



UNIVERSITAS INDONESIA

**FORMULASI *BEADS* KITOSAN UNTUK SISTEM
PELEPASAN OBAT TERKENDALI**

SKRIPSI

**BILLY D.M. SAGALA
0906604501**

**FAKULTAS TEKNIK
PROGRAM STUDI TEKNIK KIMIA
DEPOK
JUNI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**FORMULASI *BEADS* KITOSAN UNTUK SISTEM
PELEPASAN OBAT TERKENDALI**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Teknik
di Departemen Teknik Kimia Universitas Indonesia**

**BILLY D.M. SAGALA
0906604501**

**FAKULTAS TEKNIK
PROGRAM STUDI EKSTENSI TEKNIK KIMIA
DEPOK
JUNI 2012**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Billy D. M. Sagala

NPM : 0906604501

Tanda Tangan :



Tanggal :

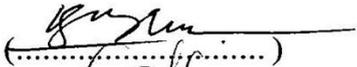
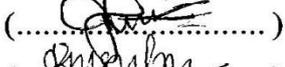
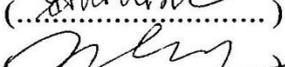
22 Juni 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Billy Sagala
NPM : 0906604501
Program Studi : Teknik Kimia
Judul Skripsi : FORMULASI *BEADS* KITOSAN UNTUK
SISTEM PELEPASAN OBAT TERKENDALI

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Teknik pada Program Studi Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing 1 :	Ir. Kamarza Mulia, M.Sc, Ph.D	()
Pembimbing 2 :	Ir. Elsa Krisanti Mulia, M.Sc, Ph.D	()
Penguji I :	Dr,-Ing, Ir, M, Tech Misri Gozan	()
Penguji II :	Dr. Ir. Praswasti PDK Wulan, M.T	()
Penguji III :	Dr. rer. nat. Ir. Yuswan Muharam M.T.	()

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 27 Juni 2012

KATA PENGANTAR

Puji syukur Penulis panjatkan ke hadirat Tuhan karena atas rahmat dan bimbingan-Nya Penulis dapat menyelesaikan makalah ini. Makalah yang berjudul **“Formulasi *Beads* Kitosan untuk Sistem Pelepasan Obat Terkendali”** dibuat untuk memenuhi tugas seminar. Makalah ini merupakan proposal penelitian yang diajukan untuk seminar. Adapun penelitian akan dilakukan pada semester terakhir untuk mata kuliah skripsi.

Pada penyusunan makalah seminar ini, Penulis banyak mendapat bantuan dari berbagai pihak. Secara khusus penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada Bp Kamarza Mulia, Ph.D. dan Bu Elsa selaku pembimbing yang bersedia membimbing dan memberi arahan kepada Penulis dalam menyelesaikan makalah ini. Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih kepada:

- Kedua orang tua Penulis, yang selalu memberi semangat dan dukungan.
- Tasha W.A, yang selalu memberikan dukungan dan semangat kepada penulis.
- Prof. Setiadi, M.Eng selaku dosen Pembimbing akademik, yang telah membuka wawasan Penulis mengenai bagaimana menyusun sebuah karya tulis yang baik.
- Cubidut, Tante, dan Ibnu Arab selaku teman-teman satu kelompok penelitian yang selama penyusunan seminar saling mengingatkan dan memberi semangat.
- Serta kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa makalah ini masih belum sempurna, kritik dan saran yang membangun selalu penulis harapkan agar dapat menyempurnakan tulisan ini. Semoga tulisan ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Depok, Juni 2012

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Billy Sagala
NPM : 0906604501
Program Studi : Teknik Kimia
Departemen : Teknik Kimia
Fakultas : Teknik
Jenis karya : Skripsi

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

**FORMULASI *BEADS* KITOSAN UNTUK SISTEM PELEPASAN OBAT
TERKENDALI**

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 22 Juni 2012

Yang menyatakan


(Billy Sagala)

ABSTRAK

Nama : Billy D. M. Sagala
Program Studi : Teknik Kimia
Judul : Formulasi *Beads* kitosan untuk Sistem Pelepasan Obat Terkendali

Penelitian formulasi kitosan bertujuan untuk menghasilkan *beads* kitosan yang dapat memberikan pelepasan terkendali senyawa bioaktif pada sistem pencernaan. Namun kitosan memiliki kelemahan yaitu mudah meluruh pada lambung sehingga sulit dikontrol pelepasan pada lambung itu sendiri dan pada organ di dalam sistem pencernaan setelah lambung. Dengan pemilihan metode preparasi yaitu koagulasi dengan gelatin dengan penaut silang TPP, kitosan diharapkan dapat menghasilkan profil pelepasan terkendali senyawa bioaktif pada sistem pencernaan. Formula dari komposisi kitosan yang didapatkan adalah 1% kitosan, 1% gelatin, 0.075% paracetamol dengan variasi penaut silang 1.5% TPP-5% Sitrat dan 2.5% TPP-5% Sitrat. Dengan begitu, pengontrolan pelepasan senyawa bioaktif pada tubuh dapat terjadi sehingga penanganan terhadap penyakit serius di organ pencernaan seperti kanker usus dapat dilakukan.

Kata Kunci :
Kitosan, Bead, Sistem Pencernaan, Metode Taut Silang.

ABSTRACT

Name : Billy D. M. Sagala

Major : Chemical Engineering

Title : Beads Chitosan Formulation for Controlled Drug Release System

The research of chitosan formulation aims to produce chitosan beads that can provide controlled release of bioactive compounds in digestive system. However, chitosan has weakness, it will completely disintegrate in the gastric so it would be difficult to controlled, either in gastric or organ in the digestive system afterward. With the selection of preparation method that is coagulation of gelatin and TPP cross – linker, chitosan is expected to produce a controlled release profile of bioactive compounds in the digestive system. Formulation of the beads kitosan composition is 1% kitosan, 1% gelatin, 0.075% paracetamol and varied crosslinker 1.5% TPP - 5% Sitrat and 2.5% TPP - 5% Sitrat That way, controlling the release of bioactive compounds in the body can occur so that the treatment of serious diseases in digestive organs such as colon cancer can be done.

Key Words :

Chitosan, Beads, Digestive System, Cross – link Method

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
BAB 1	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Batasan Masalah	3
1.5 Sistematika Penulisan	3
BAB 2	5
2.1 Sistem Pencernaan Tubuh	5
2.2 Kitin	6
2.2.1 Struktur Kitin	7
2.3 Kitosan.....	8
2.3.1 Struktur Kitosan	8
2.3.2 Sifat dan Kegunaan Kitosan.....	9
2.4 Enkapsulasi	9
2.5 Beads Kitosan.....	10
2.5.1 Metode koagulasi dengan Gelatin.....	11
2.5.2 Tautan silang dengan Tripolyfosfat dan Sitrat	11
2.5.3 Struktur Tripolyfosfat	12

2.5.4 Struktur sitrat	13
2.6 Senyawa Bioaktif	13
2.7 Mekanisme Pelepasan	14
2.8 Kanker.....	15
2.8.1 Penyebab Kanker	16
2.8.2 Perawatan dan Pengobatan terhadap Kanker	16
2.8.3 Kanker Usus sebagai Sampel Penyakit Akut.....	17
2.9 Analisis Sampel	19
2.9.1 Scanning Electron Microscope (SEM)	19
2.9.2 Spektrofotometri UV-Visible	19
BAB 3	20
3.1 Diagram Penelitian Keseluruhan	20
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	22
3.2.1 Bahan	22
3.2.2 Alat.....	23
3.3 Prosedur Penelitian	24
3.3.1 Pembuatan Beads Kitosan.....	24
3.3.1.2 Metode Koagulasi dengan Gelatin.....	24
3.3.2 Karakterisasi Matriks Kitosan.....	24
3.3.3 Uji Kinerja Metode Preparasi Matriks Kitosan.....	24
3.3.3.1 Uji Metode Kalibrasi.....	25
3.3.3.2 Pelepasan Obat pada Fluida Sintetik.....	25
3.3.4 Variabel Penelitian.....	26
3.3.5 Teknik Pengambilan Data.....	26
3.3.6 Teknik Pengolahan dan Analisis Data	27
BAB 4.....	29

4.1	Pembahasan Umum	29
4.2	Pembahasan Prosedur Penelitian	30
4.2.1	Preparasi <i>Beads</i> Kitosan	30
4.3	Uji Pelepasan <i>In Vitro</i>	33
4.3.1	Pelepasan Obat Pada Kondisi Paralel	34
4.3.2	Pelepasan Obat Pada Kondisi Seri	38
4.4	Penjeratan Obat	41
4.3.1	Efisiensi Enkapsulasi	42
4.3.2	Pemuatan Obat (<i>Drug Loading</i>).....	43
4.5	Uji morfologi menggunakan SEM (<i>Scanning Electron Microschop</i>)	45
BAB 5	46
5.1	Kesimpulan	46
5.2	Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur Selulosa (A) dan Struktur Kitin (B)(Sugita et al., 2009)....	7
Gambar 2.2. Struktur Kitosan(Shu dan Zhu, 2000)	8
Gambar 2.3 struktur Tripolyfosfat (Shu dan Zhu, 2000).....	12
Gambar 2.4 Struktur Sitrat (Shu dan Zhu, 2000)	13
Gambar 2.5. Mekanisme Terbentuknya Sel Kanker (Sumber : Schulz, 2005) ...	18
Gambar 2.6. Usus Besar yang Terjangkiti Sel Kanker (Sumber :Weinberg, 2007)	18
Gambar 3.1. Diagram alir penelitian.	21
Gambar 4.2 Struktur senyawa Tripolifosfat berikatan dengan chitosan (Shu, XZ and Zhu, KJ, 2002).....	31
Gambar 4.3 Struktur senyawa Sitrat berikatan dengan chitosan (Shu, XZ and Zhu, KJ, 2002)	32
Gambar 4.4 Kurva Larutan Standar	33
Gambar 4.5 Pelepasan Obat Paralel pH 1,2	35
Gambar 4.6 Pelepasan Obat Paralel pH 4	36
Gambar 4.7 Pelepasan Obat Paralel pH 7.4	37
Gambar 4.8 pelepasan parallel pada ph 1.2, 4, 7.4.....	38
Gambar 4.9 % Pelepasan Obat secara seri pada system pencernaan secara triplo (2.5% TPP, 5% Citrate)	40
Gambar 4.10 Morfologi Matriks Kitosan (1.5% TPP dan 5% Sitrat)	45

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Jenis dan Contoh Karsinogen Manusia	16
Tabel 2.2 Stadium Kanker, Pengobatan, dan Prognosis	17
Tabel 3. 1. Bahan dan Perincian Bahan yang Digunakan	22
Tabel 3.2. Alat dan Perincian Alat yang Digunakan.....	23
Tabel 4.1 Pelepasan Obat Paralel pH 1.2	34
Tabel 4.2 Pelepasan Obat Paralel pH 4	36
Tabel 4.3 Pelepasan Obat Paralel pH 7.4	37
Untuk itu diperlukan penambahan komposisi penaut silang dari TPP dari 1.5% menjadi 2.5% agar paracetamol yang terlepas pada lambung bisa lebih dijaga dan enkapsulai pada sistem pencernaan bisa lebih baik.	38
Tabel 4.4 Pelepasan Obat secara seri pada Sistem Pencernaan Tubuh Manusia .	39
Tabel 4.5 Perbandingan Efisiensi Enkapsulasi terhadap Variasi Komposisi Tripolyfosfat	43
Tabel 4.6 Perbandingan Pemuatan Obat terhadap Variasi TPP	44

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan adalah faktor penting dalam keberlangsungan hidup manusia, Sumber daya manusia yang sehat dalam suatu negara akan menghasilkan bangsa yang unggul. Kanker merupakan penyakit mematikan di Indonesia dengan menjadi penyumbang kematian kedua terbesar setelah penyakit jantung (Depkes, 2010). Salah satu jenis penyakit kanker yang menyerang bagian pencernaan adalah kanker usus yang bentuk penanganannya dapat dilakukan dengan cara pemberian senyawa bioaktif terapi oral (Marks dan Fox, 1991). Untuk terapi yang maksimal, senyawa bioaktif tersebut diharapkan dapat bekerja pada organ yang sakit dengan melepaskan senyawa bioaktif tersebut tepat pada organ yang sakit. Metode yang digunakan untuk melepaskan senyawa bioaktif secara tepat pada organ yang sakit disebut dengan pelepasan terkendali (*controlled release*).

Kitosan merupakan polimer alam yang ramah lingkungan, dengan potensi yang besar untuk aplikasi farmasi karena sifatnya yang biokompatibel, biodegradabel, non-toksisitas, dan mucoadhesion. Kitosan dapat direkayasa dalam bentuk matriks yang berfungsi sebagai depot yang melepaskan senyawa bioaktif secara terkendali sehingga pelepasan bioaktif dapat dikontrol pada organ yang sakit (Prabaharan, 2008). Kitosan memiliki gugus amino dengan nilai pKa~6.5 sehingga dapat terprotonasi pada pH rendah dan larut dalam suasana asam. Matriks kitosan yang ingin diformulasikan untuk penyembuhan penyakit kanker usus dikhawatirkan akan melarut seluruhnya sebelum sampai ke usus sebagai organ yang sakit sehingga preparasi lanjutan diperlukan.

Preparasi matriks kitosan untuk sediaan oral akan dilakukan dengan metode yang menghindarkan kitosan melarut dengan cepat karena asam lambung. Metode preparasi yang akan digunakan diantaranya adalah koagulasi dengan gelatin dan ditaut silang dengan tripolyfosfat. Matriks kitosan dibuat dengan metode taut silang menggunakan penaut ulang tambahan sitrat (Shu and Zhu, 2002). Hasil penelitian menunjukkan bahwa matriks kitosan yang dihasilkan

memiliki tingkat degradasi lebih lambat dibandingkan hasil penautan silang dengan glutaraldehid yang bersifat toksik. Kitosan dan gelatin koagulasikan pada suhu rendah dan ditaut-ulang dengan kombinasi tripolifosfat dan sitrat, tidak hanya memiliki bentuk yang baik, tetapi juga memperbaiki sifat pelepasan obat yang responsif terhadap pH (Shu dan Zhu, 2002). Profil pelepasan dapat dioptimasi dengan memvariasikan komposisi tripolifosfat dan sitrat. Gelatin akan disubstitusi dengan lekitin yang umumnya lebih dapat diterima oleh masyarakat di Indonesia.

Penelitian ini diharapkan akan menghasilkan formulasi matriks kitosan untuk pelepasan terkendali senyawa bioaktif pada pH sistem pencernaan dengan aplikasi metode preparasi terpilih yang akan dievaluasi dengan *scanning electron microscope* (SEM) untuk mengetahui morfologi partikel dan Spektrofotometri UV-Visible untuk mengukur profil pelepasan senyawa bioaktif pada masing-masing fluida sintetik organ pencernaan. Metode yang terpilih merupakan metode yang dapat menghindari peluruhan pada lambung semaksimal mungkin dan memiliki waktu pelepasan yang paling sesuai dengan waktu tinggal setiap organ pencernaan setelahnya. Dengan adanya formulasi matriks kitosan yang tepat pada pH sistem pencernaan sampai dengan skala industri sebagai penanganan penyakit kanker usus pilihan masyarakat menjadikan penanganan medis penderita kanker menjadi lebih baik. Penerapan sistem berbasis kitosan yang menggabungkan aspek-aspek pelepasan terkendali di sistem pencernaan, kitosan sebagai produksi lokal, dan rekayasa matriks, diharapkan juga dapat menjadi pendekatan alternatif untuk pemanfaatan keberagaman senyawa bioaktif tradisional yang lebih terjangkau oleh masyarakat luas.

