



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PELEPASAN TERKENDALI KALIUM KLORIDA DALAM  
MIKROSFER KITOSAN DENGAN METODE TAUTAN SILANG**

**SKRIPSI**

**ISMAIL MARZUKI**

**0906604224**

**FAKULTAS TEKNIK**

**PROGRAM STUDI EKSTENSI TEKNIK KIMIA**

**UNIVERSITAS INDONESIA**

**DEPOK**

**2012**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PELEPASAN TERKENDALI KALIUM KLORIDA DALAM  
MIKROSFER KITOSAN DENGAN METODE TAUTAN SILANG**

**SKRIPSI**

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

**ISMAIL MARZUKI**

**0906604224**

**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 : Ismail Marzuki**

**NPM : 0906604224**

**Tanda Tangan : **

**Tanggal : Juni 2012**

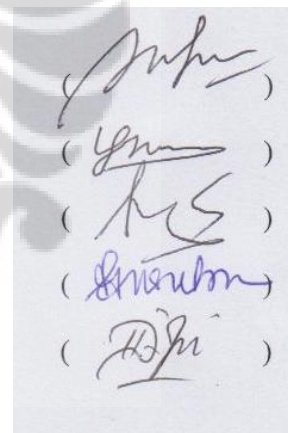
## LEMBAR PENGESAHAN

Nama : Ismail Marzuki  
NPM : 0906604224  
Program Studi : Teknik Kimia  
Judul Skripsi : Pelepasan Terkendali Kalium Klorida dalam  
Mikrosfer Kitosan dengan Metode Tautan Silang

**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 : Dr. rer. Nat. Ir. Yuswan Muharam, MT  
Pembimbing : Kamarza Mulia, PhD  
Penguji : Ir. Mahmud Sudibandriyo, MSc, PhD  
Penguji : Dr. Ir. Praswasti PDK Wulan, MT  
Penguji : Dianursanti ST, MT



(*Ismail Marzuki*)  
(*Kamarza Mulia*)  
(*Mahmud Sudibandriyo*)  
(*Praswasti PDK Wulan*)  
(*Dianursanti*)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 27 Juni 2012

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT karena atas berkat rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan seminar ini. Penulisan seminar ini dalam rangka untuk memenuhi salah satu syarat kelulusan mata kuliah seminar dan agar dapat melaksanakan penelitian lanjut sebagai bahan Skripsi. Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan seminar ini, sangatlah sulit untuk menyelesaikan seminar ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. rer. Nat. Ir. Yuswan Muharam, MT dan bapak Kamarza Mulia, PhD. selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran, serta kesabaran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan seminar ini;
2. Istri, anak dan keluarga tercinta yang senantiasa memberikan dukungan moril dan materil;
3. Sahabat – sahabat yang selalu memotivasi dan membantu saya dalam penyusunan seminar ini;

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga seminar ini dapat membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

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 : Ismail marzuki

NPM : 0906604224

Program Studi : Teknik Kimia

Departemen : Teknik Kimia

Fakultas : Teknik

Jenis Karya : Skripsi

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

**Pelepasan Terkendali Kalium Klorida dalam Mikrosfer Kitosan dengan Metode  
Tautan Silang**

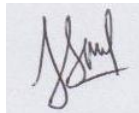
Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneklusif itu Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : Juni 2012

Yang Menyatakan,



(Ismail marzuki)

## ABSTRAK

Nama : Ismail marzuki  
Program Studi : Teknik Kimia  
Judul : Pelepasan Terkendali Kalium Klorida dalam Mikrosfer Kitosan dengan Metode Tautan Silang

Pada penelitian ini kitosan digunakan sebagai bahan penyalut kalium klorida dalam bentuk mikrosfer, sehingga waktu pelepasan obat ini dapat diperlambat. Mikrosfer dari kitosan dan kalium klorida dibuat menggunakan metode taut silang dengan glutaraldehid sebagai senyawa penaut silang. Preparasi enkapsulasi kalium klorida dengan kitosan dalam bentuk mikrosfer mengikuti metode Dubey (2003). Metode analisis yang digunakan adalah *Inductively Coupled Plasma* (ICP) untuk menganalisis konsentrasi obat kalium klorida yang terdapat dalam mikrosfer selama pelepasan berlangsung. *Scanning Electron Microscope* untuk memastikan mikrosfer terbentuk dan melihat bentuk dari mikrosfer tersebut. Distribusi ukuran partikel untuk mengetahui sebaran jumlah partikel yang terbentuk. Konsentrasi kalium klorida dalam mikrosfer sebesar 0,4 ; 0,83 ; 0,82 ; 1,36 ; 3,32 ; dan 6,32 mg kalium klorida dalam mikrosfer per mg kalium klorida yang ditambahkan pada pembuatan mikrosfer. Efisiensi penyerapan yang paling tinggi pada mikrosfer dengan konsentrasi obat kalium klorida 7,544 mg/mL volume 6 mL sebesar 86,49 %. Pada profil pelepasan yang didapat bahwa pada konsentrasi obat 2,512 mg/mL memiliki nilai persentase pelepasan yang paling besar dari konsentrasi 5,024 mg/mL dan 7,544 mg/mL. Hasil ini menunjukkan bahwa jumlah kalium klorida dan kitosan dapat mempengaruhi pelepasan kalium klorida. Semakin tinggi konsentrasi obat maka semakin sedikit konsentrasi pelepasan obat tersebut.

Kata Kunci :  
Kitosan, Kalium klorida, Mikrosfer.

## ABSTRACT

Name : Ismail marzuki  
Study Program : Chemical Engineering  
Title : Controlled Release Of Potassium Chloride Drug in  
Chitosan Microsphere by Cross-Link Method

In this research, chitosan is used as a coating material in the form of potassium chloride microspheres, so the time of drug release can be slowed. Microspheres of chitosan and potassium chloride were made using the method of cross-link with glutaraldehyde as cross link compound. The preparation of encapsulation of potassium chloride with chitosan in the form of microspheres follows Dubey method (2003). Analytical methods used are Inductively Coupled Plasma to analyze the concentration of potassium chloride drug contained in microspheres during the release takes place. The Scanning Electron Microscope is to ensure the formed microspheres and see the shape of the microspheres. The concentration of potassium chloride in the microspheres of 0,4 ; 0,83 ; 0,82 ; 1,36 ; 3,32 ; and 6,32 mg of potassium chloride in microspheres per mg of potassium chloride is added in the manufacture of microspheres. The highest entrapment efficiency of microspheres with the concentration of the 7.544 mg / mL with volume 6 mL drug potassium chloride is 86,49 %. From its profile, it is showed that at drug concentration of 2,512 mg / mL has the high releasing percentage than 5,024 mg / mL and 7,544 mg / mL. These results suggest that amount of potassium chloride and chitosan influence the release of potassium chloride. The higher concentration of the drug, the drug release concentration is slower.

Keywords:  
Chitosan, Potassium chloride, Microspheres.



## DAFTAR ISI

|  |          |
|--|----------|
| HALAMAN JUDUL .....                                    | ii       |
| HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....                  | iii      |
| LEMBAR PENGESAHAN .....                                | iv       |
| KATA PENGANTAR .....                                   | v        |
| HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI ..            | vi       |
| ABSTRAK .....  | vii      |
| ABSTRACT .....   | viii     |
| DAFTAR ISI .....                                       | ix       |
| DAFTAR GAMBAR .....                                    | xi       |
| DAFTAR TABEL .....                                     | xii      |
| DAFTAR LAMPIRAN .....                                  | xiii     |
| <b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>                          | <b>1</b> |
| 1.1 Latar Belakang.....                                | 1        |
| 1.2 Perumusan Masalah.....                             | 2        |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....                             | 2        |
| 1.4 Batasan Penelitian .....                           | 3        |
| 1.5 Model Operasional Penelitian .....                 | 3        |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>                    | <b>4</b> |
| 2.1 Komposisi Kimia Kulit Udang.....                   | 4        |
| 2.2 Kitosan.....                                       | 5        |
| 2.2.1 Struktur Kitosan .....                           | 6        |
| 2.2.2 Kelarutan Kitosan.....                           | 6        |
| 2.2.3 Struktur Kitosan Sifat dan Kegunaan Kitosan..... | 6        |
| 2.3 Mikroenkapsulasi .....                             | 9        |
| 2.4 Surfaktan.....                                     | 11       |
| 2.5 Pembentukan Mikrosfer Kitosan.....                 | 11       |
| 2.5.1 Metode Ionotropik Gelation.....                  | 12       |
| 2.5.2 Metode Pengeringan Semprot .....                 | 12       |
| 2.5.3 Metode Taut Silang dengan Bahan Kimia .....      | 13       |
| 2.6 Glutaraldehid .....                                | 13       |
| 2.7 Senyawa Bioaktif.....                              | 15       |
| 2.7.1 Kalium klorida .....                             | 15       |
| 2.8 Mekanisme Pelepasan .....                          | 17       |
| 2.8.1 Pelepasan Senyawa Bioaktif dari Obat.....        | 18       |
| 2.9 Analisis Sampel .....                              | 20       |
| 2.9.1 Inductively Coupled Plasma (ICP) .....           | 20       |
| 2.9.2 Distribusi Ukuran Partikel (PSA) .....           | 22       |
| 2.9.3 Scanning Electron Microscope (SEM).....          | 22       |

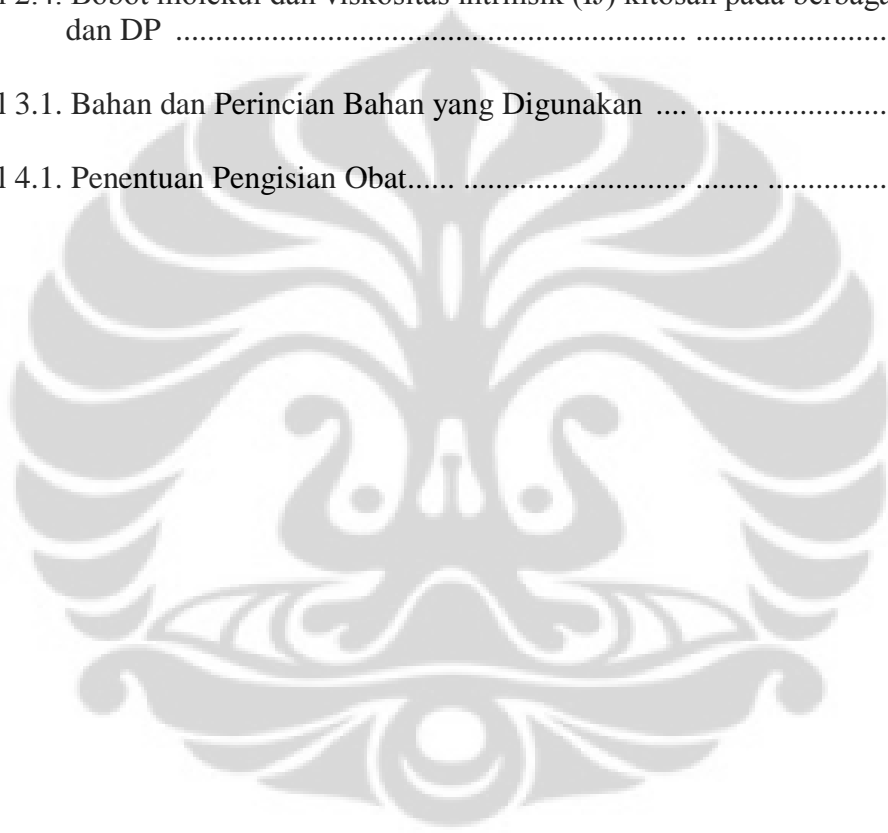
|   |           |
|---|-----------|
| <b>BAB III METODELOGI PENELITIAN.....</b>       | <b>23</b> |
| 3.1 Rancangan Penelitian .....                  | 23        |
| 3.2 Alat dan Bahan Penelitian .....             | 24        |
| 3.2.1 Alat.....                                 | 24        |
| 3.2.2 Bahan.....                                | 24        |
| 3.3 Prosedur Penelitian.....                    | 25        |
| 3.3.1 Pembuatan Larutan Kitosan.....            | 25        |
| 3.3.2 Pembuatan Mikrosfer Kitosan.....          | 26        |
| 3.3.3 Penambahan dengan Obat.....               | 26        |
| 3.3.4 Pembuatan Buffer Fosfat pH 7,4.....       | 27        |
| 3.3.5 Metode analisis.....                      | 31        |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>         | <b>34</b> |
| 4.1 Penentuan Persentase Penjeratan Obat .....  | 34        |
| 4.2 Pembacaan Distribusi Ukuran Partikel.....   | 37        |
| 4.3 Pelepasan In Vitro .....                    | 37        |
| 4.4 Uji Scanning Electron Microscope (SEM)..... | 40        |
| <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>         | <b>42</b> |
| 5.1 Kesimpulan.....                             | 42        |
| 5.2 Saran.....                                  | 42        |
| <b>DAFTAR REFERENSI .....</b>                   | <b>43</b> |
| <b>LAMPIRAN .....</b>                           | <b>46</b> |

## DAFTAR GAMBAR

|  |    |
|--|----|
| Gambar 2.1. Struktur kitosan .....   | 6  |
| Gambar 2.2. Metode pembentukan mikrosfer kitosan .....   | 12 |
| Gambar 2.3. Struktur kimia glutaraldehid .....   | 14 |
| Gambar 2.4. Reaksi pembentukan ikatan silang kitosan dengan glutaraldehid .....  | 15 |
| Gambar 2.5. Struktur kalium klorida .....  | 17 |
| Gambar 3.1. Diagram alir penelitian mikrosfer kitosan untuk mengontrol pelepasan senyawa bioaktif .....  | 23 |
| Gambar 3.2. Proses pembuatan mikrosfer .....   | 28 |
| Gambar 3.3. Perubahan warna pada proses pembuatan mikrosfer untuk ( I ) kitosan 2%, ( II ) kitosan 2% dengan obat 2,512 mg/mL, ( III ) kitosan 2% dengan obat 5,024 mg/mL, (IV) kitosan 2% dengan obat 7,544 mg/mL ..... | 30 |
| Gambar 4.1. Kurva standar penentuan pengisian KCl.....   | 35 |
| Gambar 4.2. Efek konsentrasi KCl dengan pengisian KCl pada mikrosfer.....  | 36 |
| Gambar 4.3. Kurva standar kalium klorida dengan larutan buffer fosfat pH 7.4 .....   | 37 |
| Gambar 4.4. Profil pelepasan mikrosfer kitosan dengan obat kalium klorida.....   | 39 |
| Gambar 4.5. Hasil pengujian SEM dari mikrosfer kitosan . .....   | 41 |

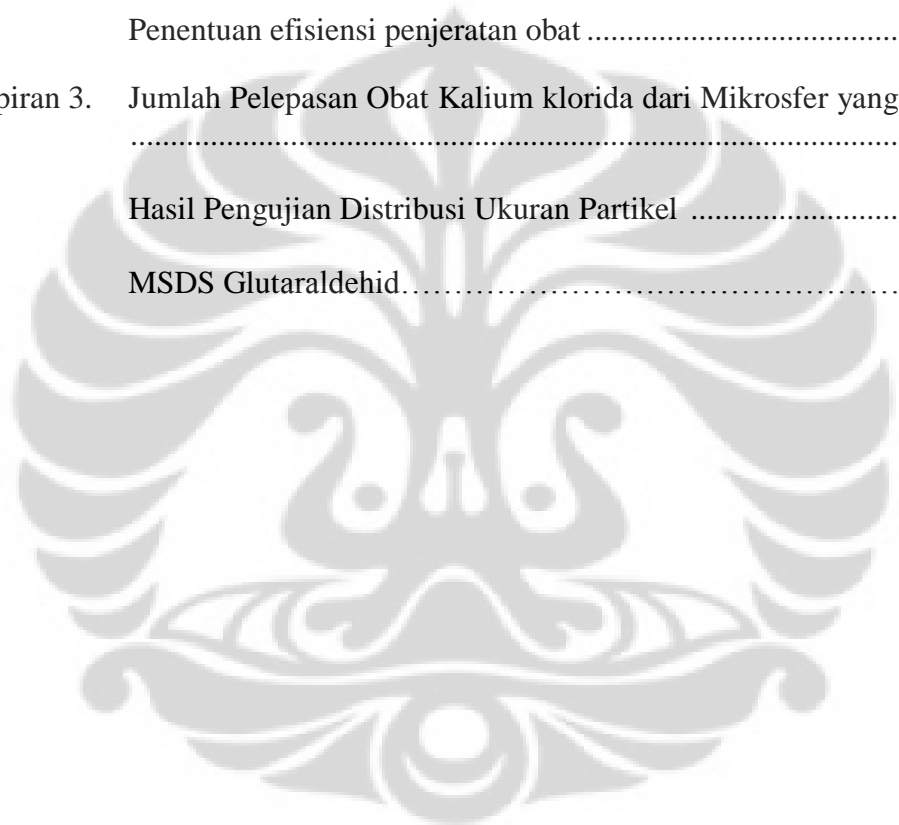
## DAFTAR TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabel 2.1. Komposisi Kimia Kulit Udang <i>Penaeus sp</i> .....   | 4  |
| Tabel 2.2. Sifat biologi dan kimia kitosan .....   | 7  |
| Tabel 2.3. Kualitas Standar Kitosan .....  | 8  |
| Tabel 2.4. Bobot molekul dan viskositas intrinsik ( $\eta$ ) kitosan pada berbagai nilai DD dan DP ..... | 9  |
| Tabel 3.1. Bahan dan Perincian Bahan yang Digunakan .....  | 25 |
| Tabel 4.1. Penentuan Pengisian Obat.....   | 35 |



## DAFTAR LAMPIRAN

|   |    |
|---|----|
| Lampiran 1. Alat yang digunakan .....   | 46 |
| Lampiran 2. Penetapan kurva standar efisiensi penjeratan obat .....                     | 47 |
| Penetapan kurva standar kalium klorida dengan buffer fosfat pH 7,4<br>.....             | 47 |
| Penentuan efisiensi penjeratan obat .....   | 47 |
| Lampiran 3. Jumlah Pelepasan Obat Kalium klorida dari Mikrosfer yang Terbentuk<br>..... | 48 |
| Hasil Pengujian Distribusi Ukuran Partikel .....  | 54 |
| MSDS Glutaraldehyd.....   | 56 |



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Udang merupakan komoditas andalan dan bernilai ekonomis sebagai salah satu hasil perikanan utama Indonesia. Sekitar 80 – 90% ekspor udang dilakukan dalam bentuk udang beku tanpa kepala dan kulit sehingga menghasilkan limbah yang bobotnya mencapai 25 – 30% dari bobot udang utuh (Sudibyo 1991 *dalam* Maulana 2009). Limbah udang yang potensial ini mudah sekali rusak karena degradasi enzimatis mikroorganisme sehingga menimbulkan masalah misalnya pencemaran lingkungan bagi industri pengolahan dan membahayakan kesehatan. Selain itu limbah ini sangat menyita ruang sehingga dibutuhkan tempat tertutup yang luas untuk menampungnya. Disisi lain limbah ini dapat didayagunakan sebagai sumber bahan mentah penghasil kitin, kitosan dan turunan keduanya yang berdaya guna dan bernilai tinggi.

