



UNIVERSITAS INDONESIA

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

SKRIPSI

GARDIANI FEBRI HADIWIBOWO

0906601411

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



UNIVERSITAS INDONESIA

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

SKRIPSI

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

GARDIANI FEBRI HADIWIBOWO

0906601411

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI EKSTENSI FARMASI
DEPOK
JANUARI 2011**

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 : Gardiani Febri Hadiwibowo
NPM : 0906601411
Tanda Tangan : 
Tanggal : Januari 2012

HALAMAN PENGESAHAN

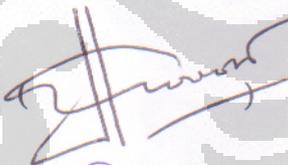
Skripsi ini diajukan oleh :

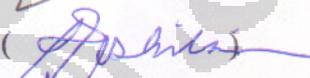
Nama : Gardiani Febri Hadiwibowo
NPM : 0906601411
Program studi : Sarjana Farmasi
Judul : Preparasi dan Karakterisasi Mikrosfer Kitosan Suksinat
Tersambung Silang Natrium Tripolifosfat

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., Apt. ()

Penguji I : Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S., Apt. ()

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

Penguji III : Drs. Umar Mansur, MSc., Apt. ()

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 19 Januari 2012

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah SWT karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya mampu menyelesaikan skripsi dengan baik. Sholawat serta salam tercurahkan kepada junjungan nabi Muhammad SAW, seorang suri tauladan yang menjadi teladan bagi kita semua. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi syarat yang ditetapkan Departemen Farmasi untuk memperoleh gelar sarjana.

Dalam penulisan skripsi ini, saya menyadari bahwa selama penyusunan, pengerjaan, hingga selesai banyak sekali bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan yang terbatas ini saya ingin menyampaikan terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., selaku pembimbing yang telah memberikan berbagai pengalaman, bimbingan, perhatian, kesabaran dan dedikasinya dalam mulai dari awal masa perkuliahan hingga penulisan skripsi.
2. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S, selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan menyusun skripsi ini.
3. Dra. Azizahwati, M.S. selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Farmasi Departemen Farmasi FMIPA UI.
4. Nadia Farhanah Syafhan S.Farm., M.Si. selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
5. Seluruh dosen/staf pengajar di Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu dan didikan yang telah diberikan selama ini.
6. Seluruh laboran Departemen Farmasi FMIPA UI yang secara langsung ataupun tidak membantu pengerjaan skripsi.
7. Distributor bahan-bahan kimia, khususnya PT. Kimia Farma yang telah memberi bantuan bahan untuk memperlancar pengerjaan skripsi.
8. Keluarga tercinta, pahlawan dalam hidupku Ayah, Ibu, kakak dan adikku

terimakasih atas kesabarannya, kasih sayang, dukungan, perhatian dan doanya untuk menyelesaikan pendidikan dan penelitian di farmasi dengan sebaik mungkin.

9. Teman-teman ekstensi 2009, kakak – kakak kelas dan adik – adik kelas atas persaudaraan baru di farmasi, terima kasih atas segenap bantuan, pinjaman buku serta diktat kuliah yang sangat membantu penulis selama menempuh studi di farmasi.
10. Sahabat-sahabat seperjuangan teknologi farmasi dan farmasetika yang tidak dapat disebutkan namanya satu per satu yang telah mendukung, menyemangati, dan memberikan pertolongan selama penelitian dan penyelesaian skripsi.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala perbaikan dengan berlipat ganda. Penulis menyadari bahwa penelitian dan penyusunan skripsi masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima dengan senang hati semua bentuk kritik dan saran demi perbaikan tulisan ini di masa yang akan datang. Penulis berharap semua yang tertulis di dalam skripsi ini dapat bermanfaat bagi dunia pengetahuan khususnya ilmu farmasi.

Penulis

2012

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

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

Nama : Gardiani Febri Hadiwibowo
NPM : 0906601411
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan 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 Tripolifosfat**

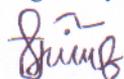
Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan), dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : Januari 2012

Yang menyatakan



Gardiani Febri Hadiwibowo

ABSTRAK

Nama : Gardiani Febri Hadiwibowo
Program studi : Ekstensi Farmasi
Judul : Preparasi dan Karakterisasi Mikrosfer Kitosan Suksinat
Tersambung Silang Natrium Tripolifosfat.

Pada penelitian ini mikrosfer telah dihasilkan dan terbentuk dari hasil reaksi sambung silang antara kitosan suksinat (KS) dan natrium tripolifosfat (STPP) pada pH 6 dengan menggunakan metode semprot kering. Teofilin digunakan sebagai model obat dengan perbandingan polimer dan obat 2:1. Kitosan suksinat yang digunakan merupakan hasil modifikasi kimia kitosan dengan reaksi substitusi gugus suksinat ke dalam gugus amin kitosan. Modifikasi ini terbukti menambah kelarutan kitosan suksinat pada medium basa dibandingkan dengan kitosan. Reaksi sambung silang dilakukan untuk menghasilkan suatu polimer yang lebih dapat menahan obat dan mengubah profil pelepasan obat. Dari hasil penelitian diperoleh diameter rata-rata mikrosfer sebesar 22,12 μm dengan efisiensi penjerapan teofilin berkisar antara 79-81%. Indeks mengembang mikrosfer KS-STPP pada medium basa lebih rendah jika dibandingkan dengan pada medium asam selama 2 jam. Dari hasil penelitian, pelepasan teofilin dari mikrosfer kitosan suksinat-STPP pada medium basa (44,37%) lebih rendah daripada medium asam (51,61%). Selama 8 jam mikrosfer kitosan suksinat-STPP lebih dapat menahan pelepasan teofilin dibandingkan dengan mikrosfer kitosan-STPP dalam medium asam dan basa. Hal ini menunjukkan bahwa mikrosfer kitosan suksinat berpotensi digunakan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat.

Kata kunci : Kitosan suksinat, natrium tripolifosfat, mikrosfer, sambung silang, semprot kering
xiv +71 halaman : 15 gambar; 5 tabel; 23 lampiran
Daftar Acuan : 35 (1987-2011)

ABSTRACT

Name : Gardiani Febri Hadiwibowo
Program study : Pharmacy Extention
Title : Preparation and Characterization Microspheres of STPP
Crosslinked Chitosan Succinate

In this study, microspheres have been produced and formed from the reaction of sodium tripoliphosphat (STPP) crosslinked chitosan succinate (CS) by spray drying method. Theophylline was used as a drug model and drug-polymer ratio 1:2. The used CS was a chemical modification result of chitosan by substituting succinate group into chitosan amine group. The modified CS resulted the improvement of the CS solubility in alkaline medium compared to the native chitosan. The crosslinked polymer are expected to be able retain the extended release profile. Based on the results, the CS-STPP microspheres showed the entrapment efficiency of theophylline was 79-81% and the average volume diameter was 22,12 μm . Swelling index of CS-STPP in alkaline situation was lower compared to the acidic situation. This study showed that the amount of theophylline release from CS-STPP microspheres in alkaline medium (pH 7,4) was lower than that in acidic medium (pH 1,2). In both of dissolution medium, the CS-STPP microspheres retained the theophylline release much better than that the chitosan-STPP microspheres. The results suggested that the CS-STPP microspheres were a promising candidate as sustained release matrix system.

Keywords : Chitosan succinate, STPP, microsphere, crosslinked, spray drying

xiv + 71 pages : 15 pictures; 5 tables; 23 appendices

Bibliography : 35 (1987-2011)

DAFTAR ISI

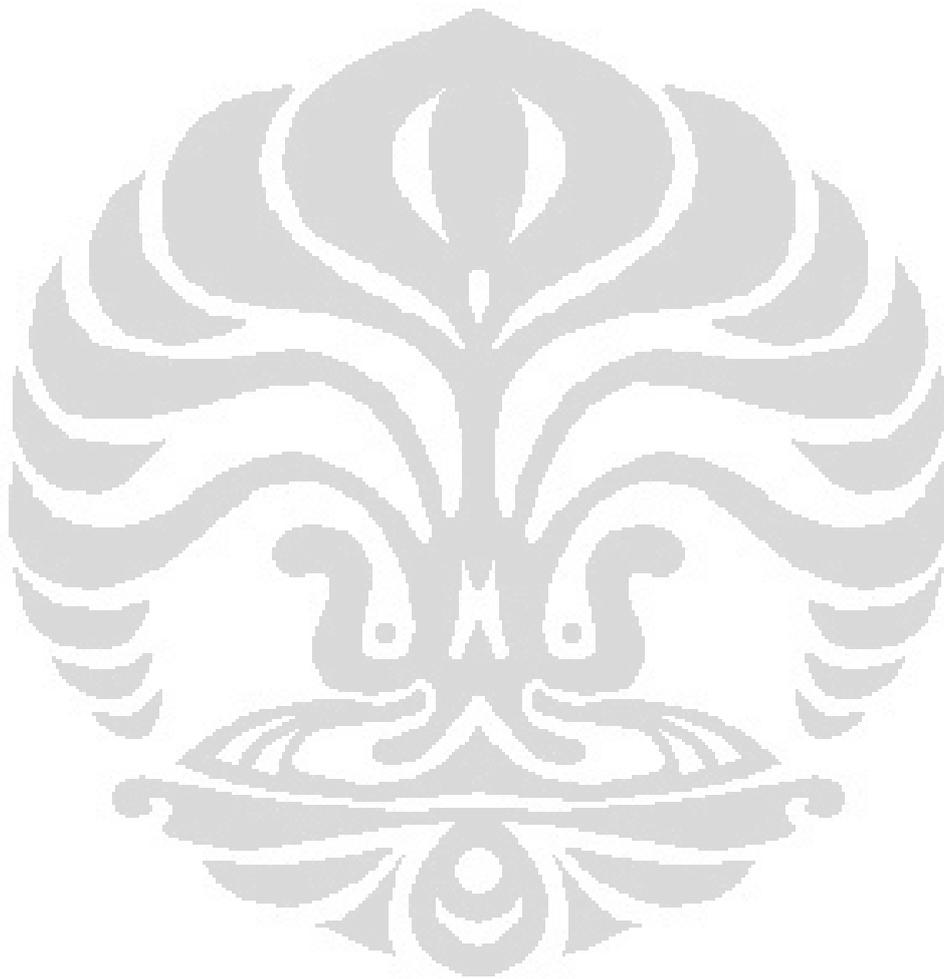
HALAMAN JUDUL	ii
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	3
BAB 2 Tinjauan Pustaka	4
2.1 Kitosan	4
2.2 Anhidrida Suksinat	5
2.3 Kitosan Suksinat	5
2.4 Natrium Tripolifosfat	7
2.5 Ikatan Taut Silang	8
2.6 Struktur Hidrogel Kitosan	8
2.7 Teofilin	10
2.8 Mikrosfer	11
2.9 Karakterisasi Mikrosfer	12
2.10 Sediaan Lepas Lambat	13
BAB 3 METODE PENELITIAN	16
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	16
3.2 Alat	16
3.3 Bahan	16
3.4 Cara Kerja	17
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1 Preparasi Kitosan Suksinat	24
4.2 Uji Penampilan Fisik	25
4.3 Penetapan Derajat Substitusi	25
4.4 Analisis Gugus Fungsi	26
4.5 Pembuatan Mikrosfer	29
4.6 Karakterisasi Mikrosfer	30
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	41
5.1 Kesimpulan	41
5.2 Saran	41
DAFTAR ACUAN	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Rumus Struktur Kitosan	4
Gambar 2.2	Rumus Struktur Anhidrida Suksinat	5
Gambar 2.3	Rumus Struktur Kitosan Suksinat	6
Gambar 2.4	Rumus Struktur Natrium Tripolifosfat	7
Gambar 2.5	Rumus Struktur Kitosan Suksinat Tersambung Silang Natrium Tripolifosfat	8
Gambar 2.6	Rumus Struktur Teofilin	9
Gambar 4.2	Serbuk Kitosan Suksinat	25
Gambar 4.3	Spektrum Inframerah Kitosan dan Kitosan Suksinat	28
Gambar 4.4	Mikrosfer Kitosan-STPP dan Kitosan suksinat-STPP	30
Gambar 4.5	Mikrograf Mikrosfer Kitosan-STPP	33
Gambar 4.6	Mikrosfer Kitosan suksinat –STPP	34
Gambar 4.7	Kurva Distribusi Ukuran Partikel	35
Gambar 4.8	Kurva Pelepasan Kumulatif Teofilin Pada Medium Asam pH 1,2	40
Gambar 4.9	Kurva Pelepasan Kumulatif Teofilin Pada Medium Basa pH 7,4	40

DAFTAR TABEL

Tabel 3.4	Formulasi Mikrosfer	19
Tabel 4.6	Data Karakterisasi Organoleptis Mikrosfer Kitosan-STPP dan Kitosan suksinat-STPP	30
Tabel 4.7	Data Distribusi Ukuran Partikel	35
Tabel 4.8	Efisiensi Penjerapan Mikrosfer	36
Tabel 4.9	Indeks Mengembang Pada Larutan HCl 1,2 dan Larutan Fosfat pH 7,4.....	37



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Gambar Proses Sintesis Kitosan Suksinat- STPP	49
Lampiran 2	Gambar Alat yang Digunakan Selama penelitian.....	50
Lampiran 3	Tabel Pembakuan NaOH dengan KHP.....	51
Lampiran 4	Tabel Pembakuan HCl dengan Na (BO) ₄	51
Lampiran 5	Tabel Penetapan Derajat Substitusi	52
Lampiran 6	Tabel Uji perolehan Kembali.....	52
Lampiran 7	Tabel Indeks Mengembang Mikrosfer Dalam Medium HCl pH 1,2.....	53
Lampiran 8	Tabel Indeks Mengembang Mikrosfer Dalam Medium Basa Fosfat pH 7,4.....	53
Lampiran 9	Tabel Efisiensi Penjerapan Mikrosfer.....	54
Lampiran 10	Tabel Pelepasan Teofilin Secara In Vitro Dalam Medium Asam pH 1,2.....	55
Lampiran 11	Tabel Pelepasan Teofilin Secara In Vitro Dalam Medium Basa Fosfat pH 7,4.....	55
Lampiran 12	Kurva Kalibrasi Teofilin Dalam Medium HCl pH1,2.....	56
Lampiran 13	Kurva Kalibrasi Teofilin Dalam Medium Basa Fosfat pH 7,4.....	56
Lampiran 14	Kurva Serapan Teofilin Dalam Medium HCl pH1,2.....	57
Lampiran 15	Kurva Serapan Teofilin Dalam Medium Basa Fosfat pH 7,4.....	57
Lampiran 16	Perhitungan Pelepasan Teofilin Dari Mikrosfer.....	58
Lampiran 17	Tabel Pelepasan Kumulatif Teofilin Secara In Vitro Dalam Medium HCl pH 1,2.....	59
Lampiran 18	Tabel Pelepasan Kumulatif Teofilin Secara In Vitro Dalam Medium Basa pH 7,4.....	60
Lampiran 19	Sertifikat Analisis Teofilin	61
Lampiran 20	Sertifikat Analisis Kitosan	62
Lampiran 21	Sertifikat Analisis Suksinat Anhidrida	63
Lampiran 22	Distribusi Ukuran Partikel Mikrosfer Kitosan-STPP.....	64
Lampiran 23	Distribusi Ukuran Partikel Mikrosfer Kitosan Suksinat- STPP.....	68

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Saat ini keberadaan polimer dalam sistem penghantaran obat sangat penting, karena hampir semua sistem penghantaran tersebut menggunakan polimer sebagai pembawa. Berbagai polimer alam saat ini menjadi perhatian peneliti untuk digunakan sebagai bahan baku berbagai industri termasuk industri farmasi. Salah satu polimer alam yaitu kitosan yang merupakan polisakarida yang banyak terdapat di alam setelah selulosa. Keberadaan kitosan di alam terutama terdapat sebagai limbah dari kulit udang dan kepiting (Noerati, Achmad & Aruhwahjoedi, 2007). Kitosan terdiri dari glukosamin dan N-asetil glukosamin, diperoleh dari deasetilasi parsial kitin. Pemanfaatan kitosan dilatarbelakangi oleh beberapa karakteristik unggul yang dimiliki yaitu tidak toksik, tidak menyebabkan iritasi, *biokompatible*, *biodegradable* serta memiliki aktivitas antibakterial (Sinha.V.R et al, 2003).

Namun keterbatasan penggunaan kitosan saat ini seringkali terhalang oleh sifat kelarutannya yang hanya larut dalam asam dan tidak larut dalam air. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk memperbaiki sifat kitosan tersebut yaitu dengan memodifikasi kitosan agar dapat menaikkan kelarutannya dalam air salah satunya pembentukan kitosan suksinat (Noerati, Achmad & Aruhwahjoedi, 2007). Kitosan suksinat merupakan hasil modifikasi kimia kitosan dengan memasukkan gugus suksinil ke ujung N dari unit glukosamin. Kitosan suksinat memiliki rentang kelarutan yang luas dibandingkan dengan kitosan (Yan, Chen, & Gu, 2006). Kitosan suksinat memperlihatkan sifat kelarutan yang baik dengan pH di bawah 4 dan di atas 7, namun memperlihatkan kelarutan yang tidak sempurna pada pH 4-7 (Champagne, 2008).

Menurut Cecilia C (2011), kitosan suksinat dapat digunakan sebagai polimer penyalut dalam sediaan mikrosfer dan menghasilkan pelepasan kumulatif obat sebesar 25,03% dalam medium asam selama 120 menit, dengan perbandingan polimer dan obat 10:1. Pada penelitian tersebut kitosan suksinat yang digunakan sebagai polimer masih belum dapat menahan pelepasan obat,

karena sifat kitosan suksinat yang masih dapat larut dan mengembang dalam medium asam. Namun pelepasan obat ini sudah lebih baik jika dibandingkan dengan kitosan sebagai polimer yang menghasilkan pelepasan kumulatif pada medium asam sebesar 32,94%. Merujuk pada penelitian tersebut maka diperlukan suatu modifikasi kimia kitosan suksinat untuk dapat menghasilkan suatu polimer obat yang lebih dapat menahan pelepasan obat.

Selain itu sifat kitosan suksinat yang masih dapat larut dan mengembang di medium asam ini sering kali tidak mendukung penggunaan kitosan suksinat sebagai eksipien pada sediaan oral yang menghendaki pelepasan pada lingkungan basa. Oleh karena itu diperlukan modifikasi untuk memperbaiki keterbatasan tersebut. Salah satunya adalah modifikasi kitosan suksinat dengan reaksi sambung silang. Dengan reaksi sambung silang ini diharapkan dihasilkan suatu polimer yang *rigid* dan dapat menahan pelepasan obat. Pereaksi yang dapat membentuk senyawa sambung silang dengan kitosan antara lain glutaraldehid, glioksan, dan etilenglikol. Namun, tidak semua penaut silang yang digunakan tersebut aman. Salah satu contohnya glutaraldehid bersifat neurotoksik, sedangkan glioksan bersifat mutagenik (Berger, et al, 2004).

Reaksi sambung silang tersebut dapat dilakukan dengan menggunakan natrium tripolifosfat (STPP) yang diketahui relatif aman dalam pembuatan kitosan tertaut silang dan memberikan reaksi sambung silang yang sederhana dan tidak memerlukan kondisi yang khusus (Berger, et al, 2004). Menurut hasil penelitian, metode sambung silang kitosan dengan natrium tripolifosfat dapat menghambat berdifusinya dapar fosfat pH 7,4 ke dalam matriks sehingga akan mengurangi daya mengembang matriks (Tiwarry & Rana, 2010). Oleh karena itu diharapkan matriks ini dapat berfungsi sebagai polimer yang dapat mengatur pelepasan obat.

Pada penelitian ini kitosan akan disubstitusi dengan suksinat anhidrida menjadi kitosan suksinat menggunakan pelarut metanol. Selanjutnya kitosan suksinat akan disambung silang dengan natrium tripolifosfat menggunakan metode semprot kering. Model obat yang digunakan yaitu teofilin. Mikrosfer kitosan suksinat- natrium tripolifosfat kemudian dikarakterisasi. Karakterisasi mikrosfer meliputi pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer, distribusi ukuran partikel, uji perolehan kembali, penentuan jumlah obat yang terjerap

dalam mikrosfer, uji daya mengembang, uji disolusi pada medium asam dan uji disolusi pada medium basa.