1.2 Rumusan Masalah

Langkah yang ditempuh untuk merealisasikan kitosan sebagai sistem pelepasan terkendali pada pH sistem pencernaan adalah melakukan evaluasi dan modifikasi metode preparasi untuk dapat menghasilkan partikel kitosan dengan karakteristik: a). stabil dalam suasana asam di lambung b). memberikan profil pelepasan yang sesuai dengan waktu tinggal dalam sistem pencernaan.

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mendapatkan formulasi terbaik dari komposisi *beads* berbasis kitosan dengan efisiensi enkapsulasi dan pemuatan obat yang maksimum, serta memiliki durasi pelepasan yang sesuai dengan waktu tinggal pada sistem pencernaan setelah lambung yaitu usus halus dan usus besar.

1.4 Batasan Masalah

Berikut ini adalah penjabaran ruang lingkup penelitian ini:

1. Polimer alami yang digunakan adalah kitosan
2. Ukuran depot kitosan yang digunakan adalah milimeter (matriks)
3. Metode preparasi yang akan digunakan adalah koagulasi dengan gelatin dengan penaut silang Tripolyfosfat dan Sitrat
4. Senyawa model yang digunakan adalah senyawa model Paracetamol,
5. Media yang digunakan adalah fluida sintetik yang memiliki pH sistem pencernaan
6. Hasil penelitian dapat dikarakterisasi dengan SEM dan Spektrofotometri UV-Visible

1.5 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan dilakukan dengan membagi tulisan menjadi lima bab, yaitu:

BAB 1: PENDAHULUAN

Bab ini berisi latar belakang, perumusan masalah yang dibahas, tujuan dilakukannya penelitian, batasan masalah, serta sistematika penulisan.

BAB 2: TINJAUAN PUSTAKA

Bab ini berisi penjelasan sistem pencernaan tubuh, kitosan, enkapsulasi, pembentukan matriks kitosan, senyawa bioaktif, mekanisme pelepasan senyawa bioaktif di dalam tubuh, kanker usus sebagai salah satu contoh penyakit akut di dalam sistem pencernaan serta metode analisis.

BAB 3: METODE PENELITIAN

Bab ini berisi tentang diagram alir penelitian, bahan dan peralatan yang digunakan dalam penelitian, serta prosedur penelitian.

BAB 4: HASIL DAN PEMBAHASAN

Bab ini berisi tentang hasil dari penelitian yang telah dilakukan serta analisa dan pembasan dari data dari hasil penelitian yang telah diuji.

BAB 5: KESIMPULAN

Bab ini berisi tentang kesimpulan dari data-data penelitian yang telah didapat dan saran untuk penelitian ini kedepannya.

DAFTAR PUSTAKA

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Pencernaan Tubuh

Sistem pencernaan manusia memiliki mekanisme yang sangat kompleks (Anthea *et al*, 1993). Di bagian mulut, lidah mengandung enzim yang memecah protein, pada organ ini beads kitosan tidak disimulasikan karena sangat cepatnya kontak antara obat yang langsung ditelan oleh pasien di mulut sehingga aman dan tidak akan merubah sifat dan bentuknya. Kerongkongan (esofagus) merupakan saluran berotot yang berdinding tipis, pada organ sistem pencernaan ini pun tidak disimulasikan pada beads kitosan karena partikel kitosan yang akan dibuat untuk penyalutan obat berukuran lebih kecil daripada diameter ruang peristaltik kerongkongan (5 cm) sehingga tidak akan terpengaruh oleh gaya mekanik kerongkongan.

Lambung merupakan organ otot berongga, lambung berfungsi sebagai gudang makanan. Keasaman lambung yang tinggi juga berperan sebagai penghalang terhadap infeksi dengan cara membunuh berbagai bakteri. Kitosan memiliki gugus amino dengan nilai pKa~6.5 sehingga dapat terprotonasi pada pH rendah dan larut dalam suasana asam pada lambung (Prabaharan, 2008). Oleh karena itulah pada organ pencernaan ini, diperlukan adanya simulasi untuk kitosan yang telah diaplikasikan dalam metode preparasi. Organ lambung sendiri akan disimulasikan dengan fluida sintetik lambung yang memiliki pH 1,4 sesuai dengan waktu perjalanan obat dilambung, yaitu selama 2 jam.

Usus halus yang memiliki bagian duodenum, dinding usus halus pun kaya akan pembuluh darah yang mengangkut zat-zat yang diserap ke hati melalui vena porta. Oleh karena itulah pelepasan pada obat di usus halus pun tidak dihindari karena obat yang akan digunakan, yaitu obat herbal, akan melakukan penanganan penyakit secara mikroskopis lewat organ ini. Organ usus halus sendiri akan disimulasikan dengan fluida sintetik usus halus yang memiliki pH 7,4 sesuai dengan waktu perjalanan obat di usus halus, yaitu selama 5 jam.

Usus besar menghasilkan lendir dan berfungsi menyerap air dan elektrolit dari tinja. Banyaknya bakteri yang terdapat di dalam usus besar berfungsi

mencerna beberapa bahan dan membantu penyerapan zat-zat gizi. Organ ini merupakan target utama dari pelapasan senyawa bioaktif. Mayoritas komposisi senyawa bioaktif dilepaskan pada organ ini sebagai salah satu penanganan makroskopis dari penyakit kanker usus. Obat herbal yang dilepaskan di bagian usus besar diharapkan dapat berperan sebagai inhibitor dalam oksidase NADH yang ditemukan dalam membran plasma sel tumor di usus besar sehingga membunuh sel kanker yang berada di lapisan luar usus besar (Moire *et al*, 1995). Waktu lamanya obat di dalam organ ini diperkirakan berlangsung selama 5 jam. Organ usus besar sendiri akan disimulasikan dengan fluida sintetik usus besar yang memiliki pH 6.8 sesuai dengan waktu perjalanan obat tersebut. Organ pencernaan terakhir adalah anus yang merupakan lubang di ujung saluran pencernaan dimana bahan limbah keluar dari tubuh. Sebagian anus terbentuk dari permukaan tubuh (kulit) dan sebagian lainnya dari usus. Suatu cincin berotot (sfingter ani) menjaga agar anus tetap tertutup. Pada organ ini tidak dilakukan simulasi terhadap matriks kitosan karena tidak adanya objektif untuk melepas obat pada anus.

2.2 Kitin

Kitin sebagai prekursor kitosan pertama kali ditemukan pada tahun 1811 oleh orang Prancis bernama Henri Braconnot sebagai hasil isolasi dari jamur. Kitin dapat dibuat dari kulit udang atau kulit kepiting atau bahkan dari kulit serangga. Kitin dari kulit serangga ditemukan kemudian pada tahun 1820 (Bimoharto, 2009).

Kitin merupakan polimer kedua terbesar di bumi setelah selulosa. Kitin berbentuk padatan amorf berwarna putih atau bubuk, larut dalam air, asam encer, alkali encer, alkali terkonsentrasi dan dalam solusi organik biasa. Kitin adalah senyawa amino polisakarida berbentuk polimer gabungan. Keberadaan kitin di alam umumnya terikat dengan protein, mineral dan berbagai macam pigmen.

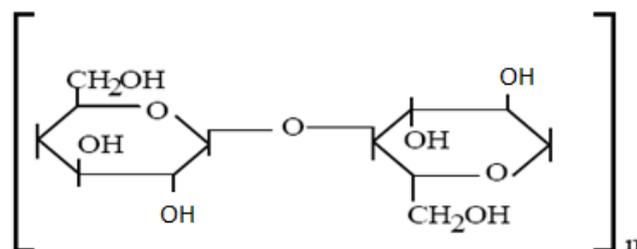
Kitin termasuk polisakarida yang sangat sukar dilarutkan pada pH netral seperti air sehingga pelarutan dilakukan dalam suasana asam atau basa. Hal ini disebabkan karena kitin secara alami berbentuk kristal yang mengandung rantai-rantai polimer berkerapatan tinggi yang terikat satu sama lain dengan ikatan

hidrogen yang sangat kuat. Kitin maupun kitosan tidak dapat larut hanya dalam air. Keduanya dapat larut dalam asam encer seperti asam asetat.

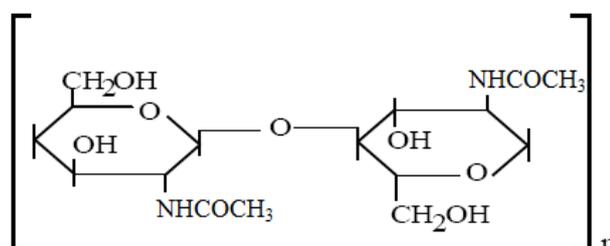
Sifat utama kitin adalah mudah mengalami degradasi secara biologis dan tidak beracun, sangat susah larut dalam air dan beberapa pelarut organik tetapi larut dalam larutan dimetil asetamida dan litium klorida, rendahnya reaktivitas kimia dan sangat hidrofobik, karena ketiga sifat tersebut penggunaan kitin relatif lebih sedikit dibandingkan kitosan dan derivatnya. Aplikasi kitin yang utama adalah sebagai senyawa pengkhelat logam dalam instalasi pengolahan air bersih atau limbah, kosmetik, sebagai fungisida dan fungistatik penyembuh luka.

2.2.1 Struktur Kitin

Struktur kitin sangat mirip dengan selulosa yaitu ikatan yang terjadi antara monomernya terangkai dengan ikatan glikosida pada posisi-1,4. Perbedaannya dengan selulosa adalah gugus hidroksil yang terikat pada atom karbon yang kedua, pada kitin diganti oleh gugus asetamida (-NH-CO-CH₃) sehingga kitin menjadi sebuah polimer berunit N-asetilglukosamin. Struktur selulosa dan kitin dapat dilihat pada Gambar 2.1.



(A)



(B)

Gambar 2.1. Struktur Selulosa (A) dan Struktur Kitin (B)(Sugita et al., 2009)

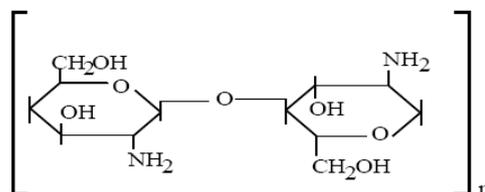
2.3 Kitosan

Kitosan merupakan produk deasetilasi kitin. Kualitas dan nilai ekonomi kitosan ditentukan oleh besarnya derajat deasetilasi, semakin tinggi derajat deasetilasi semakin tinggi kualitas dan harga jualnya. Perbedaan antara kitin dan kitosan didasarkan pada kandungan nitrogennya. Bila nitrogen kurang dari 7 %, maka polimer disebut kitin dan apabila kandungan total nitrogennya lebih dari 7 % maka disebut kitosan. Perbedaan lainnya antara kitin dan kitosan terdapat dalam derajat deasetilasinya. Kitosan mempunyai derajat deasetilasi 80–90%, akan tetapi kebanyakan publikasi menggunakan istilah kitosan apabila derajat deasetilasi lebih besar 70% (Kaban, 2009).

Produksi industri dan penggunaan kitosan telah meningkat dengan tajam sejak tahun 1970-an. Di Jepang produksi kitosan bertambah 37% tiap tahun dari 1978–1983, jumlah total tahunan mencapai 311 ton pada 1983 dan 1.270 ton tahun 1986. Pada saat itu, aplikasi utama dari kitosan diutamakan pada pengolahan makanan, dan pengkelatan ion logam. Kecenderungan setelah itu diarahkan dalam aplikasi industri untuk menghasilkan produk yang bernilai tinggi seperti kosmetik, pembawa obat, bahan tambahan makanan, membran semi permeabel dan farmasi (Kaban, 2009).

2.3.1 Struktur Kitosan

Kitosan adalah jenis polimer rantai yang tidak linier. Kitosan mempunyai rumus umum $(C_6H_{11}NO_4)_n$ atau disebut sebagai (1,4)-2-Amino-2-Deoksi -D-Glukosa, yang mempunyai berat molekul rata-rata 120.000. Struktur kitosan dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 2.2. Struktur Kitosan(Shu dan Zhu, 2000)

Adanya gugus amino yang bebas merupakan salah satu faktor yang membuat peluruhan kitosan ketika terjadi interaksi dan penetrasi antara larutan

asam lambung dengan kitosan sehingga kitosan memerlukan metode preparasi untuk mencegah peluruhannya pada larutan tersebut.

Kitosan merupakan senyawa yang sedikit larut dalam HCl, HNO₃, dan 0.5% H₃PO₄ dan tidak larut dalam H₂SO₄. Kitosan tidak larut dalam air, pelarut-pelarut organik, juga tidak larut dalam alkali dan asam – asam mineral pada pH di atas 6,5. Dengan adanya sejumlah asam, maka dapat larut dalam air – methanol, air – etanol, air – aseton, dan campuran lainnya. Oleh karena itulah, kitosan membutuhkan metode preparasi untuk mencegah kelarutannya pada lambung.

2.3.2 Sifat dan Kegunaan Kitosan

Multiguna kitosan tidak terlepas dari sifat alaminya. Sifat kitosan, antara lain:

- Polimer poliamin berbentuk linear,
- Bersifat *muchoadhesive* (menempel pada membran mukos),
- *Biodegradable* (dapat terdegradasi di dalam tubuh manusia),
- Berbentuk gel dengan polianion,
- Berat molekul tinggi,
- Densitas tinggi,
- Viskositas bervariasi,
- Dapat dimodifikasi secara kimia,
- Mempunyai kemampuan mengkhelat beberapa material.

Sifat-sifat tersebutlah yang membuat kitosan dapat dijadikan sebagai pembawa senyawa bioaktif yang aman di dalam tubuh manusia.

2.4 Enkapsulasi

Enkapsulasi adalah suatu proses pembentukan dinding atau cangkang untuk menyelubungi suatu material inti. Ukuran diameter partikel yang terbentuk bergantung pada ukuran bahan inti, jenis dan konsentrasi yang digunakan. Bahan – bahan yang digunakan pada proses Enkapsulasi pada prinsipnya ada tiga jenis, yaitu :

- **Bahan inti**

Bahan inti dapat didefinisikan sebagai bahan spesifik yang akan disalut, dapat berupa padatan maupun cairan. Komposisi bahan inti dapat bervariasi, biasanya mengandung (10–95)% berat inti (Benita, 1996). Bahan – bahan yang digunakan sebagai inti adalah obat, enzim aktif, sel hidup, agrokimia, zat pemberi rasa, pewangi, dan tinta. Bahan inti yang tersalut dapat mencapai 99% (Benita, 1996). Tingkat melepaskan bahan inti, terutama ditentukan oleh struktur kimia, ketebalan film kapsul dan ukuran mikrokapsul tersebut. Kecepatan pelepasan isi kapsul dapat dikontrol dengan mengontrol konsentrasi bahan penyalut yang dipakai (Lee *et al*, 1999).

- **Bahan Penyalut**

Bahan penyalut yang digunakan untuk mikroenkapsulasi harus mampu memberikan suatu lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti, dapat bercampur secara kimia dan tidak bereaksi dengan bahan inti. Memberikan sifat penyalutan yang diinginkan, seperti kekuatan, fleksibilitas, impermeabilitas, sifat – sifat optik, dan stabilitas (Benita, 1996).

- **Pelarut**

Bahan penyalut perlu dilarutkan terlebih dahulu dalam suatu pelarut sebelum dilakukan proses penyalutan, kecuali untuk metode penyemprotan beku yang menggunakan lelehan penyalut. Pelarut yang digunakan dapat berupa pelarut tunggal maupun campuran (Lachman, 1986).

Sifat-sifat yang terdapat pada proses mikroenkapsulasi inilah yang akan digunakan sebagai batasan dalam metode preparasi kitosan.

2.5 Beads Kitosan

Penggunaan kitosan berbasis matriks pada obat akan memberikan efek pelepasan obat terkontrol dengan memberikan perlakuan khusus yang kemudian disebut sebagai metode preparasi. Sistem berbasis matriks memiliki permukaan yang besar untuk rasio volume, dapat meningkatkan umur konstituen aktif dan kontrol pelepasan senyawa bioaktif.