Kitosan merupakan polisakarida yang banyak terdapat di alam setelah selulosa. Kitosan merupakan suatu senyawa poli (N-2 amino-2 deoksi-D-glukosa) atau glukosamin hasil deasetilasi kitin/poli (N- 2 asetil-2 amino-2-deoksi-D-glukosa) yang diproduksi dalam jumlah besar di alam, yaitu terdapat pada limbah udang dan kepiting yang cukup banyak terdapat di Indonesia (Dubey, 2003).

Kitosan adalah polimer alam yang ramah lingkungan, dengan potensi yang besar untuk aplikasi farmasi karena sifat biokompatibel, biodegradabel, non-toksisitas, dan mucoadhesion (Kaban, 2009). Kitosan dapat direkayasa dalam bentuk mikrosfer, yang berfungsi sebagai depot untuk melepaskan senyawa bioaktif secara terkendali, sehingga pelepasan bioaktif dapat dikontrol pada organ yang sakit (Prabaharan, 2008). Kitosan mikrosfer juga telah banyak diteliti sebagai agen pembawa berbagai jenis obat, beberapa contohnya adalah Fluorouracil, Methotrexate, Natrium Diklofenak atau Dexamethasone. Sebagai agen pelepas obat di dalam tubuh,

kitosan mikrosfer memiliki performa yang cukup baik dengan hasil dari penelitian pada obat diatas yang menunjukkan pelepasan dengan orde reaksi nol.

Metode taut silang dengan bahan kimia paling umum digunakan, metode ini melibatkan ikatan silang kitosan yang ada dalam tahap air dalam minyak (W/O) emulsi. Metode taut silang dengan bahan kimia tergolong metode yang sangat sederhana. Ikatan silang biasanya dilakukan dengan menggunakan senyawa pengikat silang yang sesuai dengan terus diaduk atau dengan pemanasan.

Hal lainnya yang perlu dipertimbangkan untuk menggunakan metode taut silang dengan bahan kimia adalah senyawa pengikat silang yang digunakan stabil, persisten, dapat dibiodegradasi, dan cocok dengan beberapa material peralatan. Metode yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah metode taut silang dengan bahan kimia dengan menggunakan glutaraldehid sebagai senyawa pengikat silang.

Pada penelitian ini senyawa bioaktif berupa bahan inti yaitu kalium klorida dengan konsentrasi tertentu yang akan disalut oleh kitosan. Hasil penelitian ini diharapkan mendapatkan mikrosfer dari kitosan yang berisi kalium klorida dan mendapatkan profil pelepasan dari mikrosfer kitosan yang berisi kalium klorida.

## **1.2 Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah disebutkan sebelumnya, maka permasalahan yang ada adalah bagaimana mengenkapsulasi kalium klorida dengan kitosan dalam bentuk mikrosfer. Selanjutnya menentukan apakah kitosan dapat digunakan sebagai penyalut obat untuk kalium klorida, dilihat dari kesesuaian profil pelepasan kalium klorida dari mikrosfer kitosan dengan lamanya pencernaan dalam tubuh manusia yang kurang lebih adalah 8 jam.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

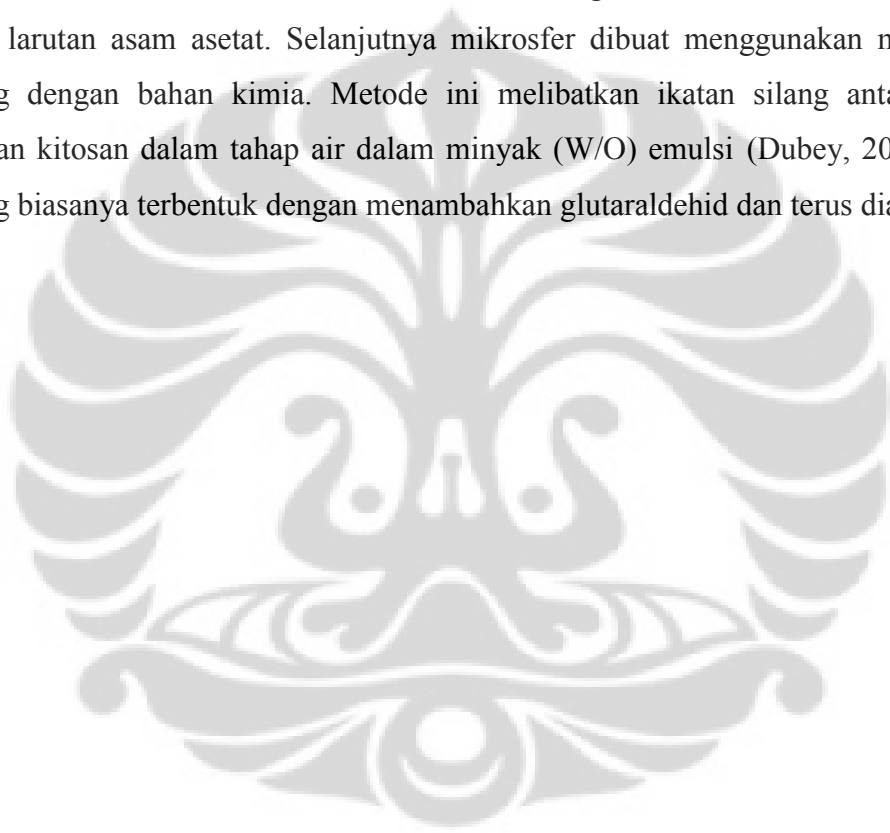
Tujuan penelitian ini secara umum adalah untuk menghasilkan mikrosfer dari kitosan yang berisi kalium klorida, dan mendapatkan profil pelepasan kalium klorida dari mikrosfer yang tersalut kitosan.

#### **1.4 Batasan Penelitian**

1. Polimer bahan alam yang digunakan adalah kitosan yang berasal dari limbah kulit dan kepala udang.
2. Hasil yang diamati adalah profil pelepasan dari kalium klorida dan kitosan sebagai bahan penyalut.

#### **1.5 Model Operasional Penelitian**

Pembuatan mikrosfer kitosan diawali dengan melarutkan kitosan dan obat pada larutan asam asetat. Selanjutnya mikrosfer dibuat menggunakan metode taut silang dengan bahan kimia. Metode ini melibatkan ikatan silang antara kitosan dengan kitosan dalam tahap air dalam minyak (W/O) emulsi (Dubey, 2003). Ikatan silang biasanya terbentuk dengan menambahkan glutaraldehid dan terus diaduk.





## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Komposisi Kimia Kulit Udang

Untuk kebutuhan ekspor udang beku, bagian tubuh udang yang dibekukan adalah bagian badan (abdomen) hingga ekor (uropod). Bagian kepala dan dada (cephalotorax) yang dibungkus oleh kulit udang keras merupakan bagian yang dibuang oleh industry pembekuan udang. Kulit udang mengandung 25 – 40% protein, 30 – 50% kalsium karbonat dan 15 – 20% kitin serta komponen lain sebagaimana tercantum pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Komposisi kimia kulit udang *Penaeus* sp.

| Komposisi   | Jumlah (%) |
|-------------|------------|
| Air         | 12,86      |
| Protein     | 32,75      |
| Lemak       | 2,04       |
| Abu         | 37,24      |
| Karbohidrat | 36,96      |
| Kalsium     | 13,29      |
| Magnesium   | 0,85       |
| Fosfor      | 1,84       |
| Besi        | 0,02       |
| Mangan      | 0,0003     |
| Kitin       | 18         |
| Kalium      | 0,37       |
| Tembaga     | 0,005      |
| Natrium     | 0,436      |
| Seng        | 0,005      |
| Sulfur      | 0,419      |

Sumber : Arlius (1991) dalam Maulana (2007)

Limbah udang merupakan bahan yang mudah busuk karena adanya proses degradasi oleh bakteri pembusuk dan enzim yang berjalan dengan cepat. Hal ini

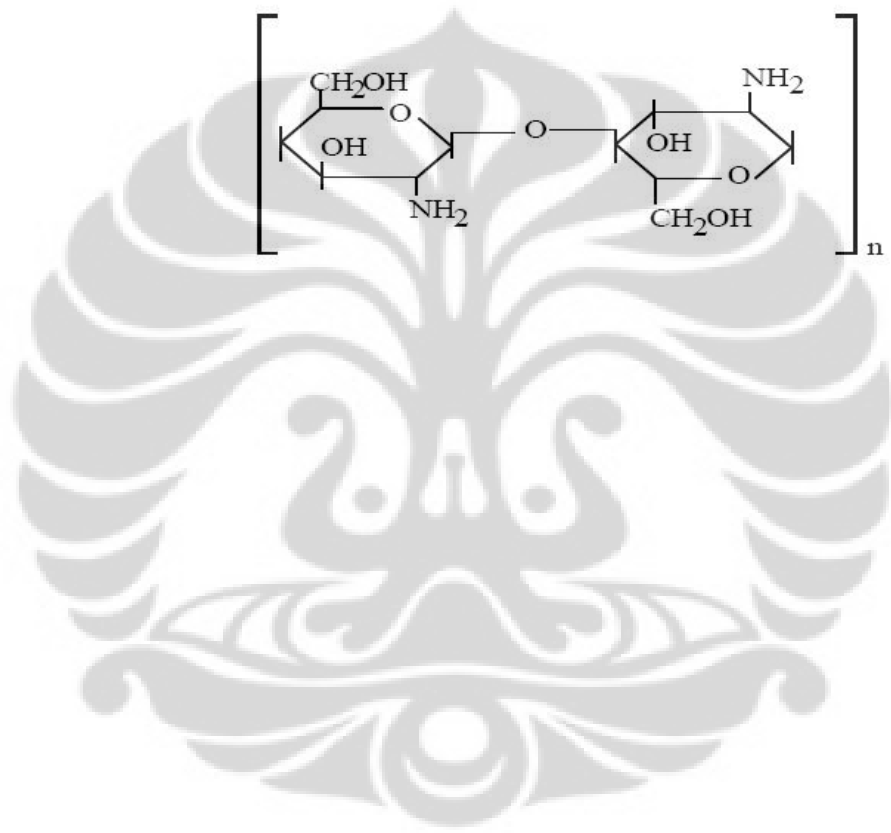
menyebabkan menurunnya mutu komponen yang terdapat dalam limbah, sehingga apabila komponen tersebut rusak maka akan menghasilkan produk yang bermutu rendah. Oleh karena itu perlu diupayakan penanganan limbah yang baik agar tidak cepat terdegradasi dengan tujuan memperoleh produk yang lebih baik. (Suptijah *et al.* 1992 dalam Maulana 2007).

## **2.2 Kitosan**

Kitosan ditemukan C. Roughet pada tahun 1859 dengan cara memasak kitin dengan basa. Perkembangan penggunaan kitin dan kitosan meningkat pada tahun 1940-an, terlebih dengan makin diperlukannya bahan alami oleh berbagai industri sekitar tahun 1970-an. Penggunaan kitosan untuk aplikasi khusus, seperti farmasi dan kesehatan dimulai pada pertengahan 1980-1990. Kitosan merupakan produk deasetilasi kitin. Kualitas dan nilai ekonomi kitosan dan kitin 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).



Tabel 2.2. Sifat biologi dan kimia kitosan

| <b>Sifat Biologi</b>   | <b>Sifat Kimia</b>   |
|--|--|
| Biokompatibel : tidak mempunyai efek samping, tidak beracun, tidak dapat dicerna | Polimer poliamin berbentuk linear                            |
| Biodegradabel, mudah diuraikan oleh mikroba                                      | Berat molekul tinggi, densitas tinggi, viskositas bervariasi |
| Anti kanker  | Dapat dimodifikasi secara kimia                              |
| Anti Kolesterol  | Mempunyai gugus amino aktif, dapat mengkhelat beberapa logam |
| Hemostatik, fungistatik, spermisidal, antitumor, antikolesterol                  | Kerapatan muatan tinggi pada pH < 6,5                        |

Sumber : Sugita et al., 2009

Kitosan adalah polimer alam yang ramah lingkungan, dengan potensi yang besar untuk aplikasi farmasi karena sifat biokompatibel, non-toksisitas, biodegradabel, dan mucoadhesion. Kitosan mempunyai kemampuan untuk mengikat lipid dan lemak. Yang terpenting, karena kitosan tidak dicerna dalam konsumsinya, maka kitosan ini sendiri tidak mengandung kalori. Ketika diminum, kitosan melekatkan diri pada saluran usus, dan mengikat lemak yang lewat didalam usus sebelum diserap oleh darah, karena lemak yang diikat tidak memasuki aliran darah, maka lemak tersebut dianggap "tidak bisa dicerna" oleh tubuh, sehingga lemak tersebut akan dibuang melalui saluran pencernaan.

Kitosan juga bersifat polielektrolitik. Disamping itu kitosan dapat dengan mudah berinteraksi dengan zat-zat organik lainnya seperti protein, oleh karena itu kitosan relatif lebih banyak digunakan pada berbagai bidang industri terapan dan industri kesehatan. Sifat-sifat kitosan dihubungkan dengan adanya gugus-gugus amino dan hidroksil yang terikat. Adanya gugus tersebut menyebabkan kitosan mempunyai reaktifitas kimia yang tinggi dan penyumbang sifat polielektrolit kation, sehingga dapat berperan sebagai amino pengganti (amino exchanger).

Kitosan banyak digunakan oleh berbagai industri, seperti industri farmasi, kesehatan, biokimia, bioteknologi, pangan, pengolahan limbah, kosmetik, agroindustri, industri tekstil, industri perkayuan, industri kertas dan industri elektronika. Aplikasi khusus berdasarkan sifat yang dimiliki antara lain untuk pengolahan limbah cair terutama bahan sebagai bersifat resin penukar ion untuk minimalisasi logam-logam berat, mengurangi kekeruhan penstabil minyak, rasa dan lemak dalam produk industri pangan (Kaban, 2009).

Pada bidang kesehatan, kualitasnya bergantung keperluannya. Sebagai contoh, untuk penjernihan air diperlukan mutu kitin dan kitosan yang tinggi sedangkan untuk penggunaan di bidang kesehatan diperlukan kemurnian yang tinggi. Besarnya nilai parameter standar yang dikehendaki untuk kitosan dalam dunia perdagangan dapat dilihat pada Tabel 2.3. Nilai viskositas intrinsik ( $\eta$ ) rantai polimer bergantung pada bobot molekulnya. Bobot molekul dan viskositas intrinsik kitosan berbeda-beda pada setiap nilai derajat deasetilasi (DD) dan derajat polimerisasi (DP). Bobot molekul dan viskositas intrinsik kitosan pada berbagai nilai DD dan DP dapat dilihat pada Tabel 2.4.

Tabel 2.3. Kualitas standar kitosan

| Parameter                | Ciri                  |
|--------------------------|-----------------------|
| Ukuran partikel          | Serpihan sampai bubuk |
| Kadar air (%)            | $\leq 10,0$           |
| Kadar abu (%)            | $\leq 2,0$            |
| Warna larutan            | Tidak berwarna        |
| N-deasetilasi (%)        | $\geq 70,0$           |
| Kelas viskositas :       |                       |
| - Rendah                 | $< 200$               |
| - Medium                 | 200 - 799             |
| - Tinggi pelarut organik | 800 - 2000            |
| - Sangat tinggi          | $>2000$               |

Sumber : Sugita et al., 2009

Tabel 2.4. Bobot molekul dan viskositas intrinsik ( $\eta$ ) kitosan pada berbagai nilai DD dan DP

| DD  | DP = 2000            |               | DP = 5000            |               |
|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|
|     | BM x 10 <sup>5</sup> | $\eta$ (mL/g) | BM x 10 <sup>5</sup> | $\eta$ (mL/g) |
| 69  | 3,45                 | 165           | 8,61                 | 460           |
| 84  | 3,33                 | 286           | 8,34                 | 688           |
| 91  | 3,28                 | 485           | 8,21                 | 1047          |
| 100 | 3,22                 | 552           | 8,05                 | 1170          |

Sumber : Wang et al., 1991

Nilai DD yang tinggi, gugus asetil sedikit, menunjukkan bahwa sifat kitosan mendekati homopolimer ideal. Dalam hal ini viskositasnya juga semakin tinggi dalam pelarut asam organik (Sugita et al., 2009)

### 2.3 Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses pembentukan dinding atau cangkang untuk menyelubungi suatu material inti. Proses mikroenkapsulasi akan menghasilkan bentuk sediaan yang disebut mikrokapsul. Mikrokapsul didefinisikan sebagai suatu partikel kecil yang mengandung zat aktif atau material inti yang dikelilingi pelapis/penyalut. Mikrokapsul mempunyai diameter antara (3–800)  $\mu\text{m}$  dan mengandung (10–95) % berat inti. Penyalut kapsul terbuat dari polimer organik, lemak dan wax. Mikrokapsul dapat berupa continuous core/ shell microcapsule atau multinuclear microcapsule (microsphere) (Benita, 1996). Bentuk mikrokapsul dengan struktur geometri sferis maupun tidak beraturan dengan daerah inti kontinu yang dikelilingi oleh penyalut kontinu disebut sebagai mikrokapsul, sedangkan mikrokapsul yang terdiri dari banyak droplet kecil atau partikel bahan inti yang terjepit dalam matriks penyalut disebut mikrosfer (Lachman, 1986 and Swarbrick, 1994).