1.2 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah membuat dan mengkarakterisasi mikrosfer kitosan suksinat tersambung silang natrium tripolifosfat sebagai pembawa obat.



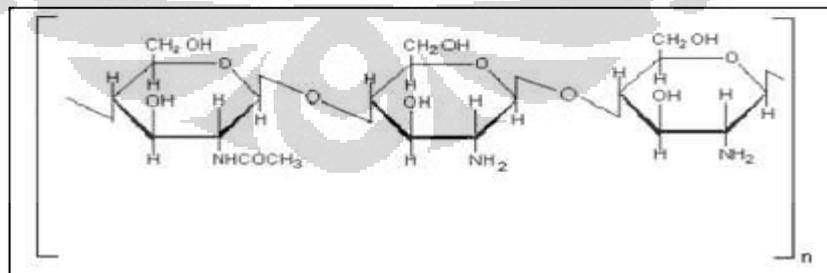
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kitosan

Kitosan adalah polisakarida yang berasal dari deasetilasi kitin, terutama berasal dari *crustacea* (kepiting, udang, lobster), serangga dan beberapa jamur. Kitosan merupakan polisakarida yang terdiri dari unit glukosamin dan N acetyl-glukosamin, yang berulang dan proporsinya menentukan tingkat deasetilasi dari polimer. Gugus fungsi yang terdapat pada kitosan antara lain gugus amina ($-NH_2$) serta gugus hidroksil ($-OH$) (Pillai C, Paul, Chandra P & Sharma, 2009). Struktur kimia kitosan dapat dilihat pada Gambar 2.1. Kitosan tidak larut pada pH netral tetapi larut dan bermuatan positif pada pH asam. Suasana asam dapat mempengaruhi gugus amina, sehingga gugus tersebut diprotonasi. Tingkat deasetilasi pada dasarnya menentukan sifat polimer termasuk kelarutan dan hidrofobisitas (Goulart, G, 2011). Berat molekul kitosan, yang variasinya cukup luas juga merupakan faktor penting. Berdasarkan ikatan polimer yang dimilikinya, kitosan tersedia dalam berbagai bobot molekul yaitu kitosan rantai pendek, rantai sedang dan rantai panjang.

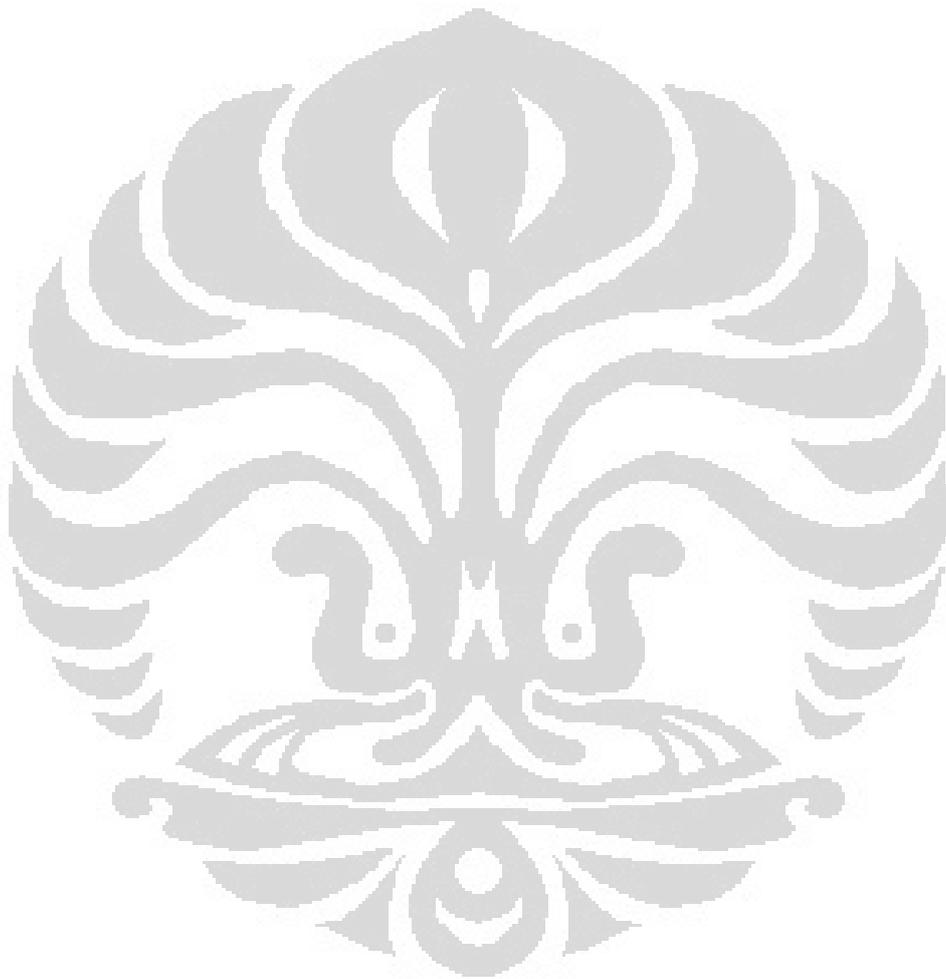
Umumnya kitosan yang memiliki berat molekul rendah memiliki solubilitas yang tinggi dan degradasi yang lebih cepat daripada kitosan yang memiliki berat molekul yang lebih tinggi. Kitosan rantai pendek lebih mudah larut dalam pelarut asam organik seperti asam asetat.

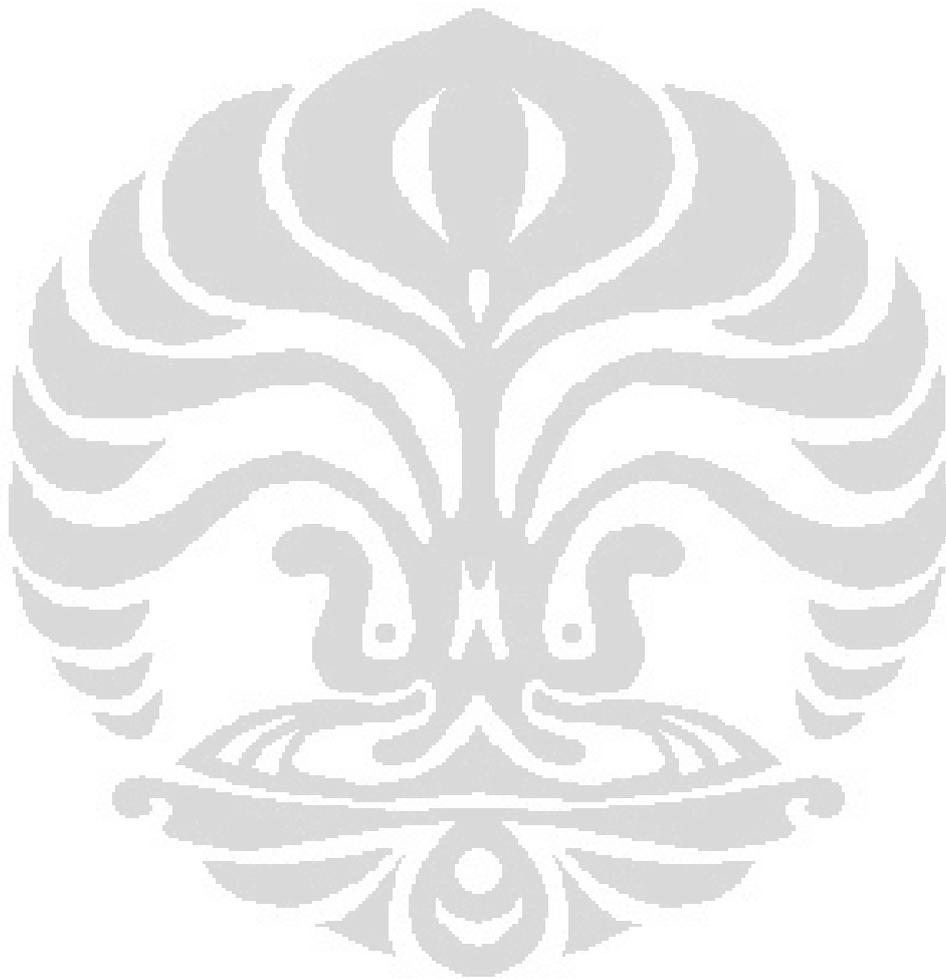


[Sumber : Sinha, et al, 2003]

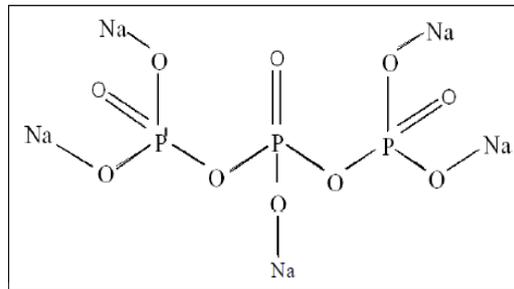
Gambar 2.1. Struktur kimia kitosan (telah diolah kembali)

Kitosan memiliki sifat biokompatibel, biodegradabel, memiliki toksisitas dan respon imun yang rendah. Sifat-sifat tersebut membuat kitosan berpotensi untuk digunakan secara luas sebagai eksipien dalam sediaan





2.4 Natrium Tripolifosfat



(Sumber : Varshosaz & Karimzadeh, 2007)

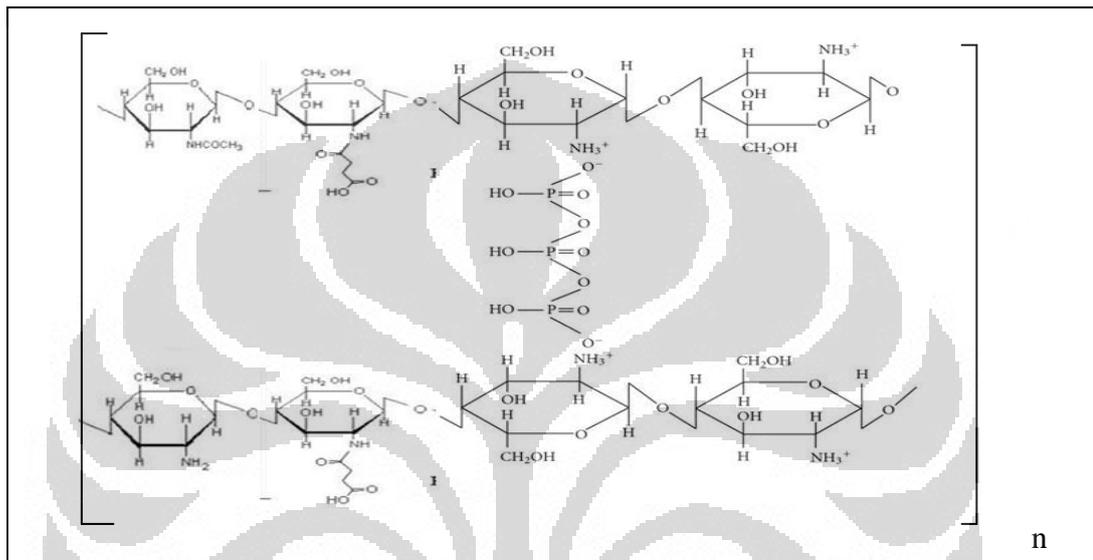
Gambar 2.4. Struktur kimia natrium tripolifosfat (telah diolah kembali)

Natrium tripolifosfat merupakan senyawa dengan rumus $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$ yang merupakan garam natrium dari pentaion polifosfat dengan karakteristik berupa serbuk putih, tidak berbau, titik leleh 622°C , mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol, dan tidak larut dalam dietil eter dan n-oktanol. Natrium tripolifosfat cukup aman digunakan karena toksisitas cukup rendah dengan nilai LD_{50} setelah pemberian oral 3100 mg/kgBB (tikus) serta tidak bersifat mutagenik maupun karsinogenik. Selain itu natrium tripolifosfat memberikan reaksi taut silang ionik yang sederhana, tidak memberikan kondisi yang khusus dan dapat dengan mudah mengontrol rasio taut silang dengan mengatur pH larutan tripolifosfat (Colonna, et al, 2006).

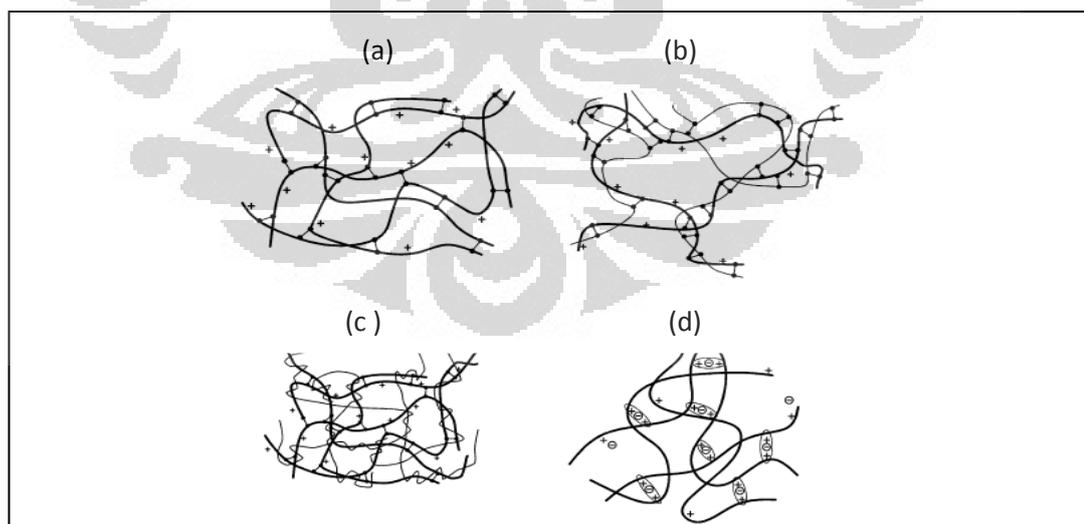
2.5 Ikatan Taut Silang

Ikatan taut silang merupakan ikatan yang menghubungkan rantai polimer yang satu dengan lainnya sehingga membentuk suatu jejaring rapat dan kaku. Pembentukan ikatan taut silang dilakukan dengan penambahan suatu agen penaut silang ke dalam larutan bahan yang akan dimodifikasi. Proses pembentukannya dapat dilakukan dengan dua metode, yaitu secara kimia dan fisik. Proses secara kimia dibentuk dengan ikatan kovalen yang bersifat irreversibel, sedangkan proses secara fisik dibentuk dengan ikatan yang reversibel, seperti interaksi ionik. Dalam proses reaksi taut silang termodifikasi dengan ikatan kovalen, agen penaut silang yang umum digunakan adalah glioksal dan glutaraldehid. Interaksi yang terjadi yaitu pembentukan ikatan imine kovalen antara gugus aldehid dari penaut silang dengan

gugus amino dari kitosan. Namun, agen penaut silang tersebut dapat menginduksi sifat toksik. Glutaraldehid bersifat neurotoksik, sedangkan glioksal bersifat mutagenik. Meskipun hasil modifikasi tersebut dimurnikan sebelum pemberian, keberadaan dialdehid bebas yang tidak ikut bereaksi tidak seluruhnya dapat dihilangkan dan dapat memberikan efek toksik (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, & Gurny, 2004).



Gambar 2.5. Rumus struktur kitosan suksinat tersambung silang natrium tripolifosfat.

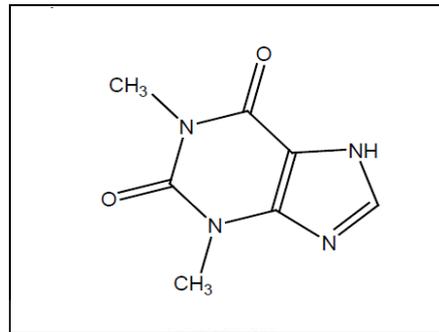


Gambar 2.6. Struktur hidrogel kitosan: (a) Ikatan taut silang kitosan-kitosan, (b) Jaringan polimer hibrida, (c) Jaringan semi-IPN, dan (d) Kitosan berikatan silang ionik.

Pembentukan hidrogel kitosan dengan ikatan kovalen minimal membutuhkan kitosan dengan agen taut silang dalam pelarut yang sesuai. Ikatan taut silang dalam hidrogel kitosan dibedakan menjadi 3, yaitu (a) ikatan taut silang kitosan-kitosan, (b) jejaring polimer hibrida (HPN, *hybrid polymer network*), dan (c) jejaring IPN (*interpenetrating polymer network*), dan (d) kitosan bertaut silang secara ionik. Ikatan taut silang kitosan-kitosan terjadi antara dua unit struktur 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. Sedangkan semi IPN atau *full-IPN* terjadi jika ditambahkan polimer lain yang tidak bereaksi dengan larutan kitosan sebelum terjadi taut silang. Agen taut silang yang dapat membentuk ikatan kovalen yaitu senyawa dengan berat molekul rendah, minimal memiliki dua gugus fungsi reaktif sehingga dapat terbentuk suatu jaringan yang menghubungkan antar rantai polimer.

Agen penaut silang yang membentuk ikatan kovalen dapat menginduksi toksisitas jika masih terdapat sisa dari pereaksi sebelum pemberian. Untuk mengatasi masalah toksisitas yang terjadi tersebut, dapat dilakukan reaksi taut silang dengan membentuk ikatan silang ionik. Kitosan merupakan polimer polikationik. Sifat tersebut menyebabkan terjadinya interaksi dengan komponen bermuatan negatif (anionik), baik berupa ion-ion maupun molekul, yang membentuk hubungan ionik antara rantai polimer. Interaksi ionik terjadi antara muatan negatif dari penaut silang dengan muatan positif dari kitosan. Perbedaan ikatan taut silang ionik dan polielektrolit yaitu pada taut silang yang bereaksi dengan kitosan adalah molekul ion yang memiliki bobot molekul lebih rendah daripada bobot molekul rantai polimer yang ditautkan (bobot molekul telah diketahui dengan jelas). Diantara molekul-molekul anionik, gugus pelepas fosfat, seperti gliserofosfat dan natrium tripolifosfat sangat umum digunakan. Syarat agen taut silang yang dapat digunakan untuk reaksi taut silang salah satunya yaitu agen taut silang memiliki berat molekul rendah dan bersifat multivalent, sedangkan pada polielektrolit kitosan berikatan dengan polimer lain yang memiliki distribusi bobot molekul yang luas (bobot molekul besar). (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, & Gurny, 2004).

2.6 Teofilin



[Sumber : Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (1995)]
Gambar 2.7. Struktur teofilin (telah diolah kembali)

Teofilin berbentuk serbuk hablur putih tidak berbau, rasa pahit dan stabil di udara. Teofilin dapat larut dalam 1:120 air pada suhu 24⁰ C , dalam 1:80 alkohol suhu 25⁰ C. Mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam amonium hidroksida, dan agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter. (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Teofilin merupakan obat derivat xanthin yang dapat menyebabkan otot polos, terutama pada otot polos bronkus, merangsang sistem saraf pusat, otot jantung, dan meningkatkan diuresis. Indikasi teofilin adalah untuk asma, penyakit sistem kardiovaskular, bronkopneumonia, dan bronchitis. Teofilin akan cepat diabsorpsi setelah pemberian oral, rektal maupun parenteral. Sediaan bentuk cair atau tablet tidak tersalut akan diabsorpsi secara cepat dan lengkap. Absorpsi pun juga berlangsung lengkap untuk sediaan lepas lambat, tetapi dengan kecepatan yang lebih lambat. Dalam keadaan kosong di lambung, teofilin akan menghasilkan kadar puncak plasma dalam waktu dua jam. Pada umumnya adanya makanan dalam lambung akan memperlambat kecepatan absorpsi teofilin (Ganiswara, 1995).

Dosis oral teofilin dalam satu hari antara 100 sampai 300 mg dan memiliki waktuparuh 4,5 jam yang pada tablet konvensional biasanya digunakan tiga sampai empat kali. Konsentrasi plasma terapeutik teofilin antara 5 sampai 20 µg/ml, dan akan memberikan efek toksik pada kadar di atas 20µg/ml.