2.5.1 Metode koagulasi dengan Gelatin

Penggunaan penaut silang memiliki kemungkinan menimbulkan toksik serta efek-efek lain yang tidak diinginkan (Illum, 1998). Preparasi penaut silang yang menggunakan anion lebih sederhana dibandingkan dengan polianion. Sebagai contoh, penaut silang TPP (Tripolifosfat) dapat dipersiapkan dengan mencampurkan droplet kitosan ke dalam larutan TPP dan telah dibuktikan pada penelitian sebelumnya bahwa TPP aman digunakan di dalam dunia farmasi (Kawashima *et al*, 1985). Kitosan memiliki kekuatan mekanikal yang buruk sehingga memiliki keterbatasan dalam penggunaannya di dunia farmasi. Pada studi sebelumnya pun telah dikembangkan bahwa untuk memperbaiki kekuatan mekanik dari partikel kitosan sampai dengan 10 kali lipat dapat dilakukan dengan menggunakan TPP sebagai penaut silang. Pada penelitian yang sama pun sitrat telah dibuktikan memiliki sifat yang responsif terhadap pH sehingga dapat direkayasa untuk melepas senyawa bioaktif pada organ yang diinginkan di dalam sistem pencernaan (Shu dan Zhu, 2000). Dalam industri farmasi, seringkali ditambahkan lektin yang dapat bertindak sebagai pembasah, bahan stabilisasi, pembawa pengayaan klorin, membantu proses emulsifikasi dan enkapsulasi, dan agen penyebaran yang baik.

2.5.2 Tautan silang dengan Tripolyfosfat dan Sitrat

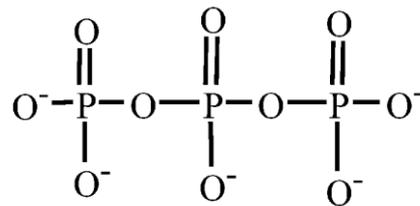
Terdapat interaksi elektrostatik antara sitrat dan TPP dengan kitosan (Shu *et al*, 2001) sehingga kedua zat tersebut harus dipersiapkan terlebih dahulu untuk menjadi penaut silang pada partikel kitosan. Dengan mengkoagulasikan kitosan pada suhu rendah serta menautkannya dengan anion akan memperbaiki sifat mekanik dari kitosan (Shu *et al*, 2001). Analisis lapisan permukaan menunjukkan bahwa penautan silang kitosan dengan difusi anion tahap demi tahap akan mempengaruhi sifat partikel kitosan secara signifikan (Shu dan Zhu, 2000). Semakin cepat waktu difusi untuk masing-masing penaut silang maka semakin buruk sifat dan bentuk yang didapatkan dari partikel kitosan.

Untuk perbandingan molekul yang kecil dari masing-masing penaut silang, proses penautan silang yang dimiliki sitrat memakan waktu yang lebih

cepat daripada proses penautan silang yang dimiliki oleh TPP. Namun ketika proses penautan silang pada TPP telah selesai, partikel kitosan yang akan dihasilkan pun memiliki sifat mekanik yang lebih baik karena interaksinya yang kuat dengan kitosan. Kekuatan ionik serta pH media pelepasan memiliki pengaruh yang besar dalam pelepasan senyawa bioaktif matriks kitosan. Penaut silang sitrat pada kitosan mengembang dan terdisosiasi pada fluida sintetik lambung dalam waktu 5 jam dan mampu bertahan sebanyak 70% partikel selama 24 jam dengan proses yang sangat lambat pada fluida sintetik usus. Sementara itu TPP tidak memiliki sifat yang terlalu sensitif pada pH (Shu *et al*, 2001). Kombinasi antara keduanya diharapkan tetap dapat membuat partikel meluruh pada sistem pencernaan namun direkayasa agar hanya sedikit peluruhannya di dalam lambung dan diharapkan dapat meluruh seoptimal mungkin pada dua organ pencernaan setelahnya, yaitu usus halus dan usus besar.

2.5.3 Struktur Tripolyfosfat

Natrium Tripolyfosfat adalah anorganik mempunyai rumus $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$ dan berat molekul 367.864. Ini adalah garam natrium dari polifosfat penta-anion, yang berwujud bubuk putih dan merupakan konjugat basa triphosphoric asam. Diproduksi dalam skala besar sebagai komponen dari berbagai domestik dan industri produk, terutama deterjen. Struktur Tripolyfosfat :



Gambar 2.3 struktur Tripolyfosfat (Shu dan Zhu, 2000)

Memiliki kelarutan dalam air 14.5 g/100 mL (25 °C), titik didih 622 °C, dan densitas 2.52 g/cm³

Natrium tripolyfosfat dihasilkan dengan memanaskan campuran stoikiometrinya Dinatrium fosfat, Na_2HPO_4 dan monosodium fosfat, NaH_2PO_4 , di bawah kondisi yang dikendalikan secara hati-hati.

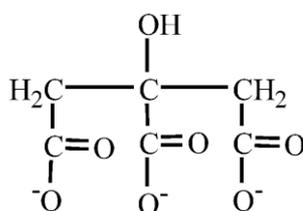


STPP adalah garam berwarna, yang ada dalam bentuk anhidrat dan hexahydrate. Anion dapat digambarkan sebagai rantai pentanionic [O₃POP (O) 2OPO₃] 5-.[3][4] Banyak terkait di-, tri-, dan polyphosphates dikenal termasuk trifosfat siklik P₃O₉³⁻. Ini mengikat kuat untuk logam kation sebagai kedua *bidentate* dan *tridentate chelating agent*.

2.5.4 Struktur sitrat

Natrium sitrat memiliki rumus molekul C₆H₇NaO₇ dan berat molekul 214.11 g mol⁻¹. Berbentuk Kristal putih tidak berbau.

Struktur sitrat :



Gambar 2.4 Struktur Sitrat (Shu dan Zhu, 2000)

Sitrat biasa digunakan dalam es krim untuk mencegah globula lemak agar tidak saling menempel, ini juga merupakan anti-koagulan. Sebagai sebuah buffering agen , natrium citrate membantu mempertahankan kadar ph dalam minuman ringan . Sebagai sebuah sequestering agen , natrium citrate menempel ke ion kalsium dalam air , menjaga mereka dari deterjen dan campur tangan dengan sabun.

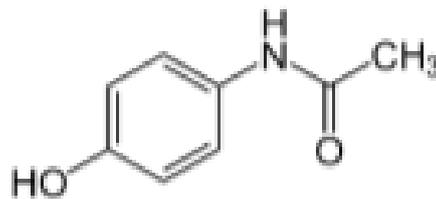
2.6 Senyawa Bioaktif

Obat yang akan dipilih untuk disalut dengan kitosan yang akan dipreparasi dengan metode terpilih untuk melepaskan obat ke dalam usus besar sebagai target utama dan usus halus sebagai target sampingan diharapkan merupakan senyawa bioaktif yang memiliki karakteristik:

- Mudah didapat sebagai salah satu bentuk optimasi pemanfaatan keberagaman senyawa bioaktif tradisional di Indonesia
- Aman sehingga tidak menimbulkan efek samping yang berbahaya
- Murah sehingga dapat menjadi alternatif pilihan obat masyarakat di Negara berkembang seperti Indonesia

- Memiliki kinerja yang baik sehingga obat dapat benar-benar efektif dalam membantu kesembuhan pasien

Pendekatan yang dipakai oleh penulis terhadap karakteristik tersebut adalah obat herbal. Beberapa penelitian telah mendukung kriteria-kriteria yang telah disebutkan diatas. Salah satunya adalah pembuktian dari *Annonaceous acetogenin* yaitu zat yang terdapat pada sirsak, terbukti secara *in vitro* memiliki kemampuan sitotoksik 10.000 kali lebih kuat daripada terapi kemoterapi (Rieser *et al*, 1997). Salah satu penelitian pun menyebutkan bahwa *Annonaceous acetogenin* bekerja secara spesifik terhadap beberapa jenis kanker dan relatif tidak toksik terhadap sel normal. (Oberlies *et al*, 1995). Pendekatan dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi fasilitas pelepasan obat terkendali dari senyawa bioaktif tradisional sehingga dapat memenuhi karakteristik diatas. Namun dikarenakan ekstraksi *Acetogenin* yang masih dalam tahap penelitian, untuk percobaan kali ini, peneliti masih menggunakan Parasetamol yang merupakan senyawa bioaktif pendamping dari obat kanker berfungsi untuk mencegah peradangan yang disebabkan oleh sel kanker di organ yang sakit dan adanya pembengkakan sebagai efek samping dari zat asing yang masuk ke dalam tubuh. Hal ini tidak akan terlalu berpengaruh nantinya ketika ekstrak *Acetogenin* siap diaplikasikan pada metode ini karena zat tersebut akan terdapat di dalam lapisan tipis parasetamol serta zat tersebut memiliki karakteristik obat herbal yang tidak reaktif terhadap senyawa bioaktif kimia (Kim *et al*, 1998).



Gambar 4.2 Parasetamol

2.7 Mekanisme Pelepasan

Peristiwa pelepasan obat atau zat aktif dari polimer dapat terjadi melalui tiga mekanisme yaitu difusi, degradasi dan penggembungan (*swelling*) yang diikuti dengan difusi. Difusi terjadi ketika sebuah obat atau zat aktif mengalir melalui pori – pori yang terdapat pada matriks polimer atau melalui ruang antara

rantai – rantai polimer. Ukuran pori di dalam matriks polimer yang seragam serta ketebalan matriks yang tidak berubah menyebabkan proses pelepasan obat berjalan konstan sepanjang periode tertentu. Pelepasan zat aktif juga dapat terjadi ketika rantai – rantai polimer mengalami penggembungan akibat kondisi tubuh yang berubah karena terjadinya perubahan pH, suhu, enzim atau stimulus – stimulus yang lain. Setelah rantai – rantai polimer mengembang maka zat aktif akan dengan mudah berdifusi dan setelah stimulusnya berkurang atau hilang akibat penyakitnya sudah disembuhkan maka rantai – rantai polimer akan kembali lagi ke konfigurasi awal dengan tidak mengeluarkan zat aktif kembali. Hal ini akan menghilangkan kemungkinan terjadinya overdosis obat. Setelah melepaskan semua zat aktif yang dikandungnya maka matriks polimer akan mengalami degradasi sebagai hasil dari hidrolisis rantai – rantai polimer menjadi molekul – molekul kecil yang dapat diterima oleh sistem tubuh kita. (Kusumastuti, 2009).

2.8 Kanker

Kanker merupakan suatu keadaan di mana sel abnormal melakukan pembelahan diri tidak terkontrol, menyerang ataupun merusak jaringan di dekatnya, dan terkadang bermetastasis atau dapat menyebar ke bagian lain dari tubuh melalui sistem darah dan sistem limfa. Sifat-sifat inilah yang membedakan kanker dengan tumor yang tidak berbahaya karena tidak merusak jaringan ataupun bermestastasis.

Kanker pada manusia dibedakan melalui tempat terjadinya, misalnya kanker yang awalnya muncul dari usus besar maka disebut sebagai kanker usus besar, begitu pula dengan organ lain. Kanker dapat dibagi menjadi lima kategori, yaitu kanker yang terjadi pada jaringan epitel atau kulit (karsinoma), kanker yang terjadi pada tulang (sarkoma), kanker pada jaringan darah (leukemia), kanker yang terjadi pada sel kekebalan tubuh (limfoma dan myeloma), dan kanker yang terjadi pada jaringan otak dan sumsum tulang belakang (kanker pada pusat sistem saraf).

Banyak hal yang menyebabkan tumbuhnya kanker baik pada orang dewasa maupun pada anak-anak baik itu dari faktor genetik maupun lingkungan. Pengaruh dari lingkungan adalah sebesar 90-95% sedangkan faktor genetik hanya 5-10%. Pengaruh dari lingkungan ini contohnya adalah kanker yang

disebabkan oleh tembakau sebesar 25-30%, diet dan obesitas sebesar 30-35%, infeksi sebesar 15-20%, dan sisanya adalah disebabkan oleh radiasi, stres, kurangnya aktivitas fisik dan terpapar oleh bahan polutan dari lingkungan (Anand *et al*, 2008).

2.8.1 Penyebab Kanker

Seperti telah dijelaskan sebelumnya, kanker dapat disebabkan oleh faktor genetik maupun lingkungan. Adapun dari faktor lingkungan dapat disebabkan oleh bahan karsinogen kimia, bahan fisika, ataupun biologis. Berbagai tipe dan contoh karsinogen pada manusia dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Jenis dan Contoh Karsinogen Manusia

Jenis Karsinogen	Contoh
Karsinogen Kimia	Nikel, kadmium, arsen, <i>nitrosamines</i> , trikloroetilen, <i>arylamin</i> , spesies oksigen reaktif.
Karsinogen Fisika	Radiasi UV, radiasi ion
Karsinogen Biologi	Virus <i>Human papilloma</i> , virus Epstein-Barr, virus hepatitis B, dll.
Proses Endogen	Reaksi metabolik yang menghasilkan spesies oksigen reaktif, inflamasi kronis.

(Sumber : Schulz, 2005)

2.8.2 Perawatan dan Pengobatan terhadap Kanker

Tujuan dari pengobatan yaitu untuk membuang atau merusak seluruh sel kanker dan semua daerah yang terekspos oleh kanker. Terdapat berbagai macam pengobatan mulai dari yang standar yang telah diterapkan sejak beberapa dekade yang lalu seperti operasi, radiasi, kemotrapi, hingga ke pengobatan baru termasuk agen biologi, imunoterapi, dan molekul kecil yang spesifik. Pengobatan yang diberikan juga tergantung dari stadium kanker seperti yang terlihat pada Tabel 2.2.

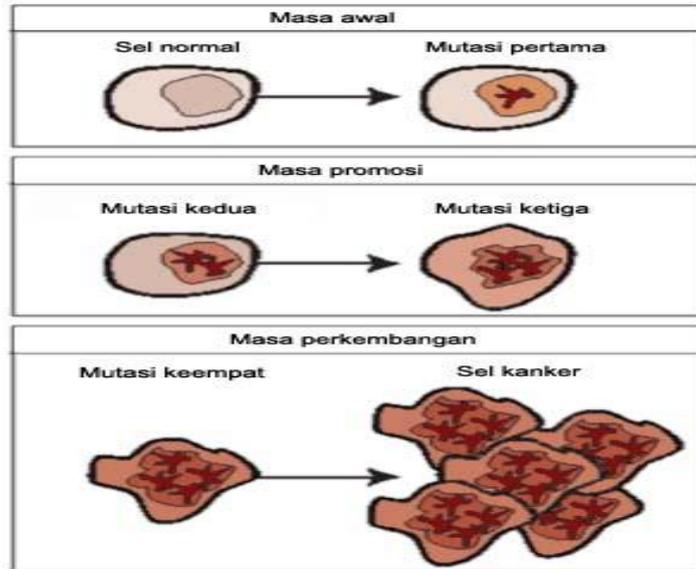
Tabel 2.2 Stadium Kanker, Pengobatan, dan Prognosis

Stadium	Deskripsi	Pengobatan	Prognosis
1	- Ukuran Kecil - Tidak melibatkan kelenjar getah bening - Tidak terjadi metastase	Operasi dan atau Radioterapi dan juga terkadang terapi sistem	Seringkali baik
2	- Ukuran kecil atau sedang - Melibatkan kelenjar getah bening - Tidak terjadi metastase	Terapi sistem operasi dan terkadang terapi sistem primer	Kadang baik
3	- Berkembang secara local - Tidak terjadi metastase	Terapi sistem primer dan radioterapi	Biasanya jelek
4	- Terjadi metastase	Mengurangi dengan terapi sistem dan atau radioterapi dan atau operasi	Jelek

(Sumber : Knowles, 2005)

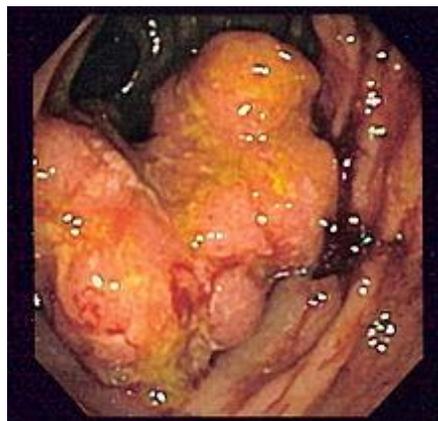
2.8.3 Kanker Usus sebagai Sampel Penyakit Akut

Kanker merupakan salah satu penyakit serius yang ada di Indonesia. Kanker merupakan penyakit mematikan dengan menjadi penyumbang kematian ketiga terbesar setelah penyakit jantung (Depkes, 2010). Kanker adalah suatu penyakit sel dengan ciri gangguan atau kegagalan mekanisme pengatur multiplikasi dan fungsi homeostasis lainnya pada organisme multiseluler.



