, T.P., Burrow, J.L, French, E., Seville, P.C. (2007). Chitosan based spray-dried respirable powder for sustained delivery of terbutaline sulfate.
- Moffat, A. (1986). *Clarke's isolation and identification of drugs 2<sup>nd</sup> Edition*. London: The Pharmaceutical Press.
- Noerati, Radiman, C.L., Achmad, S., dan Ariwahjoedi, B. (2007). Sintesis kitosan suksinat larut air. *Akta Kimindo*, Vol. 2 No. 2, 113-116.
- Oliveira, B.F., Santana, M.H.A., dan Re, M.I. (2004). Spray dried chitosan microspheres crosslinked with D,L-gyceraldehyde as a potential drug delivery system: *Preparation and characterization. Proceeding of The International Drying Symposium*. Brazil: Vol. B, pp, 1166-1173.
- Pierog, M., Druzynska, M.G., dan Czubenko, J.O. (2009). *Effect of ionik crosslinking agent on swelling behaviour of chitosan hydrogel membranes*. Poland: Nicolaous Copernicus University.
- Prakoso, Koko. (2011). Preparasi dan karakterisasi kitosan suksinat sebagai bahan penyalut pada tablet salut. *Skripsi Sarjana Farmasi*. Depok: FMIPA UI.
- Rekha, M.R, dan Sharma, C.P. (2008). pH sensitive succinyl chitosan microparticles : A preliminary investigation towards oral insulin delivery. *trends biometer. Artif. Organs*, Vol. 21 No. 2, 107 – 115.
- Rohindra, D.R., Nand, A.V., dan Khurma, J.R. (2003). Swelling properties of chitosan hydrogels. 6 Desember, 2011. [http://www.usp.ac.fj/spj ns/volume22/rohi ndr a. pdf](http://www.usp.ac.fj/spjns/volume22/rohi%20ndr%20a.pdf)
- Rosidah, Idah. (2010). Mikroenkapsulasi fraksi aktif dari herba sambiloto (*Arographis Paniculata* Nees) yang berkhasiat sitotoksik dengan metode semprot kering. *Tesis Magister Farmasi*. Depok: FMIPA UI.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Owen, S. C. (2006). *Handbook of pharmaceutical excipients* 5th edition. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Swarbick, James, dan James C Boylon. (1994). *Encyclopedia of pharmaceutical technology Vol 9*. New York: Marcel Dekker, Inc. 423-439.
- Shu, X.Z., Zhu, K.Z., dan Song, W. (2001). Novel pH-sensitive citrate cross-linked chitosan film for drug controlled release. *International Joournal Pharmaceutics*, 212, 19-28.

- Sinha et al. (2004). Review. chitosan Microspheres as a potential carrier for drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 274, 1-33.
- Sugita, P., Wukisari, T., Sjahriza, A., dan Wahyono, D. (2009). *kitosan sumber biomaterial masa depan*. Bogor: IPB Press.
- The Departement of Health. (2008). *British pharmacopeia volume 1 & 2*. Teddington: 5974.
- Yan, C., Chen, D., dan Gu, J. (2006). Preparation of N-succinyl –chitosan and their physical chemical properties as a novel excipient. *Yakugaku Zasshi* 126 (9), 789-793.

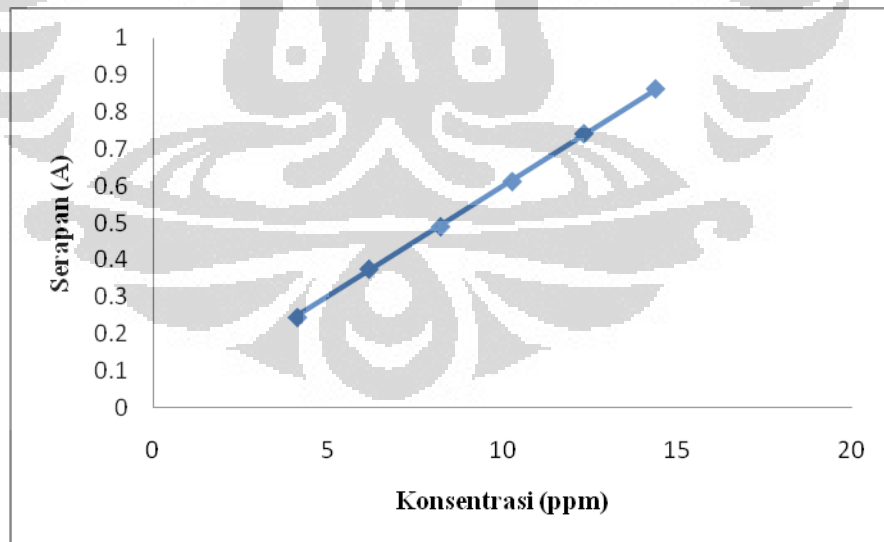


### Lampiran 1.



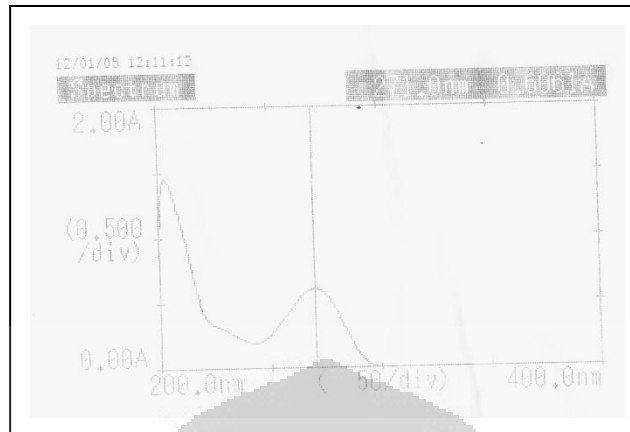
Gambar Kurva kalibrasi teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2 yang diukur pada panjang gelombang 271 nm