Keuntungan mikroenkapsulasi diantaranya adalah melindungi dari pengaruh lingkungan, menjaga stabilitas, perubahan warna dan bau, serta dapat dicampur dengan komponen yang bereaksi dengan bahan inti. Kekurangannya adalah bila penyalutan kurang sempurna akan mempengaruhi pelepasan bahan inti dari mikrokapsul, diperlukan teknologi mikroenkapsulasi dan harus dilakukan pemilihan bahan penyalut dan pelarut yang sesuai dengan bahan inti agar didapat mikrokapsul yang bagus. Faktor – faktor yang mempengaruhi keberhasilan proses mikroenkapsulasi adalah sifat fisiko kimia bahan inti dan bahan penyalut, tahap mikroenkapsulasi, sifat dan struktur dinding mikrokapsul serta kondisi pembentukan mikrokapsul. Ukuran diameter partikel yang terbentuk bergantung pada ukuran bahan inti, jenis dan konsentrasi yang digunakan. Bahan – bahan yang digunakan pada proses mikroenkapsulasi pada prinsipnya ada tiga jenis, yaitu :

#### 1. 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). Pada penelitian ini, bahan inti yang digunakan adalah obat anti hipokalemia yaitu kalium klorida.

#### 2. 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).

Contoh bahan penyalut yang biasa digunakan adalah golongan polimer, resin larut air, resin tidak larut air, resin enterik, serta lilin. Ketebalan penyalutan efektif bervariasi dari beberapa mikron, tergantung perbandingan penyalut terhadap inti dan ukuran partikel (luas permukaan) dari bahan inti (Benita, 1996). Bahan penyalut yang digunakan dalam penelitian ini adalah golongan polimer alam, yaitu kitosan.

### 3. 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). Pemilihan pelarut biasanya berdasarkan sifat kelarutan dari bahan inti dan bahan penyalut. Pada penelitian ini, pelarut yang digunakan untuk melarutkan kitosan adalah asam asetat 5%.

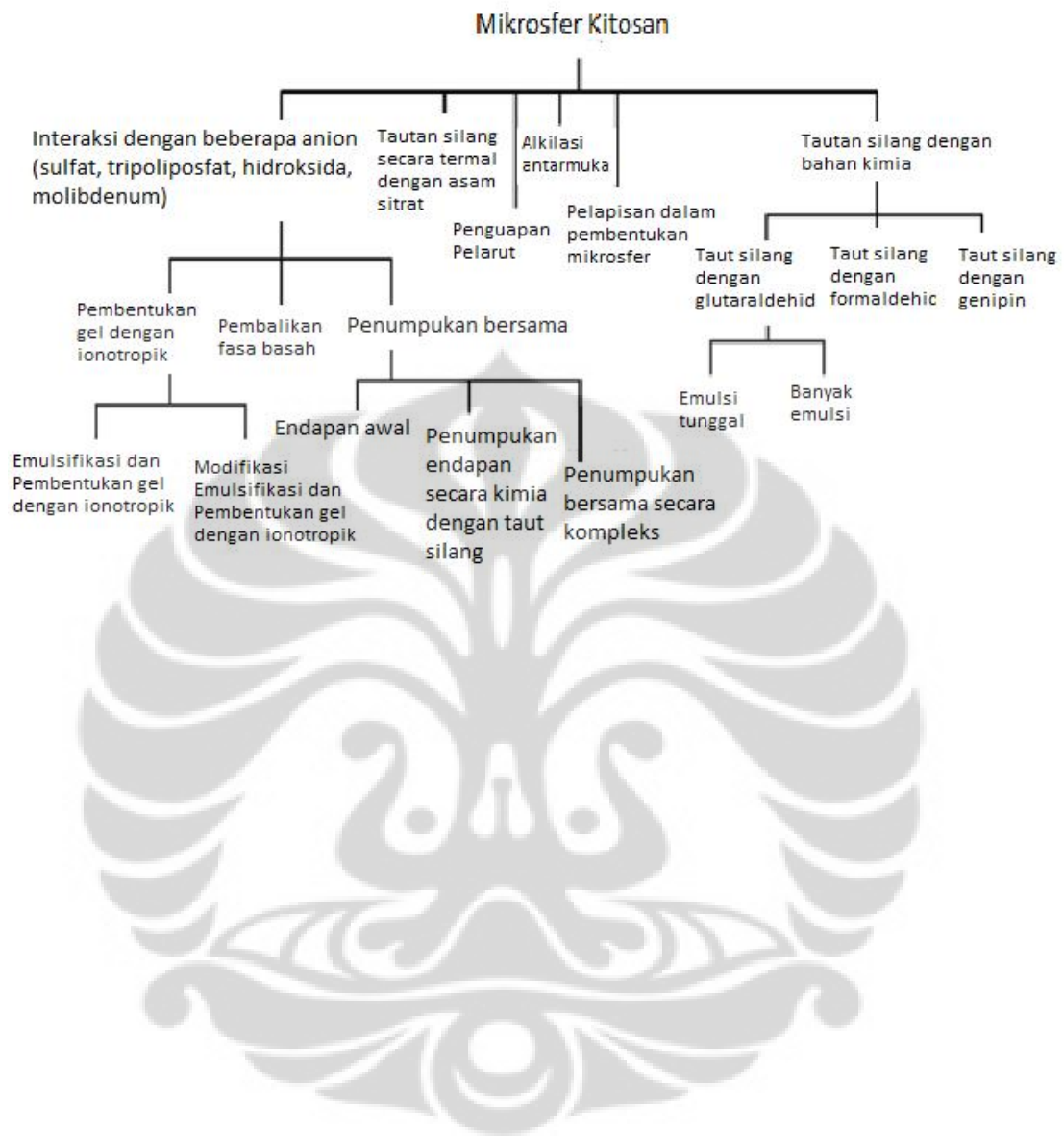
#### 2.4 Surfaktan

Penelitian ini menggunakan emulsifier yang merupakan senyawa pengikat silang dan surfaktan. Berdasarkan penelitian Silva *et al.* (2006) diketahui bahwa surfaktan dapat memperkecil ukuran partikel kitosan. Zat pengikat silang yang sering digunakan adalah glutaraldehid, sedangkan surfaktan yang banyak dipakai adalah surfaktan ionionik (Tween 80 dan Span 80). Tween 80 dan Span 80 bersifat nontoksik yang umumnya digunakan sebagai emulsifier dan penstabil pada bidang pangan dan farmasi.

#### 2.5 Pembentukan Mikrosfer Kitosan

Metode pembentukan mikrosfer yang sering digunakan adalah metode *crosslinking with chemical* (silang dengan bahan kimia), *ionotropic gelation* dan metode *spray drying* (pengeringan semprot) (Gibaly, 2002). Beberapa metode untuk membentuk mikrosfer kitosan dapat dilihat pada Gambar 2.2.





dan larut dalam air sehingga dapat melepaskan bahan inti tanpa adanya bahan penyalut yang mengendap. Mampu memproduksi kapsul dalam jumlah banyak. Metode ini juga cocok untuk bahan yang mudah teroksidasi seperti minyak (Fadri, 2009).

### **2.5.3 Metode Taut Silang dengan Bahan Kimia**

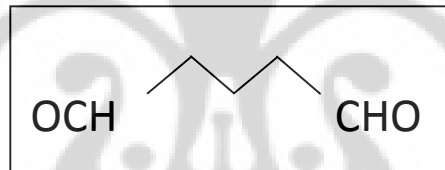
Metode taut silang dengan bahan kimia paling umum digunakan, metode ini melibatkan ikatan silang kitosan yang ada dalam tahap air dalam minyak (W/O) emulsi. Metode taut silang dengan bahan kimia tergolong metode yang sangat sederhana. Ikatan silang biasanya dilakukan dengan menggunakan senyawa pengikat silang yang sesuai dengan terus diaduk atau dengan pemanasan. Tingkat pengadukan (yaitu, waktu dan kecepatan pengadukan selama emulsifikasi) menentukan ukuran mikrosfer. Dengan adanya glutaraldehid maka kitosan dengan kitosan akan terikat silang hingga membentuk suatu permukaan yang kaku. Metode ini memiliki kekurangan, yaitu bahan kimia (senyawa pengikat silang) yang digunakan memiliki toksisitas tinggi seperti formaldehid, akan tetapi toksisitas bahan kimia dapat disiasati dengan penggunaan glutaraldehid sebagai senyawa pengikat silang, karena glutaraldehid memiliki toksisitas yang tidak terlalu tinggi dibandingkan dengan formaldehid. Hal lainnya yang perlu dipertimbangkan untuk menggunakan metode taut silang dengan bahan kimia adalah senyawa pengikat silang yang digunakan stabil, persisten, dapat dibiodegradasi, dan cocok dengan beberapa material peralatan. Metode yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah metode taut silang dengan bahan kimia dengan menggunakan glutaraldehid sebagai senyawa pengikat silang.

## **2.6 Glutaraldehid**

Nama lain glutaraldehid adalah glutardialdehid, 1,3-diformilpropan, glutaral, 1,5-pentanedial, 1,5-pentanedion, asepi, cidex, jotacide, sonacide. Daya aksi berada dalam kisaran jam. Glutaraldehid memiliki daya aksi yang lebih efektif dibanding formaldehid, sehingga lebih banyak dipilih dalam bidang *virology* dan tidak berpotensi karsinogenik. Dalam banyak penelitian, senyawa pengikat silang seperti glutaraldehid, digunakan untuk mengatur ikatan antar molekul kovalen antara rantai polimer agar menjadi polimer lebih kaku untuk digunakan sebagai bahan inti dalam

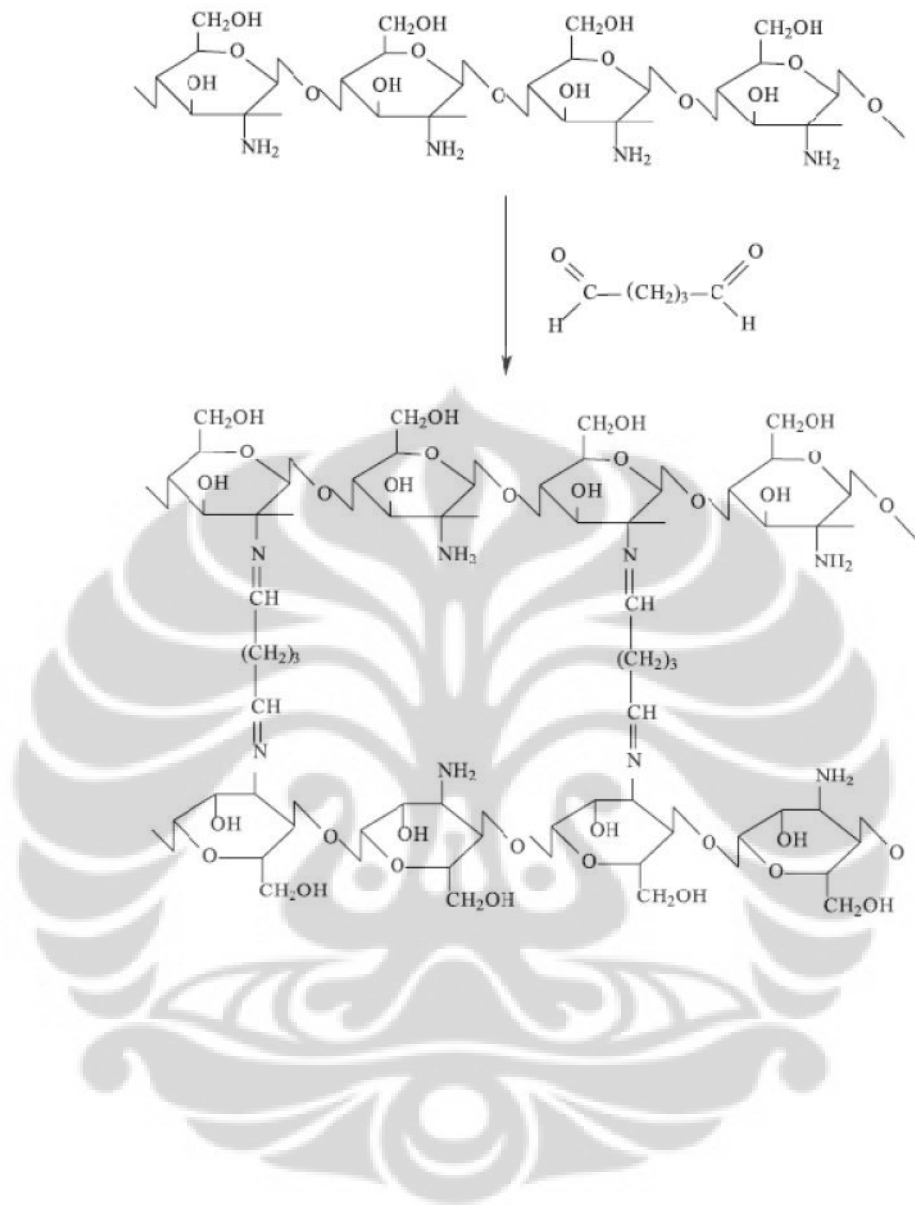
penelitian tentang pelepasan terkontrol. Sifat fisik kimia glutaraldehid ialah tidak berwarna, berminyak, berbentuk cair dengan bau menyengat, sangat reaktif, tidak dapat terbakar, penambahan methanol pada senyawa ini akan memperpanjang masa simpan senyawa ini. Biasanya digunakan untuk sejumlah aplikasi seperti antimikroba dalam sistem pengolahan air, biosida dalam pengerjaan logam cair dan saluran pipa minyak dan gas, dll.

Glutaraldehid paling sering digunakan dalam bentuk yang diencerkan dengan konsentrasi berkisar antara 0,1% sampai glutaraldehid 50% dalam air. Glutaraldehid ( $\text{CHO}-(\text{CH}_2)_3-\text{CHO}$ ) memiliki BM 100,1. Glutaraldehid bersifat sedikit asam, dan dalam larutan basa ( $\text{pH} = 7,5-8,5$ ) bersifat sebagai zat anti mikroba yang efektif, umum digunakan untuk sterilisasi alat-alat kesehatan, bedah dan dental. Struktur kimia glutaraldehid dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3. Struktur kimia glutaraldehid (Helmenstine, 2011)

Dalam pembentukan mikrokapsul, glutaraldehid berfungsi sebagai zat pengikat silang berdasarkan reaksi pembentukan garam Schiff. Gugus aldehid dari glutaraldehid akan berikatan dengan gugus amino bebas dari kitosan dan membentuk ikatan silang yang membuat struktur dinding mikrokapsul kitosan yang terbentuk menjadi lebih kuat (Park, 1993). Reaksi pembentukan ikatan silang kitosan dengan glutaraldehid dapat dilihat pada Gambar 2.4.



memotong mudah dalam tiga arah. Kalium klorida kristal adalah kubik berpusat muka.

Senyawa ini berperan dalam sejumlah proses fisiologi yang penting, seperti menjaga tonisitas intraseluler dan transportasi natrium ke dalam sel membran, metabolisme seluler, transmisi impuls syaraf, kontraksi jantung, dan keseimbangan asam basa.

Tubuh manusia terdiri atas unsur cairan yang mengandung elektrolit  $\pm$  elektrolit larut. Dalam cairan tubuh harus terdapat keseimbangan antara kation dan anion.  $\text{Na}^+$  merupakan kation utama dan  $\text{Cl}^-$  serta  $\text{HCO}_3^-$  merupakan anion  $\pm$  anion utama di dalam cairan ekstraseluler. Sementara dalam cairan ekstraseluler,  $\text{K}^+$  dan  $\text{Mg}^{2+}$  merupakan kation utama dan  $\text{HPO}_4^-$  merupakan anion utama bersama protein. Terkadang keseimbangan kation dan anion ini terganggu, apabila terjadi gangguan pada metabolisme tubuh. Misalnya pada penderita hypokalemia, yaitu penyakit yang disebabkan oleh kekurangan kalium di dalam tubuh. Gejala kekurangan kalium diantaranya adalah diuresis berterusan, muntah-muntah, kulit kering, jerawat, fungsi kognitif terganggu, kekejangan (spasma) otot, lemahnya tindakan refleks, rasa dahaga, intolerans glukosa, terhambatnya pertumbuhan, insomnia, kolestrol, dan tekanan darah yang rendah.

Hipokalemia ringan biasanya tidak menyebabkan gejala sama sekali. Kondisi yang lebih berat dapat mengakibatkan kelemahan fungsi otot dan tubuh mudah lelah. Kelemahan otot biasanya terjadi pada otot kaki dan tangan, tetapi kadang juga mengenai otot mata, otot pernapasan, dan otot untuk menelan. Kedua keadaan terakhir ini dapat berakibat fatal. Kondisi lemah otot ini dialami mereka yang sering kram di kaki jika terlalu banyak beraktivitas. Bahkan seorang pasien pernah sampai lumpuh karena kekurangan kalium. Pada kondisi hipokalemia parah, sistem saraf juga mengalami gangguan dalam mengantarkan rangsangan. Yang lebih parah, meskipun jarang terjadi, hipokalemia dapat menyebabkan masalah serius seperti detak jantung tak beraturan hingga berhentinya detak jantung.

Beberapa penelitian menyebutkan, orang yang kekurangan kalium lebih berisiko terkena penyakit hipertensi, yang merupakan faktor pemicu penyakit jantung



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 matrix polimer akan mengalami degradasi sebagai hasil dari hidrolisis rantai – rantai polimer menjadi molekul – molekul kecil yang dapat diterima oleh sistem tubuh kita. (Kusumastuti, 2009).

### **2.8.1 Pelepasan Senyawa Bioaktif dari Obat**

Pengembangan teknologi formulasi baru pada dua dekade terakhir banyak ditekankan pada pengembangan bentuk sediaan obat yang dapat melepaskan obat secara terkontrol. Salah satu di antaranya adalah pengembangan bentuk sediaan obat yang di desain untuk meningkatkan durasi aksi obat yang terkandung di dalamnya. Beberapa jenis bentuk sediaan obat yang dikembangkan untuk maksud ini adalah:

- Sediaan pelepasan lambat
- Sediaan aksi diperpanjang
- Sediaan aksi berulang

Ketiga jenis sediaan di atas dapat dibedakan sebagai berikut :

#### ➤ **Sediaan pelepasan lambat**

Obat dalam sediaan pelepasan lambat mempunyai sistem pelepasan obat yang unik, yaitu mula – mula dilepaskan kira – kira separuh dari dosis total yang merupakan dosis inisial, kemudian diikuti dengan pelepasan sisa obat secara bertahap dan seragam selama periode waktu tertentu. Tujuan sediaan ini adalah untuk memperoleh kadar terapeutik obat dalam darah dengan cepat, dan mempertahankan kadar tersebut selama periode waktu tertentu.