Gambar 2.5. Mekanisme Terbentuknya Sel Kanker (Sumber : Schulz, 2005)

Usus besar merupakan bagian dari sistem pencernaan dimana material sisa pencernaan disimpan. Rektum adalah akhir dari bagian usus besar yang berhubungan langsung dengan anus. Tumor di usus besar tumbuh dari dinding-dinding usus besar yang berikutnya disebut sebagai polip. Polip yang terus bertahan lama di organ ini berikutnya akan tumbuh kembang menjadi sel kanker. Oleh karena itulah salah satu bentuk pengobatan yang akan diberikan langsung pada usus besar sehingga senyawa bioaktif langsung kontak dengan sel kanker yang ada di organ tersebut.



Gambar 2.6. Usus Besar yang Terjangkiti Sel Kanker (Sumber : Weinberg, 2007)

Sel kanker yang terdapat pada usus besar juga mampu untuk berkembang ke organ lain (Weinberg, 2007) sehingga senyawa bioaktif pun harus disebarkan ke organ lain melalui pembuluh darah yang ada di dinding-dinding usus halus.

2.9 Analisis Sampel

Metode analisis yang digunakan adalah *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk mengetahui morfologi partikel dan Spektrofotometri UV-Visible untuk mengukur profil pelepasan senyawa bioaktif pada masing-masing fluida sintetik.

2.9.1 Scanning Electron Microscope (SEM)

Scanning Electron Microscope menggunakan sinar elektron berenergi tinggi difokuskan untuk menghasilkan berbagai sinyal pada permukaan sampel padat. Sinyal yang berasal dari interaksi antara elektron – sampel mengungkapkan informasi tentang sampel morfologi eksternal (tekstur), komposisi kimia dan struktur kristal serta orientasi dari bahan yang membentuk sampel.

Pada analisis *Scanning Electron Microscope, photomicrograph* pemindaian elektron diambil pada tegangan percepatan 30 KV, tekanan chamber 0,6 mm Hg dan pembesaran asli 800 kali. Analisis ini bertujuan untuk mengetahui ukuran matriks kitosan dan matriks obat dalam kitosan, sehingga diketahui komposisi kitosan yang dapat menghasilkan matriks obat dalam kitosan yang baik.

2.9.2 Spektrofotometri UV-Visible

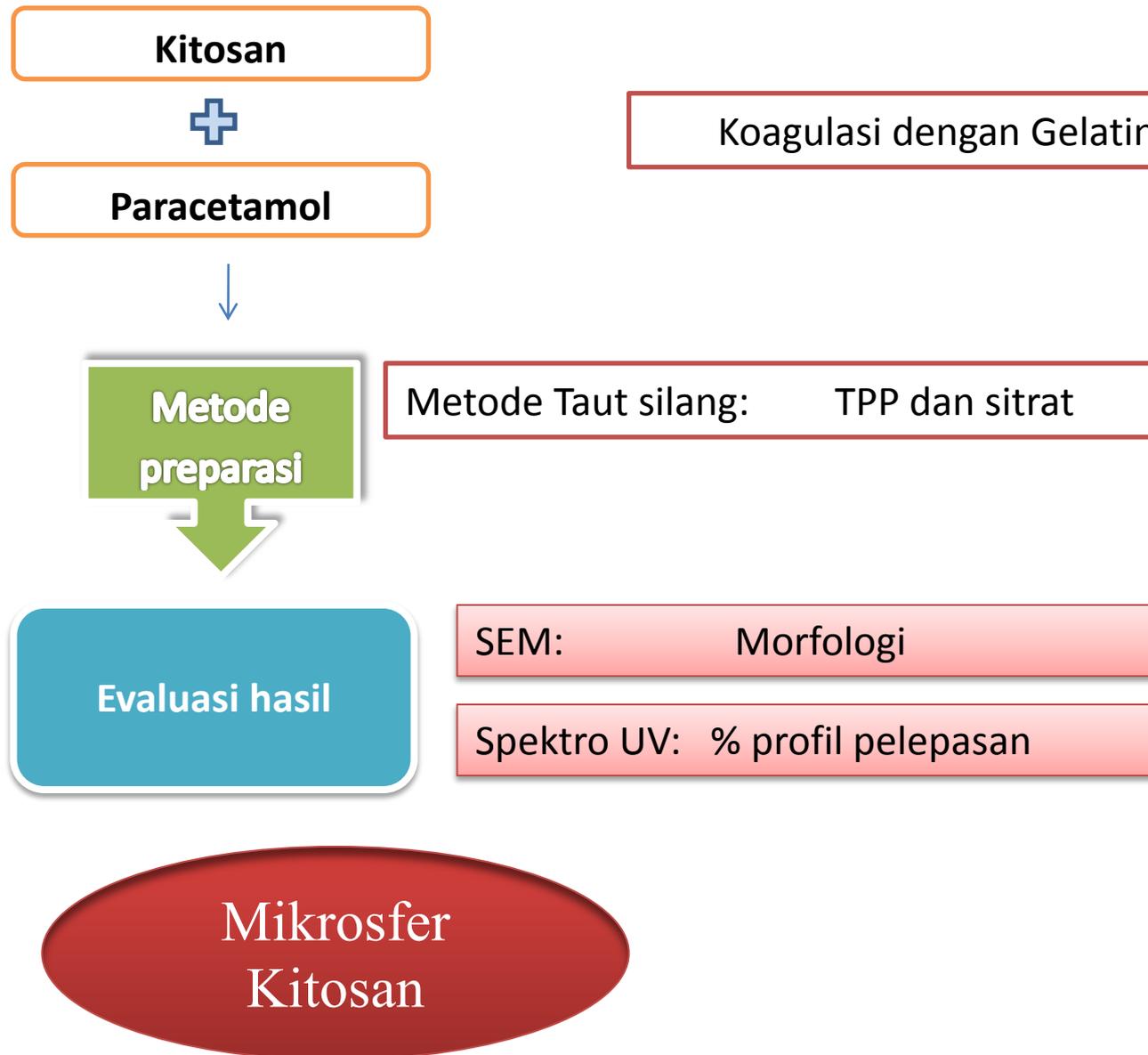
Spektrofotometer UV-Visible (sinar tampak) adalah analisa kuantitatif dan kualitatif spesies kimia dengan pengukuran absorbansi atau transmitansi dalam spektroskopi. Spektrofotometer UV-Visible adalah pengukuran panjang gelombang dan intensitas sinar ultraviolet dan cahaya tampak yang diabsorpsi oleh sampel, biasanya digunakan untuk molekul dan ion anorganik atau kompleks didalam larutan. Alat ini banyak bermanfaat untuk penentuan konsentrasi senyawa – senyawa yang dapat menyerap radiasi pada daerah ultraviolet 200–400nm atau daerah sinar tampak 400–800 nm (Sastrohamidjojo, 1991). Pada penelitian ini analisis spektrofotometer UV-Visible bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan matriks kitosan dan obat terhadap waktu.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Diagram Penelitian Keseluruhan

Penelitian akan dilakukan di laboratorium Energi Berkelanjutan Departemen Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas Indonesia. Beberapa pengujian akan dilakukan melalui kerjasama dengan pihak lain seperti Departemen Farmasi FMIPA UI atau BPPT Serpong. Diagram alir penelitian formulasi matriks kitosan untuk pelepasan terkendali senyawa bioaktif pada pH sistem pencernaan dengan variasi metode preparasi ditunjukkan Gambar 4.



Gambar 3.1.Diagram alir penelitian.

Tahapan awal penelitian adalah studi literatur yang dilakukan dengan mempelajari jurnal publikasi nasional maupun internasional yang berkaitan dengan penelitian kitosan sebelumnya. Selanjutnya kombinasi kitosan dan

Paracetamol akan digunakan untuk uji 3 metode tercantum yang diharapkan menghasilkan partikel berukuran milimeter. Selanjutnya partikel dikarakterisasi menggunakan *scanning electron microscope* (SEM) untuk mengetahui morfologi partikel dan Spektrofotometri UV-Visible untuk mengukur profil pelepasan senyawa bioaktif pada masing-masing fluida sintetik sistem pencernaan. Selanjutnya akan dilakukan analisa hasil melalui pembahasan untuk mencapai suatu kesimpulan.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

Pada penelitian formulasi matriks kitosan untuk pelepasan terkendali senyawa bioaktif pada pH sistem pencernaan dengan variasi metode preparasi, digunakan alat dan bahan sebagai berikut :

3.2.1 Bahan

Bahan – bahan yang digunakan dalam dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3. 1. Bahan dan Perincian Bahan yang Digunakan

Bahan	Perincian Bahan
Aquades	Sebagai pelarut
Asam asetat 5%	Sebagai pelarut kitosan
<i>cold sesame-seed oil</i>	Sebagai penyulut proses metode koagulasi
Fluida usus besar, usus halus dan lambung sintetik	Sebagai media simulasi pH sistem pencernaan
Tripolifosfat, sitrat,	Sebagai senyawa penaut silang
Kertas saring Whatman 40 dan Whatman kelas 2	Sebagai penyaring
Kitosan	Sebagai penyalut obat
Gelatin	Sebagai Pengkoagulasi
Senyawa Bioaktif	Paracetamol

3.2.2 Alat

Alat yang digunakan dalam pengujian ini termasuk pada alat gelas, dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2. Alat dan Perincian Alat yang Digunakan

Alat	Kegunaan
Batang pengaduk	Alat untuk mengaduk
Beker glass 250 MI	Wadah
Beker glass 500 MI	Wadah
Bulp	Menyedot larutan untuk pipet ukur
Coating Unit	Alat untuk melapisi kitosan dengan sesuatu
Corong	Alat bantu memasukkan cairan
Desikator vakum	Untuk mengeringkan dan menyimpan matriks yang terbentuk
Kaca arloji	Wadah untuk menimbang kitosan bubuk
Kapas plug	Untuk menutup mulut tabung kerucut
Labu ukur 100 MI	Wadah untuk melarutkan obat
Labu ukur 50 mL	Wadah untuk membuat larutan kitosan
Mixer maksimal putaran : 2000 rpm	Alat untuk mengaduk
pH meter	Alat untuk mengukur pH pada pembuatan PBS
Pipet tetes	Alat untuk menera labu ukur
Pipet ukur	Alat untuk menambahkan suatu larutan dengan volume tertentu
Spray Dryer	Alat untuk membentuk matriks kitosan dengan metode semprot kering
Tabung kerucut	Wadah untuk mencampurkan kitosan
Timbangan	Alat untuk menimbang bubuk kitosan
SEM	Karakterisasi matriks kitosan
Spektrofotometri UV-Visible	Uji kinerja mikrosfet kitosan yang telah dipreparasi

3.3 Prosedur Penelitian

3.3.1 Pembuatan Beads Kitosan

Kitosan dilarutkan bersama paracetamol dan gelatin dalam asam asetat dan diaduk sampai homogen. Konsentrasi dalam larutan asam asetat baik kitosan dan gelatin 4%,4%.

3.3.1.2 Metode Koagulasi dengan Gelatin

Model senyawa bioaktif (Paracetamol) dilarutkan didalam air distilat dan ditambahkan pada larutan asam asetat (4% w/v) dari kitosan yang mengandung gelatin pada pengadukan suhu 37°C. Konsentrasi komponen yang diinginkan adalah sebagai berikut: kitosan 1%, gelatin 1% dan model senyawa bioaktif 0.075%. Campuran larutan pada suhu 37°C diambil dengan jarum suntik dengan diameter 0,45 mm ke dalam 250 ml *cold sesame-seed oil* (minyak sayur) 4°C untuk memulai proses koagulasi dari gelatin. Setelah 30 menit, ditambahkan larutan penaut silang dibawah pengadukan 4°C. Larutan penaut silang terdiri dari Tripolyfosfat dan Sitrat dengan konsentrasi yang divariasikan masing-masing 1,5%, 5% dan 2,5%, 5% (w/v). Dalam kurun waktu tertentu, partikel dipisahkan dan dicuci dengan air distilat 4°C. sehingga terbentuklah matriks kitosan.

3.3.2 Karakterisasi Matriks Kitosan

Tahapan ini bertujuan untuk mengetahui sifat fisik dari material yang telah dipreparasi. *Scanning Electron Microscope* (SEM) digunakan untuk mengetahui morfologi partikel. Matriks disebarkan ke dalam rintisan kaca, kemudian tempatkan pada mikroskop electron scanning. Karakterisasi kitosan dilakukan sebanyak 3 kali sebagai tanda awal bahwa matriks kitosan berhasil terbentuk. Pemindaian elektron *photomicrograph* diambil pada tegangan percepatan 30 KV, tekanan chamber 0,6 mmHg dan pembesaran asli 800 kali. Dari tahapan ini pun dapat diketahui ukuran matriks kitosan yang telah dipreparasi.

3.3.3 Uji Kinerja Metode Preparasi Matriks Kitosan

Pengujian spektrofotometri UV -Visible bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan obat dalam matriks kitosan terhadap waktu pada setiap fluida

sintetik. Untuk menganalisis sampel. Panjang gelombang yang dipakai adalah 244 nm sebagai serapan maksimum Paracetamol yang digunakan sebagai sampel senyawa bioaktif (Goncalves, 2005).