### Lampiran 2.



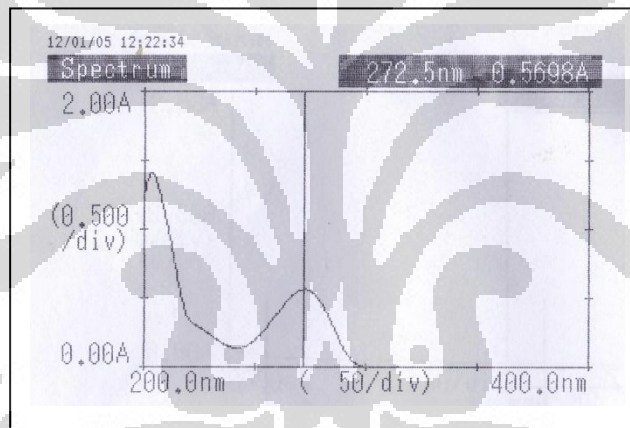
Kurva kalibrasi teofilin dalam medium fosfat pH 7,4 yang diukur pada panjang gelombang 272,5 nm

**Lampiran 3.**



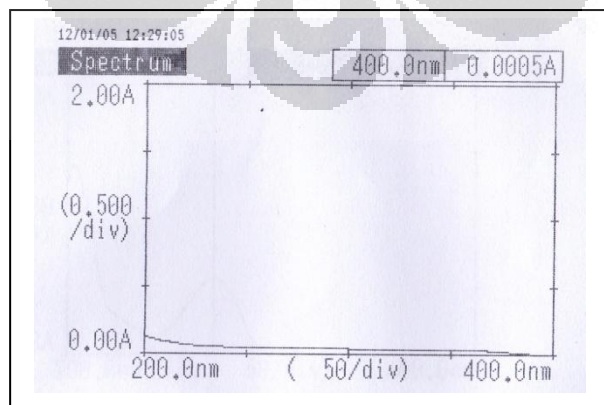
Gambar kurva serapan teofilin dalam medium HCl pH 1,2

**Lampiran 4.**



Gambar kurva serapan teofilin dalam medium fosfat pH 7,4

**Lampiran 5.**



Gambar kurva serapan natrium sitrat dalam aquadest

**Lampiran 6.**

Tabel pembakuan NaOH

Berat	Vol. NaOH 1 N	N NaOH
502,5	2,75	0,9144
501,5	2,70	0,9096

**Lampiran 7.**

Tabel pembakuan HCl

Berat	Vol. HCl 1 N	N HCl
606,8	3,45	0,9222
602,0	3,40	0,9284

**Lampiran 8.**

Tabel data penetapan derajat substitusi

Berat	Vol. NaOH 1 N (ml)	Vol. HCl 1 N (ml)	DS (mol/g)
103,8	15,0	14,25	4,547
102,6	15,0	14,25	4,600
105,6	15,0	14,30	4,031

## Lampiran 9.

Tabel 1. Table uji perolehan kembali pembuatan mikrosfer

Mikrosfer	Bobot bahan total (g)	Bobot mikrosfer (g)	UPK (%)
Kitosan	4,8127	2,8668	59,57
Kitosan Suksinat	4,8810	2,3459	48,06

## Lampiran 10.

Tabel 2. Table indeks mengembang mikrosfer dalam larutan HCl pH 1,2

Mikrosfer	Berat tabung kosong (g)	Berat mikrosfer (mg)	Berat akhir (g)	Indeks mengembang (kali)	Rata-rata $\pm$ SD
	6,0743	51,2	6,4932	7,18 kali	
Kitosan	6,1566	51,7	6,5837	7,26 kali	6,82 $\pm$ 0,56
	5,9709	53,5	6,4462	6,03 kali	
	5,7046	50,2	5,9638	4,16 kali	
Kitosan Suksinat	6,0229	51,2	6,0229	4,62 kali	4,37 $\pm$ 0,19
	5,8426	50,2	5,8426	4,34 kali	



## Lampiran 11.

Tabel 3. Table indeks mengembang mikrosfer dalam larutan fosfat pH 7,4

Mikrosfer	Berat tabung kosong (g)	Berat mikrosfer (g)	Berat akhir (g)	Indeks mengembang (kali)	Rata-rata $\pm$ SD
	6,0893	54,3	6,3892	4,52 kali	4,52 $\pm$ 0,25
Kitosan	5,8314	51,1	6,0976	4,21 kali	
	5,6557	51,7	5,9567	4,82 kali	
	6,0378	51,1	6,4795	7,64 kali	7,54 $\pm$ 0,19
Kitosan	6,1048	53,0	6,5436	7,28 kali	
Suksinat	6,0841	50,3	6,5222	7,71 kali	

## Lampiran 12.

Tabel 5. Tabel Kurva serapan teofilin dalam medium HCl pH 1,2

No	Konsentrasi (ppm)	Serapan
1	4,092	0,2278
2	6,138	0,3611
3	8,184	0,4462
4	10,230	0,5662
5	12,276	0,6937
6	14,320	0,8091