2.7 Mikrosfer

Mikrosfer merupakan partikel padat, berbentuk sferis dengan ukuran berkisar dari 1 sampai 1000 μm . Mikrosfer terdiri dari zat inti, penyalut dan pelarut. Pelarut yang digunakan untuk melarutkan bahan-bahan polimer dipilih berdasarkan kelarutan dan stabilitas polimer dan obat, keamanan proses dan pertimbangan ekonomi. Penggunaan teknologi mikrosfer dalam farmasetika memiliki sejumlah keuntungan. Keuntungan tersebut yakni, menutupi rasa dan bau, merubah cairan menjadi padat, melindungi obat terhadap lingkungan (kelembaban, cahaya, panas, dan atau oksidasi) dan mencegah rasa sakit pada injeksi, memperbaiki sifat alir serbuk, serta menghasilkan sediaan lepas lambat, lepas terkendali dan targeting (Swarbrick, 1994).

Karakteristik fisikokimia paling penting yang dapat dikontrol pada pembuatan mikrosfer, yaitu distribusi dan 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. Khusus untuk aplikasi mikrosfer dalam sistem penghantaran obat, mikrosfer memiliki kemampuan yang unik sehingga mikrosfer banyak dipilih aplikasi ini. Keunikan atau kelebihan yang dimiliki mikrosfer antara lain karena ukurannya sangat kecil (lebih kecil dari ukuran sel darah merah) sehingga dapat diberikan langsung secara oral atau melalui jaringan darah.

Keunggulan lain mikrosfer adalah sifat pelepasan obatnya dalam tubuh terjadi secara bertahap sehingga cocok untuk membawa obat-obat yang dibutuhkan dalam tubuh dalam jumlah yang tetap dan terus menerus. Saat ini penggunaan mikrosfer dalam sistem penyaluran dan pelepasan obat telah banyak diaplikasikan. Contohnya untuk mengenkapsulasi vaksin tetanus toxoid. Keistimewaan sifat mikrosfer ini membuat banyak pihak tertarik untuk mengembangkannya.

Mikrosfer kitosan dapat dibuat dengan beberapa metode, antara lain *ionotropic gelation*, koaservasi kompleks atau sederhana, emulsifikasi/penguapan pelarut, dan semprot kering (Patriks D, 1984).

1. *Ionotropic gelation*

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 mikrodoplet. Mikrodoplet tersebut dijatuhkan ke *hardening bath*, yang diaduk secara lambat.

2. Koaservasi kompleks atau sederhana

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

3. Emulsifikasi /Penguapan pelarut

Metode ini paling banyak digunakan dalam mikroenkapsulasi. Larutan encer biasa atau buffer dari obat (dapat mengandung pengental atau penstabil) ditambahkan ke dalam fase organik yang terdiri dari larutan polimer dalam pelarut organik (misalnya diklormetan, etil asetat atau kloroform) dengan pengadukan kuat untuk membentuk air dalam minyak. kemudian diaduk sampai sebagian besar pelarut organik menguap, meninggalkan mikrosfer padat. Mikrosfer kemudian dapat dicuci, disentrifugasi atau liofilisasi untuk menghasilkan mikrosfer kering.

4. 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 sifatnya toksik. Ukuran mikrosfer dapat dikontrol dengan mengatur laju penyemprotan, laju pemasukan larutan polimer-obat, ukuran *nozzle* dan temperatur pengeringan. Sistem spray drying atau nebulisasi terdiri dari dua metode: (1) metode turbin, yaitu nebulisasi oleh alat pemutar atau penyemprot berputar, (2) metode penyemprot, yaitu nebulisasi oleh udara yang dimampatkan atau penyemprot *nozzle* berisi udara (*pneumatic nozzle atomization*).

Metode mikroenkapsulasi ini merupakan metode yang sederhana, dapat

direproduksi dan mudah di scale up. Namun metode ini juga memiliki beberapa keterbatasan. Misalnya jika air dipilih sebagai pelarut, metode ini terbatas pada bahan penyalut yang larut atau mudah didispersikan di air. Bahan penyalut dengan sifat tersebut terbatas, karena beberapa jenis bahan tersebut membentuk larutan yang terlalu kental untuk disemprotkan melalui *nozzle* berukuran kecil.

2.8 Karakterisasi Mikrosfer

Pembuatan suatu sediaan harus disertai dengan evaluasi untuk dapat mengontrol kualitas produk, mengetahui layak atau tidaknya produk untuk digunakan dan dipasarkan, serta efisiensi metode yang digunakan. Beberapa proses evaluasi untuk mikrosfer adalah:

2.8.1 Pemeriksaan bentuk dan morfologi permukaan mikrokapsul

Scanning Electron Microscopy (SEM) digunakan untuk mengetahui bentuk dan karakteristik permukaan mikrosfer.

2.8.2 Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel mikrosfer yang terbentuk dapat dilakukan dengan pengayakan menggunakan alat mikromeritik maupun dengan menggunakan *particle size analyzer*.

2.8.3 Penentuan jumlah obat yang dapat terjerap dalam mikrosfer

Penentuan jumlah obat yang terjerap dalam mikrosfer dilakukan untuk mengetahui banyaknya zat aktif yang dapat terenkapsulasi dan efisiensi metode yang digunakan. Pemilihan metode tersebut bergantung pada sifat fisikokimia tiap-tiap komponen pembentuk mikrosfer. Pelarut yang digunakan bergantung apakah zat aktif, atau polimer yang diinginkan dapat melarut. Persentase obat yang terjerap dalam mikrosfer dapat dihitung dengan rumus:

$$\text{Efisiensi penjerapan \%} = \frac{\text{Jumlah obat terjerap dalam mikrosfer}}{\text{Jumlah mikrosfer yang ditimbang}} \times 100\%$$

2.8.4 Uji daya mengembang

Mikrosfer dengan penyalut polimer memiliki kemampuan untuk mengembang sehingga zat aktif dapat berdifusi keluar dari mikrosfer. Oleh karena itu, penghitungan

daya mengembang perlu dilakukan untuk memperkirakan kecepatan difusi zat aktif dari mikrosfer.

$$\text{Daya mengembang} = \frac{W_b - W_a}{W_o}$$

Wa = bobot tabung dan mikrosfer sebelum mengembang (g)

Wb = bobot tabung dan mikrosfer setelah mengembang (g)

Wo = bobot awal mikrosfer (g)

2.8.5 Uji disolusi

Laju disolusi adalah jumlah bahan padat yang terlarut pada setiap waktu tertentu. Proses disolusi zat aktif ini sangat berpengaruh terhadap kecepatan dan besarnya ketersediaan zat aktif dalam tubuh dan selanjutnya akan mempengaruhi respon klinis yang akan dihasilkan oleh suatu sediaan. Untuk obat yang kelarutannya sangat kecil, laju disolusi menentukan proses absorpsi obat pada saluran cerna. Uji disolusi in vitro ini dilakukan untuk mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu medium dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam produk obat.

2.9 Sediaan lepas lambat

Sistem pelepasan obat lepas lambat adalah sistem penghantaran obat untuk mencapai efek terapeutik yang diperpanjang dengan cara melepaskan obat secara kontinyu dalam periode waktu tertentu. Sifat-sifat yang perlu diperhatikan bila suatu obat ingin diformulasikan sebagai sediaan lepas terkendali, yaitu dosis, kecepatan absorpsi, eliminasi, durasi, dan lokasi ditentukan untuk mencapai dan menjaga kadar terapeutik obat dalam darah .

Dibandingkan dengan sediaan konvensional, sediaan lepas terkendali memiliki beberapa keuntungan, antara lain mengurangi frekuensi penggunaan obat, meningkatkan kepatuhan pasien dan kenyamanan pasien, menjaga kadar terapeutik obat agar dapat di atas kadar terapeutik minimalnya, mencegah terjadinya hal-hal yang tidak diinginkan, seperti efek toksik, efek samping, yang mungkin terjadi akibat kadar yang terlalu tinggi di dalam tubuh dan menjaga terjadinya aksi farmakologi yang konstan. Beberapa kerugian dari sediaan lepas terkendali, yaitu kemungkinan zat aktif gagal dilepaskan pada kondisi yang tepat sehingga terjadi kelebihan dosis pada

waktu yang lama dan dapat menimbulkan efek toksik, penghentian terapi tidak dapat dilakukan, dan harga sediaan yang relatif lebih mahal (Shargel & Yu, 1988).

Sediaan lepas lambat dapat dikelompokkan menjadi 2 bentuk, yaitu:

1. Sistem reservoir (sistem membran), merupakan mekanisme pelepasan obat yang dikontrol oleh difusi obat melewati membran. Mekanisme pelepasan obat yang terjadi :

- a. Cairan tubuh membasahi, kemudian berpenetrasi ke dalam sediaan
- b. Polimer dalam sediaan mengembang
- c. Zat aktif terlarut dalam cairan tersebut kemudian berdifusi ke dalam tubuh
- d. Zat aktif diabsorpsi

2. Sistem matriks merupakan suatu sistem dimana zat aktif terdispersi secara homogen pada polimer pembawa. Beberapa mekanisme pelepasan obat dalam sediaan berupa matriks lepas lambat adalah sebagai berikut:

a. Sistem pelepasan obat dikendalikan difusi

Pada sistem matriks, obat terdispersi homogen pada polimer. Pelepasan obat difasilitasi oleh disolusi bertahap matriks yang dikendalikan oleh kelarutan dan porositas matriks. Mula-mula obat terlarut dalam cairan tubuh yang berpenetrasi ke dalam sediaan, kemudian obat akan berdifusi ke dalam tubuh. Peningkatan jarak difusi menyebabkan molekul obat di bagian tengah membutuhkan waktu yang lama untuk berdifusi keluar dari matriks sehingga pelepasan obat yang terjadi tidak konstan.

b. Sistem pelepasan obat dikendalikan proses erosi

Polimer penyusun matriks akan mengalami pengikisan karena terbentuk ikatan labil akibat proses enzimatik, erosi polimer tersebut diikuti dengan pelepasan obat.

Kriteria penerimaan uji disolusi untuk tablet lepas terkendali adalah sebagai berikut (Banakar, 1992):

1. Pada waktu yang setara dengan $0,25 D$: 20-50% terlarut ($Q_{0,25}$)
2. Pada waktu yang setara dengan $0,5 D$: 45-75% terlarut ($Q_{0,5}$)
3. Pada waktu hingga $1,0 D$: tidak kurang dari 75% terlarut ($Q_{1,0}$)

Dimana D adalah frekuensi dosis lazim yang tertera pada label atau interval pemberian dosis.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Formulasi Tablet, Laboratorium Kimia Farmasi Kuantitatif, Laboratorium Farmasi Fisika, dan Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi Fakultas MIPA Universitas Indonesia Depok. Waktu pelaksanaan dimulai dari bulan September sampai Desember 2011.

3.2 Alat

Spektrofotometer UV-1800 (Shimadzu, Jepang), timbangan analitik EB 330 (Shumadzu, Jepang), *particle size analyzer* LQ 100 (Beckman Coulter, Amerika Serikat), sentrifuge (Kubota, Jepang), *fourier-transform infrared spectrometer* 8400 S (Shimadzu, Jepang), pH meter (Eutech, Singapura), pengaduk magnetik (Ika, Jerman), mini spray dryer B-290 (Buchi,Switzerland), ayakan (Retsch, Jerman), oven (Memmert, Jerman), membran dialisa (Wako, Jepang), *scanning electron microscope* JSM-5310 LV dan JSM 6510 (Joel, Jepang), *moisture balance* AMB 50 (Adam, USA), desikator, termometer, alat-alat gelas.

3.3 Bahan

Kitosan (Surindo Biotech, Indonesia), anhidrida suksinat (Merck, Jerman), metanol (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), natrium tripolifosfat (Xishan, China), teofilin (Jilin Chulan, China) , asam klorida 37% (Merck, Jerman), asam asetat (Merck, Jerman), ammonium hidroksida (Merck, Jerman), kalium bromida (Merck, Jerman), kalium hidrogen ftalat (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium tetraborat/ borat (Merck, Jerman), aquadest bebas karbondioksida, aquadest demineralisasi, FeCl₃.

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Pembuatan Kitosan-Suksinat (Aiping, Tian, Lanhua, Hao & Ping, 2006)

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 larutan kitosan sedikit demi sedikit. Larutan dijaga agar mempunyai pH yang terus naik dengan penambahan NaOH 1 N sedikit demi sedikit. Reaksi dibiarkan berlangsung sampai pH larutan mencapai tujuh dan terbentuk endapan. Endapan disaring dan dicuci dengan menggunakan metanol 100 ml sebanyak dua kali. 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 Uji Penampilan fisik

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

3.4.3 Penetapan Derajat Substitusi

3.4.3.1 Uji Derajat Substitusi

Penentuan derajat substitusi dilakukan dengan metode titrasi asam basa, yaitu dengan prosedur sebagai berikut :

a. Pembakuan NaOH 1 N

Pembakuan NaOH 1 N dilakukan dengan menggunakan kalium hidrogen ftalat (KHP) dengan BE = 204,2. KHP dikeringkan selama 2 jam pada suhu 120°C dan kemudian didinginkan dan disimpan dalam desikator. KHP yang telah dikeringkan ditimbang sebanyak 500 – 600 mg dan dilarutkan dalam 50 ml aquadest bebas CO₂. Larutan ditambahkan 3 tetes indikator fenoftalein dan dikocok hingga homogen. Larutan dititrasi dengan NaOH 1 N dengan menggunakan buret mikro.

$$\text{Rumus N NaOH} = \frac{\text{Berat KHP}}{\text{BE} \cdot V_{\text{NaOH}}}$$

b. Pembakuan HCl 1 N

Pembakuan HCl 1 N dilakukan dengan menggunakan natrium tetraborat (BE= 190,72). Natrium tetraborat ditimbang seksama 600 mg, natrium tetraborat dan dimasukkan ke dalam erlenmeyer 200 ml. Kemudian aquadest sebanyak 50 ml ditambahkan ke dalam erlenmeyer dan ditambahkan 2 tetes indikator metil merah. Larutan dikocok hingga homogen dan dititrisi dengan HCl 1 N dengan menggunakan buret mikro.

$$\text{Rumus N HCl} = \frac{\text{Berat Natrium tetraborat}}{\text{BE} \cdot V_{\text{HCl}}}$$

c. Penetapan Derajat Substitusi

Kitosan suksinat ditimbang seksama sebanyak ± 100 mg dan dilarutkan dalam 15,0 ml NaOH 1,0 N yang telah dibakukan dan diaduk dengan bantuan stirer pada suhu ruangan. Larutan ini ditambahkan indikator metil merah 1% sebanyak 2 tetes. Kelebihan NaOH dititrisi dengan HCl 1,0 N yang telah dibakukan sampai titik akhir titrasi yang ditandai dengan perubahan warna dari kuning menjadi jingga.

$$\text{Rumus DS} \frac{\text{mol}}{\text{gram}} = \frac{N_{\text{NaOH}} \cdot V_{\text{NaOH}} - N_{\text{HCl}} \cdot V_{\text{HCl}}}{\text{Berat kitosan suksinat}}$$

3.4.4 Analisis gugus fungsi

Sejumlah ± 10 mg sampel yang akan diuji ditimbang bersama dengan 90 mg KBr (optimasi). Kedua bahan tersebut kemudian digerus hingga homogen. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan *Fourier Transformation Infra Red* (FTIR) pada bilangan gelombang 400 sampai 4000 cm^{-1} .

3.4.5 Pembuatan Mikrosfer Kitosan Suksinat Dengan STPP (Rekha & Sharma, 2006)

Pembuatan mikrosfer teofilin dibuat dengan metode semprot kering dengan menggunakan senyawa pentaut silang natrium tripolifosfat (STPP).

Konjugat kitosan-suksinat 1% dilarutkan larutan asam asetat 1%. Selanjutnya, teofilin 0,5 mg dilarutkan dan didispersikan dalam larutan konjugat kitosan-suksinat tersebut. Kemudian dibuat larutan STPP 1% dalam 12,5 ml (pH 6). Larutan STPP tersebut diteteskan secara perlahan-lahan menggunakan *syringe* ke dalam larutan kitosan suksinat-teofilin diaduk dengan stirrer dengan kecepatan 1000 rpm pada temperatur ruang. Pengadukan dilanjutkan selama 1 jam dan kemudian campuran ini dialirkan ke alat semprot kering dengan suhu masuk 180⁰ C dan suhu keluar 80⁰C

Tabel 3.4 Formulasi mikrosfer

Bahan	Jumlah Bahan	
	Mikrosfer Kitosan – STTP	Mikrosfer Kitosan Suksinat – STTP
Kitosan suksinat (gram)	3	-
Kitosan (gram)		3
Natrium tripolifosfat (gram)	0,375	0,375
Teofilin (gram)	1,5	1,5
Asam asetat 1 % (ml)	300	300
Aquadest DM (ml)	37,5	37,5

3.4.6 Karakterisasi Mikrosfer

3.4.6.1 Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer

Sampel mikrosfer ditempatkan pada *sample holder* kemudian disalut dengan partikel emas menggunakan *fine coater* membentuk lapisan tipis. Sampel kemudian diperiksa dan dilihat morfologinya dengan *Scanning Electron Microscope* pada intensitas 25 kv.

Particle size analyzer digunakan untuk menentukan distribusi ukuran partikel dari mikrosfer. Sejumlah sampel mikrosfer kitosan-STPP dan kitosan suksinat-STPP masing-masing didispersikan. Selanjutnya *Particle size analyzer* dioperasikan. Ukuran partikel dinyatakan menggunakan diameter volume rata-rata.

3.4.6.2 Uji perolehan kembali (UPK)

Uji perolehan kembali dilakukan dengan cara membandingkan bobot total mikrosfer kering yang diperoleh terhadap total bahan yang digunakan pada saat pembentuk mikrosfer. Perolehan kembali dapat dihitung dengan rumus:

$$UPK = \frac{\text{Berat mikrosfer yang diperoleh}}{\text{Berat bahan pembentuk mikrosfer}} \times 100\%$$

3.4.6.3 Penentuan jumlah obat yang terjerap dalam mikrosfer

a. Penentuan panjang gelombang maksimum larutan teofilin

Uji ini dilakukan untuk menentukan serapan maksimum teofilin dalam asam klorida pH 1,2 dan basa fosfat pH 7,4 . Dibuat larutan teofilin dengan konsentrasi 10 ppm (optimasi), kemudian diukur serapan maksimumnya. Panjang gelombang maksimum yang diperoleh akan digunakan untuk pengukuran serapan teofilin selanjutnya. Larutan teofilin diukur dengan sesegera mungkin untuk meminimalisir kontaminasi.

b. Pembuatan kurva kalibrasi

Dibuat larutan teofilin dalam larutan HCl pH 1,2 dengan konsentrasi 4, 5, 6, 8, 10, 12 dan 14 ppm. Kemudian larutan tersebut segera diukur menggunakan spektrofotometri UV-vis dengan panjang gelombang yang telah ditetapkan sebelumnya. Selanjutnya persamaan regresi liniernya.

c. Penentuan persentase teofilin yang terjerap dalam mikrosfer

Sejumlah mikrosfer ditimbang sebanyak 50 mg dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml kemudian dilarutkan dalam medium HCl pH 1,2 dibantu dengan pengocokan untuk mengekstraksi obat. Selanjutnya setelah 24 jam, cairan disaring dan filtrat dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan 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.

$$\text{Efisiensi penyerapan } \% = \frac{\text{Jumlah obat terekstraksi dar mikrosfer}}{\text{Jumlah teoritis obat dalam mikrosfer}} \times 100\%$$

- d. Pembuatan medium klorida pH 1,2 (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995)

Larutan klorida pH 1,2 dibuat dengan mencampur 50,0 ml kalium klorida 0,2 M dengan 85,0 ml asam klorida 0,2 N, dan diencerkan dengan air bebas karbon dioksida hingga 200,0 ml.

- e. Pembuatan medium fosfat pH 7,4

Larutan fosfat pH 7,4 dibuat dengan mencampurkan 50,0ml kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan 39,1 ml natrium hidroksida 0,2 N dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida hingga 200,0 ml.

- f. Uji Daya 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 larutan 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. Presentase daya mengembang dihitung berdasarkan rumus.

$$\text{Daya mengembang} = \frac{W_b - W_a}{W_0}$$

Wa = bobot tabung dan mikrosfer sebelum mengembang (g)

Wb = bobot tabung dan mikrosfer setelah mengembang (g)

Wo = bobot awal mikrosfer (g)

- g. Pemeriksaan kadar air

Kadar air ditentukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Alat dipanaskan terlebih dulu selama kurang lebih 3 menit. Parameter pada alat diatur dan suhu diatur menjadi 105⁰C. 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.