3.3.3.1 Uji Metode Kalibrasi

Dalam penelitian ini digunakan untuk dapat melihat proses pelepasan paracetamol sebagai senyawa bioaktif di dalam fluida sintetik. Dalam hal ini perlu dibuat kurva kalibrasi terlebih dahulu untuk mengetahui konsentrasi paracetamol yang ada pada masing-masing fluida sintetik dalam skala waktu tertentu. Kurva kalibrasi yang akan dibuat sebanyak 3 buah untuk masing-masing fluida sintetik yang akan diujikan. Berikut ini merupakan langkah-langkah untuk membuat kurva kalibrasi natrium diklofenat:

- Mengambil dari larutan induk Paracetamol 1000 mg/L sebanyak 10 ml dalam labu ukur 100 ml dan tambahkan masing-masing larutan fluida sintetik.
- Mengambil 50 ml larutan Paracetamol tersebut kemudian masukkan dalam 500 ml labu ukur dan menambahkan larutan fluida sintetik.
- Mengambil larutan tersebut sebanyak 2 ml; 5 ml; 10 ml; 20 ml; 30 ml; 40 ml dan 50 ml dan masukkan masing-masing ke dalam labu ukur 100 ml dan menambahkan larutan fluida sintetik sehingga didapatkan konsentrasi 0,2 mg/L; 0,5 mg/L; 1 mg/L; 2 mg/L; 3 mg/L; 4 mg/L dan 5 mg/L.
- Masukkan larutan-larutan tersebut ke dalam kuvet dan masukkan ke dalam spektrofotometer dengan panjang gelombang 244 nm.
- Dari data yang didapat, dibuat grafik A (absorbansi vs konsentrasi) sehingga akan dihasilkan persamaan garis lurus $y = mx \pm b$

3.3.3.2 Pelepasan Obat pada Fluida Sintetik

Efisiensi pelepasan obat dihitung dari segi persentase hilangnya senyawa bioaktif pada fluida sintetik, sesuai dengan rumus berikut. Jumlah obat teoritis dalam matriks ditentukan dengan perhitungan asumsi bahwa seluruh obat dalam larutan kitosan yang digunakan akan terperangkap dalam matriks dan tidak terjadi kehilangan pada setiap tahap penyusunan matriks. Perinciannya yaitu :

- Menyiapkan kitosan yang telah dipreparasi dengan 3 metode yang jumlahnya tergantung dari hasil efisiensi penjeratan
 - Ditambahkan 30 mL larutan fluida sintetik pada masing-masing kitosan yang telah dipreparasi lalu tabung ditutup dengan kapas plug
- 2 jam simulasi pada *Simulated gastric fluid*, pH 1,2 (SGF),
 1 jam simulasi pada *Simulated duodenum fluid*, pH 4
 5 jam simulasi pada *Simulated intestinal fluid*, pH 7,2 (SIF), dan
 4 jam simulasi pada larutan fosfat (50 mM, pH 6) dengan 300 PG Pectinex[®]

Ultra SP-L (*simulated colonic fluid* (SCF)). Simulasi dilakukan pada suhu 37 ° C

- Diambil 6 mL, dan digantikan dengan 6 mL untuk masing-masing larutan fluida sintetik dengan rentang waktu 1 jam sekali untuk masing-masing larutan fluida sintetik
- Disaring dengan kertas Whatman (Kelas 2),
- Residu dikembalikan ke suspensi,
- Filtrat digunakan untuk pengujian Spektrofotometri UV – Visible (setelah pengenceran bila diperlukan) pada panjang gelombang yang telah ditentukan, untuk penentuan kadar obat.

3.3.4 Variabel Penelitian

Variabel yang terkait pada penelitian ini adalah variasi jenis metode preparasi yang dilakukan terhadap matriks kitosan yang terdiri dari metode koagulasi dengan surfaktan, metode koagulasi dengan gelatin. Variabel terikatnya adalah morfologi *beads* kitosan yang memiliki ukuran yang berbeda di dalam setiap metode preparasi serta presentase pelepasan senyawa boaktif yang berbeda di masing-masing fluida sintetik

3.3.5 Teknik Pengambilan Data

Partikel dikarakterisasi menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk mengetahui morfologi partikel sehingga didapatkan diameter dari matriks kitosan yang telah dilakukan metode preparasi. Profil pelepasan berupa data kandungan Na-diklofenak dalam fluida lambung sintetik, fluida usus halus sintetik dan fluida usus besar sintetik yang akan diamati dan dievaluasi bersama

data-data lain dengan mengetahui profil pelepasannya pada masing-masing fluida sintetis untuk menetapkan metode optimal dengan menggunakan Spektrometer UV-Visible. Na-diklofenak (obat anti peradangan yang cukup larut dalam air), dipilih karena kestabilannya dalam suasana asam dan netral atau sedikit basa untuk waktu kurang dari 24 jam.

3.3.6 Teknik Pengolahan dan Analisis Data

Banyaknya data untuk profil pelepasan diambil setiap setengah jam di masing-masing fluida sintetis. Efisiensi pelepasan obat dihitung dari segi persentase hilangnya senyawa bioaktif pada fluida sintetis, sesuai dengan rumus berikut:

$$\text{Efisiensi Pelepasan (\%)} = \frac{\text{Jumlah Pelepasan Obat dalam Fluida Sintetis}}{\text{Jumlah Obat Teoritis dalam Matriks}} \times 100\% \dots (1)$$

Jumlah obat teoritis dalam matriks ditentukan dengan perhitungan asumsi bahwa seluruh obat dalam larutan kitosan yang digunakan akan terperangkap dalam matriks dan tidak terjadi kehilangan pada setiap tahap penyusunan matriks. Kurva kalibrasi dari setiap fluida sintetis akan memberikan persamaan garis linear:

$$y = mx \pm b \dots (2)$$

Dari persamaan berikut dapat diketahui konsentrasi natrium diklofenat setiap setengah jam di masing-masing fluida sintetis. Konsentrasi fluida sintetis kemudian di konversi untuk mengetahui banyaknya massa natrium diklofenat dalam satuan waktu tertentu di masing-masing fluida sintetis

$$M = \frac{MOL}{VOLUME} \dots (3)$$

Untuk mengetahui massa natrium diklofenat dapat digunakan penurunan rumus sebagai berikut

$$\text{Massa} = \text{volume} \times Mr \times M \dots (4)$$

Untuk data yang didapat dengan SEM, data hasil karakterisasi berupa morfologi matriks kitosan akan dianalisa lebih lanjut dengan persamaan-persamaan umum untuk karakterisasi. Evaluasi hasil percobaan akan dilakukan dengan memperhatikan 2 kriteria berikut:

- profil pelepasan yang diinginkan adalah konsentrasi senyawa bioaktif yang linier sebagai fungsi waktu dan mencapai 100% dalam waktu kurang dari 10 jam; dari profil pelepasan akan terlihat partikel kitosan yang efektif untuk pelepasan terkendali di lambung, di usus halus, atau di kolon
- sedapat mungkin metode terpilih menggunakan senyawa yang tidak bersifat toksik dalam jumlah minimal.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada bab ini, akan dijelaskan mengenai pelaksanaan penelitian, hasil pengamatan, serta analisa dari hasil penelitian.

4.1 Pembahasan Umum

Pada penelitian ini, *beads* kitosan dibuat untuk menjerat obat agar bisa dibawa melewati lambung dan dilepaskan di usus halus dan usus besar. Penelitian dibagi menjadi Tiga tahap, yaitu Preparasi *beads* kitosan, Penjeratan obat, dan Pelepasan obat pada media fluida sintetik, setelah itu dilakukan uji SEM (scanning electron microscop) untuk mengetahui morfologi dari *beads* kitosan dan Spektro uv-vis untuk mendapatkan adsorbansi dari obat yang terlepas pada fluida sintetik.

Preparasi *beads* kitosan dilakukan dengan melarutkan kitosan, gelatin dan obat dalam asam asetat, campuran diagitasi dengan agitator selama ± 45 menit sampai campurannya homogen berwarna putih pekat, setelah itu diambil dengan jarum suntik dan dicelupkan tetes demi tetes ke dalam beaker glass berisi minyak wijen dingin 250 ml. setelah 1 jam *beads* yang terbentuk dipisahkan dari minyaknya dan dimasukkan kedalam larutan *cross link* TPP dan sitrat sambil diagitasi selama 1 jam, *beads* yang terbentuk dipisahkan dan dikeringkan. Dalam melakukan preparasi dilakukan beberapa variasi pada komponen *beads* untuk menemukan *beads* kitosan yang terbaik dari segi bentuk dan ukuran, kemampuannya untuk menjerat obat dan mempertahankannya melewati lambung, dan kemampuannya untuk melepaskan obat di usus halus dan usus besar. Pada percobaan pertama *beads* dibuat dengan komposisi kitosan 6%, gelatin 4% dan obat 0.1%, penulis melakukan ini dengan asumsi semakin banyak kitosan maka semakin banyak pula obat yang bisa dijerat, karena kitosan mempunyai kemampuan menjerat senyawa lain, kendala pada variasi ini adalah kitosan dan gelatin dalam asam asetat memiliki viskositas yang tinggi, sehingga menyebabkan campuran sulit diaduk dan tidak homogen. Variasi kedua dilakukan dengan menurunkan rasio gelatin menjadi 2%, agar viskositas tidak terlalu tinggi, kendala pada variasi ini adalah turunnya rasio gelatin menyebabkan *beads* yang tidak

terlalu keras dan mencair pada saat dikeringkan, hal ini terjadi karena kandungan air yang terdapat pada *beads* terlalu banyak. Akhirnya komposisi yang paling tepat untuk membuat *beads* adalah kitosan 4%, gelatin 4%, dan obat parasetamol 0.1 %, dan variasi larutan *cross link* 1.5 % TPP dan 5% Sitrat, 2.5% TPP dan 5% Sitrat. Variasi pada komposisi larutan *cross link* dilakukan untuk mendapatkan kemampuan maksimum dalam menjerat dan melepaskan obat pada usus halus dan usus besar. *Beads* yang terbentuk lalu diuji dengan SEM untuk melihat struktur morfologi dari *beads* tersebut. Uji pelepasan pada fluida sintetik dilakukan untuk mengukur kemampuan *beads* sebagai pembawa obat, hasil ini kemudian dianalisa dengan spektro-uv untuk mendapatkan adsorbansi yang kemudian akan dikonversi menjadi jumlah obat dalam mg yang terlepas di masing-masing media fluida sintetik. Tujuan dari penelitian ini adalah menemukan komposisi terbaik dari *beads* untuk mengenkapsulasi obat dan memberi pelepasan yang maksimum pada usus halus dan usus besar

4.2 Pembahasan Prosedur Penelitian

4.2.1 Preparasi *Beads* Kitosan

Beads berbasis kitosan dipreparasi dengan berlandaskan pada 2 prinsip utama, yaitu menjerat obat didalam system matriks kitosan dan mengatur komposisi dalam matriks agar bisa melepaskan obat tersebut di usus halus dan usus besar sebagai target utama. Preparasi matriks kitosan diatur sedemikian rupa sehingga obat dapat terperangkap dalam matriks kitosan serta obat dapat dilepaskan ketika melakukan kontak dengan fluida sintetik. Secara berurutan, sistem matriks dibuat dengan urutan sebagai berikut:

1. Agitasi kitosan, parasetamol gelatin dalam larutan asam asetat 4%.

Pada awalnya kitosan, gelatin, parasetamol dan asam asetat dicampurkan bersamaan dan diagitasi sampai larut homogen. Asam asetat sebagai pelarut memiliki gugus H^+ yang bisa memutus ikatan glikosida pada rantai panjang polimer kitosan menjadi polimer yang lebih kecil. Gelatin berfungsi mengkoagulasi kitosan dan parasetamol agar campuran mengalami fasa gelasi, parasetamol tersolvasi oleh kitosan dan gelatin saat kitosan membentuk lingkaran solvasi mengelilingi partikel obat parasetamol. Dalam

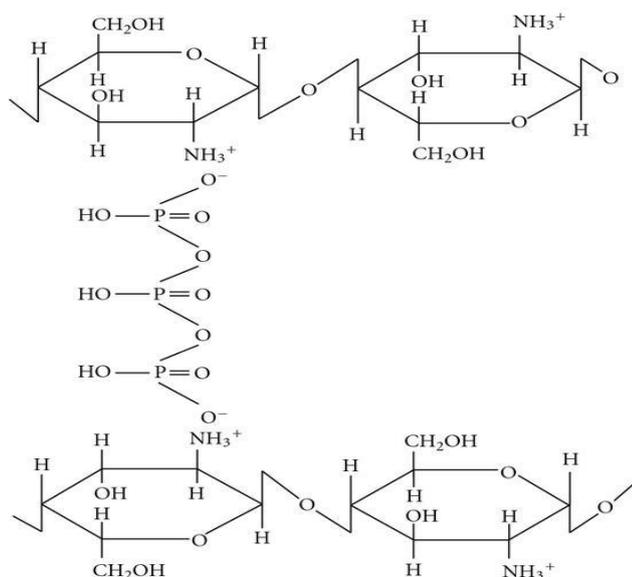
keduanya tidak terdapat interaksi kimia hanya interaksi fisik antara obat dan polimer.

2. Koagulasi Gelatin pada minyak wijen dingin

Pada tahap ini larutan campuran kitosan, gelatin, dan obat yang temperaturnya masih 40⁰C langsung di celupkan dengan jarum suntik pada minyak wijen dingin pada temperature 4⁰C lalu dijaga suhunya selama kurang lebih 1 jam. Pencelupan kitosan/gelatin ke temperature rendah bertujuan untuk meningkatkan koagulasi pada gelatin terlebih dulu sebelum di taut silang dengan larutan TPP-sitrat

3. Pembentukan *Beads* dengan larutan Tripolyfosfat

Pada tahap ini koagulan yang telah terbentuk dipisahkan dari minyak wijen dan dimasukkan ke larutan berisi TPP pada temperature 4⁰C dan dijaga temperaturnya selama 1 jam Larutan tripolyfosfat dibuat dengan melarutkan sodium tripolyfosfat di dalam air distilat. Dalam larutan tersebut senyawa ionik akan menjadi ion-ionnya sehingga sodium tripolyfosfat pun akan menjadi Na⁺ dan TPP⁻. Kitosan yang memiliki gugus amina yang terprotonasi (NH₃⁺) akan berikatan secara elektrostatis dengan O⁻ pada TPP sehingga terjadilah fenomena *cross linking* atau tautan silang. Strukturnya dapat dilihat pada Gambar 4.2

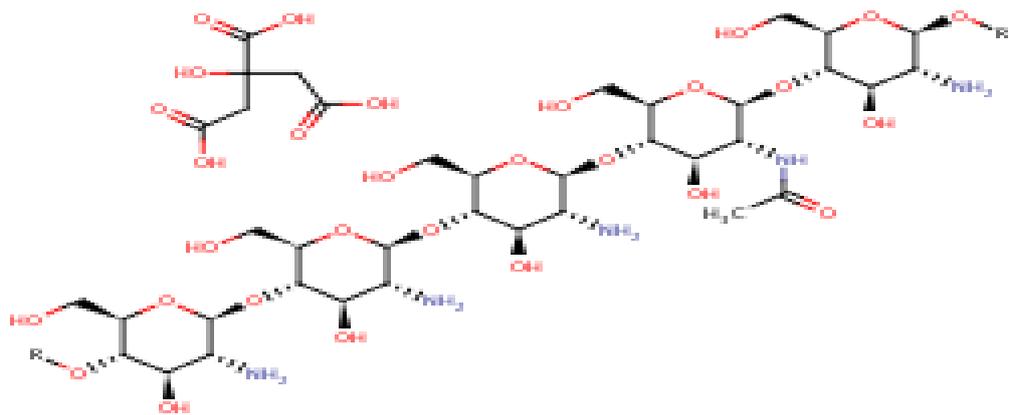


Gambar 4.2 Struktur senyawa Tripolifosfat berikatan dengan chitosan (Shu, XZ and Zhu, KJ, 2002)

Peristiwa parasetamol yang tersolvasi oleh kitosan dan terperangkap diantara penaut silang disebut dengan peristiwa enkapsulasi. Peristiwa enkapsulasi dapat menyimpan obat dalam suatu matriks tanpa mengubah sifat obat tersebut sehingga baik digunakan pada sistem drug carrier.