#### ➤ **Sediaan aksi diperpanjang**

Sediaan ini melepaskan obat dengan laju pelepasan tertentu, yang dapat menghasilkan durasi aksi obat yang lebih panjang dibandingkan dengan

pemberian dosis tunggal yang normal. Sediaan ini berbeda dengan sediaan pelepasan lambat yaitu tidak adanya dosis inisial.

➤ **Sediaan aksi berulang**

Sediaan aksi berulang didesain untuk melepaskan dengan segera satu dosis tunggal, kemudian diikuti dengan pelepasan dosis tunggal kedua, ketiga dan selanjutnya setelah interval waktu tertentu. Keuntungan utama dari sediaan ini adalah berkurangnya frekuensi pemberian obat. Tetapi kadar obat dalam darah sama dengan pemberian obat secara intermiten dengan dosis tunggal. Sediaan pelepasan lambat didesain untuk memberikan kadar obat dalam darah yang adekuat selama periode waktu tertentu untuk mendapatkan keuntungan - keuntungan klinik, yaitu :

- Meningkatkan hasil terapi obat, berupa peningkatan efektivitas dan penurunan efek samping serta efek toksik obat
- Meningkatkan kepatuhan penderita dengan aturan dosis yang lebih menyenangkan karena interval dosis yang lebih panjang maka pasien tidak akan mengalami gangguan waktu tidur.
- Untuk obat tertentu, dari segi ekonomi dapat diperoleh penghematan biaya pengobatan karena dosis tunggal obat lepas lambat akan lebih murah dibandingkan obat dengan dosis yang sebanding yang pemberiannya dengan dosis berganda.
- Memberikan kadar obat dalam darah yang konstan / berkelanjutan, sehingga menghasilkan respon klinis yang lebih panjang dan konsistensi pada pasien. Kadar obat dalam darah tidak mengalami fluktuasi antara suatu nilai maksimum dan minimum seperti yang terjadi pada pemberian dosis berganda.

Tetapi di samping keuntungan-keuntungan di atas, ada pula kerugian-kerugian dalam pemakaian sediaan pelepasan lambat yaitu:

- tidak adanya fleksibilitas aturan dosis



- untuk beberapa obat harganya semakin mahal oleh karena penerapan teknologi yang tinggi
- adanya risiko *over dosis*
- bila pasien mengalami efek samping obat yang merugikan atau tiba-tiba mengalami efek toksik, maka pembersihan atau pembuangan obat dari sistem sirkulasi akan lebih sulit bila dibandingkan produk biasa. Dengan jalur pemberian oral, dapat terjadi variabilitas dalam proses absorpsi obat yang disebabkan oleh interaksi obat dengan bahan-bahan yang ada dalam saluran cerna dan karena perubahan motilitas saluran cerna.
- dosis dalam obat-obat lepas lambat biasanya sangat besar (>500 mg) menyebabkan kesulitan dalam metode pembuatan bentuk sediaan. Dosis yang besar akan membutuhkan bentuk sediaan dengan ukuran yang cukup besar yang sulit untuk ditelan. Kesalahan dalam bentuk sediaan lepas lambat akan menimbulkan Dose Dumping yaitu pelepasan fraksi obat yang lebih dari biasanya atau kecepatan pelepasan obat yang jauh lebih besar dibanding jumlah yang biasa terjadi pada interval dosis dengan bentuk sediaan biasa, berpotensi menimbulkan kadar plasma yang merugikan (Kusumastuti, 2009).

## **2.9 Analisis Sampel**

Analisis sampel yang dilakukan menggunakan *Inductively Coupled Plasma* dan *Scanning Electron Microscope*.

### **2.9.1 *Inductively Coupled Plasma* (ICP)**

Berpasangan induktif plasma spektroskopi emisi atom (ICP-AES) adalah sebuah metode spektral digunakan untuk menentukan sangat tepat komposisi unsur sampel, tetapi juga dapat digunakan untuk mengukur konsentrasi unsur dengan sampel. ICP-AES menggunakan energi tinggi plasma dari gas inert seperti argon untuk membakar analit sangat cepat. Warna yang dipancarkan dari analit merupakan

indikasi dari unsur-unsur ini, dan intensitas spektral sinyal merupakan indikasi dari konsentrasi unsur-unsur yang ada.

ICP-AES bekerja dengan emisi foton dari analit yang dibawa ke keadaan tereksitasi dengan menggunakan energi tinggi plasma. Sumber plasma diinduksi ketika melewati gas argon melalui medan listrik bolak-balik yang dibuat oleh sebuah gulungan pasangan induktif. Ketika analit sangat tertarik elektron mencoba untuk mengusir energi yang diinduksi pindah ke ground state dari energi yang lebih rendah, dalam melakukan hal ini mereka memancarkan kelebihan energi dalam bentuk cahaya. Panjang gelombang cahaya yang dipancarkan tergantung pada celah energi antara tingkat energi tereksitasi dan keadaan dasar. Ini adalah khusus untuk unsur berdasarkan jumlah elektron unsur memiliki elektron dan orbital yang terisi. Dengan cara ini panjang gelombang cahaya dapat digunakan untuk menentukan elemen apa yang ada dengan deteksi cahaya pada panjang gelombang tertentu.

Panjang gelombang cahaya merupakan indikasi dari elemen ada. Jika logam lain ditempatkan di api seperti besi nyala warna yang berbeda akan dipancarkan karena struktur elektronik besi adalah berbeda dari tembaga. Ini adalah analogi yang sangat sederhana untuk apa yang terjadi di ICP-AES dan bagaimana digunakan untuk menentukan elemen apa yang ada. Dengan mendeteksi panjang gelombang cahaya yang dipancarkan dari analit kita dapat menyimpulkan apa elemen yang ada.

Tentu jika ada banyak massa bahan maka akan ada efek akumulatif yang membuat intensitas sinyal besar. Namun, jika massa bahan sangat sedikit akan menyajikan sinyal yang rendah. Dengan alasan ini, seseorang dapat membuat kurva kalibrasi dari larutan analit konsentrasi diketahui, dimana intensitas perubahan sinyal sebagai fungsi dari konsentrasi materi yang ada. Ketika mengukur intensitas dari sampel konsentrasi yang tidak diketahui intensitas dari sampel ini dapat dibandingkan dengan kurva kalibrasi, sehingga dapat digunakan untuk menentukan konsentrasi dari analit dalam sampel.

### 2.9.2 Distribusi Ukuran Partikel

Penganalisis ukuran partikel (PSA) bertujuan untuk menentukan ukuran partikel dan distribusinya dari sampel yang representatif. Distribusi ukuran partikel dapat diketahui melalui gambar yang dihasilkan. Ukuran tersebut dinyatakan dalam jari-jari untuk partikel yang berbentuk bola. Penentuan ukuran dan distribusi partikel menggunakan PSA dapat dilakukan dengan (1) difraksi sinar laser untuk partikel dari ukuran submicron sampai dengan millimeter, (2) counter principle untuk mengukur dan menghitung partikel yang berukuran micron sampai dengan millimeter, dan (3) penghamburan sinar untuk mengukur partikel yang berukuran micron sampai dengan nanometer (Etzler 2004). pengukuran partikel dengan menggunakan PSA biasanya menggunakan metode basah. Metode ini dinilai lebih akurat jika dibandingkan dengan metode kering ataupun pengukuran partikel dengan metode ayakan. Terutama untuk sampel-sampel dalam orde nanometer dan submicron yang biasanya memiliki kecenderungan aglomerasi yang tinggi. Hal ini dikarenakan partikel didispersikan ke dalam media sehingga partikel tidak saling beraglomerasi (menggumpal). Dengan demikian ukuran partikel yang terukur adalah ukuran dari *single particle*. Selain itu hasil pengukuran dalam bentuk distribusi, sehingga hasil pengukuran dapat diasumsikan sudah menggambarkan keseluruhan kondisi sampel.

### 2.9.3 *Scanning Electron Microscope* (SEM)

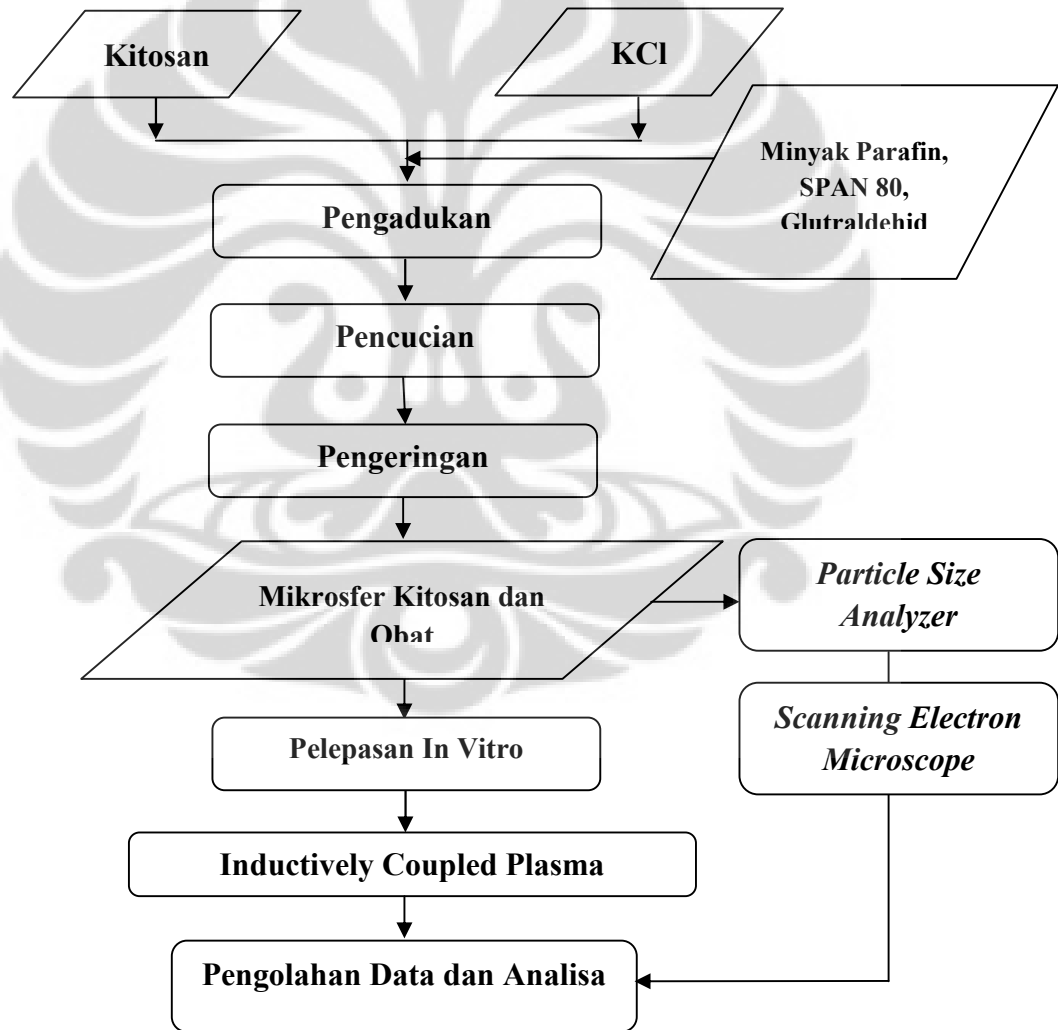
*Scanning Electron Microscope* menggunakan sinar elektron berenergi tinggi difokuskan untuk menghasilkan berbagai sinyal pada permukaan sampel padat. Sinyal yang berasal dari interaksi antara elektron – sampel mengungkapkan informasi tentang sampel morfologi eksternal (tekstur), komposisi kimia dan struktur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

Pada analisis *Scanning Electron Microscope*, photomicrograph pemindaian elektron diambil pada tegangan permukaan 20 kV tekanan 88 Pa dan perbesaran 5000 kali. Analisis ini bertujuan mengetahui bentuk dan morfologi mikrosfer.

### BAB III METODELOGI PENELITIAN

#### 3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi dan Energi Berkelanjutan Departemen Teknik Kimia Universitas Indonesia, Depok. Diagram alir penelitian mikrosfer kitosan sebagai bahan penyalut untuk mengontrol pelepasan obat kalium klorida, ditunjukkan Gambar 3.1.



Gambar 3.1. Diagram alir penelitian mikrosfer kitosan sebagai bahan penyalut untuk mengontrol pelepasan obat kalium klorida

Tahapan awal penelitian adalah studi literatur yang dilakukan dengan mempelajari jurnal publikasi nasional maupun internasional yang berkaitan dengan penelitian kitosan sebelumnya. Langkah berikutnya pencampuran kitosan dan obat. Keduanya dicampurkan, kemudian dilakukan pembentukan mikrosfer kitosan – obat. Setelah mikrosfer terbentuk, dilakukan analisis. Analisis yang akan dilakukan adalah *Scanning Electron Microscope* untuk mengetahui bentuk dan morfologi mikrosfer dan *Inductively Coupled Plasma* untuk mengetahui profil pelepasan mikrosfer kitosan dan obat terhadap waktu dan distribusi ukuran partikel. Selanjutnya akan dilakukan analisa hasil melalui pembahasan untuk mencapai suatu kesimpulan.

### **3.2 Alat dan Bahan Penelitian**

Pada penelitian mikrosfer kitosan sebagai bahan penyalut untuk mengontrol pelepasan obat kalium klorida, digunakan alat dan bahan sebagai berikut :

#### **3.2.1 Alat**

Alat yang digunakan dalam pengujian ini termasuk pada alat gelas, dapat dilihat pada Lampiran 1.

#### **3.2.2 Bahan**

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

Tabel 3.1. Bahan dan perincian bahan yang digunakan

| <b>Bahan</b>                                 | <b>Perincian Bahan</b>  |
|--|---|
| Kitosan                                      | sebagai bahan tambahan obat, konsentrasi kitosan yang dipakai dalam penelitian ini adalah 2 % (b/v) |
| Senyawa Bioaktif                             | Obat kalium klorida   |
| Petroleum eter                               | sebagai pencuci emulsi yang terbentuk   |
| Air suling                                   | sebagai pencuci emulsi yang terbentuk   |
| Asam asetat 5%                               | sebagai pelarut kitosan   |
| Glutaraldehyd 25%                            | sebagai senyawa pengikat silang   |
| Minyak paraffin                              | Sebagai pembentuk emulsi air dalam minyak   |
| Surfaktan (SPAN 80)                          | sebagai penstabil mikrosfer yang terbentuk  |
| Kertas saring Whatman 40 dan Whatman kelas 2 | Sebagai penyaring   |
| HNO <sub>3</sub>                             | sebagai pelarut   |
| NaOH, NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ,     | Untuk membuat Buffer fosfat n-salin (pH 7,4) sebagai media disolusi                                 |

### 3.3 Prosedur Penelitian

#### 3.3.1 Pembuatan Larutan Kitosan

Perincian pembuatan larutan kitosan dengan konsentrasi 2% (b/v), yaitu:

- Bubuk kitosan ditimbang sebanyak 2 gram,
- Dimasukkan ke dalam beker gelas,
- Ditambahkan asam asetat 5 % sedikit demi sedikit,
- Diaduk dengan kecepatan 1000 rpm, selama 15 menit
- Dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL,
- Ditera dengan asam asetat 5 %,
- Dihomogenkan.

### **3.3.2 Pembuatan Mikrosfer Kitosan**

Mikrosfer yang dibuat menggunakan metode ikatan silang dengan bahan kimia glutaraldehid. Mikrosfer yang dibuat adalah campuran antara kitosan dan obat. Pada pembuatan mikrosfer ini dilakukan pengadukan dengan kecepatan 3000 rpm. Proses pembuatan mikrosfer dapat dilihat pada Gambar 3.2. Perincian pembuatan mikrosfer, yaitu :

- Sebanyak 50 mL minyak parafin ditempatkan dalam beker gelas 250 mL,
- Ditambahkan 1mL surfaktan jenis SPAN 80 disertai dengan pengadukan,
- Ditambahkan 3 mL larutan kitosan pada konsentrasi 2% (b/v),
- Diaduk dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit
- Ditambahkan 0,25 mL larutan Glutaraldehid 25% dalam air,
- Diaduk dengan kecepatan sama selama 5 menit, lalu kurangi kecepatan sampai 500 rpm, diaduk selama 1 jam,
- Ditambahkan 0,25mL larutan Glutaraldehid 25% dalam air dua kali (yang pertama) diaduk selama 1 jam,
- Ditambahkan 0,25mL larutan Glutaraldehid 25% dalam air (yang kedua), diaduk selama 1 jam,
- Emulsi yang terbentuk di diamkan selama 1 jam
- Emulsi yang terbentuk disaring dengan kertas saring Whatman 40,
- Dicuci 4 kali dengan petroleum eter,
- Dicuci dengan air suling,
- Dikeringkan dalam udara terbuka,
- Disimpan pada desikator dengan suhu kamar.