Keterangan :

$$a = -0,00011$$

$$b = 0,05643$$

$$r = 0,99878$$

$$y = -0,00011 + 0,05643x$$

### Lampiran 13.

Tabel 6. Tabel kurva serapan teofilin dalam medium fosfat pH 7,4

No	Konsentrasi (ppm)	Serapan
1	4,112	0,2457
2	6,168	0,3763
3	8,224	0,4910
4	10,280	0,6130
5	12,336	0,7422
6	14,392	0,8635

Keterangan :

$$a = 0,00131$$

$$b = 0,05987$$

$$r = 0,99988$$

Persamaan regresi linear:

$$y = 0,00131 + 0,05987x$$

**Lampiran 14.**

Tabel 7. Tabel efisiensi penyerapan mikrosfer

Mikrosfer	Berat mikrosfer yang ditimbang (mg)	Jumlah teofilin dalam mikrosfer (mg)	Jumlah teofilin dalam mikrosfer teoritis (mg)	Efisiensi penyerapan (%)	Rata-rata ± SD
Kitosan	25,3	6,66	7,92	84,09	82,60 ± 1,91
	25,4	6,62	7,95	83,27	
	25,5	6,42	7,98	80,45	
Kitosan Suksinat	25,2	6,46	7,76	83,25	82,35 ± 1,10
	25,3	6,44	7,79	82,67	
	26,0	6,49	8,00	81,13	

## Lampiran 15.

Tabel 8. Tabel uji disolusi mikrosfer kitosan dan kitosan suksinat pada medium HCl pH 1,2

Waktu (menit)	Jumlah Kumulatif Teofilin Terdisolusi (%)	
	Kitosan	Kitosan Suksinat
15	19,29 ± 3,83	19,44 ± 6,00
30	37,62 ± 5,04	29,54 ± 8,42
45	52,46 ± 6,78	44,86 ± 1,13
60	67,08 ± 3,74	55,13 ± 1,71
90	84,83 ± 2,63	66,73 ± 5,32
120	88,30 ± 2,04	84,37 ± 3,05
150	90,59 ± 1,24	87,24 ± 6,05
180	92,33 ± 1,77	89,87 ± 8,08
240	93,42 ± 1,00	91,74 ± 2,97
300	94,41 ± 2,32	92,39 ± 2,08
360	95,05 ± 1,65	92,87 ± 2,75
420	95,42 ± 1,60	95,80 ± 3,95
480	97,47 ± 1,35	95,96 ± 4,91

## Lampiran 16.

Tabel 10. Tabel uji disolusi mikrosfer kitosan dan kitosan suksinat pada medium fosfat pH 7,4

Waktu (menit)	Jumlah Kumulatif Teofilin Terdisolusi (%)	
	Kitosan	Kitosan Suksinat
15	9,47 ± 3,23	16,44 ± 4,29
30	13,61 ± 4,41	29,20 ± 5,96
45	18,94 ± 9,73	43,79 ± 6,44
60	20,53 ± 5,43	49,76 ± 10,42
90	29,33 ± 10,28	62,77 ± 9,05
120	36,28 ± 12,14	70,88 ± 12,05
150	38,88 ± 11,81	82,29 ± 15,53
180	42,71 ± 11,70	87,80 ± 11,96
240	50,08 ± 11,32	92,32 ± 4,54
300	54,41 ± 11,64	92,26 ± 7,89
360	58,66 ± 10,36	93,70 ± 5,50
420	66,64 ± 7,77	94,69 ± 4,60
480	66,08 ± 8,24	98,34 ± 5,27

## Lampiran 17.

### Perhitungan efisiensi penyerapan mikrosfer

Bobot mikrosfer : 25,2 mg

Serapan : 0,729

Kadar secara teori : (kitosan suksinat+sitrat) : teofilin

$$= (3,0714+0,3086) : 1,5028$$

$$= 3,3800 : 1,5028$$

$$= 2,2491 : 1$$

Jadi, dalam 25,2 gram mikrosfer terkandung teofilin sebesar :

$$1/3,2491 \times 25,5 = 7,76 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar dlm mikrosfer: } \frac{(y-a) \times fp \times M}{b \times 1000} &= \frac{(0,729+0,0001) \times 5 \times 100}{0,0564 \times 1000} \\ &= 6,46 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\text{Efisiensi penyerapan : } \frac{6,46}{7,76} \times 100\% = 83,25\%$$

Keterangan : y = serapan teofilin

a = koefisien intersep

b = slope

fp = faktor pengenceran

M = volume medium yang digunakan

## Lampiran 18.

Perhitungan pelepasan kumulatif teofilin dari mikrosfer

Jumlah pelepasan teofilin dari mikrosfer (mg) :

$$a. \text{ Menit ke-15} = \frac{(Y_{15}-\alpha) \times fp \times M}{b \times 1000}$$

$$b. \text{ Menit ke 30} = \frac{(Y_{30}-\alpha) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15}-\alpha) \times fp \times s}{b \times 1000}$$

$$c. \text{ Menit ke 45} = \frac{(Y_{45}-\alpha) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{30}-\alpha) \times fp \times s}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15}-\alpha) \times fp \times s}{b \times 1000}$$

$$d. \text{ Menit ke 480} = \frac{(Y_{480}-\alpha) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots \dots \dots + \frac{(Y_{15}-\alpha) \times fp \times s}{b \times 1000}$$