- h. Uji Disolusi

Sejumlah mikrosfer diuji pelepasannya secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat difusi termodifikasi. Mikrosfer sebanyak dengan 25mg

dimasukkan pada membran dialisa. Disolusi dilakukan dalam medium asam klorida pH 1,2 dan medium basa pH 7,4 dengan menggunakan *incubator shaker* yang telah diatur suhunya yaitu 37⁰C dengan kecepatan 50 rpm. Pengambilan cuplikan dilakukan pada interval waktu 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7 dan 8. Tiap cuplikan diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum teofilin .



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Preparasi Kitosan Suksinat

Kitosan suksinat dibuat dengan mereaksikan kitosan dengan anhidrida suksinat, kitosan dilarutkan dengan menggunakan asam asetat sedangkan anhidrida suksinat dilarutkan dengan menggunakan metanol. Penggunaan pelarut ini dapat meningkatkan selektivitas reaksi untuk pembentukan amida. (Champagne, 2008). Proses pembuatan kitosan suksinat diawali dengan melarutkan 4g kitosan dalam 400ml asam asetat 1 %, proses pelarutan ini berjalan dalam waktu tidak lebih dari 1 jam untuk memastikan kitosan larut sempurna di dalam asam asetat. Anhidrida suksinat dilarutkan dalam metanol, tidak dibutuhkan waktu lama dalam proses ini karena anhidrida suksinat larut dalam alkohol.

Larutan kitosan direaksikan dengan larutan anhidrida suksinat sedikit demi sedikit. Setiap penambahan larutan anhidrida suksinat dilakukan penambahan NaOH 1,0 N ke dalam larutan. Hal ini dimaksudkan untuk menjaga pH larutan selama reaksi agar dapat tetap naik, karena selama reaksi berlangsung terjadi pelepasan H^+ dari anhidrida suksinat. Untuk mencegah pH larutan menjadi asam dan bergesernya keseimbangan reaksi pembentukan kitosan suksinat, maka dilakukan penambahan NaOH sedikit demi sedikit. Selama reaksi berlangsung dilakukan pengecekan pH larutan untuk mencegah pH menjadi basa karena jika hal ini terjadi akan terjadi pengendapan kitosan yang akan mengganggu proses reaksi.

Setelah tidak lebih dari 5 jam lama-kelamaan larutan akan menjadi keruh dan berubah menjadi putih susu dan akan terbentuk endapan yang merupakan hasil reaksi. Hasil reaksi kemudian dicuci dengan menggunakan metanol sebanyak dua kali untuk menghilangkan anhidrida suksinat yang tidak ikut bereaksi. Endapan kemudian didialisa selama 24 jam dengan menggunakan membran dialisa. Selama dialisis berlangsung, medium dialisis diganti setiap 1 jam kemudian diuji secara kualitatif menggunakan $FeCl_3$ untuk memastikan sudah tidak terdapat lagi asam asetat sisa reaksi. Kemudian setelah didialisa dilakukan

proses pengeringan pada suhu 40°C dan dihasilkan padatan berwarna kuning. Kemudian dilakukan pengayakan dengan menggunakan ayakan 60 mesh.

4.2 Uji Penampilan fisik

Hasil sintesis kitosan suksinat menghasilkan padatan berupa granul berwarna kuning kecoklatan, tidak berbau, dan kaku. Granul tersebut dihaluskan dan dapat melewati ayakan 60 mesh. Granul kitosan suksinat dapat dilihat pada Gambar 4.2.



Gambar 4.2. Serbuk kitosan suksinat

4.3 Penetapan Derajat Substitusi

Penetapan derajat substitusi dimaksudkan untuk mengetahui banyaknya gugus suksinat yang tersubstitusi pada gugus amin kitosan membentuk amida. Metode yang digunakan dalam penetapan derajat substitusi adalah prinsip titrasi asam basa tidak langsung. Titrasi asam basa merupakan reaksi penetralan antara asam dengan basa atau sebaliknya dimana ion H^+ dari asam akan bereaksi dengan OH^- dari basa membentuk molekul air yang netral (Harmita, 2006). Sebelum penetapan derajat substitusi dilakukan pembakuan NaOH 1,0 N yang akan digunakan dengan menggunakan indikator fenolftalein. Kemudian dilakukan juga pembakuan HCl dengan menggunakan indikator boraks.

Kitosan suksinat diberikan NaOH 1,0 N berlebih sebagai sarana pembentukan garam dengan gugus karboksilat pada suksinat yang tersubstitusi. Kelebihan NaOH 1,0 N akan dititrasi oleh HCl 1,0 N. Selisih dari total mol NaOH 1,0 N yang berlebih dengan total mol HCl 1,0 N dapat menggambarkan banyaknya gugus suksinil yang tersubstitusi ke dalam kitosan.

Semakin besar perbandingan jumlah kitosan dan anhidrida suksinat yang direaksikan, maka semakin besar derajat substitusi yang diperoleh (Noerati, Achmad & Aruwahjoedi, 2007). Pada penelitian ini, perbandingan jumlah kitosan dan anhidrida suksinat dalam penelitian ini adalah 1:1 sehingga derajat substitusi yang diperoleh sedikit kecil. Derajat substitusi yang diperoleh dari kitosan suksinat dalam penelitian ini adalah 5,26 mol/gram. Maka berdasarkan hasil penentuan derajat substitusi, pada setiap penimbangan 1 gram kitosan suksinat terdapat 5,26 mol gugus suksinil yang mensubstitusi kitosan. Derajat substitusi yang diperoleh dapat dipengaruhi oleh banyaknya jumlah anhidrida suksinat yang direaksikan dengan kitosan dan lamanya waktu sintesis berlangsung, semakin lama waktu yang digunakan maka semakin banyak gugus suksinat yang dapat disintesis.

Selain itu derajat substitusi akan mempengaruhi kelarutan kitosan suksinat di dalam aquadest, semakin besar derajat substitusi kitosan suksinat maka semakin besar kelarutannya di dalam air (Champagne, 2008). Hal ini dapat menjadi salah satu alasan kitosan suksinat yang disintesis memiliki kelarutan yang rendah dalam aquadest karena derajat substitusi yang dihasilkan masih rendah.

4.4 Analisis Gugus Fungsi

Analisis gugus fungsi merupakan salah satu cara untuk mengetahui karakteristik kimia. Substitusi gugus suksinat dapat diamati dengan menggunakan alat *Fourrier Transformation Infra Red* (FTIR). Reaksi N-asilasi dapat dibuktikan dengan masuknya gugus suksinil dari anhidrida suksinat ke dalam gugus amin pada kitosan sehingga akan terbentuk gugus amida dan gugus karboksilat pada kitosan suksinat. Gugus amida C=O amida akan memberikan puncak pada bilangan gelombang 1640-1670 cm^{-1} , sedangkan gugus karboksilat akan

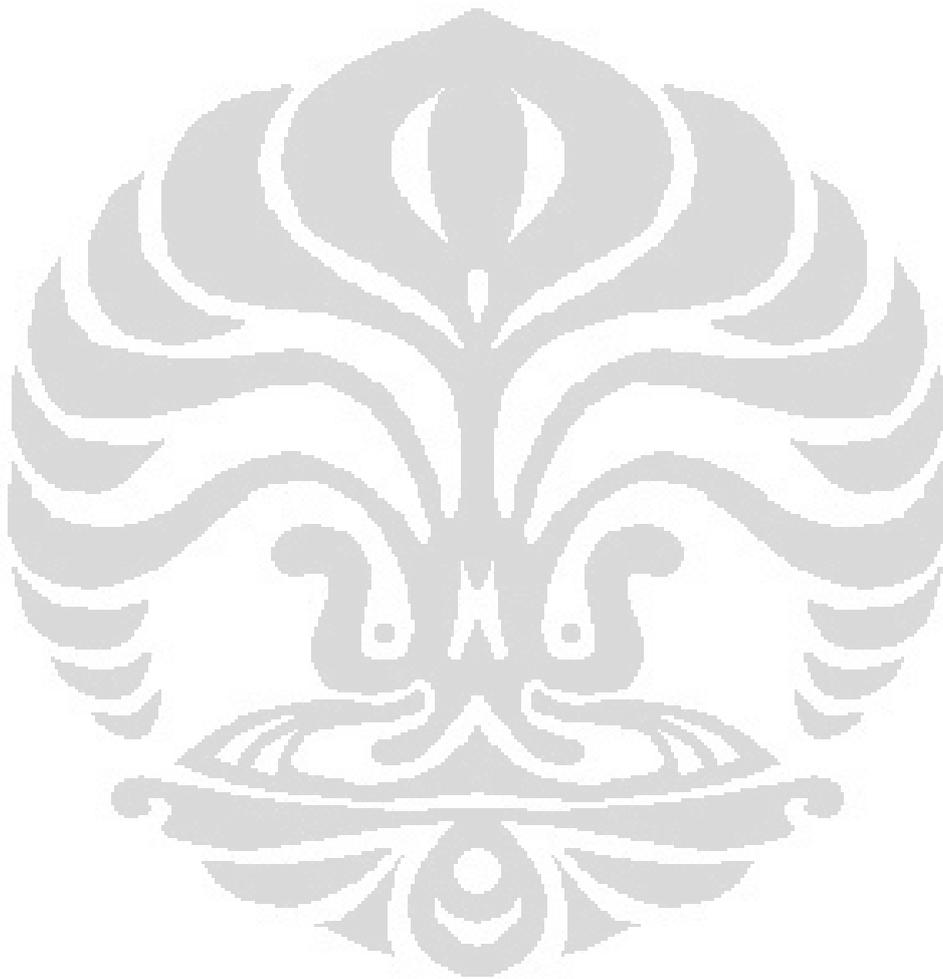
memberikan puncak pada bilangan 1700-1725 cm^{-1} dengan OH karboksilat pada rentang bilangan gelombang 2400-3400 cm^{-1} . (Harmita, 2006).

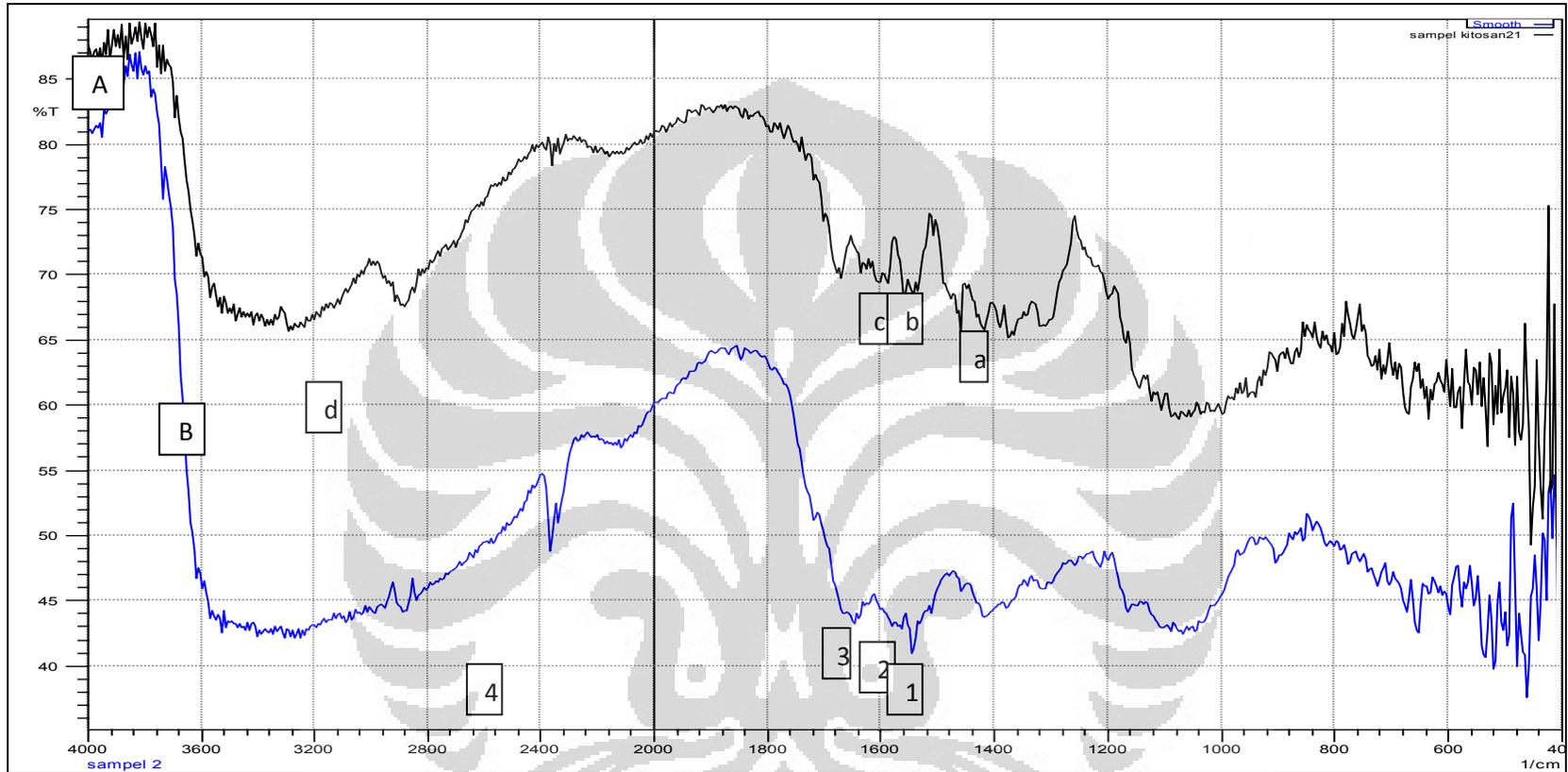
Pada Gambar 4.3. dapat dilihat hasil analisis gugus fungsi untuk kitosan dan kitosan suksinat. Dari gambar terdapat spektrum kitosan yang merupakan karakteristik dari struktur polisakarida. Pada spektrum menunjukkan bahwa kitosan mempunyai bilangan gelombang pada (a) 1425,28 cm^{-1} C-N amida, bilangan gelombang (c) 1560,28 cm^{-1} yang menunjukkan adanya gugus N-H untuk gugus amin primer, pada bilangan gelombang (b) 1540 cm^{-1} terdapat puncak serapan -NH- pada ikatan amida dan juga terdapat bilangan gelombang (d) 3000-3400 cm^{-1} terdapat puncak daerah serapan yang menunjukkan adanya gugus -OH- pada struktur glukosamin.

Sedangkan spektrum IR kitosan suksinat, terdapat puncak pada bilangan gelombang 1652,86 cm^{-1} yang menandakan telah terbentuknya gugus karbonil amida -C=O yang merupakan hasil dari substitusi suksinil yang berikatan pada gugus amin kitosan. Pada puncak daerah serapan (2) 1583 cm^{-1} N-H pada ikatan amina terlihat berkurang. Selain itu, terlihat pula pita serapan pada bilangan gelombang (3) 2400-3400 cm^{-1} yang menandakan terdapat gugus hidroksi karboksilat dari gugus suksinil yang mensubstitusi kitosan. Pada spektrum kitosan suksinat muncul bilangan gelombang (1) 1541,1 cm^{-1} yang merupakan pita serapan -NH- pada ikatan amida. Pita serapan yang dihasilkan memiliki intensitas yang tinggi jika dibandingkan dengan bilangan gelombang yang sama pada spektrum kitosan. Hal ini menunjukkan bahwa pada kitosan suksinat, yang pada awalnya gugus amin bebas telah mengalami perubahan menjadi bentuk ikatan amida pada posisi N. Gugus N-amino bersifat lebih nukleofil jika dibandingkan dengan gugus hidroksil, sehingga gugus suksinil cenderung lebih mudah mensubstitusi gugus N- dibandingkan gugus OH- yang berada pada kitosan (Aiedeh & Taha, 1999).

Penelitian sebelumnya yang melakukan sintesis kitosan suksinat dengan metode yang sama juga memberikan hasil puncak daerah serapan pada bilangan gelombang yang relatif sama. Puncak daerah serapan terjadi pada bilangan gelombang 1599 cm^{-1} , 1656 cm^{-1} , 2920 cm^{-1} , 1731 cm^{-1} , dan 3400 cm^{-1} (Rekha & Sharma, 2008). Namun hasil spektrum inframerah yang diperoleh tidak

menunjukkan adanya gugus karbonil karboksilat, namun memberikan puncak daerah serapan pada bilangan gelombang $3000-3400\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan -OH gugus karboksilat. Hal ini dapat disebabkan karena derajat substitusi dari kitosan suksinat hasil sintesis masih relatif kecil.





Gambar 4.3 (A) Spektrum inframerah kitosan dan (B) kitosan suksinat

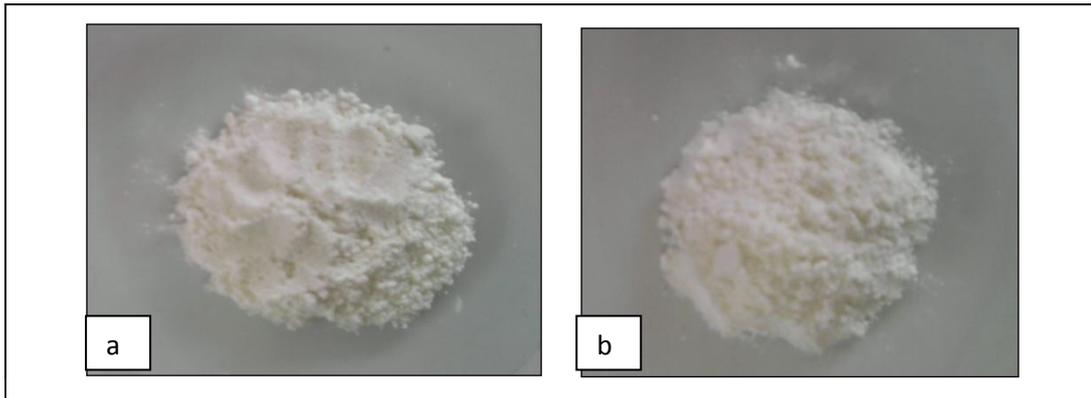
Keterangan:

- | | |
|---|--|
| (a) $1425,28 \text{ cm}^{-1}$: C-N amida | (1) $1541,1 \text{ cm}^{-1}$: N-H amida |
| (b) 1540 cm^{-1} : N-H amida | (2) 1583 cm^{-1} : C=O amin |
| (c) $1560,26 \text{ cm}^{-1}$: N-H amin primer | (3) 1652 cm^{-1} : -C=O karbonil amida |
| (d) $3000-3400 \text{ cm}^{-1}$: gugus -OH- | (4) $2400-3400 \text{ cm}^{-1}$: gugus -OH- karboksilat |

4.5 Pembuatan mikrosfer

Mikrosfer kitosan suksinat-STPP ini dibuat dengan menggunakan model obat teofilin dengan metode semprot kering. Metode mikroenkapsulasi ini merupakan metode yang sederhana, dapat diproduksi dan mudah di scale up. Proses pembuatan mikrosfer secara semprot kering dimulai dengan melarutkan 3 gram kitosan suksinat kedalam 300 ml larutan asam asetat 1%. Selanjutnya teofilin 0,5 gram dilarutkan dan didispersikan ke dalam larutan kitosan suksinat tersebut. Larutan STPP 1% pH 6 diteteskan secara perlahan-lahan ke dalam larutan kitosan suksinat 1% menggunakan stirer dengan kecepatan 1000 rpm pada temperatur ruang, dan didiamkan selama 1 jam dengan tetap menggunakan pengadukan stirrer. Hal ini dilakukan untuk memberi kesempatan agar gugus fosfat pada STPP dapat berikatan dengan gugus NH_2 yang tersisa pada kitosan suksinat.

Selanjutnya campuran polimer dan zat aktif mengalami proses atomisasi yaitu pengeringan pelarut dengan udara pemanas pada alat penyemprot. Serbuk yang telah kering dikumpulkan pada suatu wadah pengumpul (Patriks D, 1984). Pada proses pembuatan mikrosfer ini, sebelumnya perlu dilakukan orientasi terhadap suhu penyemprotan agar mikrosfer yang dihasilkan kering dan tidak banyak yang menempel pada alat dan dapat berpengaruh pada uji perolehan kembali. Maka dipilih suhu masuk 180°C dengan suhu keluar 80°C karena pada suhu ini serbuk yang dihasilkan kering dan tidak banyak yang menempel. Kecepatan aliran juga sangat mempengaruhi uji perolehan kembali, karena semakin besar kecepatan aliran maka akan semakin banyak mikrosfer yang tertinggal pada alat karena banyak mikrosfer yang tidak mengalami pengeringan secara sempurna sehingga saling menempel di alat. Dipilih kecepatan aliran 10ml/menit walaupun pengerjaan menjadi lebih lama namun diharapkan kuantitas mikrosfer yang lebih banyak. Pada penelitian ini digunakan ukuran *nozzle* 3-20 μm dan tekanan 2-5 bar. Mikrosfer yang dihasilkan berupa serbuk putih halus hingga putih kekuningan, seperti ditunjukkan pada Gambar 4.4.