4. Pembentukan *Beads* ditaut ulang dengan larutan Sitrat

Larutan Sitrat dibuat dengan melarutkan sodium Sitrat di dalam air distilat. Dalam larutan tersebut senyawa ionik akan menjadi ion-ionnya sehingga gugus amina yang terprotonasi (NH_3^+) akan berikatan secara elektrostatis dengan gugus O^- pada sitrat sehingga terjadilah fenomena *cross linking* atau tautan silang. Strukturnya bisa dilihat pada gambar 4.3



Gambar 4.3 Struktur senyawa Sitrat berikatan dengan chitosan (Brenda; enzyme information system; 2002)

Tahap ini memiliki prinsip yang sama dengan taut silang pada Tripolyfosfat, hanya saja terdapat perbedaan pada berat molekulnya, dimana berat molekul sitrat lebih kecil dibandingkan TPP, sehingga diharapkan sitrat bisa masuk kedalam *beads* dan sisa gugus amina pada kitosan yang tidak berikatan dengan TPP bisa berikatan secara elektrostatis dengan sitrat, dengan

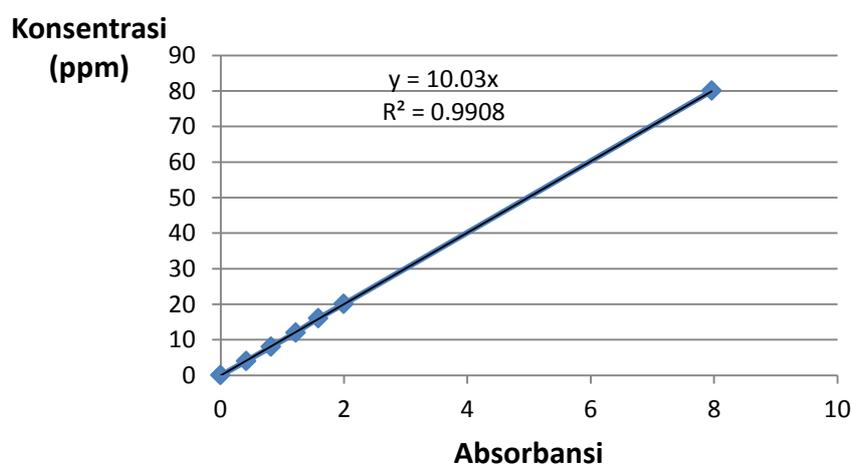
hilangnya gugus amina dari kitosan, karakteristik kitosan yang mudah larut dalam asam dapat ditekan sehingga matriks kitosan akan bersifat lebih stabil dalam asam.

5. Pengeringan *beads*

Setelah 1 jam *beads* yang terbentuk dipisahkan dari larutan dan dikeringkan. *Beads* yang terbentuk bukan hanya memiliki bentuk yang baik tapi juga memiliki kekuatan mekanik sampai 10 kali lipat lebih baik. Setelah itu *beads* yang terbentuk disiapkan untuk di uji pada in vitro release

4.3 Uji Pelepasan *In Vitro*

Langkah awal dalam melakukan pelepasan in vitro adalah dengan membuat kurva larutan standar terlebih dahulu. Pelarut yang digunakan pada kurva standar merupakan pelarut yang benar-benar dapat melarutkan obat dengan sempurna sehingga kandungan pelepasan obat dapat benar-benar diketahui nantinya pada masing-masing fluida sintetik. Dalam menetapkan kurva standar, variasi konsentrasi yang dipilih adalah 4 ppm, 8 ppm, 12 ppm, 16 ppm, 20 ppm dan 80 ppm. Dengan menggunakan tetapan variasi konsentrasi, dapat diketahui masing-masing nilai absorbansi dari tetapan tersebut dan pada akhirnya akan didapatkan kurva larutan standar yang ditunjukkan pada Gambar 4.4



Gambar 4.4 Kurva Larutan Standar

Dari Gambar 4.4 dapat dilihat bahwa persamaan linier yang didapat adalah $y = 10,03 x$ dengan nilai regresi linier sebesar 0,9908. Data yang didapat dari pengujian pelepasan *in vitro* dengan Spektro uv berupa data adsorbansi dari obat Paracetamol karena itu persamaan linier diatas diperlukan untuk menentukan konsentrasi obat parasetamol pada matriks kitosan.

Pelepasan obat akan dilakukan dengan dua metode yaitu pelepasan pada media fluida sintetik secara paralel dimana matriks kitosan dituangkan pada masing-masing fluida sintetik dengan pH berbeda dan dilihat performa pelepasannya selama 5 jam, kemudian secara seri dimana *beads* kitosan dipindahkan dari satu fluida sintetik ke fluida sintetik yang lainnya sehingga *beads* kitosan yang didapatkan bukanlah *beads* kitosan yang baru namun *beads* kitosan yang telah dipisahkan dari fluida sintetik sebelumnya.

4.3.1 Pelepasan Obat Pada Kondisi Paralel

Matriks kitosan yang digunakan pada uji pelepasan kondisi paralel dilakukan di berbagai fluida sintetik diantaranya adalah pH 1,2 , pH 4 dan pH 7,4. Komposisi yang digunakan pada beads ini adalah kitosan 4%, gelatin 4%, paracetamol 0.075%, TPP1.5%, dan sitrat 5%

A. Pelepasan Obat Paralel pH 1,2 sebagai fluida sintetik organ lambung

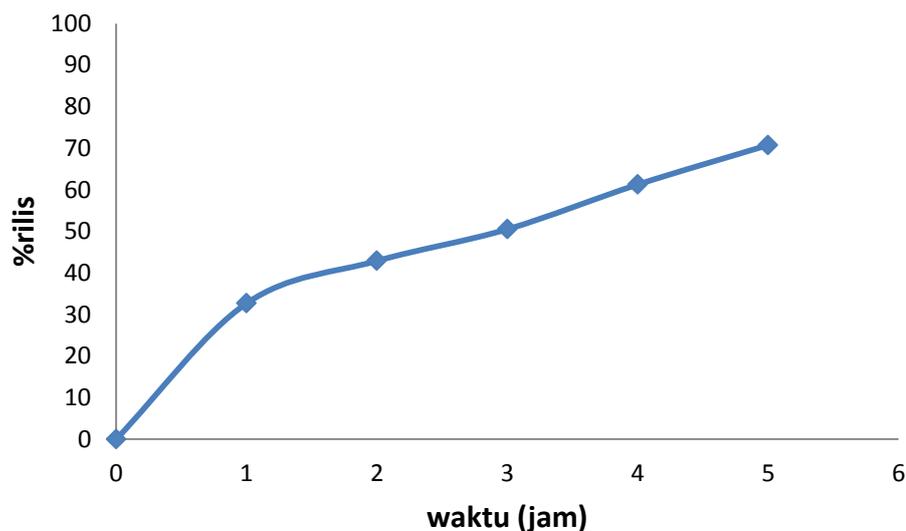
Hasil pelepasan obat yang didapatkan pada pH 1,2 ditunjukkan pada Tabel

4.1.

Tabel 4.1 Pelepasan Obat Paralel pH 1.2

Waktu (jam)	Pelepasan Obat (mg)
0	0
1	1,1
2	0,3
3	0,3
4	0,4
5	0,3

Dari tabel diatas akan didapatkan grafik yang ditunjukkan pada Gambar 4.4



Gambar 4.5 Pelepasan Obat Paralel pH 1,2

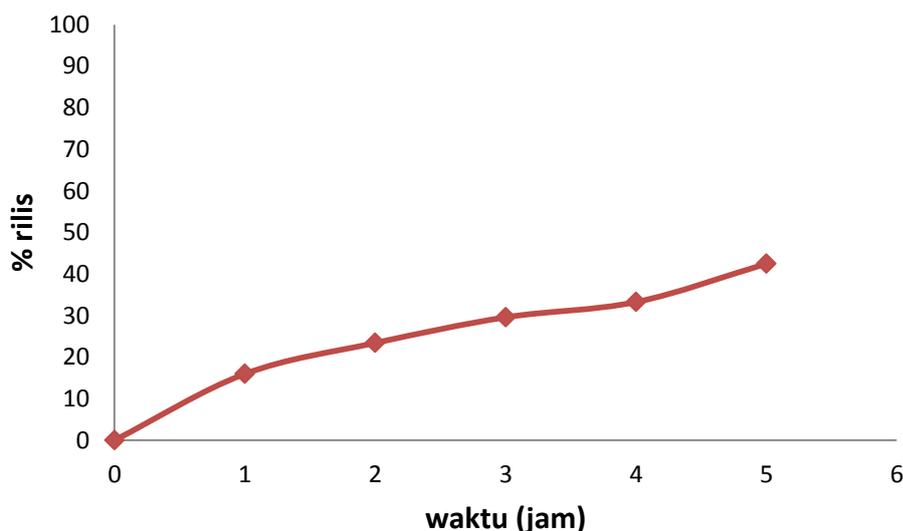
Pada Gambar diatas didapatkan pelepasan obat yang menyerupai linear. Walaupun pada 1 jam pertama terdapat lonjakan yang menunjukkan bahwa *beads* kitosan mengalami difusi yang cukup signifikan saat kontak dengan fluida sintetik (ph 1.2), hal ini disebabkan oleh ion H^+ yang memotong ikatan glikosida antar kitosan dan meregangkan ikatan elektrostatis antara kitosan dengan sitrat sehingga lepas secara perlahan, akan tetapi tidak mempengaruhi ikatan elektrostatis dengan TPP karena itu itu pelepasan masih berlangsung stabil. Release pada ph ini merupakan tahap penentuan pertama untuk mengetahui apakah metode preparasi matriks berfungsi dengan baik atau tidak, karena kitosan tanpa metode preparasi tidak akan bertahan lama pada PH lambung yang rendah (1.2) karena memiliki gugus amino yang mudah terprotonasi pada asam. Pada pH 1,2 pun pelepasan dari obat masih dapat dijaga dengan berikatannya gugus amino dari kitosan dengan TPP dan sitrat sehingga kitosan tidak langsung terprotonasi dan matriks kitosan dapat melepaskan obat secara perlahan.

Pelepasan obat paralel berikutnya akan diuji performanya pada fluida sintetik pH 4 sebagai fluida sintetik organ usus halus (duodenum).. Pelepasan obat pada fluida sintetik pH 4 dapat diamati pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Pelepasan Obat Paralel pH 4

Waktu (jam)	Pelepasan Obat (mg)
0	0
1	0,5
2	0,3
3	0,2
4	0,1
5	0,3

Dari tabel diatas akan didapatkan grafik yang ditunjukkan pada Gambar 4.6

**Gambar 4.6** Pelepasan Obat Paralel pH 4

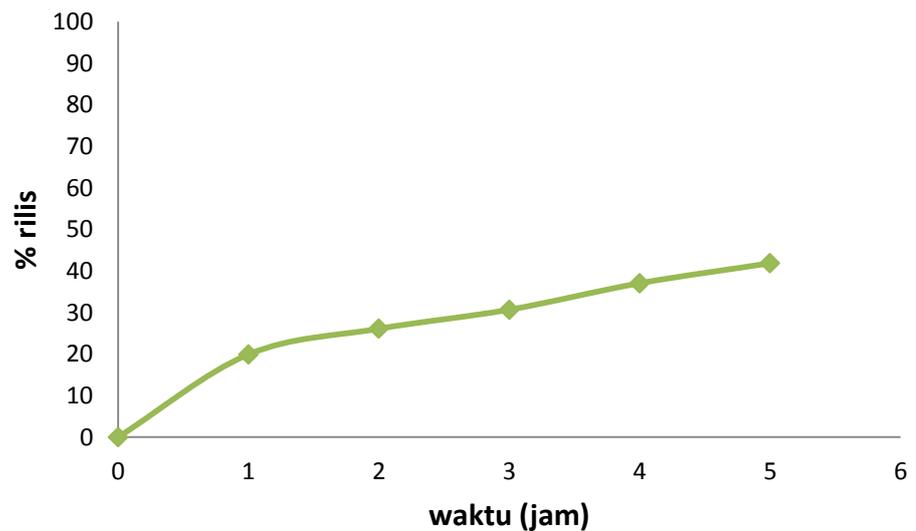
Pada gambar 4.6 bisa dilihat bahwa pada PH 4 pelepasan berjalan cukup lambat obat yang terlepas selama 5 jam $\pm 40\%$, Pelepasan obat yang hamper linear dari jam kedua sampai dengan jam kelima menunjukkan difusi yang terjadi antara matriks kitosan dengan fluida sintetik berlangsung relatif stabil. Kestabilan dari pelepasan menunjukkan bahwa ikatan-ikatan matriks kitosan yang belum hancur dan terputuskan dan hanya mengalami perenggangan sehingga obat dapat berdifusi keluar dari sistem matriks kitosan. *beads* tidak mengalami difusi yang signifikan pada ph 4 karena media fluida sintetik ini sifatnya tidak terlalu asam.

Pelepasan obat paralel berikutnya akan diuji pada fluida sintetik pH 7,4 sebagai fluida sintetik organ usus halus. Pelepasan obat pada fluida sintetik pH 7,4 dapat diamati pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Pelepasan Obat Paralel pH 7.4

Waktu (jam)	Pelepasan Obat (mg)
0	0
1	0,7
2	0,2
3	0,15
4	0,2
5	0,2

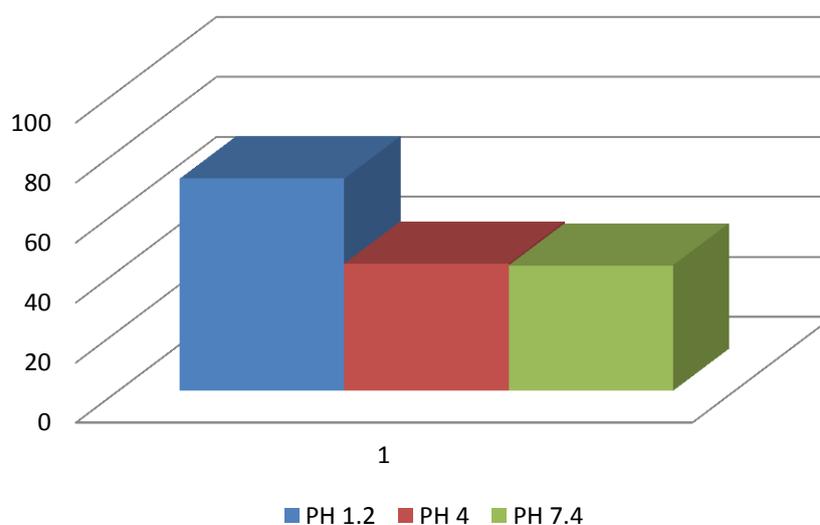
Dari tabel pelepasan obat diatas akan didapatkan grafik yang ditunjukkan pada Gambar 4.7



Gambar 4.7 Pelepasan Obat Paralel pH 7.4

Dari Gambar 4.7 didapat bahwa pelepasan pada pH 7.4 juga berlangsung lambat dan tidak mengalami difusi yang signifikan. Pada pH 7,4 terjadi peristiwa deprotonasi dari gugus NH_3^+ yang berikatan dengan gugus O^- dari senyawa tripolifosfat. Hal ini dikarenakan gugus H^+ merupakan gugus dengan dipol positif yang kuat yang didapatkan dari asam asetat. Gugus H^+ ini akan cenderung untuk berpindah dari kondisi asam ke kondisi kurang asam (netral) atau basa, maka pada pH 7,4 yang merupakan kondisi netral sedikit basa, gugus NH_3^+ yang telah berikatan dengan gugus O^- akan terganggu dan merenggang karena gugus H^+ pada NH_3^+ terganggu kestabilannya pada fluida sintetik tersebut.

Perbandingan pelepasan parallel selama 5 jam memiliki perbedaan yang cukup drastis antara pH 1.2 dengan pH 4, 7.4, dimana pelepasan obat pada pH 1.2 mencapai $\pm 70\%$ sementara pada pH 4 dan 7.4 hanya sekitar $\pm 40\%$. Grafik perbandingan antara ketiga pH tersebut bisa dilihat pada gambar 4.8



Gambar 4.8 pelepasan parallel pada pH 1.2, 4, 7.4

Untuk itu diperlukan penambahan komposisi penaut silang dari TPP dari 1.5% menjadi 2.5% agar paracetamol yang terlepas pada lambung bisa lebih dijaga dan enkapsulai pada sistem pencernaan bisa lebih baik.