Keterangan :

Y = serapan teofilin

$Y_{15}$  = serapan teofilin pada menit ke-15

fp = faktor pengenceran

M = volume medium yang digunakan (250 ml)

s = volume sampel yang diambil tiap titik (10 ml)

a = koefisien intersep

b = slope



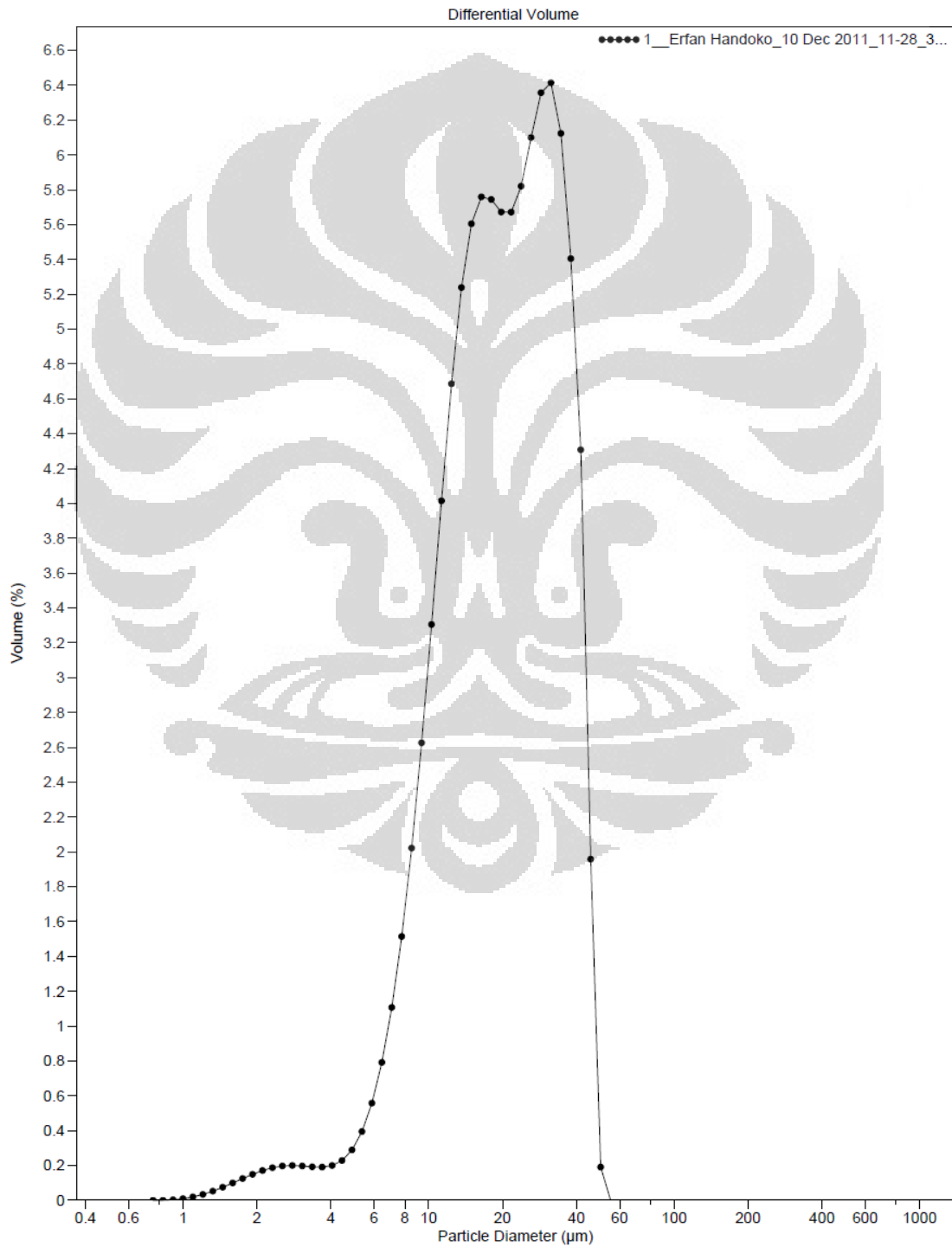
## Lampiran 19.

### Distribusi ukuran partikel mikrosfer kitosan (1 dari 4)



LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011 12:03



(lanjutan)