Gambar 4.4 (a) Mikrosfer kitosan-STPP dan (b) Mikrosfer kitosan suksinat-STPP.

4.6 Karakterisasi Mikrosfer

4.6.1 Karakterisasi secara organoleptis

Hasil karakterisasi secara organoleptis terhadap mikrosfer kitosan suksinat- STPP yang terbentuk dapat terlihat pada Tabel 4.6.

Tabel 4.6. Data hasil karakterisasi secara organoleptis terhadap mikrosfer kitosan -STPP dan kitosan suksinat-STPP.

No.	Parameter	Kitosan-STPP	Kitosan suksinat-STPP
1.	Bentuk	Serbuk halus	Serbuk halus
2	Warna	Putih	Putih kekuningan
3.	Bau	Sedikit berbau asam	Sedikit berbau asam

4.6.2. Uji perolehan kembali

Uji perolehan kembali dihitung dengan membandingkan bobot awal keseluruhan bahan yang digunakan dalam pembuatan mikrosfer, dibandingkan dengan bobot mikrosfer kering yang diperoleh. Hasil uji perolehan kembali terhadap mikrosfer dalam penelitian ini yaitu mikrosfer kitosan-STPP sebanyak 52,84% memperoleh UPK yang lebih tinggi dibandingkan dengan mikrosfer kitosan suksinat-STPP yang hanya memperoleh 38,13%.

UPK ini menunjukkan hasil yang kurang baik karena $< 80\%$. Pada mikrosfer kitosan suksinat-STPP diperoleh UPK yang relatif rendah dikarenakan

banyaknya bahan yang menempel pada alat dan sukar mengalir untuk disemprot karena larutan ini memiliki viskositas lebih tinggi dibandingkan dengan larutan kitosan-STPP. Menurut penelitian sebelumnya bahwa viskositas kitosan suksinat 3% yaitu sebesar 1825,71 cps (Hartisyah, 2011), sedangkan viskositas kitosan 3% sebesar 464 cps (Chiou, Wu, Huang dan Chung, 2000).

Hal ini menunjukkan bahwa viskositas larutan berpengaruh terhadap hasil uji perolehan kembali, semakin tinggi viskositas dari suatu larutan maka UPK akan semakin kecil. Selain itu dibutuhkan waktu yang lebih lama untuk melakukan proses pengeringan pada larutan yang memiliki viskositas yang tinggi. Aliran penyemprotan juga sangat berpengaruh dalam menentukan UPK, pada penelitian ini aliran kecepatan yang digunakan yaitu 10 ml/menit. Aliran yang digunakan terlalu tinggi maka dimungkinkan terdapat cairan yang tidak tersemprot, sehingga cairan akan lolos menuju tabung penampung terbawa arah aliran udara ke bawah. Oleh karena itu diperlukan pengontrolan terhadap kecepatan aliran. Semakin rendah kecepatan aliran, cairan yang melewati selang akan sedikit demi sedikit tersemprot sempurna maka semakin banyak serbuk yang terbawa arah aliran udara karena tidak banyak menempel pada alat.

4.6.3. Pemeriksaan kadar air mikrosfer

Hasil pemeriksaan kadar air dari kedua mikrosfer menunjukkan jumlah kadar air yang terkandung yaitu antara 14-15,06%. Mikrosfer kitosan-STPP yang terbentuk mengandung air sebanyak 14,55%, sedangkan mikrosfer kitosan suksinat-STPP mengandung kadar air sebanyak 15,06%. Besarnya kandungan air dalam kedua matriks dapat disebabkan karena besarnya konsentrasi kitosan dan kitosan suksinat yang digunakan dalam formulasi mikrosfer ini. Kandungan air mikrosfer kitosan suksinat-STPP yang besar dapat disebabkan karena kitosan suksinat bersifat hidrofil karena memiliki gugus -OH dan juga gugus COOH dari suksinat yang membuat mikrosfer yang terbentuk dari kitosan suksinat lebih higroskopis. Sedangkan mikrosfer kitosan-STPP memiliki kandungan air yang tidak berbeda secara signifikan dengan mikrosfer kitosan suksinat-STPP. Hal ini dapat dipahami karena sifat asli kitosan yang higroskopis. Bahan awal kitosan

yang digunakan memiliki kadar air sebesar 9,10% dan kitosan suksinat memiliki kadar air 8,73%.

Selain itu kandungan air yang tinggi dalam kedua mikrosfer ini dapat disebabkan oleh faktor lainnya, diantaranya proses pengeringan dan penyimpanan mikrosfer. Proses pengeringan dengan metode semprot kering sangat ditentukan oleh suhu masuk dan keluar. Suhu yang kurang sesuai akan membuat mikrosfer yang terbentuk masih mengandung kadar air dalam jumlah tinggi sebaiknya dilakukan optimasi suhu terlebih dahulu, agar dihasilkan mikrosfer yang kadar airnya rendah.

Pengeringan lebih lanjut seperti dengan menggunakan vakum mungkin dapat dijadikan alternatif untuk dapat mengurangi kadar air yang tinggi pada suatu mikrosfer. Faktor lainnya yaitu proses penyimpanan, mikrosfer yang dihasilkan hendaknya disimpan dalam desikator atau disimpan dalam wadah yang berisi silika gel untuk mencegah terjadinya kelembaban yang akan berpengaruh pada kandungan air dalam mikrosfer. Pengujian terhadap kandungan air dalam mikrosfer ini bertujuan untuk menentukan kemudahan sediaan dibasahi oleh air. Kadar air yang rendah dalam suatu mikrosfer diharapkan dapat melindungi zat aktif didalamnya dari kelembaban. Nilai kadar air juga akan berpengaruh terhadap laju alir dan indeks kompresibilitas serbuk mikrosfer yang akan dicetak menjadi tablet. Kadar air yang rendah dari suatu mikrosfer diharapkan dapat melindungi zat aktif dari kelembaban dan juga akan memudahkan pencetakan mikrosfer menjadi tablet.

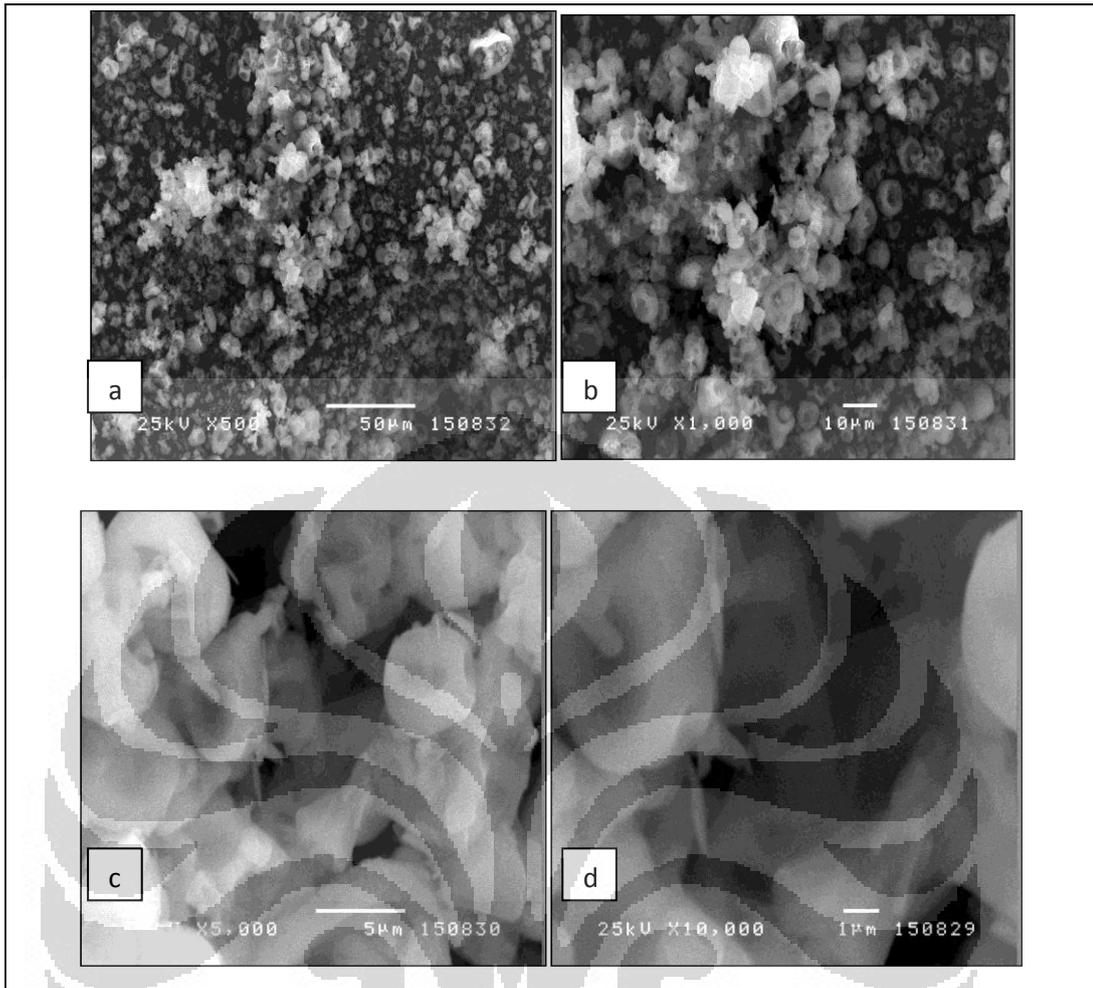
4.6.4. Pengamatan Bentuk dan Morfologi Permukaan Kitosan Suksinat-STPP Menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Bentuk dan morfologi permukaan mikrosfer kitosan-STPP dan kitosan suksinat-STPP diamati dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Hasil SEM kedua jenis mikrosfer tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.5 dan Gambar 4.6. Pada umumnya kedua mikrosfer tersebut berbentuk bulat dan memiliki sisi permukaan yang cekung berkerut. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Anal, Steven dan Lopez (2006), dengan reaksi taut silang antara kitosan 1% dan STPP 0,1% dengan pengadukan menggunakan pengaduk

magnetik, dihasilkan bentuk mikrosfer yang berbentuk bulat merata dan tidak terdapat cekungan. Hal ini berbeda dengan mikrosfer yang dihasilkan pada penelitian ini. Berdasarkan penelitian Taranejoo, Janmaleki, Rafienia & Mansouri (2010), bentuk mikrosfer yang tidak beraturan dan mempunyai cekungan disetiap sisinya dapat disebabkan karena berbagai faktor diantaranya kecepatan pengadukan, waktu taut silang dan proses pengeringan mikrosfer. Pada pembentukan mikrosfer kecepatan pengadukan yang digunakan pada penelitian ini yaitu 1000 rpm, kecepatan pengadukan yang tinggi akan menurunkan stabilitas dinding mikrosfer, oleh karena itu mikrosfer yang terbentuk terdapat yang tidak beraturan.



Gambar 4.5. Mikrograf mikrosfer kitosan –STPP dengan berbagai perbesaran
(a) 500x, (b) 1000x, (c) 5000, (d) 10000x



Gambar 4.6 Mikrograf mikrosfer kitosan suksinat – STPP dengan berbagai perbesaran (a) 500x, (b) 1000x, (c) 5000x, (d) 10000x.

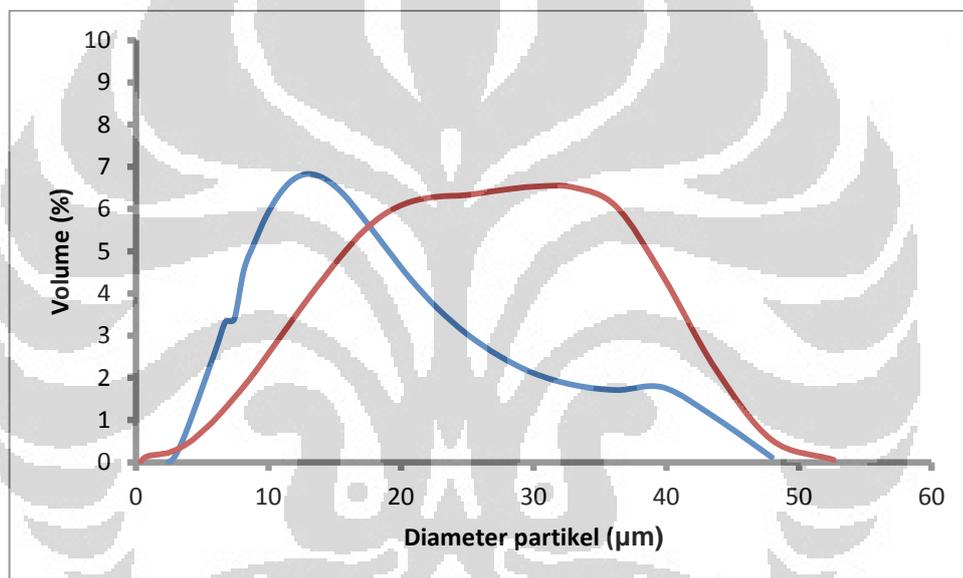
Selain kecepatan pengadukan, waktu dalam proses taut silang juga dapat mempengaruhi morfologi mikrosfer yang terbentuk, penurunan waktu taut silang akan menyebabkan mikrosfer kehilangan kemampuan untuk membentuk struktur yang stabil dan bulat. Proses pengeringan juga mempengaruhi morfologi mikrosfer, air yang semula terperangkap di dalam matriks akan diserap oleh uap panas dengan cepat sehingga tersisa bekas berupa cekungan pada permukaan (Oliveira, Santana & Re, 2004). Mikrosfer yang bulat tidak merata dan terdapat cekungan pada penelitian ini dapat terjadi karena adanya pengaruh dari faktor-faktor tersebut.

4.6.5. Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel mikrosfer diukur menggunakan alat *particle size analyzer*. Dari kedua formula menunjukkan hasil seperti data pada Tabel 4.7.

Tabel 4.7. Distribusi ukuran mikrosfer berdasarkan diameter volume partikel

Formula	Rata-rata (μm)	Median (μm)
Kitosan-STPP	15,73	13,52
Kitosan suksinat-STPP	22,12	21,20



Gambar 4.7. Kurva distribusi ukuran partikel mikrosfer berdasarkan % volume
 — Mikrosfer Kitosan-STPP
 — Mikrosfer Kitosan suksinat-STPP

Pada penelitian ini rata-rata diameter partikel dari mikrosfer kitosan-STPP dan mikrosfer kitosan suksinat-STPP berkisar antara 13-21 μm . Menurut penelitian Anal, Steven dan Lopez (2006) ukuran partikel mikrosfer kitosan 1% dengan variasi konsentrasi STPP menggunakan metode semprot kering, didapat kesimpulan bahwa ukuran partikel dapat dipengaruhi oleh besarnya konsentrasi agen penaut silang dan ukuran *nozzle* yang digunakan, semakin besar konsentrasi agen penaut silang maka dihasilkan ukuran mikrosfer yang semakin kecil. Pada penelitian ini tidak dilakukan variasi konsentrasi STPP sehingga ukuran partikel

mikrosfer tidak dapat dibandingkan. Ukuran *nozzle* yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 3-20 μm sehingga ukuran partikel mikrosfer yang dihasilkan dalam kisaran tersebut.

Selain itu besarnya ukuran partikel juga dipengaruhi oleh konsentrasi kitosan yang digunakan yang akan mempengaruhi viskositas larutan. Secara umum ukuran rata-rata tetesan yang terbentuk pada tahap atomisasi pada proses semprot kering sebanding dengan viskositas larutan, ukuran partikel akan menjadi lebih besar seiring dengan peningkatan viskositas larutan (Oliveira, Santana & Re, 2004). Menurut penelitian sebelumnya bahwa viskositas kitosan suksinat 3% yaitu sebesar 1825,71 cps (Hartisyah, 2011), sedangkan viskositas kitosan 3% sebesar 464 cps (Chiou, Wu, Huang & Chung, 2000). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kitosan suksinat memiliki viskositas yang lebih besar jika dibandingkan dengan kitosan. Hal ini dikarenakan viskositas tinggi dengan udara panas yang dialirkan akan menghasilkan tetesan yang lebih besar dibandingkan dengan larutan yang memiliki viskositas rendah. Oleh karena itu mikrosfer kitosan suksinat-STPP memiliki rata-rata ukuran partikel yang lebih besar.

4.6.6. Efisiensi penjerapan

Uji efisiensi penjerapan ini dilakukan untuk mengetahui banyaknya obat yang terjerap dalam mikrosfer. Pada penelitian ini efisiensi yang didapat dari metode semprot kering yaitu berkisar antara 75-81%. Dari hasil ini menunjukkan bahwa metode semprot kering merupakan teknik yang mikroenkapsulasi yang baik dalam menjerap obat. Efisiensi penjerapan pada mikrosfer kitosan suksinat-STPP sedikit lebih tinggi lebih tinggi jika dibandingkan dengan mikrosfer kitosan-STPP.

Tabel 4.8. efisiensi penjerapan mikrosfer

Mikrosfer	Rata-rata \pm SD(%)
Kitosan-STPP	77,71% \pm 1,00
Kitosan suksinat-STPP	80,71% \pm 0,97

Menurut penelitian Oliveira, Santana & Re (2004), efisiensi penjerapan dapat pula dipengaruhi berbagai faktor diantaranya proses adsorpsi obat pada

mikrosfer. Proses adsorpsi akan mempertinggi efisiensi, efisiensi tinggi dapat terjadi akibat interaksi antara banyaknya kitosan dan kitosan suksinat dengan teofilin sehingga sebagian besar teofilin akan menempel pada permukaan mikrosfer. Selain itu dalam proses pembuatan mikrosfer dengan menggunakan metode semprot kering tidak dilakukan proses pencucian sehingga obat yang dimasukkan dalam formula tidak akan terbuang atau berkurang dengan adanya proses tersebut. Dispersi larutan yang terbentuk dengan segera dikeringkan dengan semprot kering sehingga akan mengurangi kemungkinan obat terbuang.

4.6.7. Indeks mengembang

Uji daya mengembang dilakukan terhadap mikrosfer dalam larutan HCl pH 1,2 dan juga dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 selama 2 jam. Dari hasil penelitian diperoleh hasil bahwa pada larutan HCl pH 1,2 dan larutan fosfat pH 7,4 mikrosfer kitosan-STPP memiliki daya mengembang lebih besar dibandingkan dengan mikrosfer kitosan suksinat-STPP. Data indeks mengembang dapat dilihat pada Tabel 4.9.

Tabel 4.9. Indeks mengembang mikrosfer dalam larutan HCl pH 1,2 dan fosfat pH 7,4

Medium	Mikrosfer kitosan-STPP (kali)	Mikrosfer kitosan suksinat-STPP (kali)
HCl pH 1,2	12,38 ± 0,42	6,40 ± 0,26
Basa fosfat pH 7,4	10,98 ± 0,21	4,90 ± 0,95

Kitosan dan kitosan suksinat merupakan polimer hidrogel, uji daya mengembang ini dilakukan untuk mengetahui kemampuan polimer untuk menyerap air. Mikrosfer kitosan-STPP yang dilarutkan dalam larutan asam menghasilkan indeks mengembang rata-rata sebesar 12,38 kali, sedangkan pada mikrosfer kitosan suksinat STPP rata-rata indeks mengembang sebesar 6,40 kali. Hal ini dapat terjadi karena gugus amin yang tidak tersambung silang dengan fosfat dari STPP akan terprotonasi menjadi ion NH_3^+ . Begitu pun mikrosfer kitosan suksinat- STPP, gugus amin dari kitosan suksinat yang tidak tersubstitusi oleh suksinat dan tidak tersubstitusi oleh fosfat akan terprotonasi menjadi ion NH_3

⁺. Hal ini akan menyebabkan perbedaan konsentrasi antara bagian dalam dan bagian luar sehingga akan mendorong perpindahan molekul air ke dalam polimer untuk menurunkan konsentrasi tersebut. Dengan banyaknya gugus amin yang tidak tersubstitusi akan terbentuk ikatan hidrogen intramolekular yang semakin banyak pada kitosan yang dapat menyebabkan banyak cairan masuk dan akan membentuk massa seperti gel saat polimer mengembang (Gunasekaran et al, 2006). Dengan demikian mikrosfer kitosan-STPP dan kitosan suksinat-STPP masih dapat mengembang dalam suasana asam. Hal yang sama terjadi pada larutan basa, mikrosfer kitosan -STPP memiliki indeks mengembang yang lebih besar dibandingkan dengan mikrosfer kitosan suksinat-STPP. Pengembangan mikrosfer dalam medium basa juga dipahami oleh terionisasinya gugus karboksilat (-COOH) pada kitosan suksinat menjadi ion (-COO⁻) yang bermuatan negatif yang dapat menyebabkan polimer dapat mengembang dalam suasana basa.

Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa rasio pengembangan juga dipengaruhi oleh pH larutan dan nilai konsentrasi agen penaut silang. Peningkatan konsentrasi dari agen penaut silang dapat menghasilkan penurunan mobilitas rantai kitosan sehingga pengembangan menjadi menurun (Kotadiya, Patel & Koradiya, 2008). Selain itu indeks daya mengembang juga dipengaruhi oleh pH larutan STPP, karena derajat ionisasi larutan STPP sangat dipengaruhi pH. Pada pH asam derajat ionisasi larutan akan meningkat, hal ini dikarenakan pada pH asam STPP hanya akan terion menjadi gugus fosfat sehingga langsung berikatan pada gugus amin yang tersisa pada kitosan suksinat tanpa adanya kompetisi dengan ion lain (Bhumkar & Pokharkar, 2006). Oleh karena itu gugus amin pada kitosan memiliki ikatan yang kuat dengan fosfat sehingga terbentuk mikrosfer yang *rigid*. Pada penelitian ini mikrosfer kitosan suksinat memiliki indeks mengembang yang rendah, hal ini dapat dipahami karena gugus amin pada kitosan telah disubstitusi oleh gugus suksinat, sehingga ikatan hidrogen intramolekular akan berkurang dan semakin sedikit air yang masuk ke dalam mikrosfer tersebut

4.6.8 Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum teofilin dilakukan pada konsentrasi larutan 10 ppm dalam medium HCl 0,1 N. Menurut literatur yang ada

panjang gelombang maksimum dalam medium HCl 0,1N adalah 272 nm. Namun berdasarkan kurva serapan yang dihasilkan dari percobaan, panjang gelombang maksimum teofilin adalah 271,5 nm. Pengukuran selanjutnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis dilakukan pada panjang gelombang yang diperoleh dari hasil percobaan dari hasil kurva serapan. Selain pada medium HCl 0,1 N dilakukan penentuan panjang gelombang dalam medium dapar fosfat pH 7,4 berdasarkan kurva serapan yang dihasilkan dari percobaan, panjang gelombang maksimum teofilin adalah 274 nm.

4.6.9 Pembuatan kurva kalibrasi pada medium HCl 0,1 N

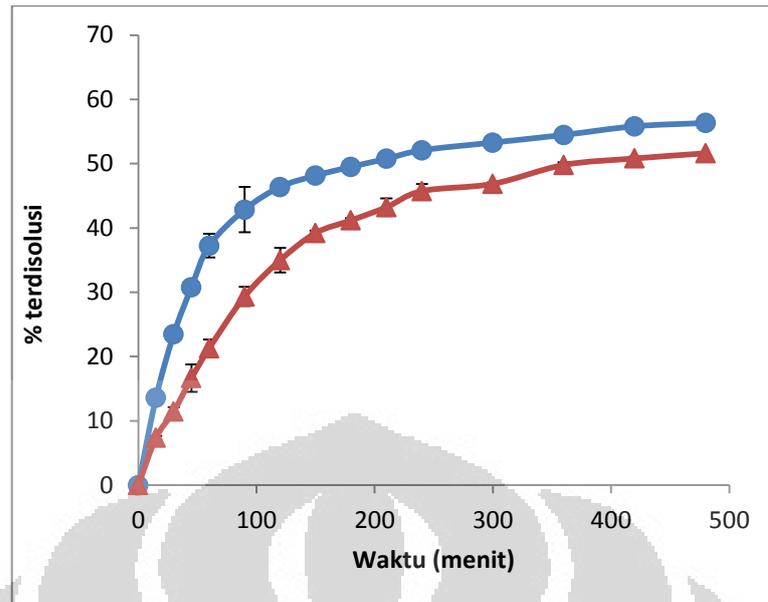
Kurva kalibrasi teofilin yang dibuat dalam medium HCl 0,1 N pH 1,2 dan menghasilkan persamaan garis : $y = 0,0154 + 0,0562 x$ dengan nilai $r = 0,9997$.

4.6.10 Pembuatan kurva kalibrasi pada medium dapar fosfat pH 7,4

Kurva kalibrasi teofilin yang dibuat dalam medium dapar fosfat pH 7,4 dan menghasilkan persamaan garis : $y = -0,03878 + 0,1442 x$ dengan nilai $r = 0,9993$.

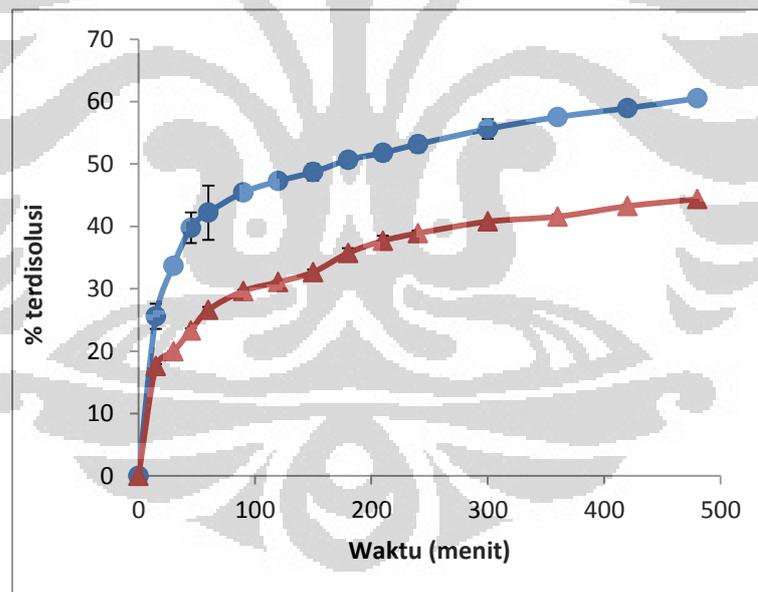
4.6.11 Uji pelepasan teofilin secara *in vitro*

Pelepasan zat aktif secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat difusi termodifikasi. Peralatan yang digunakan yaitu *beaker glass* ukuran 250 ml dengan pengaduk magnetik, juga digunakan membran dialisa untuk menghindari terbawanya mikrosfer pada saat sampling. Setelah mikrosfer ditimbang lalu dimasukkan ke dalam membran dialisa dan diikat. Alat disolusi ini dirancang sehingga mirip dengan alat disolusi sesungguhnya. Pengaduk magnetik diatur kecepatan putarannya sebesar 50 rpm dan medium disolusi juga diatur suhunya hingga 37⁰C. Pada penelitian ini hasil uji pelepasan obat dalam medium asam klorida pH 1,2 dan dalam medium fosfat pH 7,4 ditunjukkan pada Gambar 4.8 dan Gambar 4.9 Disolusi ini dilakukan selama 8 jam dengan pengambilan sample sebanyak 14 kali pada interval waktu tertentu.



Gambar 4.8 Pelepasan kumulatif teofilin secara in vitro dari kedua formula dalam medium HCl pH 1,2

● Kitosan-STPP
▲ Kitosan suksinat-STPP



Gambar 4.9 Pelepasan kumulatif teofilin secara in vitro dari kedua formula dalam medium fosfat pH 7,4

● Kitosan-STPP
▲ Kitosan suksinat-STPP

Pelepasan kumulatif teofilin dari mikrosfer kitosan-STPP sebanyak 56,33% dan mikrosfer kitosan suksinat-STPP sebesar 51,61% pada medium asam

selama 8 jam. Dari hasil penelitian ini terlihat bahwa dalam medium asam kedua mikrosfer memiliki pelepasan kumulatif yang tidak jauh berbeda. Tetapi pada 2 jam pertama mikrosfer kitosan-STPP sangat cepat melepaskan teofilin (46,38%) dibandingkan dengan mikrosfer kitosan suksinat-STPP (34,9%). Hal ini menunjukkan bahwa mikrosfer kitosan suksinat-STPP lebih mampu menahan pelepasan obat dibandingkan dengan mikrosfer kitosan-STPP.

Menurut penelitian sebelumnya, pelepasan kumulatif obat dari mikrosfer yang menggunakan polimer kitosan suksinat dalam medium asam selama 2 jam menghasilkan pelepasan 25% dengan perbandingan kitosan suksinat dengan obat 10:1 (Cecilia, 2011). Pada penelitian ini pelepasan obat dari mikrosfer kitosan suksinat yang telah disambung silang dengan STPP menjadi lebih besar karena menggunakan perbandingan polimer dengan obat 2:1. Hal ini dapat dipahami karena terjadi perbedaan perbandingan antara polimer dengan obat yang digunakan. Oleh karena itu diperlukan optimasi lebih lanjut mengenai perbandingan polimer dengan obat agar polimer lebih mampu menahan obat dalam medium asam.

Pada medium basa mikrosfer kitosan-STPP memiliki presentase pelepasan teofilin yang lebih besar jika dibandingkan dengan mikrosfer kitosan suksinat-STPP. Jumlah kumulatif obat teofilin yang dilepaskan selama 8 jam dari mikrosfer kitosan-STPP dan mikrosfer kitosan suksinat-STPP sebesar 60,52% dan 44,37% berturut-turut. Pada 2 jam pertama mikrosfer kitosan-STPP melepaskan teofilin lebih cepat (47,26%) dibandingkan dengan kitosan suksinat-STPP (31,05%).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dalam kedua medium mikrosfer kitosan suksinat-STPP lebih mampu menahan pelepasan obat dibandingkan dengan mikrosfer kitosan-STPP. Hal ini mungkin karena ikatan sambung silang mikrosfer kitosan suksinat-STPP lebih kuat jika dibandingkan kitosan-STPP. Kemampuan suatu bahan dalam menahan pelepasan obat dipengaruhi oleh kemampuan bahan tersebut untuk mengembang. Ketika suatu bahan mengembang, bahan tersebut akan membentuk massa gel yang berperan sebagai penghalang (*barrier*) yang dapat menahan pelepasan obat. Pada mikrosfer kitosan suksinat-STPP, gugus amin pada kitosan telah disubstitusi oleh suksinat sehingga

permukaan lebih rapat, selain itu gugus amin yang tersisa berikatan dengan gugus fosfat dari hasil reaksi taut silang. Oleh karena itu ketika mikrosfer kontak dengan media, massa gel yang terbentuk menjadi lebih *rigid* dan kuat sehingga dapat lebih menahan pelepasan obat. Hal ini menunjukkan bahwa mikrosfer kitosan suksinat-STPP berpotensi digunakan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat. Sedangkan pada mikrosfer kitosan – STPP kurang mampu menahan pelepasan teofilin dalam kedua media, dimungkinkan karena ikatan yang kurang kuat dalam mikrosfer sehingga massa gel yang terbentuk belum mampu menahan obat.

Mikrosfer merupakan partikel padat, berbentuk sferis dengan ukuran berkisar dari 1 sampai 1000 μm . Khusus untuk aplikasi mikrosfer dalam sistem penghantaran obat, mikrosfer memiliki kemampuan yang unik sehingga mikrosfer banyak dipilih aplikasi ini. Keunikan atau kelebihan yang dimiliki mikrosfer antara lain karena ukurannya sangat kecil (lebih kecil dari ukuran sel darah merah) sehingga dapat diberikan langsung secara oral atau melalui jaringan darah. Ukuran partikel mikrosfer yang kecil menyebabkan mikrosfer memiliki luas permukaan yang lebih besar jika dibandingkan dengan granula dan sediaan lainnya. Maka ketika permukaan matriks dalam mikrosfer kontak dengan medium diharapkan mikrosfer akan lebih cepat mengeluarkan obat untuk memberikan efek terapi yang dibutuhkan pasien. Kemudian selanjutnya pelepasan obat akan diatur oleh massa gel yang berperan sebagai penghalang (*barrier*) yang dapat menahan pelepasan obat dalam waktu yang lama. Sedangkan pada granula dan sediaan lainnya yang memiliki luas permukaan yang lebih kecil dibandingkan dengan mikrosfer, saat terjadi kontak dengan medium, pelepasan obat akan berjalan lebih lambat sehingga efek terapi yang dihasilkan akan lebih lama. Namun diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan data yang lebih akurat.

Menurut kriteria penerimaan uji disolusi untuk sediaan lepas terkendali (Banakar, 1992), pada waktu yang setara dengan $0,25 D$: 20-50% obat terlarut ($Q_{0,25}$) atau pada waktu yang setara $0,5 D$: 45-75% obat terlarut ($Q_{0,5}$), D melambangkan interval pemberian dosis. Berdasarkan kriteria tersebut, dapat disimpulkan bahwa mikrosfer kitosan suksinat-STPP dimana kadar obat terdisolusi mencapai 20-50%, interval pemberian obat menjadi 4 kali 8 jam dalam medium dapar fosfat pH 7,4. Dengan demikian mikrosfer kitosan suksinat-STPP

dapat diaplikasikan sebagai sediaan lepas lambat untuk interval pemberian 32 jam sekali dalam medium dapar fosfat pH 7,4. Sedangkan pada medium HCl pH 1,2 mencapai 45-75% interval pemberian obat menjadi 2 kali 8 jam. Maka mikrosfer kitosan suksinat-STPP dapat diaplikasikan sebagai sediaan lepas lambat untuk interval pemberian 16 jam sekali dalam medium HCl pH 1,2.

Kitosan suksinat mengalami reaksi sambung silang dengan STPP (pH6) sebagai agen penaut silang, dengan metode semprot kering menghasilkan suatu mikrosfer yang berbentuk serbuk, berwarna putih kekuningan dan memiliki diameter rata-rata sebesar 22,12 μm . Efisiensi penjerapan dari mikrosfer ini berkisar antara 79-81%. Model obat yang digunakan yaitu teofilin dengan perbandingan polimer dan obat 2:1. Dari hasil penelitian ini mikrosfer kitosan suksinat-STPP yang dihasilkan lebih mampu menahan pelepasan obat jika dibandingkan dengan mikrosfer kitosan-STPP dalam medium asam maupun basa. Namun pelepasan teofilin dalam medium asam masih relatif tinggi selama 2 jam pertama. Oleh karena itu perlu dilakukan optimasi mengenai konsentrasi agen penaut silang dan perbandingan polimer dengan obat agar dihasilkan suatu matriks lebih dapat menahan obat dalam media asam.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Mikrosfer yang diperoleh dari hasil sambung silang antara kitosan suksinat dan natrium tripolifosfat (pH 6) menggunakan metode semprot kering, menghasilkan suatu mikrosfer yang berbentuk bulat, dengan diameter partikel rata-rata sebesar 22,12 μm dan efisiensi penjerapan teofilin berkisar antara 79-81%,
2. Dari hasil penelitian, pelepasan teofilin dari mikrosfer kitosan suksinat-STPP pada medium basa (44,37%) lebih rendah daripada medium asam (51,61%) selama 8 jam. Mikrosfer kitosan suksinat-STPP lebih dapat menahan pelepasan teofilin dibandingkan dengan mikrosfer kitosan-STPP dalam medium asam dan basa. Hal ini menunjukkan bahwa mikrosfer kitosan suksinat berpotensi digunakan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai optimasi lebih lanjut konsentrasi kitosan suksinat dan STPP, untuk menghasilkan suatu mikrosfer yang lebih dapat menahan obat pada medium asam.
2. Pembuatan mikrosfer dapat dilakukan dengan metode yang berbeda, untuk menghasilkan UPK yang lebih besar.

DAFTAR ACUAN

- Aiedeh, K. & 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.
- Aiedeh, K. & Taha, O. (1999). Synthesis of chitosan succinate and chitosan phthalate and their evaluation as suggested matrices in orally administered colon – specific drug delivery system. *Archiv Pharmaceutical Medicinal Chemistry*, 332, 103 – 107.
- Aiping, Z., Tian, C., Lanhua, Y., Hao, W. & Ping, L. (2006). Synthesis and characterization of n-succinyl-chitosan and its self-assembly of nanospheres. *Carbohydrate Polymers*, 66, 274–279.
- Ansel, H.C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Ed.4). (Farida Ibrahim, penerjemah): Depok, 493-494.
- Anal, K.A., Steven, W.F. & Lopez, C. (2006). Ionotropic cross-linked chitosan microspheres for controlled release of ampicillin. *Internasional Journal of Pharmaceutics*, 312, 166-173.
- Banakar, U. V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York : Marcel Dekker, 300-330.
- Bhumkar, D. & Pokharkar, V. (2006). Studies on effect of pH on cross-linking of chitosan with sodium tripolyphosphate. *American Association of pharmaceutical Scientist Pharmaceutics Science Technology*, 50, 1-12.
- Berger, J., M, Reist., J, Mayer., O, Felt., Peppas, N. & R, Gurny. (2004). Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57,19–34.
- Cecilia, C. (2011). Preparasi dan karakterisasi kitosan suksinat sebagai polimer dalam sediaan mikrosfer mukoadhesif. *Skripsi FMIPA Universitas Indonesia*, 25-62.

- Champagne, L.M. (2008). The synthesis of water soluble N-Acyl chitosan derivatives for characterization as antibacterial agent. *A Dissertation The Department Of Chemistry Xavier University of Louisiana*, 14-68.
- Chiou, S.H., Wu, W.T., Huang, Y.Y. & Chung. (2001). Effects of the characteristics of chitosan on controlling drug release of chitosan coated PLLA microspheres. *Journal Microencapsulation*, 18, 613-625.
- Colonna, C., Genta, I., Perugini, P., Pavanetto, F., Modena, T., Valli, M., Muzzarelli, C. & Conti, B. (2006). 5-methyl-pyrrolidinone chitosan films as carriers for buccal administration of proteins. *American Association of pharmaceutical Scientist Pharmaceutics Science Technology*, 7 (3).
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia edisi III*. Jakarta, 597.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta, 783.
- Ganiswara, S.G. (1995). *Farmakologi dan Terapi* (Ed.4). Jakarta: Gaya Baru, 223-233.
- Gunasekaran, S., Wang, T., & Chai, C. (2006). Swelling of pH-sensitive chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 102, 4665–4671.
- Goulart, G. & Beppu, M. (2011). Preparation and characterization of chitosan microparticles modified with papain using crosslinking agent. *Unicamp Campinas Brazil*, 1-5.
- Harmita. (1998). *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*.: Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia. Depok, 40-68.
- Hartisyah, O.K. (2011). Preparasi dan karakterisasi kitosan suksinat sebagai polimer mukoadhesif untuk sediaan bukal. *Skripsi FMIPA Universitas Indonesia*, 47-49.
- Kotadiya, R., V. Patel, H. patel, & H. Koradiya. (2008). Effect of crosslinked on physicochemical properties of chitosan mucoadhesive microspheres. *Internasional Journal of Green Pharmacy*, 58-62.