### **3.3.3 Penambahan dengan Obat**

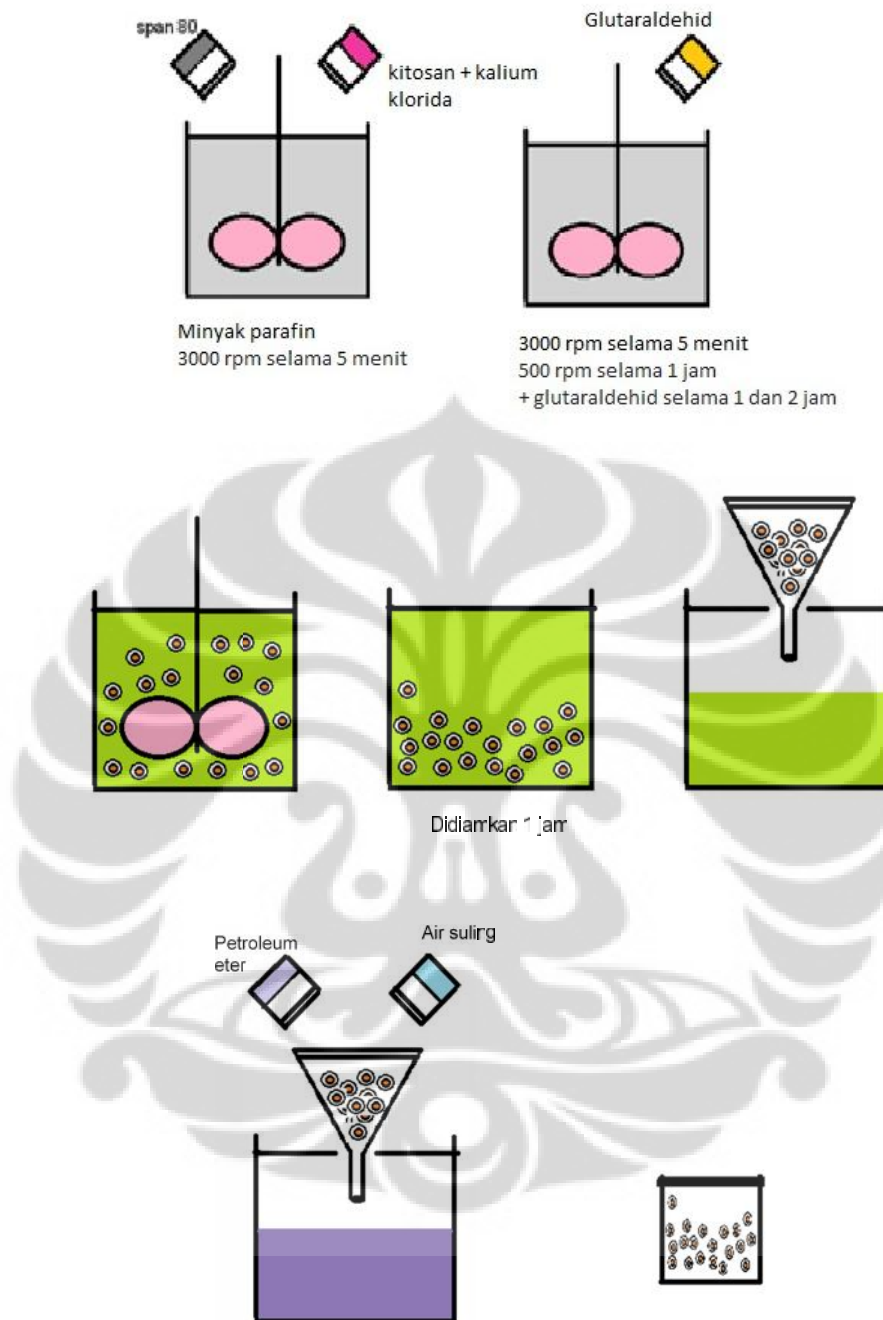
Prosedurnya sama dengan pembuatan mikrosfer kitosan dengan penambahan kitosan yang mengandung obat pada konsentrasi (2,512 ; 5,024 ; 7,544) mg/mL disertai dengan pengadukan 1000 rpm selama 15 menit.

#### 3.3.4 Pembuatan Buffer Fosfat pH 7,4

- Ditimbang sebanyak 1,6 g NaOH lalu dilarutkan dalam 200 ml aquadest dalam beker gelas
- Ditimbang 6,805 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  lalu dilarutkan dalam 250 ml aquadest dalam beker gelas
- Dicampurkan kedua larutan tersebut
- Dihomogenkan
- Dicek dengan pH meter, maka didapatkan buffer fosfat pH 7,4







Gambar 3.2. Proses pembuatan mikrosfer



(a)

(b)

(c)

(d)

(I)



(a)

(b)

(c)

(d)

(II)

**Keterangan :**

- (a) Minyak parafin dan span 80 setelah ditambah larutan kitosan yang mengandung obat.
- (b) Setelah 1 jam penambahan glutaraldehid 25% yang ke-1
- (c) Setelah 1 jam penambahan glutaraldehid 25% yang ke-2
- (d) Setelah 1 jam penambahan glutaraldehid 25% yang ke-3 (Hasil akhir pengadukan)



(d)

(c)

(III)

(b)

(a)



(d)

(c)

(IV)

(b)

(a)

Gambar 3.3 Perubahan warna pada proses pembuatan mikrosfer untuk ( I ) kitosan 2%, ( II ) kitosan 2% dengan obat 2,512 mg/mL, ( III ) kitosan 2% dengan obat 5,024 mg/mL, (IV) kitosan 2% dengan obat 7,544 mg/mL

### 3.3.5 Metode analisis

Analisis yang akan dilakukan adalah *Inductively Coupled Plasma*, distribusi ukuran partikel dan *Scanning Electron Microscope*.

#### 1. *Inductively Coupled Plasma* (ICP)

Pengujian *Inductively Coupled Plasma* bertujuan untuk mengetahui komposisi dari kalium klorida yang terjerat dan komposisi pelepasan kalium klorida.

##### a. Penentuan Persentase Penjeratan Obat

Efisiensi jeratan obat dihitung dari segi persentase jeratan obat, sesuai dengan rumus berikut:

$$\begin{aligned} \text{Efisien Penjeratan (\%)} \\ &= \frac{\text{Jumlah Obat yang Terjerat dalam Mikrosfer}}{\text{Jumlah Obat Teoritis dalam Mikrosfer}} \times 100\% \end{aligned}$$

Jumlah obat teoritis dalam mikrosfer ditentukan dengan perhitungan asumsi bahwa seluruh obat dalam larutan kitosan yang digunakan akan terperangkap dalam mikrosfer dan tidak terjadi kehilangan pada setiap tahap penyusunan mikrosfer. Perincian untuk mendapatkan jumlah obat yang terjerat dalam mikrosfer, yaitu :

- i. Ditimbang 25 mg mikrosfer,
- ii. Dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL,
- iii. Ditambahkan 3 ml HNO<sub>3</sub> pekat lalu encerkan dengan aqudest,
- iv. Diaduk,
- v. Larutan disaring dan filtrat dianalisis untuk konten obat,
- vi. Dianalisis dengan *Inductively Coupled Plasma*.

##### b. Pembuatan kurva standar

Pembuatan kurva standar antara obat kalium klorida dengan HNO<sub>3</sub> encer, untuk penentuan efisiensi penjeratan obat dan antara mikrosfer dengan bufer fosfat pH 7,4 untuk pengujian pelepasan *in vitro*.

Konsentrasi deret standar yang dibuat yaitu (1, 2 dan 3) ppm. Kemudian di uji dengan *Inductively Coupled Plasma*.

### **c. Pelepasan *In Vitro***

Formula yang digunakan pada pengujian pelepasan *in vitro*, dipilih yaitu yang memiliki efisiensi penjeratan yang paling tinggi untuk masing – masing konsentrasi obat. Perinciannya yaitu :

- i. Ditimbang sejumlah mikrosfer \*
- ii. Ditambahkan 30 mL buffer fosfat n-salin (pH 7,4) dalam suatu tabung kerucut,
- iii. Tabung ditutup dengan kapas plug,
- iv. Disimpan dalam inkubator pada suhu 37 ° C,
- v. Diambil 3 mL, dan digantikan dengan 3 mL media disolusi (buffer fosfat n-salin pH 7,4), dengan rentang waktu 0,5 jam sekali, selama 15 jam.
- vi. Disaring dengan kertas Whatman (Kelas 2),
- vii. Residu dikembalikan ke suspensi,
- viii. Filtrat digunakan untuk pengujian *Inductively Coupled Plasma*, untuk penentuan kadar obat.

Keterangan : \*Jumlah yang ditimbang tergantung hasil efisiensi penjeratan.

## **2. Distribusi Ukuran Partikel**

Penganalisis ukuran partikel (PSA) dapat menganalisis partikel suatu sampel bertujuan menentukan ukuran partikel dan distribusinya dari sampel yang representative. Distribusi ukuran partikel dapat diketahui dari gambar-gambar yang dihasilkan. Pada pengujian ini menggunakan alat PSA model LS 100 Q.

### ***3. Scanning Electron Microscope***

*Scanning Electron Microscope* (SEM) digunakan untuk mengetahui ukuran mikrosfer. Mikrosfer disebarkan ke dalam rintisan kaca, kemudian tempatkan pada mikroskop electron scanning. Pemindaian elektron photomicrograph diambil pada tegangan percepatan 20 kV tekanan 88 Pa dan perbesaran 5000 kali.



## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Pada bab ini akan dianalisis tentang hasil persentase pengisian kalium klorida, distribusi ukuran partikel, persentase pelepasan kalium klorida dan morfologi mikrosfer yang terbentuk. Pada penelitian ini dibuat variasi sampel dengan kecepatan masing-masing 3000 rpm yaitu :

1-A : konsentrasi obat 2,512 mg/mL dalam volume 3 mL

1-B : konsentrasi obat 2,512 mg/mL dalam volume 6 mL

2-A : konsentrasi obat 5,024 mg/mL dalam volume 3 mL

2-B : konsentrasi obat 5,024 mg/mL dalam volume 6 mL

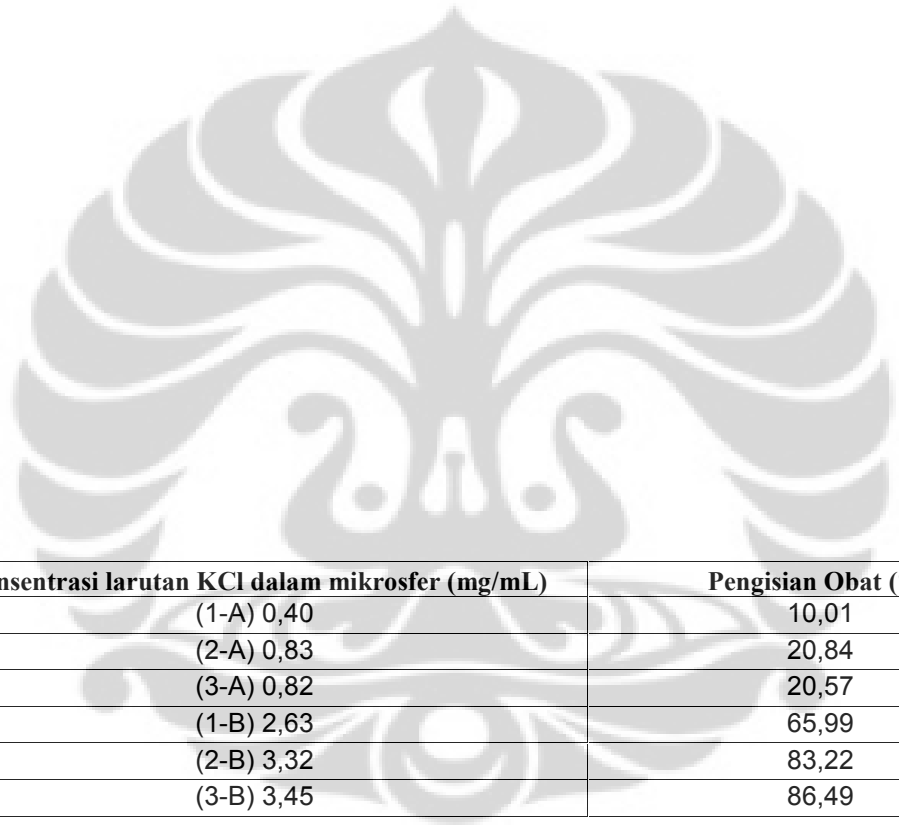
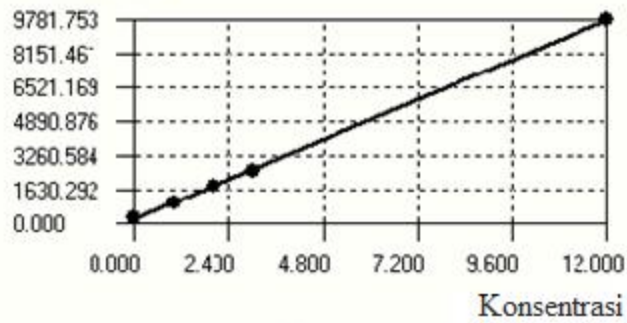
3-A : konsentrasi obat 7,544 mg/mL dalam volume 3 mL

3-B : konsentrasi obat 7,544 mg/mL dalam volume 6 mL

#### **4.1 Penentuan Persentase Penjeratan Obat**

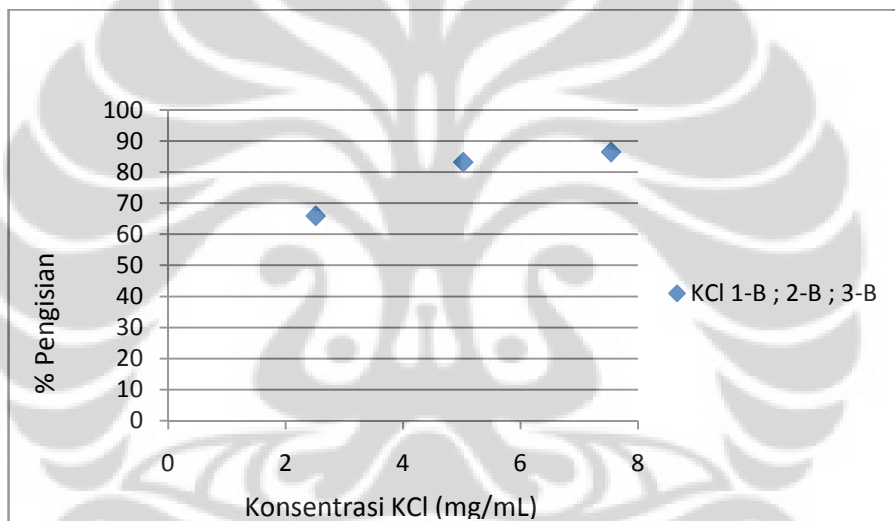
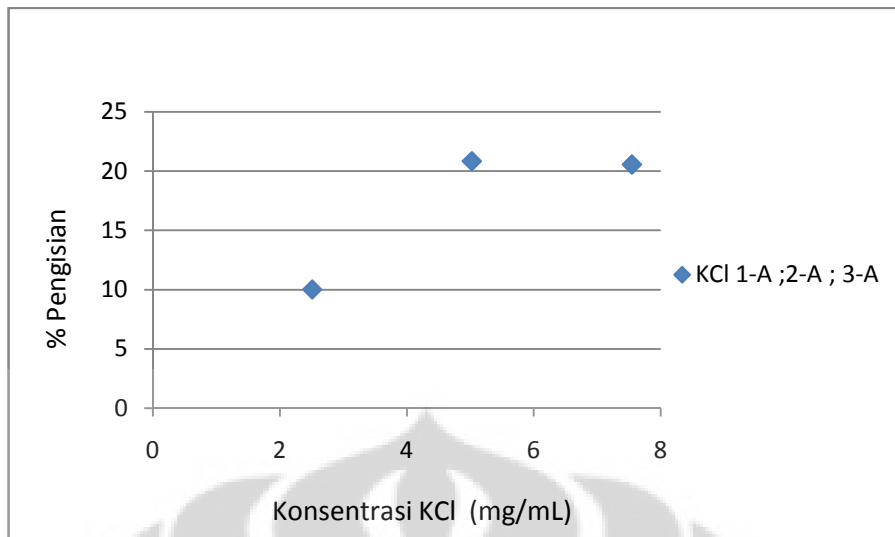
Penentuan kandungan kalium klorida dan penentuan presentase kalium klorida yang tersalut penting dilakukan untuk mengetahui efisiensi mikrokapsul. Untuk penentuan efisiensi penjeratan kalium klorida, sebelumnya dilakukan penentuan deret standar yang dapat dilihat pada Lampiran 2., dan kurva standar penentuan efisiensi penjeratan kalium klorida dapat dilihat pada Gambar 4.1.