### Distribusi ukuran partikel mikrosfer kitosan (2 dari 4)



LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011 12:03

1\_\_Erfan Handoko\_10 Dec 2011\_11-28\_3...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) $\mu\text{m}$	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0	0	0
2	0.412	0	0	0
3	0.452	0	0	0
4	0.496	0	0	0
5	0.545	0	0	0
6	0.598	0	0	0
7	0.656	0	0	0
8	0.721	0.000006	0.00012	0.0049
9	0.791	0.00039	0.0071	0.24
10	0.868	0.0031	0.052	1.46
11	0.953	0.0093	0.14	3.33
12	1.047	0.019	0.27	5.21
13	1.149	0.034	0.43	6.90
14	1.261	0.052	0.60	8.09
15	1.384	0.075	0.78	8.71
16	1.520	0.099	0.95	8.75
17	1.668	0.13	1.09	8.32
18	1.832	0.15	1.19	7.52
19	2.011	0.17	1.23	6.49
20	2.207	0.19	1.23	5.37
21	2.423	0.20	1.18	4.27
22	2.660	0.20	1.09	3.28
23	2.920	0.20	0.98	2.45
24	3.205	0.19	0.87	1.80
25	3.519	0.19	0.79	1.35
26	3.863	0.20	0.75	1.07
27	4.240	0.23	0.78	0.93
28	4.655	0.29	0.90	0.89
29	5.110	0.39	1.12	0.91
30	5.610	0.56	1.44	0.98
31	6.158	0.79	1.87	1.05
32	6.760	1.11	2.38	1.11
33	7.421	1.51	2.96	1.14
34	8.147	2.02	3.60	1.16
35	8.943	2.63	4.26	1.13
36	9.818	3.31	4.89	1.08
37	10.78	4.01	5.41	0.99
38	11.83	4.69	5.75	0.87
39	12.99	5.24	5.86	0.74
40	14.26	5.60	5.71	0.60
41	15.65	5.76	5.34	0.46
42	17.18	5.74	4.86	0.35
43	18.86	5.67	4.37	0.26
44	20.71	5.67	3.98	0.20
45	22.73	5.82	3.72	0.15
46	24.95	6.10	3.55	0.12
47	27.39	6.36	3.37	0.096
48	30.07	6.41	3.10	0.073
49	33.01	6.12	2.69	0.053
50	36.24	5.40	2.17	0.035
51	39.78	4.31	1.57	0.021
52	43.67	1.96	0.65	0.0073
53	47.94	0.19	0.058	0.00053
54	52.62	0	0	0
55	57.77	0	0	0
56	63.41	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0
61	101.1	0	0	0
62	111.0	0	0	0
63	121.8	0	0	0
64	133.7	0	0	0

(lanjutan)

Distribusi ukuran partikel mikrosfer kitosan (3 dari 4)



LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011 12:03

1\_\_Erfan Handoko\_10 Dec 2011\_11-28\_3...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) $\mu\text{m}$	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
65	146.8	0	0	0
66	161.2	0	0	0
67	176.9	0	0	0
68	194.2	0	0	0
69	213.2	0	0	0
70	234.0	0	0	0
71	256.9	0	0	0
72	282.1	0	0	0
73	309.6	0	0	0
74	339.9	0	0	0
75	373.1	0	0	0
76	409.6	0	0	0
77	449.7	0	0	0
78	493.6	0	0	0
79	541.9	0	0	0
80	594.8	0	0	0
81	653.0	0	0	0
82	716.8	0	0	0
83	786.9	0	0	0
84	863.9	0	0	0
	948.3			

(lanjutan)

### Distribusi ukuran partikel mikrosfer kitosan (4 dari 4)



#### LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011 12:03

##### Volume Statistics (Arithmetic)

1\_\_Erfan Handoko\_10 Dec 2011\_11-28\_3...

Calculations from 0.375  $\mu\text{m}$  to 948.3  $\mu\text{m}$

Volume:	100%						
Mean:	21.84 $\mu\text{m}$	S.D.:	10.62 $\mu\text{m}$				
Median:	20.17 $\mu\text{m}$	Variance:	112.8 $\mu\text{m}^2$				
D(3,2):	15.22 $\mu\text{m}$	Skewness:	0.390 Right skewed				
Mode:	31.50 $\mu\text{m}$	Kurtosis:	-0.720 Platykurtic				
d <sub>10</sub> :	9.275 $\mu\text{m}$	d <sub>50</sub> :	20.17 $\mu\text{m}$	d <sub>90</sub> :	37.46 $\mu\text{m}$		
<1 $\mu\text{m}$	<4 $\mu\text{m}$	<6 $\mu\text{m}$	<8 $\mu\text{m}$	<10 $\mu\text{m}$	<20 $\mu\text{m}$	<40 $\mu\text{m}$	<60 $\mu\text{m}$
0.0081%	1.97%	3.41%	6.68%	12.3%	49.5%	93.8%	100%

##### Surface Area Statistics (Arithmetic)

1\_\_Erfan Handoko\_10 Dec 2011\_11-28\_3...

Calculations from 0.375  $\mu\text{m}$  to 948.3  $\mu\text{m}$

Surface Area:	100%						
Mean:	15.22 $\mu\text{m}$	S.D.:	10.04 $\mu\text{m}$				
Median:	13.20 $\mu\text{m}$	Variance:	100.7 $\mu\text{m}^2$				
D(3,2):	15.22 $\mu\text{m}$	Skewness:	0.842 Right skewed				
Mode:	13.61 $\mu\text{m}$	Kurtosis:	0.219 Leptokurtic				
d <sub>10</sub> :	2.862 $\mu\text{m}$	d <sub>50</sub> :	13.20 $\mu\text{m}$	d <sub>90</sub> :	30.30 $\mu\text{m}$		
<1 $\mu\text{m}$	<4 $\mu\text{m}$	<6 $\mu\text{m}$	<8 $\mu\text{m}$	<10 $\mu\text{m}$	<20 $\mu\text{m}$	<40 $\mu\text{m}$	<60 $\mu\text{m}$
0.13%	13.2%	17.5%	24.5%	33.9%	73.5%	97.8%	100%

##### Number Statistics (Arithmetic)

1\_\_Erfan Handoko\_10 Dec 2011\_11-28\_3...