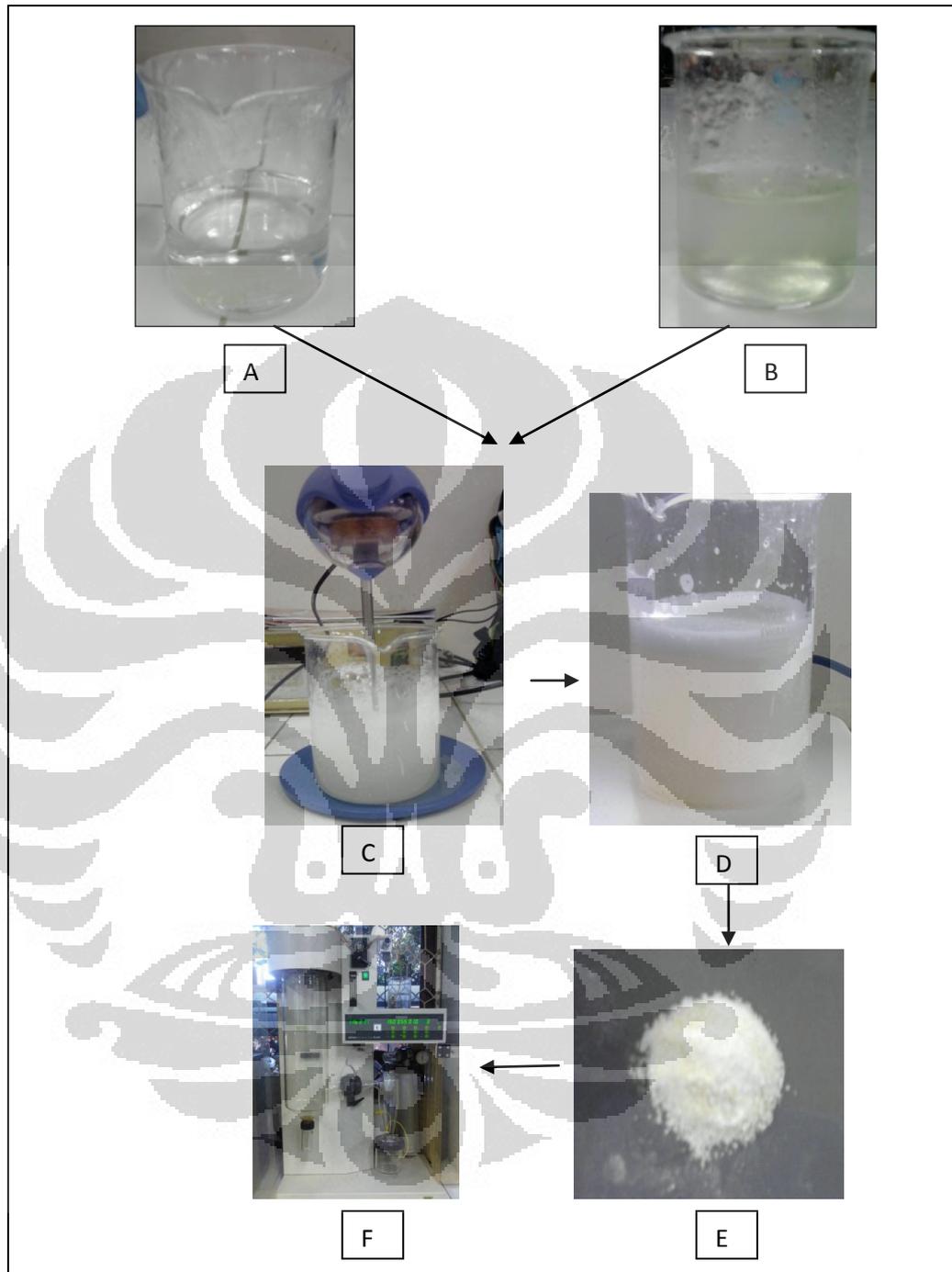
- Tiwarry, K. & Rana, V. (2010). Cross-linked chitosan Film:effect of cross-linked density on swelling parameters. *Journal Phamaceutical Science*, 23, 443-448.
- Lee, V.H. & J, Robinson. (1987). Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Application, 2nd edition, *Resived and Expanded.Marcel Dekker Inc.* New York.
- Noerati, Radiman, C.L., Achmad, S., & Aruwahjoedi, B. (2008). *Sintesis Khitosan suksinat larut air*. Departemen Kimia FMIPA ITB. Bandung, 2, 113-116.
- Oliveira, B.F., Santana, M.H.A.& Re, M.I. (2004). Spray dried chitosan microspheres cross-linked with D.L-Gyceraldehyde As a potential drug delivery system. *International Drying Symposium*, 1166-1173.
- Patrick, D. (1984). *Microencapsulation and related drug processes*. University of Dublin. Ireland.
- Patel, V., Patel, M. & Patel, R. (2008). Chitosan: A Unique Pharmaceutical Excipient. *Drug Development and Delivery Paper*, 5.
- Pillai, C.K.S., Paul, W. & Sharma, C. (2009). Chitin and chitosan polymers:chemistry, solubility and fiber formation. *Progress in Polymer Science*, 641-678.
- Rekha, M. & Sharma, C.P. (2008). Ph sensitive succinyl chitosan microparticles: a preliminary investigation towadrs oral insulin delivery. *Trends Biomater, Artif.Organs*, 21, 107-116.
- Säkkinen, M. (2003). Biopharmaceutical evaluation of microcrystalline chitosan as release-rate-controlling hydrophilic polymer in granules for gastroretentive drug delivery. *Academic dissertation Faculty of Science of the University of Helsinki*, 3-30.
- Shargel, L., Wu-Pong, dan A. B. C. Yu. (1988). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 5th Edition*. Amerika Serikat: Mc Graw Hill, 445-479.
- Swarbrick, B. (1994). *Pharmaceutical of Technology . United State of America:Marcel Dekker*, 1-5.

- Sinha, V.R., Singla, A.K., Wardhawan, S., Kaushik, R., Kamria, R., Banshal, K. & Dawan, S. (2003). Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 274, 1–33.
- Sugita, P., Wukirsari, T., Sjahriza, A. & Wahyono, D. (2009). *Kitosan sumber biomaterial masa depan*. IPB Press: Bogor, 1-125.
- Taranejoo, S., Janmaleki, M., Rafienia, M. & Mansouri. (2010). Chitosan microparticles loaded with exotoxin A Subunit antigen for intranasal vaccination against *Pseudomonas aeruginosa*. *Carbohydrate Polymers*, 83, 1854-1861.
- Varshosaz, J. & S, Karimzadeh. (2007). Development of crosslinked chitosan films for oral mucosal delivery of lidocaine. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 2, 43 – 52.
- Yan, C., Chen, D. & Gu, J. (2006). Preparation of N-Succinyl-Chitosan and Their Physical Chemical Properties as a Novel Excipient. *Yakugaku Zasshi* 126 (9), 789-793.

LAMPIRAN

Lampiran 1.

Perubahan visual selama proses sintesis kitosan suksinat-STPP berlangsung



A:larutan bening STPP, B: larutan kitosan suksinat kuning transparan, C:proses taut silang larutan STPP dengan larutan kitosan suksinat, D : larutan putih seperti suspensi, E: proses semprot kering, F: serbuk mikrosfer kitosan suksinat –STPP

Lampiran 2.

Alat-alat yang digunakan selama penelitian



Stirer



Alat spray dryer



Alat sentrifugasi



Pengaduk magnetik

Lampiran 3.

Tabel pembakuan NaOH dengan KHP
Pembakuan NaOH 1 N

Rumus:

$$\text{Rumus N NaOH} = \frac{\text{Berat KHP}}{\text{BE} \cdot V_{\text{NaOH}}}$$

Berat KHP (mg)	Volume NaOH 1 N (ml)	Normalitas NaOH (N)
500,6	0,00-2,46	0,996
500,2	0,00-2,44	1,003
501,0	0,00-2,46	0,997

Normalitas NaOH rata-rata = 0,998

Lampiran 4.

Tabel pembakuan HCl dengan Na (BO)₄
Pembakuan HCl 1 N

Rumus :

$$\text{Rumus N HCl} = \frac{\text{Berat Natrium tetraborat}}{\text{BE} \cdot V_{\text{HCl}}}$$

Berat Na (BO) ₄ (mg)	Volume HCl 1 N (ml)	Normalitas HCl
550,8	0,00-2,90	0,995
555,4	0,00-2,98	0,977
558,8	0,00-3,00	0,976

Normalitas HCl rata-rata = 0,982

Lampiran 5.

Tabel penetapan derajat substitusi secara titrasi asam basa

Penentuan derajat substitusi

Rumus :

$$\text{Rumus DS} \frac{\text{mol}}{\text{gram}} = \frac{N_{\text{NaOH}} \cdot V_{\text{NaOH}} - N_{\text{HCl}} \cdot V_{\text{HCl}}}{\text{Berat kitosan suksinat}}$$

Berat (mg)	Vol. NaOH 1 N (ml)	Vol.HCl 1 N (ml)	DS (mol/gram)	Rata-rata ± SD
102,4	15,0	0,00-14,68	5,4125	5,260 ±0,14
100,4	15,0	0,00-14,72	5,1290	
105,8	15,0	0,00-14,68	5,2385	

Lampiran 6.

Tabel uji perolehan kembali pembuatan mikrosfer dengan metode semprot kering

Formula	Wo (g)	Wt (g)	Wp (%)
Kitosan-STPP	4,892	2,585	52,84 %
Kitosan suksinat-STPP	4,885	1,863	38,13 %

Lampiran 7.

Tabel indeks mengembang mikrosfer dalam larutan HCl pH 1,2

Formula	Berat tabung kosong (gr)	Berat mikrosfer (gr)	Berat akhir (gr)	Indeks mengembang	Rata-rata \pm SD
Kitosan -STPP	6,103	0,0510	6,727	12,23	12,38 \pm 0,42
	6,039	0,0507	6,650	12,05	
	6,084	0,0506	6,735	12,86	
Kitosan suksinat-STPP	6,107	0,0506	6,425	6,28	6,40 \pm 0,26
	6,092	0,0500	6,427	6,70	
	6,161	0,0502	6,474	6,23	

Lampiran 8.

Tabel indeks mengembang mikrosfer dalam larutan fosfat pH 7,4

Formula	Berat tabung kosong (gr)	Berat mikrosfer (gr)	Berat akhir (gr)	Indeks mengembang	Rata-rata \pm SD
Kitosan-STPP	6,209	0,0504	6,773	11,19	10,98 \pm 0,21
	6,102	0,0506	6,647	10,77	
	6,026	0,0502	6,578	10,99	
Kitosan suksinat-STPP	5,902	0,0505	6,099	3,90	4,90 \pm 0,95
	6,030	0,0507	6,284	5,02	
	5,883	0,0502	6,174	5,80	

Lampiran 9.

Tabel efisiensi penyerapan mikrosfer

Formula	Berat mikrosfer yang ditimbang (g)	Jumlah teofilin dalam mikrosfer (g)	Jumlah kandungan obat dalam mikrosfer secara teoritis (g)	Efisiensi penyerapan (%)	Rata-rata±SD
Kitosan -STPP	0,0504	0,0127	0,0168	75,59	77,71%±1,00
	0,0506	0,0131	0,0169	77,51	
	0,0502	0,0127	0,0167	76,04	
Kitosan Suksinat- STPP	0,0502	0,0133	0,0167	79,64	80,71%±0,97
	0,0505	0,0136	0,0168	80,95	
	0,0504	0,0137	0,0168	81,54	

Lampiran 10.

Tabel pelepasan teofilin secara in vitro dalam medium HCl pH 1,2
 Kurva kalibrasi teofilin dalam medium asam HCl pH 1,2 pada λ 271,5 nm
 Berat teofilin : 52,5 mg

No	Konsentrasi (ppm)	Serapan
1	2,084	0,1262
2	4,168	0,2474
3	6,252	0,3483
4	8,336	0,4617
5	10,420	0,5791
6	12,504	0,6987
7	14,588	0,7993

$$a = 0,0154$$

$$b = 0,0562$$

$$r = 0,9997$$

Persamaan regresi linear :

$$y = 0,0154 + 0,0562 x$$

Lampiran 11.

Tabel pelepasan teofilin secara in vitro dalam medium basa pH 7,4
 Kurva kalibrasi teofilin dalam medium basa fosfat pH 7,4 pada λ 274
 Berat teofilin : 53,2 mg

No	Konsentrasi (ppm)	Serapan
1	2,120	0,2748
2	3,180	0,4122
3	4,240	0,5731
4	5,300	0,7163
5	6,360	0,8871

$$a = -0,03878$$

$$b = 0,1442$$

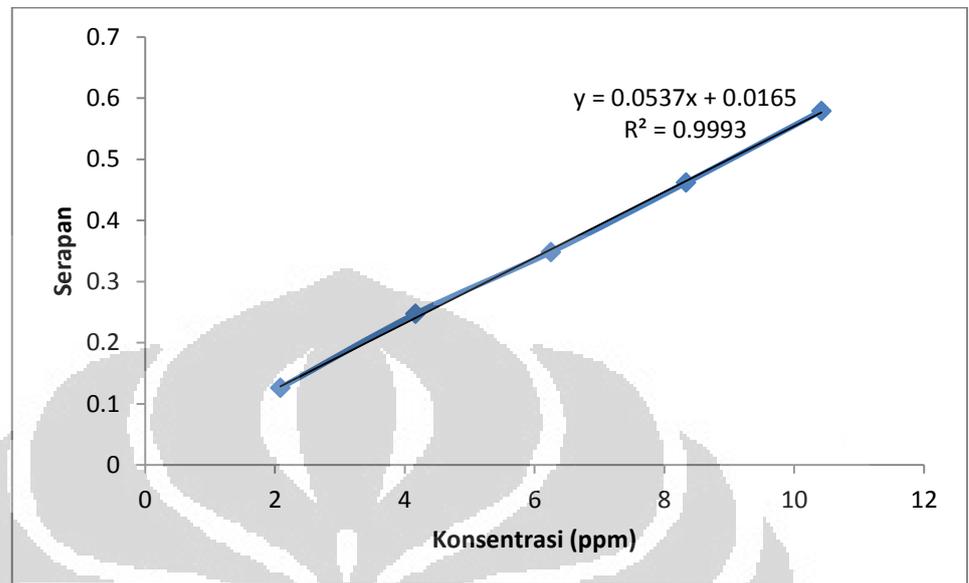
$$r = 0,9993$$

Persamaan regresi linear :

$$y = -0,03878 + 0,1442 x$$

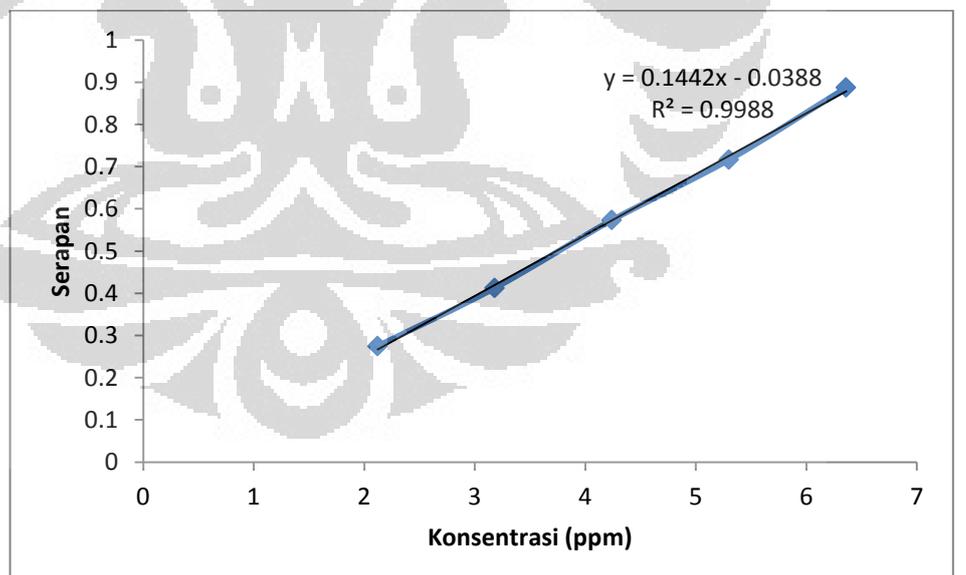
Lampiran 12.

Kurva kalibrasi teofilin dalam medium HCl pH 1,2

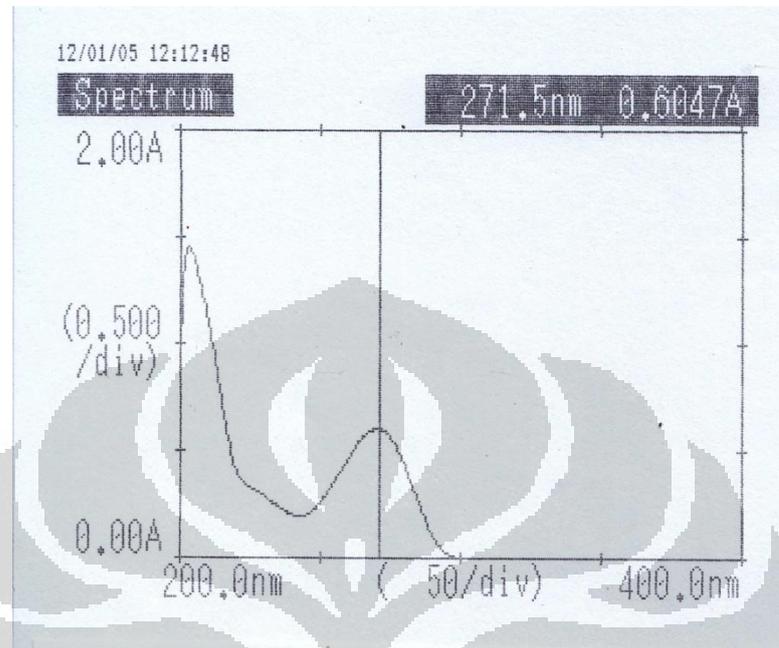


Lampiran 13.

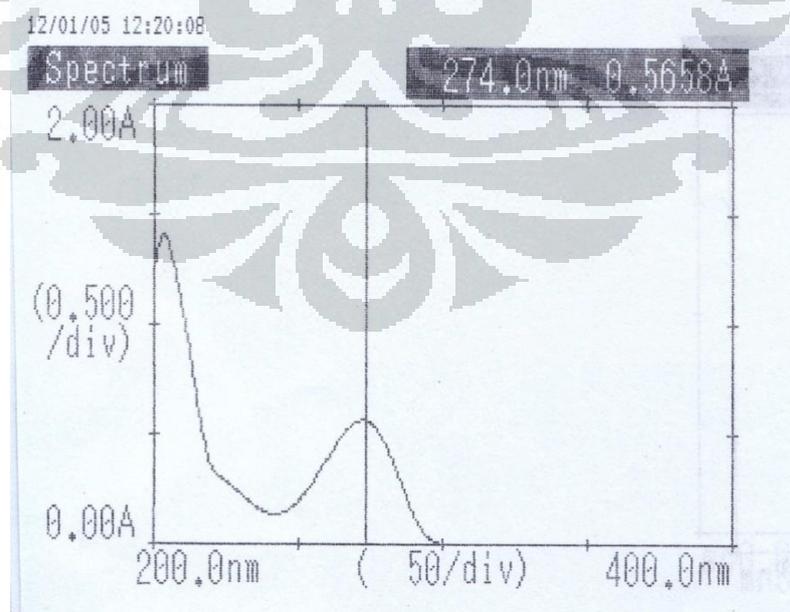
Kurva kalibrasi teofilin dalam medium basa fosfat pH7,4



Lampiran 14.

Kurva serapan teofilin pada λ 271,5 nm

Lampiran 15.

Kurva serapan teofilin pada λ 274 nm

Lampiran 16.

Perhitungan pelepasan teofilin dari mikrosfer

Jumlah pelepasan teofilin dari mikrosfer (mg):

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

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

$$\text{c. Menit ke n} = \frac{(Y_n - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times s}{b \times 1000}$$

Keterangan:

Y = serapan teofilin

Y_{15} = serapan teofilin pada menit ke-15 (berlaku untuk Y_{30} , Y_{45} dan seterusnya)

fp = faktor pengenceran

M = volume medium yang digunakan (250 ml)

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

a = koefisien intersep

b = slope

Lampiran 17.

Tabel pelepasan kumulatif teofilin pada mikrosfer kitosan-STPP secara *in vitro*
dalam medium asam pH 1,2

Kadar (mg) kumulatif teofilin :

Persamaan regresi medium asam pH 1,2 adalah $y = 0,0154 + 0,0562x$

Waktu (Menit)	Kitosan-STPP Rata-rata± SD	Kitosan suksinat-STPP Rata-rata± SD
0	0±0,00	0±0,00
15	13,60±0,10	7,37±0,27
30	23,46±0,40	11,47±0,67
45	30,78±1,06	16,64±2,15
60	37,24±1,85	21,29±1,34
90	42,86±3,54	29,35±1,51
120	46,38±0,34	34,98±1,92
150	48,15±0,23	39,21±0,37
180	49,51±0,23	41,18±0,33
210	50,76±0,11	43,23±1,35
240	52,09±0,08	45,74±1,08
300	53,28±0,11	46,86±0,22
360	54,47±0,13	49,80±0,43
420	55,81±0,03	50,81±0,31
480	56,33±0,70	51,61±0,53

Lampiran 18.