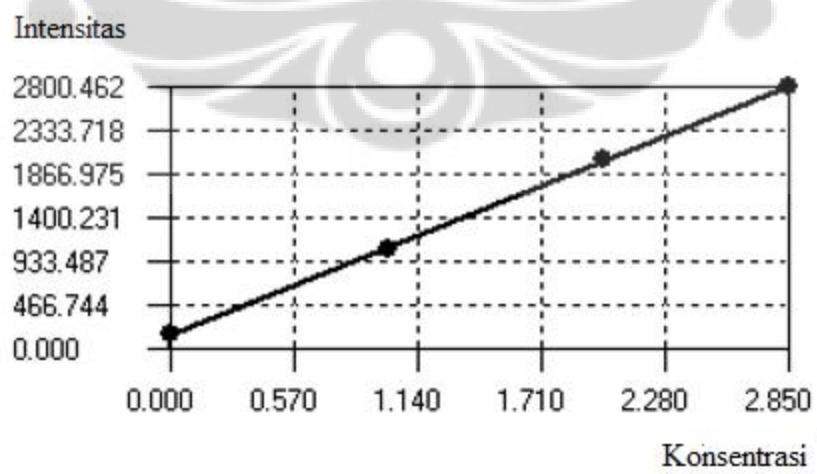
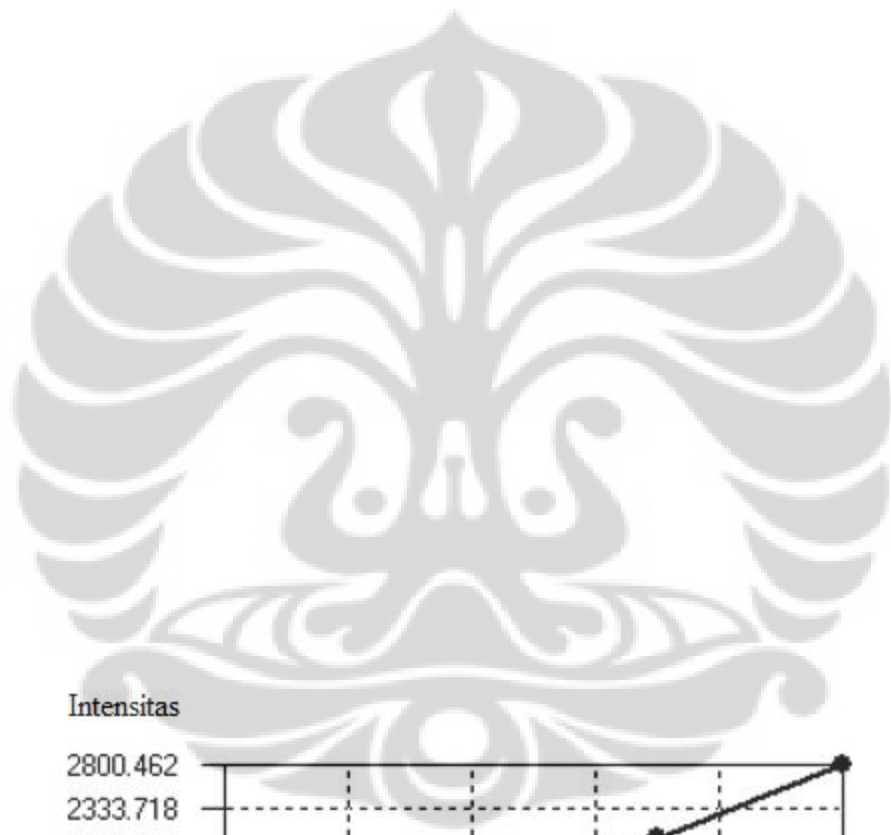
Intensitas

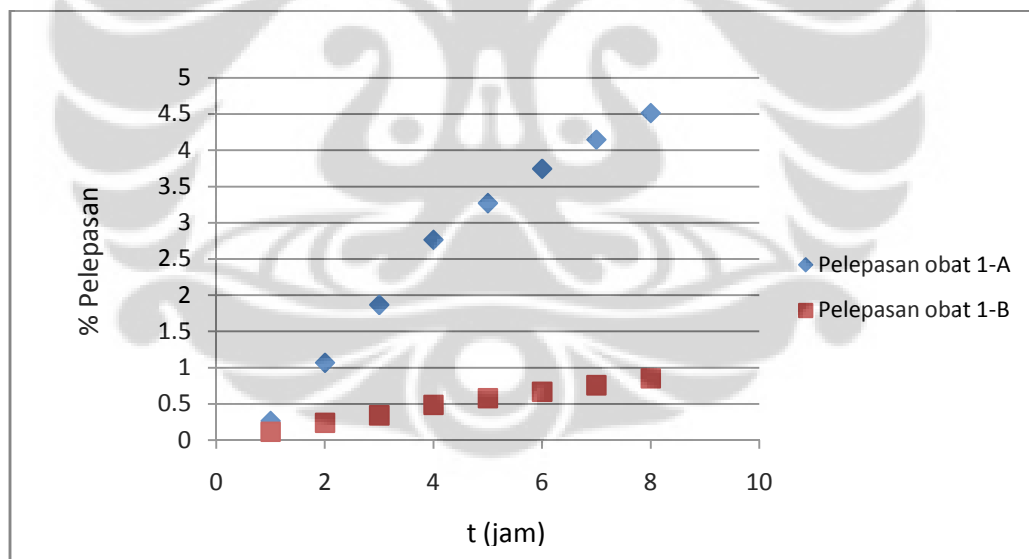


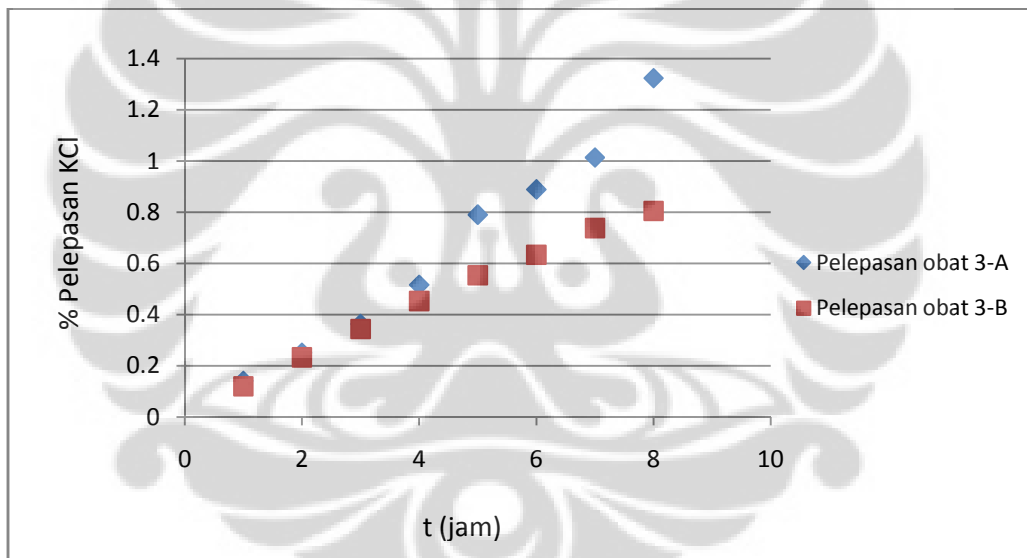
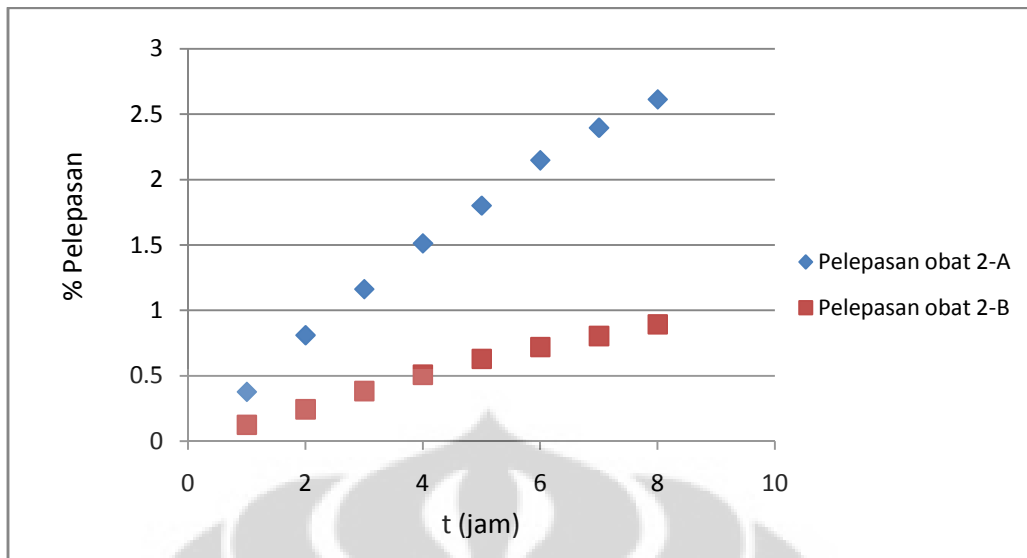
| Konsentrasi larutan KCl dalam mikrosfer (mg/mL) | Pengisian Obat (%) |
|---|--------------------|
| (1-A) 0,40                                      | 10,01              |
| (2-A) 0,83                                      | 20,84              |
| (3-A) 0,82                                      | 20,57              |
| (1-B) 2,63                                      | 65,99              |
| (2-B) 3,32                                      | 83,22              |
| (3-B) 3,45                                      | 86,49              |

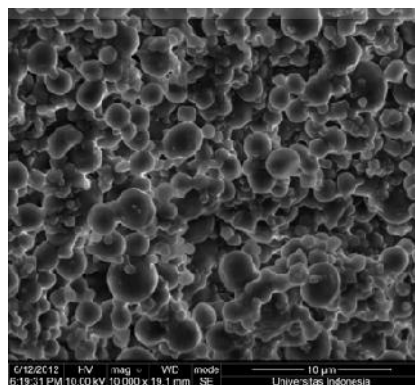
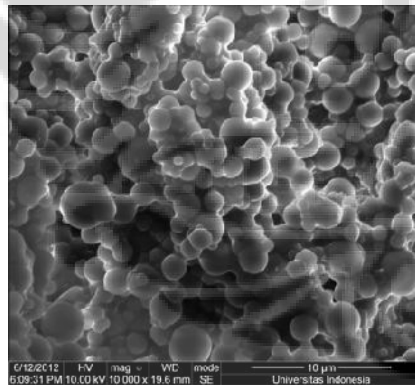
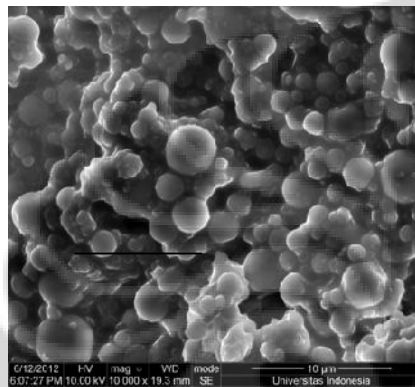


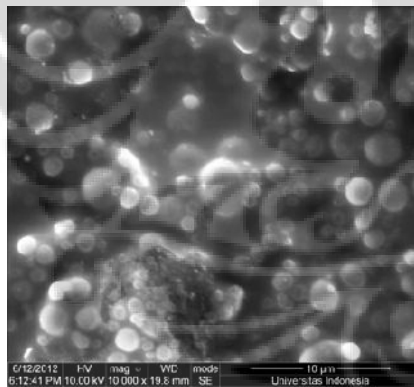
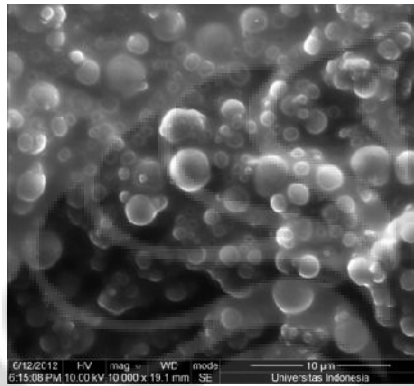
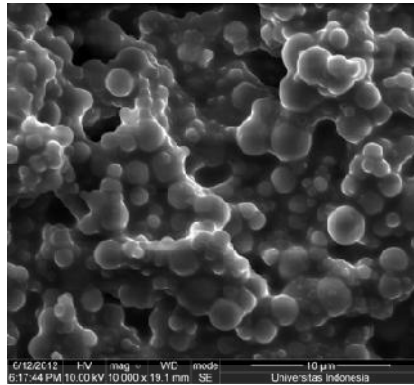












## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan mengenai mikrosfer kitosan sebagai bahan penyalut untuk mengontrol pelepasan obat kalium klorida, maka dapat disimpulkan bahwa :

- Efisiensi penjeratan yang paling tinggi yaitu mikrosfer dengan konsentrasi obat 7,544 mg/mL, yaitu sebesar 86,49 %.
- Penjerapan obat meningkat dengan meningkatnya kandungan obat namun % pelepasan obat menurun dengan meningkatnya kandungan obat.
- Mikrosfer dengan konsentrasi obat 2,512 mg/mL, persentase pelepasannya paling cepat daripada konsentrasi obat yang lebih tinggi dalam rentang waktu yang sama.
- Dari hasil SEM, mikrosfer yang dihasilkan memiliki bentuk bulat- bulat dan mengumpul.
- Kitosan dapat digunakan sebagai penyalut obat, karena dapat memperlambat pelepasan kalium klorida hingga 8 jam.

#### **5.2 Saran**

Saran yang dapat diberikan berdasarkan penelitian ini adalah diperlukan ketelitian dan kecermatan dalam melakukan penelitian tersebut agar mendapatkan hasil yang maksimal.

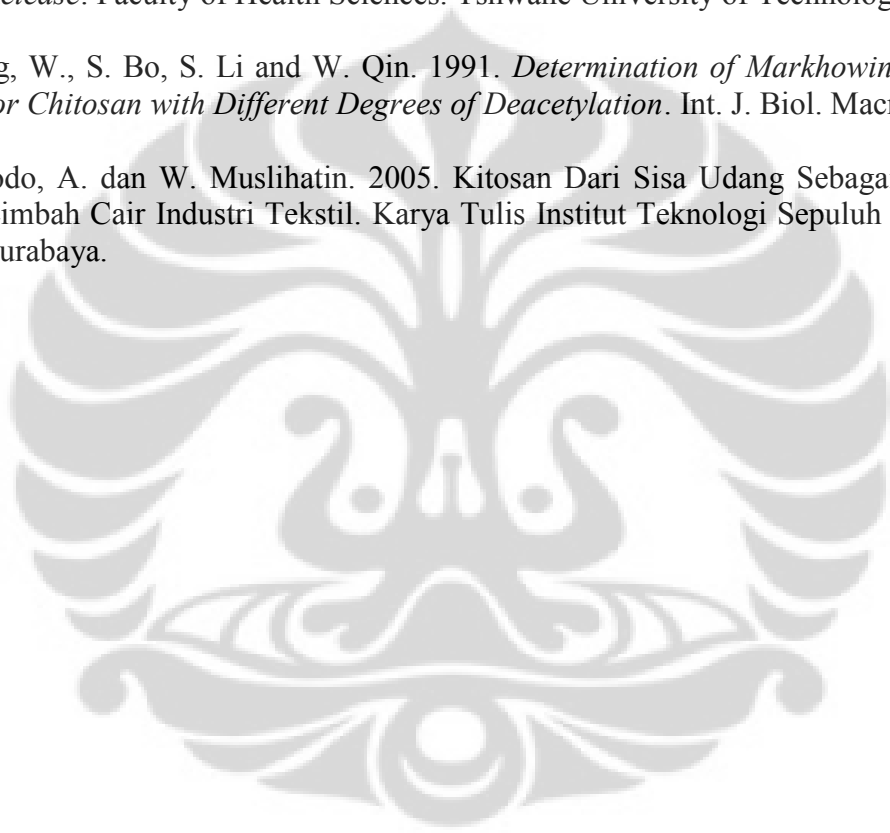
## DAFTAR REFERENSI

- Akamatsu, Kazuki, dkk. 2010. *Preparation of Monodisperse Chitosan Microcapsules with Hollow Structures Using the SPG Membrane Emulsification Technique*. Department of Chemical Sistem Engineering, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8656, Japan.
- Aminabhavi, T.M. & Aghinotri, S.A. 2004. *Controlled Release of Clozapine through Chitosan Microparticles Prepared by a Novel Method*. J. Controlled Release.
- Badarinath, Attuluri Venkata.dkk. 2009. *Microspheres as a Novel Drug Delivery Sistem*. Annamacharya College of Pharmacy, Rajampet-516126, Andhra Pradesh State, India. International Journal of ChemTech Research CODEN( USA): IJCRGG ISSN : 0974-4290Vol.1, No.3 , pp 526-534.
- Benita, S., B. Magenheim, and P. Wehrl. 1996. *The use of factorial design in the development of nanoparticulate dosage forms. Microencapsulation, Methods and Industrial Applications*. Mercel Ed. S. Benita. Marcel Dekker Inc. New York. Chap. 5, pp. 93-132.
- Dubey, Rajesh R., and Rajesh H. Parikh. 2003. *Two-Stage Optimization Process for Formulation of Chitosan Microspheres*. AAPS PharmSciTech 2004; 5 (1) Article 5 (<http://www.aapspharmscitech.org>). AR College of Pharmacy & GH Patel Institute of Pharmacy, Vallabh Vidyanagar, Gujarat, India. Page 1-8.
- Eijsink, Vincent G.H., et. al. 2008. *Towards new enzymes for biofuels: lessons from chitinase research*. Trends in Biotechnology 26 (5) 228-235.
- 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. International Journal of Pharmaceutics, Volume 249, issue 1-2 p. 7 - 21. ISSN: 0378-5173
- Hargono dan M.Djaeni. 2004. Pemanfaatan Khitosan dari Limbah Udang sebagai Penjerap Logam Berat ( $Hg^{2+}$ ). Jurusan Teknik Kimia, Fakultas Teknik Universitas Diponegoro. Pengembangan Teknologi Kimia untuk Pengolahan Sumber Daya Alam Indonesia. ISSN 1693-4393. Halaman C07-1.
- Hirano, S. 1986. *Chitin and Chitosan*. In Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Completely revised edition. New York : Weinheim.



- Helmenstine, Ph.D., Anne Marie. 2011. Glutaraldehyde Chemical Structure. <http://chemistry.about.com/od/factsstructures/ig/Chemical-Structures---G/Glutaraldehyde.htm>
- Idris, Abubakr M. 2011. *Screening of Conditions Controlling Spectrophotometric Sequential Injection Analysis*. Departement of Chemistry, College of Science, King Faisal University. Saudi Arabia. *Chemistry Central Journal*. 5:9. Page 2.
- Jhonson, E.L. dan Q.P. Peniston. 1982. *Utilization of Shellfish Wastes for Production of Chitin and Chitosan Production*. In *Chemistry and Biochemistry of Marine Food Product*. AVI Publ., Westport Connecticut.
- Knorr, D. 1984. *Use Chitinous in Food*. *Food Tech*. 38(1):85.
- Kusumawati, Ratna. 2009. Evaluasi Sifat Fisik dan Pelepasan Kalium klorida dalam Tablet Lepas Lambat Dengan Matriks Kombinasi Hidroksiopropil Metil Selulosa dan Xanthan Gum. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
- Lachman L., H.A. Lieberman & J.L. Kanig. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Lea & Febringer. Philadelphia : Marcell Dekker, Inc. 860-892.
- Lee, Jung min, et. al. 1999. *Process For Preparing Controlled-Released Chitosan Microcapsule*.
- Muzzarelli, R. A. A., 1977. *Chitin*. Pergamon Press. New York. Page 309.
- Nair, Rahul, et. Al. 2009. *Application of Chitosan Microspheres as Drug Carriers : a Review*. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*. Vol. 1 (2) page 1.
- Prabaharan, M., 2008. *Review Paper: Chitosan Derivatives as Promising Materials for Controlled Drug Delivery*. *J Biomater Appl* July Vol. 23 page.1, 5-36.
- Park, K., Shalaby & W. S. W., Park, H. 1993. *Biodegradable Hidrogel for drug delivery*. Technomic Publishing Co. Inc. Basel.
- Ravi Kumar, M. N. V., R. A. A. Muzzarelli, C. Muzzarelli, H. Sashiwa, and A. J. Domb. 2004. *Chitosan Chemistry and Pharmaceutical Perspectives*. *Chemical Review*. 104 (12), 6017-6084.
- Sinha, V.R., dkk. 2003. *Chitosan Microspheres as a Potential Carrier for Drugs*. *International Journal of Pharmaceutics* 274 (2004) 1-33.