Calculations from 0.375  $\mu\text{m}$  to 948.3  $\mu\text{m}$

Number:	100%						
Mean:	3.088 $\mu\text{m}$	S.D.:	3.718 $\mu\text{m}$				
Median:	1.812 $\mu\text{m}$	Variance:	13.82 $\mu\text{m}^2$				
D(3,2):	15.22 $\mu\text{m}$	Skewness:	3.852 Right skewed				
Mode:	1.592 $\mu\text{m}$	Kurtosis:	20.21 Leptokurtic				
d <sub>10</sub> :	1.144 $\mu\text{m}$	d <sub>50</sub> :	1.812 $\mu\text{m}$	d <sub>90</sub> :	7.151 $\mu\text{m}$		
<1 $\mu\text{m}$	<4 $\mu\text{m}$	<6 $\mu\text{m}$	<8 $\mu\text{m}$	<10 $\mu\text{m}$	<20 $\mu\text{m}$	<40 $\mu\text{m}$	<60 $\mu\text{m}$
3.37%	83.9%	88.0%	91.4%	94.1%	99.1%	99.97%	100%

1\_\_Erfan Handoko\_10 Dec 2011\_11-28\_3...

Particle Diameter $\mu\text{m}$	Volume % <
0.782	0.000005
1	0.0081
2	0.56
3	1.38
4	1.97
5	2.55
7	4.76
10	12.3
20	49.5
40	93.8
80	100
82.72	100

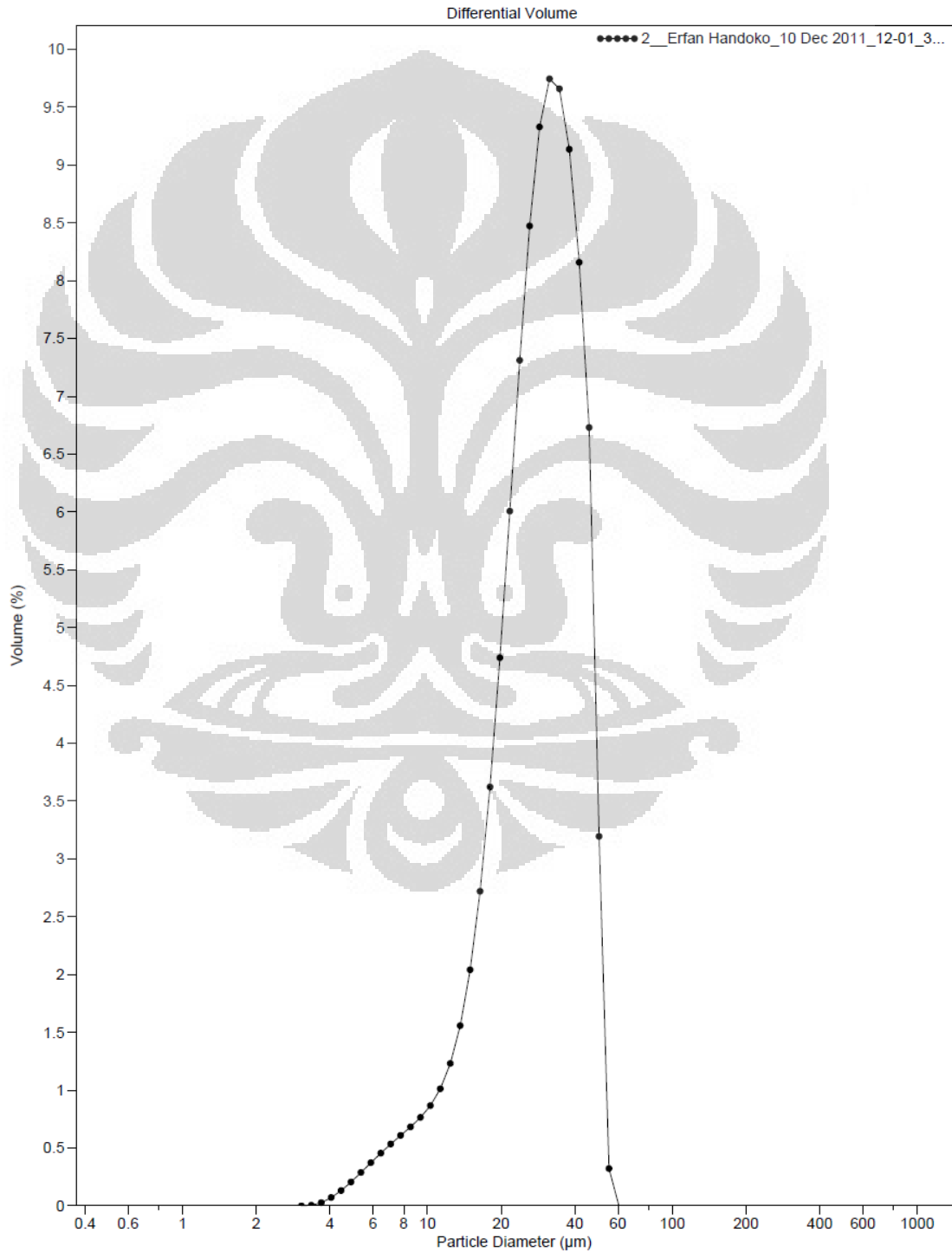
Lampiran 20.