Tabel pelepasan kumulatif teofilin pada mikrosfer kitosan-STPP secara *in vitro*
dalam medium basa pH 7,4

Kadar (mg) kumulatif teofilin :

Persamaan regresi medium basa pH 7,4 adalah $y = -0,03878 + 0,1442x$

Waktu (Menit)	Kitosan-STPP Rata-rata± SD	Kitosan suksinat-STPP Rata-rata± SD
0	0±0,00	0±0,00
15	25,56±2,02	17,59±0,36
30	33,68±0,31	19,97±0,007
45	39,77±2,46	23,30±0,36
60	42,2±4,34	26,60±0,48
90	45,45±0,93	29,63±0,16
120	47,26±1,02	31,05±0,17
150	48,70±1,32	32,66±0,43
180	50,64±1,15	35,71±0,79
210	51,79±1,20	37,68±0,83
240	53,16±1,27	38,89±0,43
300	55,61±1,56	40,76±0,18
360	57,53±0,18	41,57±0,35
420	58,95±0,33	43,24±0,22
480	60,52±0,95	44,37±0,29

Lampiran 19.

Sertifikat Analisis Teofilin

kimia farma

Plant Bandung

LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : THEOPHYLLINUM	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

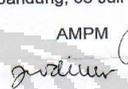
NO	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1	Pemerian (R)	Serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa pahit, stabil di udara.	Serbuk hablur, warna putih, tidak berbau
2	Identifikasi (R)	Sesuai	Sesuai
3	Kelarutan	Sukar larut dalam air, tetapi lebih mudah larut dalam air panas; mudah larut dalam larutan alkali hidroksida 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 Penguapan (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

Bandung, 05 Juli 2011

Penanggung Jawab :
MPM

(Dra. Titin Supriamah)

AMPM

(Dra. Endang Widiastuti)

Jl. Pajajaran No. 29 -31
Bandung 40171
Indonesia
Telp. (022) 2448574
Fax. (022) 4237079

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

Plantbdg@bdg.centrin.net.id

Lampiran 20

Sertifikat Analisis Kitosan

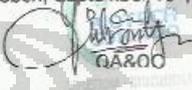


**BIOTECH
SURINDO**

Certificate of Analysis

Invoice No. : -
 Product Name : Chitosan Medical/Food Grade
 Batch No. : 07A0911.M.HM.CHC
 Quantity : 1 Kg
 Analysis Date : May 26th, 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 16th, 2011

 P. Subianto
 QA&QC

Kamp. Pelaksanaan Periklanan Kesehatan (L1) / Mahasiswa Periklanan (M1) Cirebon / 40110, Indonesia P: 0231 - 224 100 | F: 0231 - 224 101 www.biotech.co.id

Lampiran 21

Sertifikat Analisis Suksinat Anhidrida



Certificate of Analysis

<http://certificates.merck.de>

Date of print: 13.01.2011

8.00683.0500 Succinic anhydride for synthesis

Batch S4949283

Batch Values

Assay (morpholine method)	99.2	%
Melting range		
lower value	116.3	°C
upper value	118.3	°C
Identity (IR)	passes test	

Date of examination (DD.MM.YYYY): 23.11.2007

Minimum shelf life (DD.MM.YYYY): 30.11.2012

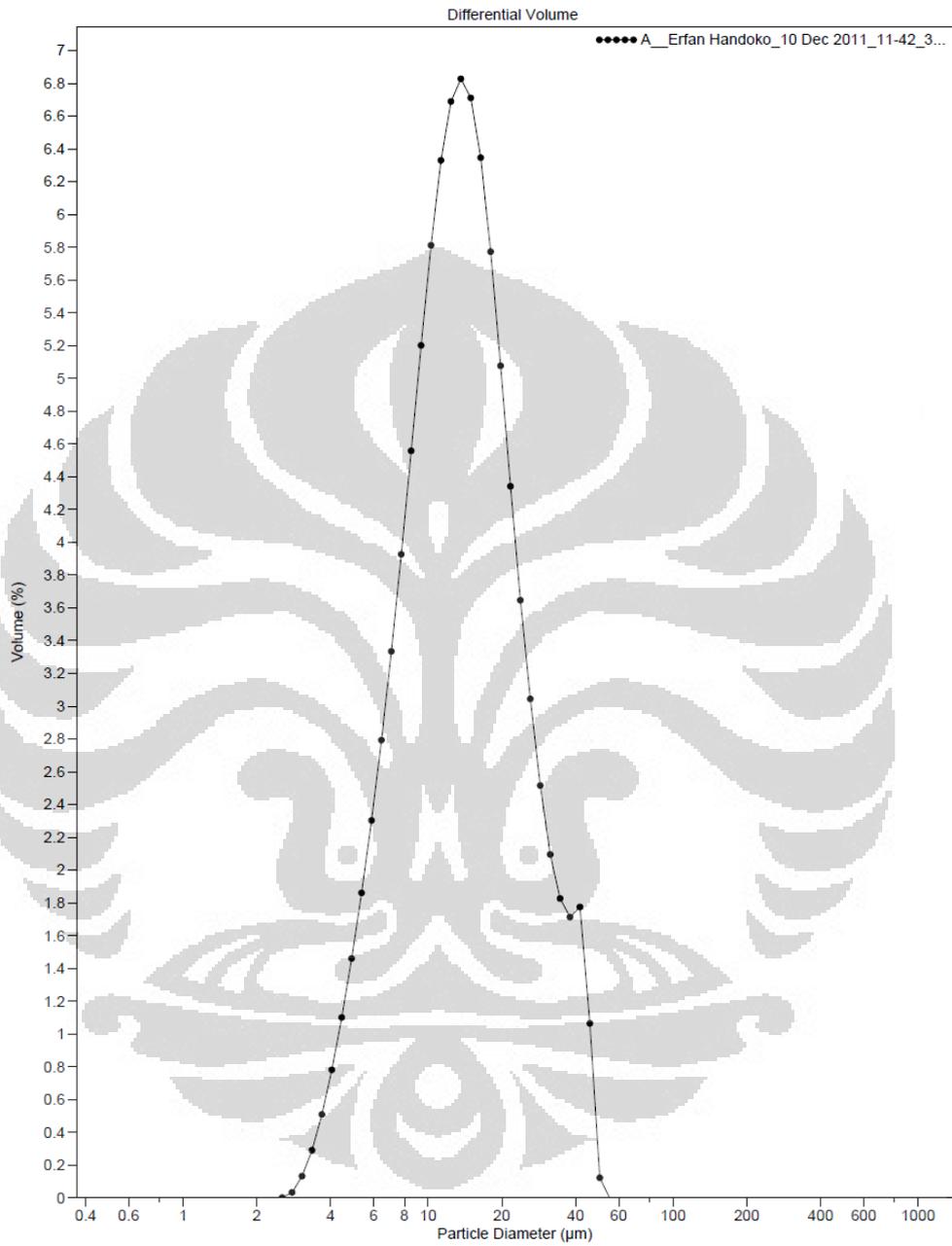
Dr. Wolfgang Bolkart

responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature

Lampiran 22

Distribusi Ukuran Partikel Mikrosfer Kitosan-STPP (1 dari 4)



Distribusi Ukuran Partikel Mikrosfer Kitosan-STPP (2dari4)



LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011 12:05

Volume Statistics (Arithmetic)

A__Erfan Handoko_10 Dec 2011_11-42_3...

Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm

Volume: 100%
 Mean: 15.73 μm S.D.: 9.033 μm
 Median: 13.52 μm Variance: 81.59 μm^2
 D(3,2): 11.59 μm Skewness: 1.279 Right skewed
 Mode: 13.61 μm Kurtosis: 1.436 Leptokurtic

d₁₀: 6.486 μm d₅₀: 13.52 μm d₉₀: 28.58 μm

<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
0%	1.25%	7.81%	17.7%	29.4%	75.9%	97.1%	100%

Surface Area Statistics (Arithmetic)

A__Erfan Handoko_10 Dec 2011_11-42_3...

Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm

Surface Area: 100%
 Mean: 11.59 μm S.D.: 6.931 μm
 Median: 9.913 μm Variance: 48.04 μm^2
 D(3,2): 11.59 μm Skewness: 1.766 Right skewed
 Mode: 10.29 μm Kurtosis: 4.234 Leptokurtic

d₁₀: 4.869 μm d₅₀: 9.913 μm d₉₀: 20.18 μm

<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
0%	4.07%	19.1%	35.5%	50.6%	89.7%	99.2%	100%

Number Statistics (Arithmetic)

A__Erfan Handoko_10 Dec 2011_11-42_3...

Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm

Number: 100%
 Mean: 6.716 μm S.D.: 3.601 μm
 Median: 5.660 μm Variance: 12.97 μm^2
 D(3,2): 11.59 μm Skewness: 2.329 Right skewed
 Mode: 4.877 μm Kurtosis: 9.627 Leptokurtic

d₁₀: 3.547 μm d₅₀: 5.660 μm d₉₀: 11.26 μm

<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
0%	19.2%	54.7%	74.7%	85.7%	99.1%	99.98%	100%

__Erfan Handoko_10 Dec 2011_11-42_3...

Particle Diameter μm	Volume % <
0.782	0
1	0
2	0
3	0.074
4	1.25
5	3.96
7	12.5
10	29.4
20	75.9
40	97.1
80	100
82.72	100

Distribusi Ukuran Partikel Mikrosfer Kitosan-STPP (3dari4)



LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011 12:05

A__Erfan Handoko_10 Dec 2011_11-42_3...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	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	0.0022	0.0099	0.089
22	2.660	0.034	0.14	1.06
23	2.920	0.13	0.50	3.12
24	3.205	0.29	1.00	5.17
25	3.519	0.51	1.60	6.84
26	3.863	0.78	2.24	7.94
27	4.240	1.10	2.87	8.45
28	4.655	1.46	3.47	8.47
29	5.110	1.86	4.03	8.16
30	5.610	2.30	4.54	7.63
31	6.158	2.79	5.02	7.00
32	6.760	3.33	5.46	6.31
33	7.421	3.93	5.85	5.62
34	8.147	4.56	6.19	4.93
35	8.943	5.20	6.43	4.25
36	9.818	5.81	6.55	3.59
37	10.78	6.33	6.50	2.96
38	11.83	6.69	6.25	2.36
39	12.99	6.83	5.81	1.82
40	14.26	6.71	5.21	1.35
41	15.65	6.35	4.48	0.97
42	17.18	5.77	3.72	0.67
43	18.86	5.08	2.98	0.44
44	20.71	4.34	2.32	0.29
45	22.73	3.65	1.77	0.18
46	24.95	3.04	1.35	0.11
47	27.39	2.52	1.02	0.072
48	30.07	2.10	0.77	0.045
49	33.01	1.83	0.61	0.030
50	36.24	1.71	0.52	0.021
51	39.78	1.77	0.49	0.016
52	43.67	1.06	0.27	0.0075
53	47.94	0.12	0.028	0.00065
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

Distribusi Ukuran Partikel Mikrosfer Kitosan –STPP (4 dari 4)



LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011 12:05

_Erfan Handoko_10 Dec 2011_11-42_3...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	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			

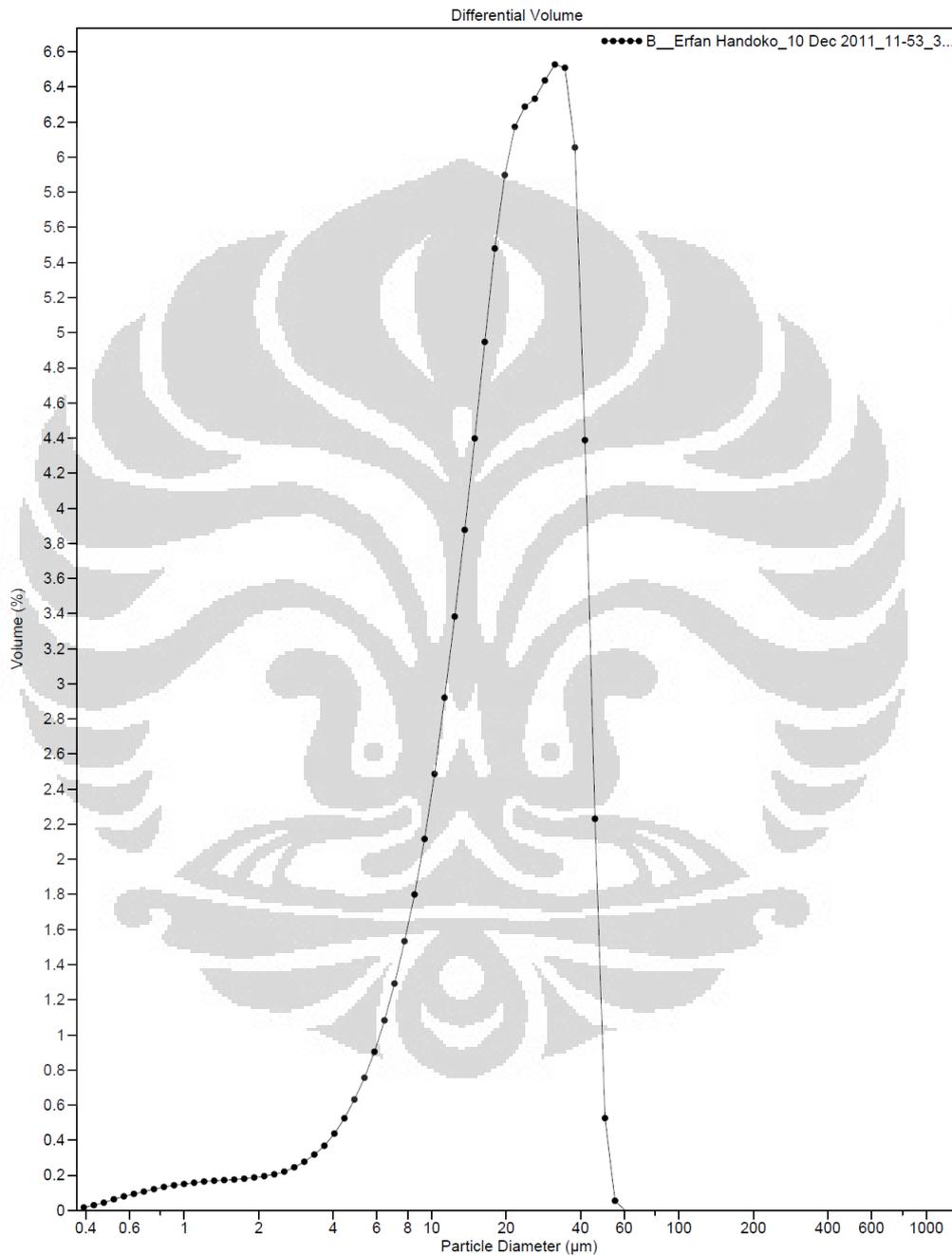
Lampiran 23

Distribusi Ukuran Partikel Mikrosfer Kitosan Suksinat-STPP (1dari4)



LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011 12:0



Distribusi Ukuran Partikel Mikrosfer Kitosan Suksinat-STPP (2dari4)



LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011 1:

Volume Statistics (Arithmetic)

B__Erfan Handoko_10 Dec 2011_11-53_3...

Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm

Volume: 100%
 Mean: 22.12 μm S.D.: 11.33 μm
 Median: 21.20 μm Variance: 128.4 μm^2
 D(3,2): 11.76 μm Skewness: 0.225 Right skewed
 Mode: 31.50 μm Kurtosis: -0.723 Platykurtic

d₁₀: 7.589 μm d₅₀: 21.20 μm d₉₀: 38.14 μm
 <1 μm <4 μm <6 μm <8 μm <10 μm <20 μm <40 μm <60 μm
 0.91% 4.18% 7.01% 10.9% 15.6% 46.2% 93.1% 100%

Surface Area Statistics (Arithmetic)

B__Erfan Handoko_10 Dec 2011_11-53_3...

Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm

Surface Area: 100%
 Mean: 11.76 μm S.D.: 11.04 μm
 Median: 8.815 μm Variance: 121.8 μm^2
 D(3,2): 11.76 μm Skewness: 0.996 Right skewed
 Mode: 18.00 μm Kurtosis: 0.241 Leptokurtic

d₁₀: 0.757 μm d₅₀: 8.815 μm d₉₀: 28.52 μm
 <1 μm <4 μm <6 μm <8 μm <10 μm <20 μm <40 μm <60 μm
 15.5% 34.3% 41.0% 47.5% 53.6% 78.3% 98.1% 100%

Number Statistics (Arithmetic)

B__Erfan Handoko_10 Dec 2011_11-53_3...

Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm

Number: 100%
 Mean: 0.843 μm S.D.: 1.170 μm
 Median: 0.615 μm Variance: 1.368 μm^2
 D(3,2): 11.76 μm Skewness: 12.74 Right skewed
 Mode: 0.520 μm Kurtosis: 245.7 Leptokurtic

d₁₀: 0.426 μm d₅₀: 0.615 μm d₉₀: 1.225 μm
 <1 μm <4 μm <6 μm <8 μm <10 μm <20 μm <40 μm <60 μm
 83.7% 98.6% 99.2% 99.5% 99.7% 99.9% 99.998% 100%

__Erfan Handoko_10 Dec 2011_11-53_3...

Particle Diameter μm	Volume % <
0.782	0.54
1	0.91
2	2.18
3	3.13
4	4.18
5	5.46
7	8.82
10	15.6
20	46.2
40	93.1
80	100
82.72	100

Distribusi Ukuran Partikel Mikrosfer Kitosan Suksinat-STPP (3dari4)



LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011

_Erfan Handoko_10 Dec 2011_11-53_3...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) µm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0.017	0.51	6.84
2	0.412	0.029	0.80	8.96
3	0.452	0.044	1.09	10.1
4	0.496	0.063	1.42	11.0
5	0.545	0.080	1.64	10.5
6	0.598	0.093	1.75	9.29
7	0.656	0.11	1.83	8.03
8	0.721	0.12	1.88	6.85
9	0.791	0.13	1.89	5.73
10	0.868	0.14	1.84	4.63
11	0.953	0.15	1.77	3.69
12	1.047	0.16	1.69	2.92
13	1.149	0.16	1.61	2.31
14	1.261	0.17	1.51	1.79
15	1.384	0.17	1.40	1.38
16	1.520	0.18	1.29	1.06
17	1.668	0.18	1.21	0.83
18	1.832	0.19	1.15	0.65
19	2.011	0.20	1.09	0.51
20	2.207	0.21	1.04	0.41
21	2.423	0.22	1.02	0.33
22	2.660	0.25	1.04	0.28
23	2.920	0.28	1.07	0.24
24	3.205	0.32	1.11	0.21
25	3.519	0.37	1.18	0.18
26	3.863	0.44	1.27	0.16
27	4.240	0.52	1.39	0.15
28	4.655	0.63	1.52	0.13
29	5.110	0.76	1.66	0.12
30	5.610	0.90	1.81	0.11
31	6.158	1.08	1.97	0.098
32	6.760	1.29	2.15	0.089
33	7.421	1.53	2.32	0.080
34	8.147	1.80	2.48	0.071
35	8.943	2.12	2.65	0.063
36	9.818	2.49	2.84	0.056
37	10.78	2.92	3.04	0.050
38	11.83	3.38	3.21	0.043
39	12.99	3.88	3.35	0.038
40	14.26	4.40	3.46	0.032
41	15.65	4.95	3.55	0.027
42	17.18	5.48	3.58	0.023
43	18.86	5.90	3.51	0.019
44	20.71	6.17	3.35	0.015
45	22.73	6.29	3.10	0.011
46	24.95	6.33	2.85	0.0087
47	27.39	6.44	2.64	0.0067
48	30.07	6.53	2.44	0.0051
49	33.01	6.51	2.21	0.0038
50	36.24	6.05	1.88	0.0027
51	39.78	4.39	1.24	0.0015
52	43.67	2.23	0.57	0.00057
53	47.94	0.53	0.12	0.00010
54	52.62	0.055	0.012	0.000008
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

Distribusi Ukuran partikel Mikrosfer Kitosan Suksinat-STPP (4 dari4)



LS Particle Size Analyzer

10 Dec 2011

__Erfan Handoko_10 Dec 2011_11-53_3...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	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			