- Sugita, Purwantiningsih, et al. 2009. *Kitosan Sumber Biomaterial Masa Depan*. Bogor : IPB Press.
- Swarbrick, James, James C Boylon. 1994. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol 9. New York : Marcell Dekker, Inc. Page 423-439.
- Suhartono, Maggy Thenawidjaja 2006. Pemanfaatan kitin, kitosan dan kitooligosakarida. *Foodreview Indonesia* edisi Juli 2006.
- Tarirai, Clemence. 2005. *Cross – Linked Chitosan Matrix Sistem For Sustained Drug Release*. Faculty of Health Sciences. Tshwane University of Technology.
- Wang, W., S. Bo, S. Li and W. Qin. 1991. *Determination of Markhowink Equation for Chitosan with Different Degrees of Deacetylation*. *Int. J. Biol. Macromol.*
- Widodo, A. dan W. Muslihatin. 2005. *Kitosan Dari Sisa Udang Sebagai Koagulan Limbah Cair Industri Tekstil*. Karya Tulis Institut Teknologi Sepuluh Nopember. Surabaya.



## LAMPIRAN

### Lampiran 1

#### Alat yang digunakan

| No. | Alat                              |
|-----|-----------------------------------|
| 1   | Beker glass 250 mL                |
| 2   | Beker glass 500 mL                |
| 3   | Wadah pengadukan                  |
| 4   | Labu ukur 500 mL                  |
| 5   | Labu ukur 250 mL                  |
| 6   | Labu ukur 100 mL                  |
| 7   | Labu ukur 50 mL                   |
| 8   | Labu ukur 25 mL                   |
| 9   | Tabung glass besar                |
| 10  | Kaca arloji                       |
| 11  | Desikator                         |
| 12  | Corong                            |
| 13  | Batang pengaduk                   |
| 14  | Mixer maksimal putaran : 2000 rpm |
| 15  | Timbangan                         |
| 16  | Kapas plug                        |
| 17  | Pipet tetes                       |
| 18  | Pipet ukur                        |
| 19  | Bulp                              |
| 20  | pH meter                          |
| 21  | Desikator vakum                   |

Lampiran 2.

Penetapan Kurva Standar Efisiensi Penjeratan Obat

| No. | Konsentrasi (ppm) | Intensitas |
|-----|-------------------|------------|
| 1   | 0                 | 263.56     |
| 2   | 1                 | 1023.01    |
| 3   | 2                 | 1832.59    |
| 4   | 3                 | 2550.83    |
| 5   | 12                | 9781.75    |

Dengan  $I = 228.3 + 795 \cdot C$

Penetapan Kurva Standar Kalium klorida dengan Buffer Fosfat pH 7,4

| No. | Konsentrasi (ppm) | Intensitas |
|-----|-------------------|------------|
| 1   | 0                 | 243.95     |
| 2   | 1                 | 1039.08    |
| 3   | 2                 | 1764.87    |
| 4   | 3                 | 2435.59    |

Dengan  $I = 244.7 + 755.8 \cdot C$

Penentuan efisiensi penjeratan obat

| No | Volume Obat (mL) | Bahan Baku                              | Intensitas | Konsentrasi (ppm) |
|----|------------------|---|------------|-------------------|
| 1  | 3                | Larutan kitosan 2% + obat<br>2.512mg/mL | 728,514    | 629,2             |
|    | 6                |   | 3639,955   | 8291,39           |
| 2  | 3                | Larutan kitosan 2% + obat<br>5.024mg/mL | 1269,496   | 1309,68           |
|    | 6                |   | 8541,106   | 10456,36          |
| 3  | 3                | Larutan kitosan 2% + obat<br>7.544mg/mL | 1255,631   | 1292,24           |
|    | 6                |   | 16022,835  | 10867,34          |

Lampiran 3.

Tabel Jumlah Pelepasan Obat Kalium klorida dari Mikrosfer yang Terbentuk

| Sampel       | sampel-blanko (ppm) | bobot KCl (ppm) | release KCL yg diambil 6mL tiap jam | KCL pelepasan Truth tiap rentangnya (mg) | KCL pelepasan kumulatif (mg) |
|--------------|---------------------|-----------------|-------------------------------------|--|------------------------------|
| Kitosan 1a-1 | 9.30                | 17.77487249     | 22.21859061                         | 0.666557718                              | 0.666557718                  |
| Kitosan 1a-2 | 23.32               | 44.55255646     | 55.69069557                         | 2.004865041                              | 2.671422759                  |
| Kitosan 1a-3 | 19.93               | 38.07421942     | 47.59277428                         | 1.99889652                               | 4.670319279                  |
| Kitosan 1a-4 | 19.57               | 37.38114752     | 46.7264344                          | 2.242868851                              | 6.91318813                   |
| Kitosan 1a-5 | 9.82                | 18.76063925     | 23.45079906                         | 1.266343149                              | 8.179531279                  |
| Kitosan 1a-6 | 8.26                | 15.78206316     | 19.72757896                         | 1.183654737                              | 9.363186017                  |
| Kitosan 1a-7 | 6.39                | 12.21118923     | 15.26398654                         | 1.007423112                              | 10.37060913                  |
| Kitosan 1a-8 | 5.32                | 10.1625902      | 12.70323775                         | 0.914633118                              | 11.28524225                  |

| Drug Release (%) = drug released (mg) / bobot mikrosfer KCL (mg) | % Released KCL (%drug Released / % drug Loading) |
|--|--|
| 2.666230873  | 0.266623087                                      |
| 10.68569104  | 1.068569104                                      |
| 18.68127711  | 1.868127711                                      |
| 27.65275252  | 2.765275252                                      |
| 32.71812512  | 3.271812512                                      |
| 37.45274407  | 3.745274407                                      |
| 41.48243651  | 4.148243651                                      |
| 45.14096898  | 4.514096898                                      |

| Sampel       | sampel-blanko (ppm) | bobot KCl (ppm) | release KCL yg diambil 6mL tiap jam | KCL pelepasan Truth tiap rentangnya (mg) | KCL pelepasan kumulatif (mg) |
|--------------|---------------------|-----------------|-------------------------------------|--|------------------------------|
| Kitosan 1b-1 | 27.28               | 52.11777522     | 65.14721903                         | 1.954416571                              | 1.954416571                  |
| Kitosan 1b-2 | 24.22               | 46.26510527     | 57.83138158                         | 2.081929737                              | 4.036346308                  |
| Kitosan 1b-3 | 17.23               | 32.91889396     | 41.14861744                         | 1.728241933                              | 5.764588241                  |
| Kitosan 1b-4 | 20.97               | 40.06552172     | 50.08190215                         | 2.403931303                              | 8.168519544                  |
| Kitosan 1b-5 | 12.32               | 23.52833938     | 29.41042422                         | 1.588162908                              | 9.756682452                  |
| Kitosan 1b-6 | 10.37               | 19.81059154     | 24.76323943                         | 1.485794366                              | 11.24247682                  |
| Kitosan 1b-7 | 9.56                | 18.26044902     | 22.82556128                         | 1.506487045                              | 12.74896386                  |
| Kitosan 1b-8 | 9.28                | 17.73061705     | 22.16327132                         | 1.595755535                              | 14.3447194                   |

| Drug Release (%) = drug released (mg) / bobot mikrosfer KCL (mg) | % Released KCL (%drug Released / % drug Loading) |
|--|--|
| 7.664378709  | 0.11612695                                       |
| 15.82880905  | 0.23983044                                       |
| 22.60622839  | 0.342518612                                      |
| 32.03340998  | 0.485354697                                      |
| 38.26149981  | 0.579719694                                      |
| 44.08814438  | 0.668002188                                      |
| 49.99593671  | 0.757514193                                      |
| 56.25380156  | 0.852330327                                      |

| Sampel       | sampel-blanko (ppm) | bobot KCl (ppm) | release KCL yg diambil 6mL tiap jam | KCL pelepasan Truth tiap rentangnya (mg) | KCL pelepasan kumulatif (mg) |
|--------------|---------------------|-----------------|-------------------------------------|--|------------------------------|
| Kitosan 2a-1 | 18.41               | 35.16656302     | 43.95820377                         | 1.318746113                              | 1.318746113                  |
| Kitosan 2a-2 | 17.54               | 33.51302392     | 41.8912799                          | 1.508086076                              | 2.826832189                  |
| Kitosan 2a-3 | 12.23               | 23.36766258     | 29.20957823                         | 1.226802286                              | 4.053634475                  |
| Kitosan 2a-4 | 10.63               | 20.30388489     | 25.37985611                         | 1.218233093                              | 5.271867568                  |
| Kitosan 2a-5 | 7.78                | 14.86832034     | 18.58540043                         | 1.003611623                              | 6.275479192                  |
| Kitosan 2a-6 | 8.42                | 16.09072691     | 20.11340864                         | 1.206804518                              | 7.48228371                   |
| Kitosan 2a-7 | 5.49                | 10.48601841     | 13.10752301                         | 0.865096519                              | 8.347380229                  |
| Kitosan 2a-8 | 4.39                | 8.387970193     | 10.48496274                         | 0.754917317                              | 9.102297546                  |

| Drug Release (%) = drug released (mg) / bobot mikrosfer KCL (mg) | % Released KCL (%drug Released / % drug Loading) |
|--|--|
| 7.896683312  | 0.378737809                                      |
| 16.92713886  | 0.811853183                                      |
| 24.27326033  | 1.164185148                                      |
| 31.56806927  | 1.51405608                                       |
| 37.57771971  | 1.802288715                                      |
| 44.80409407  | 2.148877414                                      |
| 49.98431275  | 2.397329149                                      |
| 54.50477573  | 2.614137924                                      |

| Sampel       | sampel-blanko (ppm) | bobot KCl (ppm) | release KCL yg diambil 6mL tiap jam | KCL pelepasan Truth tiap rentangnya (mg) | KCL pelepasan kumulatif (mg) |
|--------------|---------------------|-----------------|-------------------------------------|--|------------------------------|
| Kitosan 2b-1 | 37.22               | 71.09233364     | 88.86541706                         | 2.665962512                              | 2.665962512                  |
| Kitosan 2b-2 | 29.22               | 55.80852318     | 69.76065397                         | 2.511383543                              | 5.177346055                  |
| Kitosan 2b-3 | 29.61               | 56.55382775     | 70.69228469                         | 2.969075957                              | 8.146422012                  |
| Kitosan 2b-4 | 23.09               | 44.11324601     | 55.14155751                         | 2.646794761                              | 10.79321677                  |
| Kitosan 2b-5 | 20.06               | 38.32632729     | 47.90790912                         | 2.587027092                              | 13.38024386                  |
| Kitosan 2b-6 | 13.35               | 25.4956952      | 31.86961901                         | 1.91217714                               | 15.292421                    |
| Kitosan 2b-7 | 11.36               | 21.70135386     | 27.12669232                         | 1.790361693                              | 17.0827827                   |
| Kitosan 2b-8 | 11.00               | 21.00655738     | 26.25819673                         | 1.890590164                              | 18.97337286                  |

| Drug Release (%) = drug released (mg) / bobot mikrosfer KCL (mg) | % Released KCL (%drug Released / % drug Loading) |
|--|--|
| 10.41391606  | 0.125468868                                      |
| 20.22400803  | 0.243662747                                      |
| 31.82196098  | 0.38339712                                       |
| 42.16100302  | 0.507963892                                      |
| 52.2665776   | 0.629717802                                      |
| 59.73601955  | 0.719711079                                      |
| 66.72961991  | 0.803971324                                      |
| 74.11473774  | 0.892948648                                      |



| Sampel       | sampel-blanko (ppm) | bobot KCl (ppm) | release KCL yg diambil 6mL tiap jam | KCL pelepasan Truth tiap rentangnya (mg) | KCL pelepasan kumulatif (mg) |
|--------------|---------------------|-----------------|-------------------------------------|--|------------------------------|
| Kitosan 3a-1 | 10.16               | 19.40627755     | 24.25784693                         | 0.727735408                              | 0.727735408                  |
| Kitosan 3a-2 | 6.61                | 12.62006963     | 15.77508704                         | 0.567903133                              | 1.295638541                  |
| Kitosan 3a-3 | 5.76                | 10.99420274     | 13.74275343                         | 0.577195644                              | 1.872834185                  |
| Kitosan 3a-4 | 6.90                | 13.1781646      | 16.47270575                         | 0.790689876                              | 2.663524062                  |
| Kitosan 3a-5 | 10.98               | 20.97152578     | 26.21440723                         | 1.41557799                               | 4.079102052                  |
| Kitosan 3a-6 | 3.56                | 6.798869314     | 8.498586643                         | 0.509915199                              | 4.589017251                  |
| Kitosan 3a-7 | 4.09                | 7.803811253     | 9.754764066                         | 0.643814428                              | 5.232831679                  |
| Kitosan 3a-8 | 9.30                | 17.77203593     | 22.21504491                         | 1.599483233                              | 6.832314912                  |

| Drug Release (%) = drug released (mg) / bobot mikrosfer KCL (mg) | % Released KCL (%drug Released / % drug Loading) |
|--|--|
| 2.899344255  | 0.140950134                                      |
| 5.161906539  | 0.250943439                                      |
| 7.461490778  | 0.362736547                                      |
| 10.61164965  | 0.515879905                                      |
| 16.2514026   | 0.790053602                                      |
| 18.28293725  | 0.888815618                                      |
| 20.84793498  | 1.013511666                                      |
| 27.22037814  | 1.323304722                                      |

| Sampel       | sampel-blanko (ppm) | bobot KCl (ppm) | release KCL yg diambil 6mL tiap jam | KCL pelepasan Truth tiap rentangnya (mg) | KCL pelepasan kumulatif (mg) |
|--------------|---------------------|-----------------|-------------------------------------|--|------------------------------|
| Kitosan 3b-1 | 36.17               | 69.08854252     | 86.36067816                         | 2.590820345                              | 2.590820345                  |
| Kitosan 3b-2 | 28.44               | 54.32153679     | 67.90192098                         | 2.444469155                              | 5.0352895                    |
| Kitosan 3b-3 | 23.95               | 45.74524115     | 57.18155144                         | 2.401625161                              | 7.436914661                  |
| Kitosan 3b-4 | 20.54               | 39.23526051     | 49.04407563                         | 2.35411563                               | 9.791030291                  |
| Kitosan 3b-5 | 16.90               | 32.27698948     | 40.34623685                         | 2.17869679                               | 11.96972708                  |
| Kitosan 3b-6 | 12.08               | 23.08014495     | 28.85018118                         | 1.731010871                              | 13.70073795                  |
| Kitosan 3b-7 | 14.34               | 27.40109019     | 34.25136273                         | 2.26058994                               | 15.96132789                  |
| Kitosan 3b-8 | 8.39                | 16.02386087     | 20.02982608                         | 1.442147478                              | 17.40347537                  |

| Drug Release (%) = drug released (mg) / bobot mikrosfer KCL (mg) | % Released KCL (%drug Released / % drug Loading) |
|--|--|
| 10.36328138  | 0.119806721                                      |
| 20.141158  | 0.232845757                                      |
| 29.74765864  | 0.343903568                                      |
| 39.16412116  | 0.452764407                                      |
| 47.87890832  | 0.553513391                                      |
| 54.80295181  | 0.633560137                                      |
| 63.84531157  | 0.738096088                                      |
| 69.61390148  | 0.804784988                                      |

Tabel Distribusi Ukuran Partikel

| Sampel      | Distribusi Ukuran Partikel ( $\mu\text{m}$ ) |
|-------------|--|
| Kitosan 1-A | 0.696  |
| Kitosan 1-B | 1.698  |
| Kitosan 2-A | 0.626  |
| Kitosan 2-B | 0.684  |
| Kitosan 3-A | 0.743  |
| Kitosan 3-B | 0.718  |

Number Statistics (Arithmetic)

13\_\_Dr Eran Handoko\_13 Jun 2012\_12-2...

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

|                   |                     |                   |                     |                   |                       |                   |                   |
|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Number:           | 100%                |                   |                     | S.D.:             | 0.374 $\mu\text{m}$   |                   |                   |
| Mean:             | 0.696 $\mu\text{m}$ |                   |                     | Variance:         | 0.140 $\mu\text{m}^2$ |                   |                   |
| Median:           | 0.601 $\mu\text{m}$ |                   |                     | Skewness:         | 19.17 Right skewed    |                   |                   |
| D(3,2):           | 2.609 $\mu\text{m}$ |                   |                     | Kurtosis:         | 1212 Leptokurtic      |                   |                   |
| Mode:             | 0.520 $\mu\text{m}$ |                   |                     |                   |                       |                   |                   |
| d <sub>10</sub> : | 0.424 $\mu\text{m}$ | d <sub>50</sub> : | 0.601 $\mu\text{m}$ | d <sub>90</sub> : | 1.074 $\mu\text{m}$   |                   |                   |
| <1 $\mu\text{m}$  | <4 $\mu\text{m}$    | <6 $\mu\text{m}$  | <8 $\mu\text{m}$    | <10 $\mu\text{m}$ | <20 $\mu\text{m}$     | <40 $\mu\text{m}$ | <60 $\mu\text{m}$ |
| 87.4%             | 99.98%              | 99.99%            | 99.99%              | 99.99%            | 99.996%               | 100%              | 100%              |

Number Statistics (Arithmetic)

16\_\_Dr Eran Handoko\_13 Jun 2012\_13-3...

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

|                   |                     |                   |                     |                   |                       |                   |                   |
|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Number:           | 100%                |                   |                     | S.D.:             | 0.244 $\mu\text{m}$   |                   |                   |
| Mean:             | 1.698 $\mu\text{m}$ |                   |                     | Variance:         | 0.060 $\mu\text{m}^2$ |                   |                   |
| Median:           | 1.665 $\mu\text{m}$ |                   |                     | Skewness:         | 0.559 Right skewed    |                   |                   |
| D(3,2):           | 1.769 $\mu\text{m}$ |                   |                     | Kurtosis:         | -0.125 Platykurtic    |                   |                   |
| Mode:             | 1.592 $\mu\text{m}$ |                   |                     |                   |                       |                   |                   |
| d <sub>10</sub> : | 1.405 $\mu\text{m}$ | d <sub>50</sub> : | 1.665 $\mu\text{m}$ | d <sub>90</sub> : | 2.050 $\mu\text{m}$   |                   |                   |
| <1 $\mu\text{m}$  | <4 $\mu\text{m}$    | <6 $\mu\text{m}$  | <8 $\mu\text{m}$    | <10 $\mu\text{m}$ | <20 $\mu\text{m}$     | <40 $\mu\text{m}$ | <60 $\mu\text{m}$ |
| 0%                | 100%                | 100%              | 100%                | 100%              | 100%                  | 100%              | 100%              |

Number Statistics (Arithmetic)

23\_\_Dr Eran Handoko\_13 Jun 2012\_13-1...