Distribusi ukuran partikel mikrosfer kitosan suksinat (1 dari 4)



LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011 12:04



(lanjutan)

## Distribusi ukuran partikel mikrosfer kitosan suksinat (2 dari 4)



LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011 12:04

2\_Erfan Handoko\_10 Dec 2011\_12-01\_3...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) $\mu\text{m}$	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0	0	0
2	0.412	0	0	0
3	0.452	0	0	0
4	0.496	0	0	0
5	0.545	0	0	0
6	0.598	0	0	0
7	0.656	0	0	0
8	0.721	0	0	0
9	0.791	0	0	0
10	0.868	0	0	0
11	0.953	0	0	0
12	1.047	0	0	0
13	1.149	0	0	0
14	1.261	0	0	0
15	1.384	0	0	0
16	1.520	0	0	0
17	1.668	0	0	0
18	1.832	0	0	0
19	2.011	0	0	0
20	2.207	0	0	0
21	2.423	0	0	0
22	2.660	0	0	0
23	2.920	0.00012	0.00094	0.018
24	3.205	0.0043	0.031	0.49
25	3.519	0.027	0.18	2.32
26	3.863	0.072	0.42	4.64
27	4.240	0.13	0.71	6.42
28	4.655	0.21	1.00	7.58
29	5.110	0.29	1.28	8.01
30	5.610	0.37	1.51	7.84
31	6.158	0.46	1.68	7.24
32	6.760	0.53	1.79	6.42
33	7.421	0.61	1.86	5.53
34	8.147	0.68	1.90	4.69
35	8.943	0.76	1.94	3.97
36	9.818	0.87	2.00	3.40
37	10.78	1.01	2.13	3.00
38	11.83	1.23	2.36	2.76
39	12.99	1.56	2.72	2.64
40	14.26	2.04	3.25	2.62
41	15.65	2.72	3.94	2.64
42	17.18	3.62	4.78	2.65
43	18.86	4.74	5.70	2.62
44	20.71	6.01	6.58	2.51
45	22.73	7.31	7.30	2.31
46	24.95	8.47	7.70	2.03
47	27.39	9.33	7.73	1.69
48	30.07	9.75	7.35	1.33
49	33.01	9.66	6.64	1.00
50	36.24	9.14	5.72	0.71
51	39.78	8.16	4.65	0.48
52	43.67	6.73	3.50	0.30
53	47.94	3.20	1.51	0.11
54	52.62	0.32	0.14	0.0082
55	57.77	0	0	0
56	63.41	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0
61	101.1	0	0	0
62	111.0	0	0	0
63	121.8	0	0	0
64	133.7	0	0	0

(lanjutan)

Distribusi ukuran partikel mikrosfer kitosan suksinat (3 dari 4)



LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011 12:04

2\_\_Erfan Handoko\_10 Dec 2011\_12-01\_3...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) $\mu\text{m}$	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
65	146.8	0	0	0
66	161.2	0	0	0
67	176.9	0	0	0
68	194.2	0	0	0
69	213.2	0	0	0
70	234.0	0	0	0
71	256.9	0	0	0
72	282.1	0	0	0
73	309.6	0	0	0
74	339.9	0	0	0
75	373.1	0	0	0
76	409.6	0	0	0
77	449.7	0	0	0
78	493.6	0	0	0
79	541.9	0	0	0
80	594.8	0	0	0
81	653.0	0	0	0
82	716.8	0	0	0
83	786.9	0	0	0
84	863.9	0	0	0
	948.3			

(lanjutan)

### Distribusi ukuran partikel mikrosfer kitosan suksinat (4 dari 4)



#### LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011 12:04

#### Volume Statistics (Arithmetic) 2\_\_Erfan Handoko\_10 Dec 2011\_12-01\_3...

Calculations from 0.375  $\mu\text{m}$  to 948.3  $\mu\text{m}$

Volume: 100%  
Mean: 29.29  $\mu\text{m}$  S.D.: 10.73  $\mu\text{m}$   
Median: 29.19  $\mu\text{m}$  Variance: 115.1  $\mu\text{m}^2$   
D(3,2): 23.77  $\mu\text{m}$  Skewness: -0.048 Left skewed  
Mode: 31.50  $\mu\text{m}$  Kurtosis: -0.578 Platykurtic

d<sub>10</sub>: 15.07  $\mu\text{m}$  d<sub>50</sub>: 29.19  $\mu\text{m}$  d<sub>90</sub>: 43.82  $\mu\text{m}$

<1 $\mu\text{m}$	<4 $\mu\text{m}$	<6 $\mu\text{m}$	<8 $\mu\text{m}$	<10 $\mu\text{m}$	<20 $\mu\text{m}$	<40 $\mu\text{m}$	<60 $\mu\text{m}$
0%	0.058%	0.99%	2.58%	4.31%	20.1%	82.1%	100%

#### Surface Area Statistics (Arithmetic) 2\_\_Erfan Handoko\_10 Dec 2011\_12-01\_3...

Calculations from 0.375  $\mu\text{m}$  to 948.3  $\mu\text{m}$

Surface Area: 100%  
Mean: 23.77  $\mu\text{m}$  S.D.: 11.45  $\mu\text{m}$   
Median: 23.41  $\mu\text{m}$  Variance: 131.1  $\mu\text{m}^2$   
D(3,2): 23.77  $\mu\text{m}$  Skewness: 0.228 Right skewed  
Mode: 28.70  $\mu\text{m}$  Kurtosis: -0.690 Platykurtic

d<sub>10</sub>: 7.970  $\mu\text{m}$  d<sub>50</sub>: 23.41  $\mu\text{m}$  d<sub>90</sub>: 39.65  $\mu\text{m}$