4.3.2 Pelepasan Obat Pada Kondisi Seri

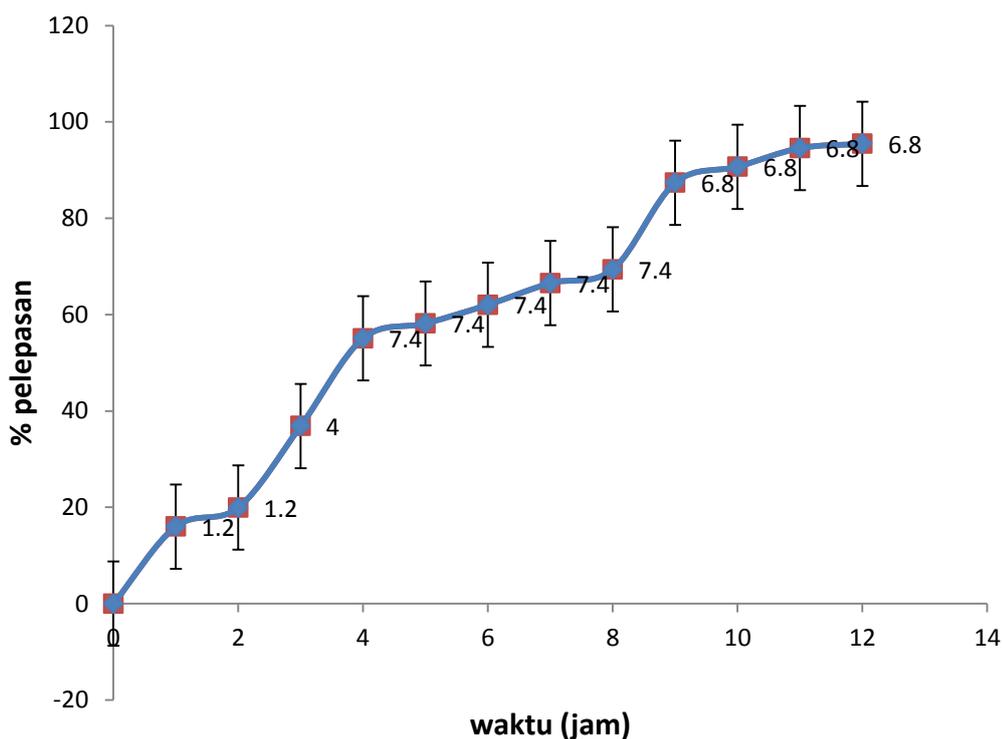
Pelepasan obat pada kondisi seri merupakan simulasi sebenarnya dari apa yang terjadi di dalam sistem pencernaan manusia. Matriks kitosan yang

berinteraksi dengan fluida sintetik bukanlah matriks kitosan yang baru namun matriks kitosan yang telah berinteraksi dengan fluida sintetik sebelumnya dengan nilai pH yang berbeda. Dengan demikian kinerja dari matriks kitosan akan benar-benar teruji daya tahannya dalam simulasi sistem pencernaan manusia. Pada pelepasan obat di kondisi seri, lamanya waktu dan kondisi pH fluida sintetik menjadi representatif dari organ sistem pencernaan (Anthea *et al*, 1993). Pada kondisi seri. Hasil yang diperoleh dari uji performa pelepasan *beads* kitosan dengan komposisi kitosan 1%, gelatin 1%, paracetamol 0.075%, TPP 2.5%, dan Sitrat 5% dapat diamati pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Pelepasan Obat secara seri pada Sistem Pencernaan Tubuh Manusia

simulasi tubuh manusia				
Organ	ph	jam	Mg	%
Lambung	1.2	0	0,0	0,0
		1	1,1	16,0
		2	1,3	19,9
Usus halus	7.4	4	2,4	36,9
		4	3,6	55,1
		5	3,8	58,2
		6	4,1	62,0
		7	4,4	66,5
		8	4,6	69,4
Usus besar	6.8	9	5,8	87,4
		10	6,0	90,7
		11	6,2	94,6
		12	6,2	94,6

Dari tabel diatas akan didapatkan grafik yang ditunjukkan pada Gambar 4.9



Gambar 4.9 % Pelepasan Obat secara seri pada system pencernaan secara triplo (2.5% TPP, 5% Citrate)

Pada kondisi seri, obat dimasukkan terlebih dulu pada pH 1.2 (lambung) selama 2 jam dan mengalami difusi sehingga obat terlepas sekitar $\pm 20\%$, lalu dilanjutkan ke pH 4 (usus halus) 1 jam obat terlepas lagi sekitar $\pm 15-20\%$, kemudian ke pH 7.4 (usus halus) 5 jam obat terlepas $\pm 30\%$, lalu ke pH 6.8 (usus besar) dan obat terlepas $\pm 15-20\%$. Pada percobaan ini ada beberapa fenomena yang dapat diamati, yang pertama adalah pelepasan kejut pada setiap pergantian pH. *Beads* kitosan terus mengalami difusi dan melepas obat seiring pergantian pH, bisa ditelusuri dari release yang cukup besar setiap adanya perpindahan dari satu fluida ke fluida berikutnya, ketika terjadi pergantian pH sebagai representatif pergantian organ sistem pencernaan, ion-ion tersebut tidak serta merta meninggalkan ikatan-ikatan yang sebelumnya diregangkan. Adanya waktu tinggal dari ion-ion tersebut yang memberikan efek pada perenggangan ikatan sehingga terjadi difusi ditambah dengan efek yang ditimbulkan oleh fluida sintetik yang baru menyebabkan terjadinya pelepasan kejut dari matriks kitosan, hal ini juga dipengaruhi oleh sitrat yang memiliki sifat responsif terhadap perubahan pH

sehingga ketika terjadi pergantian pH ikatan antara kitosan dengan sitrat makin merenggang dan kemudian putus.

Fenomena berikutnya yang dapat diamati yaitu semakin landainya pelepasan obat dari satu fluida sintetik ke fluida sintetik lainnya. Pada fluida sintetik pH 6,8 dengan waktu pelepasan tiga jam pertama yang merepresentasikan fluida sintetik usus besar memiliki kurva pelepasan yang lebih landai dibandingkan dengan fluida sintetik pH 7,4 yang merepresentasikan fluida sintetik usus halus. Jumlah obat yang terperangkap di dalam matriks kitosan pada fluida sintetik pH 6,8 memiliki kuantitas yang lebih kecil dibandingkan dengan larutan pH 7,4 disebabkan *life time* pelepasan yang lebih lama dibandingkan dengan sebelumnya. Jika matriks kitosan mendifusikan obat dengan presentase yang sama di dalam matriks dengan anggapan bahwa kondisi matriks belum rusak (belum terdapat pemutusan ikatan), maka dengan kandungan obat yang lebih sedikit di dalam matriks, jumlah obat yang keluar pun akan menjadi lebih sedikit dan mulai mencapai pelepasan maksimum kemudian *beads* kitosan mulai terdegradasi.

Dengan menambahkan konsentrasi TPP menjadi 2,5% (w/v) TPP dan 5,0% (w/v) sitrat pelepasan obat di pH 1,2 (lambung) bisa lebih dijaga dan pelepasan pada kedua pH SIF dan SCF menjadi sekitar $\pm 45\%$, dengan demikian *beads* kitosan bisa lebih mempertahankan obat agar tidak habis terlebih dulu sebelum mencapai usus halus dan bisa berguna untuk pelepasan obat terkendali pada usus besar

4.4 Penjeratan Obat

Obat yang digunakan di dalam matriks kitosan tidak seluruhnya terenkapsulasi di dalam matriks kitosan. Tahapan yang digunakan dalam menjerat kitosan dan membentuknya sebagai gel akan mendegradasi jumlah obat yang terenkapsulasi di dalam matriks kitosan itu sendiri. Penjeratan obat dapat dilihat dari beberapa sudut pandang yang biasa dipakai dalam dunia farmasi. Parameter yang digunakan pertama adalah banyaknya obat yang dapat dienkapsulasi di dalam matriks dibandingkan dengan obat yang hilang dan tidak terjerat di dalam matriks kitosan. Perbandingan antara obat yang dapat terenkapsulasi di dalam matriks kitosan dengan obat yang tidak dapat terenkapsulasi di dalam matriks

disebut dengan efisiensi enkapsulasi. Parameter lain yang digunakan dalam penjeratan obat ialah banyaknya obat yang dapat terenkapsulasi di dalam matriks kitosan dibandingkan dengan massa total matriks kitosan. Perbandingan antara massa obat yang dapat dienkapsulasi dengan massa total matriks kitosan disebut dengan pemuatan obat.

4.3.1 Efisiensi Enkapsulasi

Efisiensi enkapsulasi penting untuk diketahui dari matriks kitosan. Suatu proses enkapsulasi memiliki efisiensinya masing-masing. Dengan mengetahui efisiensi enkapsulasi, kuantitas obat yang dimasukkan dalam proses enkapsulasi dapat hitung untuk mencapai kuantitas obat yang dibutuhkan untuk menyembuhkan suatu penyakit (kuantitas terapeutik) yang dapat dilihat pada Persamaan 4.1.

$$w \text{ obat yang digunakan pada enkapsulasi} = \frac{w \text{ efek terapeutik obat}}{\text{efisiensi enkapsulasi}} \quad [4.1]$$

Efisiensi enkapsulasi dari pembentukan matriks kitosan diketahui dengan menghitung massa obat yang rilis dari suatu waktu tertentu dan dengan menambahkan jumlah obat yang masih tersisa di dalam matriks kitosan setelah rilis (*entrapment*) serta dibandingkan dengan obat yang digunakan pada proses enkapsulasi yang dapat dilihat pada Persamaan 4.2.

$$\text{Efisiensi enkapsulasi} = \frac{w \text{ obat masuk matriks} - w \text{ obat keluar matriks}}{w \text{ obat masuk matriks}}$$

Efisiensi enkapsulasi yang akan diamati pada bagian ini adalah efisiensi enkapsulasi pada variasi komposisi Tripolyfosfat. Telah dibuktikan bahwa Tripolyfosfat memiliki kemampuan untuk menahan obat lebih lama pada *beads* sehingga dapat memaksimalkan obat yang terlepas di usus halus dan usus besar. Dalam variasi komposisi Tripolyfosfat tersebut, akan dibandingkan efisiensi enkapsulasi banyaknya obat yang dapat terjerat di dalam matriks kitosan. Perbandingan dari efisiensi enkapsulasi dapat dilihat pada Tabel 4.5

Tabel 4.5 Perbandingan Efisiensi Enkapsulasi terhadap Variasi Komposisi Tripolyfosfat

Keterangan	komposisi TPP 1.5%	komposisi TPP 2.5%
Obat yang terjerat	5,7 mg	6,2 mg
Obat yang digunakan	75 mg	75 mg
Enkapsulasi obat	7,7 %	8,3 %

Tabel 4.5 menunjukkan bahwa efisiensi enkapsulasi pada komposisi Tripolyfosfat 2.5% memiliki nilai yang sedikit lebih besar dibandingkan dengan komposisi Tripolyfosfat 1.5%. Pada dasarnya, peristiwa enkapsulasi obat dipengaruhi oleh banyaknya *crosslinking agent* yang mengatur kerapatan dari matriks kitosan saat membentuk lingkaran solvasi disekeliling obat. Hal tersebut ditunjukkan dengan perbedaan variasi yang besar dari komposisi Tripolyfosfat tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan dari enkapsulasi obat.

4.3.2 Pemuatan Obat (*Drug Loading*)

Pemuatan obat merupakan parameter yang sangat penting untuk diketahui dari suatu matriks kitosan. Pemuatan obat dapat diartikan sebagai obat yang terkandung dalam suatu matriks kitosan dibandingkan dengan penyusun-penyusun matriks kitosan yang diperlukan untuk menacapai tujuan matriks kitosan seperti tahan terhadap pH asam serta pelepasan secara terkontrol dan perlahan. Pemuatan obat bermanfaat dalam mengemas suatu obat sehingga dapat diperkirakan kemasan suatu obat dari banyaknya matriks kitosab yang dibutuhkan terhadap jumlah obat yang terenkapsulasi di dalam matriks kitosan.

Pemuatan obat atau drug loading dirumuskan dalam Persamaan 4.3.

$$\text{Pemuatan Obat} = \frac{w \text{ obat yang terenkapsulasi}}{w \text{ matriks kitosan}} \quad [4.3]$$

Pemuatan obat antara suatu matriks kitosan akan dibandingkan terhadap variasi dari TPP. Dengan variasi konsentrasi TPP sebanyak 1.5% dan 12.5%, akan dilihat

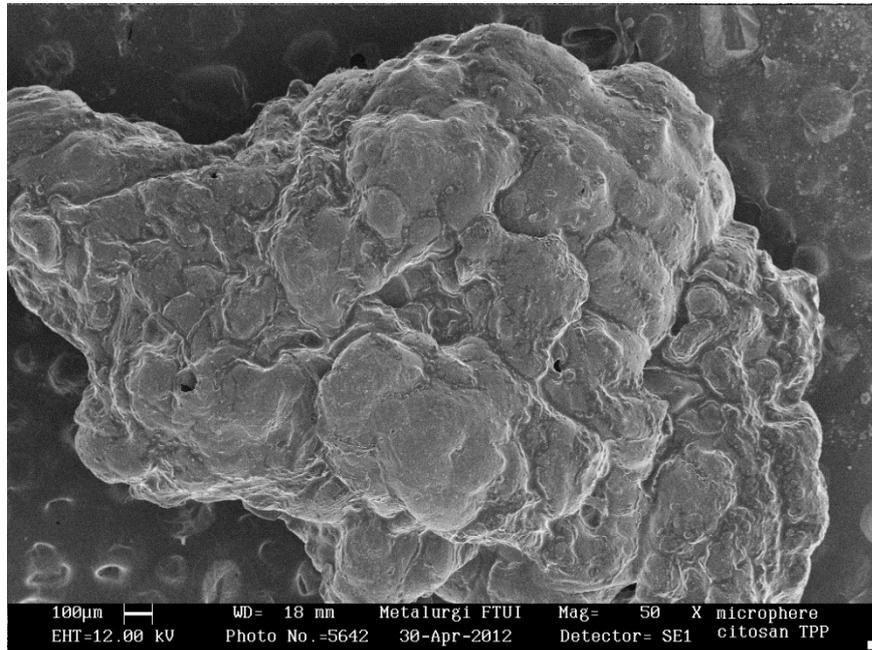
pemuatan obat pada masing-masing matriks kitosan seperti yang terlihat pada Tabel 4.6.

Tabel 4.6 Perbandingan Pemuatan Obat terhadap Variasi TPP

Keterangan	komposisi TPP 1.5%	komposisi TPP 2.5%
Obat yang terjerat	5,7 mg	6,2 mg
Berat <i>beads</i> kitosan	100 mg	110 mg
<i>Loading</i> obat	5,7 %	5,6 %

Tabel 4.6 menunjukkan % *loading* obat pada komposisi TPP 1.5% dan 2.5% memiliki presentase yang hampir sama. Telah diketahui penjeratan obat yang didapatkan dengan komposisi TPP lebih tinggi dapat meningkatkan jumlah obat yang terjerat. Namun bertambahnya jumlah obat yang terjerat tidak sebanding dengan berat matriks kitosan yang bertambah. Pertambahan berat matriks kitosan yang didapatkan merupakan berat TPP yang menghubungkan antara polimer kitosan dan tidak berpengaruh terhadap obat. Hal ini disebabkan rasio komposisi antara TPP dan kitosan sudah tidak cocok (sudah mencapai komposisi TPP yang optimum) sehingga pertambahan jumlah TPP tidak mempengaruhi % penjeratan obat.