<1 $\mu\text{m}$	<4 $\mu\text{m}$	<6 $\mu\text{m}$	<8 $\mu\text{m}$	<10 $\mu\text{m}$	<20 $\mu\text{m}$	<40 $\mu\text{m}$	<60 $\mu\text{m}$
0%	0.36%	4.69%	10.1%	14.7%	39.0%	90.5%	100%

#### Number Statistics (Arithmetic) 2\_\_Erfan Handoko\_10 Dec 2011\_12-01\_3...

Calculations from 0.375  $\mu\text{m}$  to 948.3  $\mu\text{m}$

Number: 100%  
Mean: 10.71  $\mu\text{m}$  S.D.: 8.064  $\mu\text{m}$   
Median: 7.320  $\mu\text{m}$  Variance: 65.03  $\mu\text{m}^2$   
D(3,2): 23.77  $\mu\text{m}$  Skewness: 1.820 Right skewed  
Mode: 5.354  $\mu\text{m}$  Kurtosis: 3.224 Leptokurtic

d<sub>10</sub>: 4.404  $\mu\text{m}$  d<sub>50</sub>: 7.320  $\mu\text{m}$  d<sub>90</sub>: 22.70  $\mu\text{m}$

<1 $\mu\text{m}$	<4 $\mu\text{m}$	<6 $\mu\text{m}$	<8 $\mu\text{m}$	<10 $\mu\text{m}$	<20 $\mu\text{m}$	<40 $\mu\text{m}$	<60 $\mu\text{m}$
0%	4.51%	35.1%	55.4%	65.8%	86.5%	99.1%	100%

#### 2\_\_Erfan Handoko\_10 Dec 2011\_12-01\_3...

Particle Diameter $\mu\text{m}$	Volume % <
0.782	0
1	0
2	0
3	0.000034
4	0.058
5	0.39
7	1.75
10	4.31
20	20.1
40	82.1
80	100
82.72	100



Lampiran 21.

Sertifikat analisis kitosan



### Certificate of Analysis

Invoice No. : -  
Product Name : Chitosan Medical/Food Grade  
Batch No. : 07A0911.M.HM.CHC  
Quantity : 1 Kg  
Analysis Date : May 26<sup>th</sup>, 2011

Items	Test Result
Appearance	Off White
Particle Size	#20-30
Degree of Deacetylation	89.60 %
Viscosity	36 cps
Moisture Content	6.89 %
Ash Content	1.10 %
Protein Content	≤ 0.5 %
pH (1%)	7 - 8
Insoluble	< 1 %

Cirebon, September 16<sup>th</sup>, 2011


  
QA&QC  
CIREBON - INDONESIA

Komp. Poliklinik Perikanan Kesehatan, Jl. Pelabuhan Perikanan No. 1 Cirebon - 45113, Indonesia P: 0231 - 224 100 | F: 0231 - 224 101

www.biotech.co.id

Lampiran 23.

Sertifikat analisis teofilin



Plant Bandung

**LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU**


Nama Bahan Baku : <b>THEOPHYLLINUM</b>	No. Batch :201010030 Exp. Date :30-09-2014	Kode :F-SS-BB-00247/1/0 Tgl. Berlaku :31 Juli 2003	
Kode Bahan :3012179 Origin :Jilin Shulan -China No. LA :B110620 No. SP :P113175	Supplier :PT. Parit Padang Tgl. Sampling :22-06-2011 Tgl. Selesai :04-07-2011	Jumlah :225 kg Pemeriksa :Reinita No. BTBS :B110620	

NO	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1	Pemerian (R)	Serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa pahit, stabil di udara.	Serbuk hablur, warna putih, tidak berbau
2	Identifikasi (R)	Sesuai	Sesuai
3	Kelarutan	Sukar larut dalam air, tetapi lebih mudah larut dalam air panas; mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam amonium hidroksida; agak sukar larut dalam etanol, kloroform dan eter.	Sesuai
4	Kejernihan dan Warna larutan	Memenuhi syarat	Sesuai
5	Jarak Lebur	Antara 270° dan 274° C, rentang antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 3° C	271,5° - 272,5°C
6	Keasaman (R)	Tidak lebih dari 1,0 ml NaOH 0,02 N	0,38 ml
7	Susut Pengerinan (R) • Hydrous • Anhydrous	Antara 7,5% dan 9,5% Tidak lebih dari 0,5%	- 0,06%
8	Sisa Pemijaran	Tidak lebih dari 0,15%	0,04%
9	Logam Berat	Tidak lebih dari 20 bpj	Sesuai
10	Kadar (R)	99,0 % - 101,0 %, dihitung terhadap berat kering	100,07%

Pustaka : FI IV 1995, USP 25, BP 2001

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

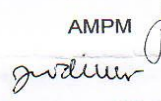
Penanggung Jawab :  
MPM



(Dra. Titin Supriamah)

Bandung, 05 Juli 2011

AMPM



(Dra. Endang Widiastuti)

Jl. Pajajaran No. 29 -31  
Bandung 40171  
Indonesia  
Telp. (022) 4294043; 4204044  
Faksimili (022) 4237079

---

D:\SPBB\LA Bahan Baku\LA save BB\2010 format lama\Theophyllinum - 00247 (0), LA BB100789.doc

Plantbdg@bdg.centrin.net.id