4.5 Uji morfologi menggunakan SEM (*Scanning Electron Microschop*)



Gambar 4.10 Morfologi Matriks Kitosan (1.5% TPP dan 5% Sitrat)

Dari pengamatan diatas terlihat bahwa *beads* kitosan saat berdifusi pada fluida memiliki struktur morfologi yang kasar dan tidak bulat, menunjukkan bahwa ikatan antara kitosan, obat, dan *crosslinking agent* yang terdapat pada matriks sudah merenggang sehingga menyebabkan *beads* melepaskan obat pada fluida sintetik. Untuk itu diperlukan modifikasi pada komposisi matriks agar memiliki struktur yang lebih baik dan kuat serta memiliki kurva pelepasan yang lebih baik.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan serta pembahasannya, maka penulis dapat memberikan kesimpulan sebagai berikut :

1. Dari penelitian didapatkan formula komposisi utama kitosan yaitu :
Kitosan 1%, gelatin 1%, paracetamol 0,075% dalam asam asetat 4%
Dengan variasi penaut silang 1,5% TPP, 5% Sitrat dan 2,5% TPP, 5% Sitrat
2. Hasil dari pengujian pada fluida sintetik untuk pelepasan paralel, untuk lambung 70% dan usus halus 40% dengan komposisi penaut silang 1,5% TPP dan 5% sitrat
3. Komposisi penaut silang terbaik untuk pelepasan pada sistem pencernaan adalah 2,5% TPP dan 5% sitrat
4. Dengan komposisi 2,5% TPP dan 5% sitrat didapatkan efisiensi enkapsulasi 8,3 % , penjeratan obat 6,2 mg, serta pelepasan pada usus halus dan usus besar $\pm 45\%$
5. Formulasi *Beads* kitosan dengan metode taut silang menggunakan Tripolyfosfat dan Sitrat mampu memperkuat kitosan agar tidak meluruh pada lambung, sehingga bisa digunakan sebagai *drug carier* pada usus halus dan usus besar

5.2 Saran

Untuk mendapatkan % penjeratan dan % efisiensi enkapsulasi yang lebih baik disarankan untuk meneliti variasi komposisi pada *Beads* kitosan lebih lanjut menggunakan bahan-bahan yang lebih baik dan berkualitas, sehingga komposisi obat yang bisa diangkut pada *beads* kitosan bisa ditingkatkan. Dengan menggunakan bahan yang lebih baik morfologi *beads* kitosan yang didapat juga memiliki bentuk yang lebih bulat dengan susunan matriks yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, <http://www.scribd.com/doc/41861241/mikroenkapsulasi>. Diakses tanggal 18 Maret 2011 jam 9:52.
- Anonim, Kanker di Indonesi, Depkes, Editor 2010, TEMPO Interaktif.
- Benita, S. 1996. *Microencapsulation : Methods and Industrial Applications*. Mercel Dekker Inc, New York.
- Dawes, GJS, Fratila-Apachitei, LE, K. Mulia, Apachitei, I, Witkamp, G-J, Duszcyk, J, 2009. Size effect of PLGA spheres on drug loading efficiency and release profiles, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20, 5, 1089-1094.
- Geum-soog Kim, Lu Zeng, Feras Alali, Lingling L. Rogers, Feng-E. Wu, Jerry L. McLaughlin, and Soelaksono Sastrodihardjo. *Journal of Natural Product*, 1998, 62, 432-436.
- Gibaly, El. 2002. *Development and In Vitro Evaluation of Novel Floating Chitosan Microcapsules for Oral Use: Comparison With Non-Floating Chitosan Microspheres*. *Int J Pharm*.
- Golcanves, 2005. Effect of crosslinking agent in chitosan microspheres in controlled release of diclofenat sodium. *Polimeros: ciencia e tecnologia* pp.6-12
- Illum, L., 1998. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm. Res.* 15, 1326–1331. Kawashima, Y., Handa, T., Takenaka, H., Lin, S.Y., Ando, Y., 1985a. Novel method for the preparation of controlled release theophylline granules coated with a polyelectrolyte complex of sodium polyphosphate-chitosan. *J. Pharm. Sci.* 74, 264–268.
- Kar, Mousumi , and Dr P K Choudhury. 2005. *Preparation and Evaluation of Chitosan Microspheres*. Dept. of Pharmaceutical Sciences, MLSU, Udaipur Corresponding.
- Knorr, D. 1984. *Use Chitinous in Food*. *Food Tech.* 38(1):85.
- Kusumastuti, Felisita Anesti dan Nyoman Valida Lendra. 2009. Pelepasan Zat Aktif Obat. *Farmakoterapi-Info*.

<http://yosefw.wordpress.com/2009/03/20/557/>. Diakses tgl. 10 Maret 2011 jam 09:47.

Lachman L., H.A. Lieberman & J.L. Kanig. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Lea & Febringer. Philadelphia : Marcell Dekker, Inc. 860-892.

Marks & Fox. (1991). DNA damage, poly(ADPribosylation and apoptotic cell death as a potential common pathway of cytotoxic drug action. *Biochem.Pharmacol.*, 42, 1859-1867.

Maton, Anthea; Jean Hopkins, Charles William McLaughlin, Susan Johnson, Maryanna Quon Warner, David LaHart, Jill D. Wright (1993). *Human Biology and Health*. Englewood Cliffs, New Jersey, USA: Prentice Hall. ISBN 0-13-981176-1. OCLC 32308337.

Mi, F.L., Tan, Y.C., Liang, H.F., Sung, H.W., 2002. In vivo biocompatibility and degradability of a novel injectable chitosan-based implant. *Biomaterials* 23, 181–191.

Pedrosa, Rozângela C., Vanessa L. Gonçalves, Mauro C. M. Laranjeira, Valfredo T. Fávere. 2005. *Effect of Crosslinking Agents on Chitosan Microspheres in Controlled Release of Diclofenac Sodium*. Departamento de Química. <http://www.scielo.br/pdf/po/v15n1/24188.pdf>. Diakses tgl. 9 Maret 2011 jam 12:02.

Prabaharan, M., 2008. Review Paper: Chitosan Derivatives as Promising Materials for Controlled Drug Delivery, *J Biomater Appl* July vol. 23 no.1, 5-36.

RA, Weinberg (2007). *The Biology of Cancer*. New York: Garland Science.

Remuñán-López, C, Lorenzo-Lamosa, ML, Vila-Jato, JL and Alonso, MJ, 1998. Development of new chitosan–cellulose multicore microparticles for controlled drug delivery, *Eur J Pharm Biopharm*, 45, 1, 49-56.

Sastrohamidjojo, H. 1991. *Spektroskopi*. Liberty. Yogyakarta.

Shu, X.Z., Zhu, K.J., 2000. A novel approach to prepare tripolyfosfate/chitosan complex *beads* for controlled release drug delivery. *Int. J. Pharm.* 201, 51–58.

- Shu, XZ and Zhu, KJ, 2002. Controlled drug release properties of ionically cross-linked chitosan *beads*: the influence of anion structure, *Int J Pharm.*233, 1-2, 217-225.
- Sinha, VR, Singla, AK, Wadhawan, S, Kaushik, R, Kumria, R, Bansal, K, and Dhawan, S, 2004. Review: Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs, *Int J Pharm*, 274,1–33.
- Thomas C, Sharma P. Chitosan as a biomaterial. *Biomater Artif Cells Artif Org* 1990;18:1–24.

LAMPIRAN

A. Pelepasan paralel parasetamol selama 5 jam pada ph 1.2

jam ke	ph	Conc (ppm)	WL247.0	Massa	pertambahan massa
1	1.2	35.95	3.5948	1.1	1.1
2	1.2	39.32	3.92372	1.4	0.3
3	1.2	39.32	3.92372	1.7	0.2
4	1.2	42.12	4.20255	2.0	0.4
5	1.2	43.13	4.30255	2.2	0.2
22	1.2	17.45	1.75002	0.9	0.9

B. Pelepasan paralel parasetamol selama 5 jam pada ph 4

jam ke	ph	Conc (ppm)	WL247.0	Massa	pertambahan massa
1	4	18.02	1.80186	0.5	0.5
2	4	35.40	3.5348	1.3	0.7
3	4	35.37	3.53148	1.5	0.2
4	4	33.32	3.32805	1.6	0.1
5	4	37.60	3.75307	2.0	0.4
22	4	34.57	3.45191	1.8	1.8

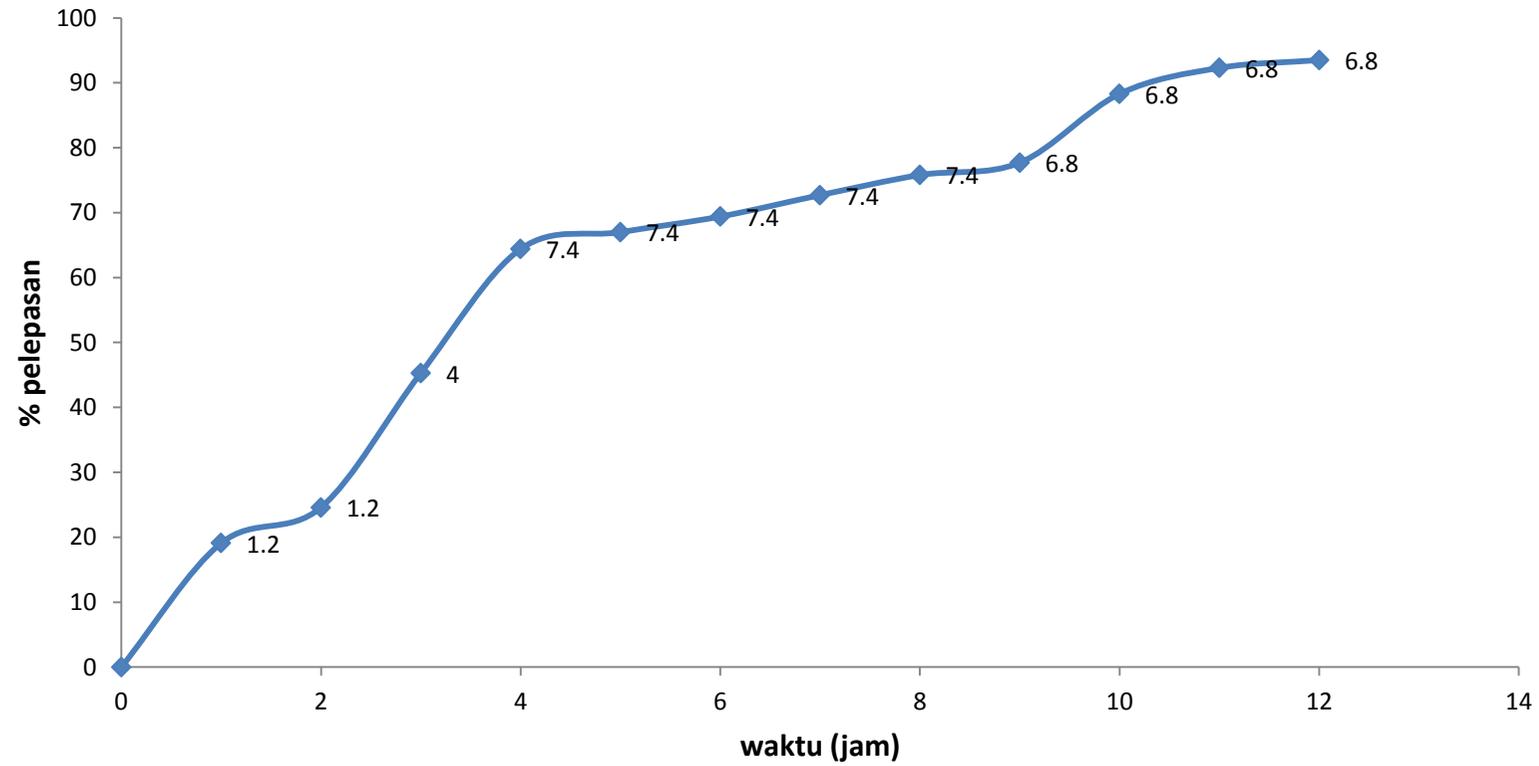
C. Pelepasan paralel parasetamol selama 5 jam pada ph 7.4

jam ke	ph	Conc (ppm)	WL247.0	Massa	pertambahan massa
1	7.4	22.23	2.22284	0.7	0.7
2	7.4	35.07	3.50151	1.3	0.6
3	7.4	33.66	3.36147	1.4	0.2
4	7.4	33.83	3.37889	1.6	0.2
5	7.4	35.03	3.49733	1.8	0.2
22	7.4	36.32	3.62583	1.9	1.9

D. Pelepasan parasetamol pada media sistem pencernaan (1.5% TPP 2.5% sitrat)

jam ke	ph	Conc (ppm)	WL247.0	mg	%
1	1.2	42.7	4.3	1.1	19.1
2	1.2	39.3	3.9	1.4	24.6
3	4	39.9	4.0	2.6	45.3
4	7.4	39.7	4.0	3.7	64.4
5	7.4	37.1	3.7	3.9	67.0
6	7.4	39.7	4.0	4.0	69.4
7	7.4	38.4	3.8	4.2	72.7
8	7.4	37.6	3.8	4.4	75.8
9	6.8	33.6	3.4	4.5	77.7
10	6.8	29.6	3.0	5.1	88.3
11	6.8	25.6	2.6	5.2	92.3
12	6.8	23.0	2.3	5.4	93.5

E. Pelepasan pada media sistem pencernaan dengan komposisi penaut silang 1.5% TPP dan 5% Sitrat



F. Pelepasan parasetamol pada media sistem pencernaan (2.5% TPP 2.5% sitrat) (data 1)

jam ke	ph	Conc (ppm)	WL247.0	massa	pertambahan massa	mg	%
1	1.2	35.32	3.52652	1.1	1.1	1.1	15.6
2	1.2	36.66	3.65944	1.3	0.3	1.3	19.4
3	4	37.33	3.72652	1.1	1.1	2.4	35.9
4	7.4	40.17	4.00854	1.2	1.2	3.6	53.6
5	7.4	39.16	3.90848	1.4	0.2	3.8	56.6
6	7.4	39.68	3.95963	1.7	0.3	4.1	60.4
7	7.4	40.91	4.08205	2.0	0.3	4.4	64.8
8	7.4	41.40	4.13096	2.2	0.2	4.6	67.5
9	6.8	39.65	3.95739	1.2	1.2	5.8	85.0
10	6.8	39.16	3.90848	1.4	0.2	6.0	88.3
11	6.8	39.65	3.95739	1.7	0.3	6.3	92.0
12	6.8	42.20	4.21006	2.0	0.4	6.6	97.3

G. Pelepasan parasetamol pada media sistem pencernaan (2.5% TPP 2.5% sitrat) (data 2)

jam ke	ph	Conc (ppm)	WL247.0	massa	pertambahan massa	mg	%
1	1.2	36.88	3.6818	1.1	1.1	1.1	17.3
2	1.2	42.12	4.20255	1.5	0.4	1.5	23.7
3	4	39.32	3.92372	1.2	1.2	2.7	42.1
4	7.4	38.13	3.80618	1.1	1.1	3.8	60.0
5	7.4	37.75	3.76832	1.4	0.2	4.1	63.4
6	7.4	38.29	3.82143	1.6	0.2	4.3	67.2
7	7.4	37.60	3.75307	1.8	0.2	4.5	70.3
8	7.4	36.88	3.6818	2.0	0.2	4.7	73.2
9	6.8	34.83	3.47796	1.0	1.0	5.7	89.6
10	6.8	31.20	3.11734	1.1	0.1	5.8	90.8
11	6.8	27.40	2.73885	1.2	0.0	5.8	91.2
22	6.8	26.28	2.62829	1.3	0.1	5.9	93.0

H. Pelepasan parasetamol pada media sistem pencernaan (2.5% TPP 2.5% sitrat) (data 3)

jam ke	ph	Conc (ppm)	WL247.0	massa	pertambahan massa	mg	%
1	1.2	27.3	2.72652	0.8	0.8	0.8	12.9
2	1.2	38.1	3.80618	1.4	0.6	1.4	21.6
3	4	39.0	3.88819	1.2	1.1	2.5	39.6
4	7.4	41.2	4.10637	1.2	1.2	3.8	59.1
5	7.4	37.3	3.72652	1.3	0.1	3.9	60.8
6	7.4	37.6	3.75191	1.6	0.2	4.1	64.5
7	7.4	38.7	3.85963	1.9	0.3	4.4	68.9
8	7.4	38.2	3.81522	2.0	0.1	4.5	71.0
9	6.8	39.1	3.90668	1.2	1.2	5.7	80.1
10	6.8	37.1	3.70665	1.3	0.2	5.9	82.3
11	6.8	36.1	3.60618	1.5	0.2	6.1	84.2
12	6.8	35.1	3.50637	1.7	0.2	6.3	90.3