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

|                   |                     |                   |                     |                   |                       |                   |                   |
|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Number:           | 100%                |                   |                     | S.D.:             | 0.269 $\mu\text{m}$   |                   |                   |
| Mean:             | 0.626 $\mu\text{m}$ |                   |                     | Variance:         | 0.072 $\mu\text{m}^2$ |                   |                   |
| Median:           | 0.553 $\mu\text{m}$ |                   |                     | Skewness:         | 5.355 Right skewed    |                   |                   |
| D(3,2):           | 1.045 $\mu\text{m}$ |                   |                     | Kurtosis:         | 129.3 Leptokurtic     |                   |                   |
| Mode:             | 0.520 $\mu\text{m}$ |                   |                     |                   |                       |                   |                   |
| d <sub>10</sub> : | 0.414 $\mu\text{m}$ | d <sub>50</sub> : | 0.553 $\mu\text{m}$ | d <sub>90</sub> : | 0.909 $\mu\text{m}$   |                   |                   |
| <1 $\mu\text{m}$  | <4 $\mu\text{m}$    | <6 $\mu\text{m}$  | <8 $\mu\text{m}$    | <10 $\mu\text{m}$ | <20 $\mu\text{m}$     | <40 $\mu\text{m}$ | <60 $\mu\text{m}$ |
| 92.8%             | 99.996%             | 99.996%           | 99.996%             | 99.996%           | 100%                  | 100%              | 100%              |

Number Statistics (Arithmetic)

26\_\_Dr Eran Handoko\_13 Jun 2012\_13-5...

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

Number: 100%  
 Mean: 0.684  $\mu\text{m}$  S.D.: 0.768  $\mu\text{m}$   
 Median: 0.565  $\mu\text{m}$  Variance: 0.590  $\mu\text{m}^2$   
 D(3,2): 6.478  $\mu\text{m}$  Skewness: 11.74 Right skewed  
 Mode: 0.520  $\mu\text{m}$  Kurtosis: 222.0 Leptokurtic

d<sub>10</sub>: 0.421  $\mu\text{m}$  d<sub>50</sub>: 0.565  $\mu\text{m}$  d<sub>90</sub>: 0.860  $\mu\text{m}$

|                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |                   |
|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <1 $\mu\text{m}$ | <4 $\mu\text{m}$ | <6 $\mu\text{m}$ | <8 $\mu\text{m}$ | <10 $\mu\text{m}$ | <20 $\mu\text{m}$ | <40 $\mu\text{m}$ | <60 $\mu\text{m}$ |
| 95.3%            | 98.5%            | 99.4%            | 99.8%            | 99.9%             | 99.99%            | 100%              | 100%              |

Number Statistics (Arithmetic)

33\_\_Dr Eran Handoko\_13 Jun 2012\_13-2...

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

Number: 100%  
 Mean: 0.743  $\mu\text{m}$  S.D.: 0.385  $\mu\text{m}$   
 Median: 0.635  $\mu\text{m}$  Variance: 0.148  $\mu\text{m}^2$   
 D(3,2): 1.925  $\mu\text{m}$  Skewness: 10.65 Right skewed  
 Mode: 0.520  $\mu\text{m}$  Kurtosis: 571.0 Leptokurtic

d<sub>10</sub>: 0.431  $\mu\text{m}$  d<sub>50</sub>: 0.635  $\mu\text{m}$  d<sub>90</sub>: 1.192  $\mu\text{m}$

|                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |                   |
|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <1 $\mu\text{m}$ | <4 $\mu\text{m}$ | <6 $\mu\text{m}$ | <8 $\mu\text{m}$ | <10 $\mu\text{m}$ | <20 $\mu\text{m}$ | <40 $\mu\text{m}$ | <60 $\mu\text{m}$ |
| 83.0%            | 99.99%           | 99.99%           | 99.99%           | 99.99%            | 99.998%           | 100%              | 100%              |

Number Statistics (Arithmetic)

36\_\_Dr Eran Handoko\_13 Jun 2012\_13-5...

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

Number: 100%  
 Mean: 0.718  $\mu\text{m}$  S.D.: 0.570  $\mu\text{m}$   
 Median: 0.670  $\mu\text{m}$  Variance: 0.325  $\mu\text{m}^2$   
 D(3,2): 6.451  $\mu\text{m}$  Skewness: 23.54 Right skewed  
 Mode: 0.688  $\mu\text{m}$  Kurtosis: 852.0 Leptokurtic

d<sub>10</sub>: 0.546  $\mu\text{m}$  d<sub>50</sub>: 0.670  $\mu\text{m}$  d<sub>90</sub>: 0.843  $\mu\text{m}$

|                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |                   |
|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <1 $\mu\text{m}$ | <4 $\mu\text{m}$ | <6 $\mu\text{m}$ | <8 $\mu\text{m}$ | <10 $\mu\text{m}$ | <20 $\mu\text{m}$ | <40 $\mu\text{m}$ | <60 $\mu\text{m}$ |
| 98.8%            | 99.3%            | 99.9%            | 99.9%            | 99.9%             | 99.99%            | 100%              | 100%              |

## SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006

Version 5.0 Revision Date 09.05.2012

Print Date 21.05.2012

GENERIC EU MSDS - NO COUNTRY SPECIFIC DATA - NO OEL DATA

### 1. IDENTIFICATION OF THE SUBSTANCE/MIXTURE AND OF THE COMPANY/UNDERTAKING

#### 1.1 Product identifiers

Product name : Glutaraldehyde solution

Product Number : G4004

Brand : Sigma-Aldrich

#### 1.2 Relevant identified uses of the substance or mixture and uses advised against

Identified uses : Laboratory chemicals, Manufacture of substances

#### 1.3 Details of the supplier of the safety data sheet

Company : Sigma-Aldrich Pte Ltd  
1 Science Park Road  
#02-14 The Capricorn  
Singapore Science Park Road II  
SINGAPORE 117528  
SINGAPORE

Telephone : +65 6779 1200

Fax : +65 6779 1822

#### 1.4 Emergency telephone number

Emergency Phone # : 1-800-262-8200

### 2. HAZARDS IDENTIFICATION

#### 2.1 Classification of the substance or mixture

##### Classification according to Regulation (EC) No 1272/2008 [EU-GHS/CLP]

Acute toxicity, Oral (Category 4)

Acute toxicity, Inhalation (Category 4)

Skin corrosion (Category 1B)

Respiratory sensitization (Category 1)

Skin sensitization (Category 1)

Specific target organ toxicity - single exposure (Category 3)

Acute aquatic toxicity (Category 1)

##### Classification according to EU Directives 67/548/EEC or 1999/45/EC

Toxic by inhalation. Causes burns. Harmful if swallowed. May cause sensitization by inhalation and skin contact. Very toxic to aquatic organisms.

#### 2.2 Label elements

##### Labelling according Regulation (EC) No 1272/2008 [CLP]

Pictogram



Signal word : Danger

Hazard statement(s)

H302 + H332

Harmful if swallowed or if inhaled

H314

Causes severe skin burns and eye damage.

H317

May cause an allergic skin reaction.

H334

May cause allergy or asthma symptoms or breathing difficulties if inhaled.

H335

May cause respiratory irritation.

H400

Very toxic to aquatic life.

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| Precautionary statement(s)     |  |
| P261                           | Avoid breathing vapours.   |
| P273                           | Avoid release to the environment.  |
| P280                           | Wear protective gloves/ protective clothing/ eye protection/ face protection.  |
| P305 + P351 + P338             | IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing. |
| P310                           | Immediately call a POISON CENTER or doctor/ physician.   |
| Supplemental Hazard Statements | none   |

**According to European Directive 67/548/EEC as amended.**

Hazard symbol(s)



R-phrases(s)

|        |   |
|--------|---|
| R22    | Harmful if swallowed.                                   |
| R23    | Toxic by inhalation.                                    |
| R34    | Causes burns.   |
| R42/43 | May cause sensitization by inhalation and skin contact. |
| R50    | Very toxic to aquatic organisms.                        |

S-phrases(s)

|           |   |
|-----------|---|
| S23       | Do not breathe vapour.  |
| S26       | In case of contact with eyes, rinse immediately with plenty of water and seek medical advice.               |
| S36/37/39 | Wear suitable protective clothing, gloves and eye/face protection.  |
| S45       | In case of accident or if you feel unwell, seek medical advice immediately (show the label where possible). |
| S61       | Avoid release to the environment. Refer to special instructions/ Safety data sheets.                        |

**2.3 Other hazards - none**

**3. COMPOSITION/INFORMATION ON INGREDIENTS**

**3.2 Mixtures**

Synonyms : Pentane-1,5-dial  
Glutaric dialdehydesolution

Formula : C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight : 100,12 g/mol

| Component  | Classification   | Concentration |
|--|--|---------------|
| <b>Glutaral</b>  |  |               |
| CAS-No. 111-30-8<br>EC-No. 203-856-5<br>Index-No. 605-022-00-X   | Acute Tox. 3; Skin Corr. 1B;<br>Resp. Sens. 1; Skin Sens. 1;<br>Aquatic Acute 1; H301 +<br>H331, H314, H317, H334,<br>H400<br>T, N, R23/25 - R34 - R42/43 -<br>R50 | 25 - 50 %     |
| <b>Methanol</b>  |  |               |
| CAS-No. 67-56-1<br>EC-No. 200-659-6<br>Index-No. 603-001-00-X<br>Registration number 01-2119433307-44-XXXX | Flam. Liq. 2; Acute Tox. 3;<br>STOT SE 1; H225, H301 +<br>H311 + H331, H370<br>F, T, R11 - R23/24/25 -<br>R39/23/24/25   | < 1 %         |

For the full text of the H-Statements and R-Phrases mentioned in this Section, see Section 16

---

## 4. FIRST AID MEASURES

### 4.1 Description of first aid measures

#### General advice

Consult a physician. Show this safety data sheet to the doctor in attendance.

#### If inhaled

If breathed in, move person into fresh air. If not breathing, give artificial respiration. Consult a physician.

#### In case of skin contact

Wash off with soap and plenty of water. Take victim immediately to hospital. Consult a physician.

#### In case of eye contact

Rinse thoroughly with plenty of water for at least 15 minutes and consult a physician.

#### If swallowed

Never give anything by mouth to an unconscious person. Rinse mouth with water. Consult a physician.

### 4.2 Most important symptoms and effects, both acute and delayed

### 4.3 Indication of any immediate medical attention and special treatment needed

no data available

---

## 5. FIREFIGHTING MEASURES

### 5.1 Extinguishing media

#### Suitable extinguishing media

Use water spray, alcohol-resistant foam, dry chemical or carbon dioxide.

### 5.2 Special hazards arising from the substance or mixture

Carbon oxides

Carbon oxides

### 5.3 Advice for firefighters

Wear self contained breathing apparatus for fire fighting if necessary.

### 5.4 Further information

no data available

---

## 6. ACCIDENTAL RELEASE MEASURES

### 6.1 Personal precautions, protective equipment and emergency procedures

Wear respiratory protection. Avoid breathing vapors, mist or gas. Ensure adequate ventilation. Evacuate personnel to safe areas.

### 6.2 Environmental precautions

Prevent further leakage or spillage if safe to do so. Do not let product enter drains. Discharge into the environment must be avoided.

### 6.3 Methods and materials for containment and cleaning up

Soak up with inert absorbent material and dispose of as hazardous waste. Keep in suitable, closed containers for disposal.

### 6.4 Reference to other sections

For disposal see section 13.

---

## 7. HANDLING AND STORAGE

### 7.1 Precautions for safe handling

Avoid contact with skin and eyes. Avoid inhalation of vapour or mist.

### 7.2 Conditions for safe storage, including any incompatibilities

Store in cool place. Keep container tightly closed in a dry and well-ventilated place. Containers which are opened must be carefully resealed and kept upright to prevent leakage.

Store under inert gas. Air sensitive.

**7.3 Specific end uses**  
no data available

---

**8. EXPOSURE CONTROLS/PERSONAL PROTECTION**

**8.1 Control parameters**

**Components with workplace control parameters**

**8.2 Exposure controls**

**Appropriate engineering controls**

Avoid contact with skin, eyes and clothing. Wash hands before breaks and immediately after handling the product.

**Personal protective equipment**

**Eye/face protection**

Tightly fitting safety goggles. Faceshield (8-inch minimum). Use equipment for eye protection tested and approved under appropriate government standards such as NIOSH (US) or EN 166(EU).

**Skin protection**

Handle with gloves. Gloves must be inspected prior to use. Use proper glove removal technique (without touching glove's outer surface) to avoid skin contact with this product. Dispose of contaminated gloves after use in accordance with applicable laws and good laboratory practices. Wash and dry hands.

The selected protective gloves have to satisfy the specifications of EU Directive 89/686/EEC and the standard EN 374 derived from it.

**Body Protection**

Complete suit protecting against chemicals, The type of protective equipment must be selected according to the concentration and amount of the dangerous substance at the specific workplace.

**Respiratory protection**

Where risk assessment shows air-purifying respirators are appropriate use a full-face respirator with multi-purpose combination (US) or type ABEK (EN 14387) respirator cartridges as a backup to engineering controls. If the respirator is the sole means of protection, use a full-face supplied air respirator. Use respirators and components tested and approved under appropriate government standards such as NIOSH (US) or CEN (EU).

---

**9. PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES**

**9.1 Information on basic physical and chemical properties**

- |   |                                    |
|---|------------------------------------|
| a) Appearance                                   | Form: liquid<br>Colour: colourless |
| b) Odour  | no data available                  |
| c) Odour Threshold                              | no data available                  |
| d) pH   | 2,9                                |
| e) Melting point/freezing point                 | Melting point/range: 6 °C          |
| f) Initial boiling point and boiling range      | 101 °C                             |
| g) Flash point                                  | no data available                  |
| h) Evaporation rate                             | no data available                  |
| i) Flammability (solid, gas)                    | no data available                  |
| j) Upper/lower flammability or explosive limits | no data available                  |
| k) Vapour pressure                              | 0,0203 hPa at 20 °C                |



- |   |                     |
|---|---------------------|
| l) Vapour density                         | no data available   |
| m) Relative density                       | 1,062 g/mL at 25 °C |
| n) Water solubility                       | no data available   |
| o) Partition coefficient: n-octanol/water | no data available   |
| p) Autoignition temperature               | no data available   |
| q) Decomposition temperature              | no data available   |
| r) Viscosity                              | no data available   |
| s) Explosive properties                   | no data available   |
| t) Oxidizing properties                   | no data available   |

**9.2 Other safety information**  
no data available

---

**10. STABILITY AND REACTIVITY**

**10.1 Reactivity**

no data available

**10.2 Chemical stability**

no data available

**10.3 Possibility of hazardous reactions**

no data available

**10.4 Conditions to avoid**

no data available

**10.5 Incompatible materials**

Strong acids, Strong bases, Strong oxidizing agents

**10.6 Hazardous decomposition products**

Other decomposition products - no data available

---

**11. TOXICOLOGICAL INFORMATION**

**11.1 Information on toxicological effects**

**Acute toxicity**

no data available

**Skin corrosion/irritation**

no data available

**Serious eye damage/eye irritation**

no data available

**Respiratory or skin sensitization**

May cause allergic respiratory reaction.

May cause allergic skin reaction.

**Germ cell mutagenicity**

no data available

**Carcinogenicity**

IARC: No component of this product present at levels greater than or equal to 0.1% is identified as probable, possible or confirmed human carcinogen by IARC.

**Reproductive toxicity**

no data available

**Specific target organ toxicity - single exposure**

no data available

**Specific target organ toxicity - repeated exposure**

no data available

**Aspiration hazard**

no data available

**Potential health effects****Inhalation**

May be fatal if inhaled. Causes respiratory tract irritation.

**Ingestion**

Harmful if swallowed.

**Skin**

May be harmful if absorbed through skin. Causes skin irritation.

**Eyes**

Causes eye burns.

**Additional Information**

RTECS: Not available

**12. ECOLOGICAL INFORMATION****12.1 Toxicity**

no data available

**12.2 Persistence and degradability**

no data available

**12.3 Bioaccumulative potential**

no data available

**12.4 Mobility in soil**

no data available

**12.5 Results of PBT and vPvB assessment**

no data available

**12.6 Other adverse effects**

Very toxic to aquatic life.

**13. DISPOSAL CONSIDERATIONS****13.1 Waste treatment methods****Product**

Offer surplus and non-recyclable solutions to a licensed disposal company.

**Contaminated packaging**

Dispose of as unused product.

**14. TRANSPORT INFORMATION****14.1 UN number**

ADR/RID: -

IMDG: -

IATA: -

**14.2 UN proper shipping name**

ADR/RID: Not dangerous goods

IMDG: Not dangerous goods

IATA: Not dangerous goods

**14.3 Transport hazard class(es)**

ADR/RID: -

IMDG: -

IATA: -

**14.4 Packaging group**

ADR/RID: -

IMDG: -

IATA: -

**14.5 Environmental hazards**

ADR/RID: no

IMDG Marine pollutant: no

IATA: no

**14.6 Special precautions for user**

no data available

---

**15. REGULATORY INFORMATION**

This safety datasheet complies with the requirements of Regulation (EC) No. 1907/2006.

**15.1 Safety, health and environmental regulations/legislation specific for the substance or mixture**  
no data available

**15.2 Chemical Safety Assessment**  
no data available

---

**16. OTHER INFORMATION****Text of H-code(s) and R-phrases) mentioned in Section 3**

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Acute Tox.            | Acute toxicity  |
| Aquatic Acute         | Acute aquatic toxicity  |
| Flam. Liq.            | Flammable liquids   |
| H225                  | Highly flammable liquid and vapour.   |
| H301 + H311 +<br>H331 | Toxic if swallowed, in contact with skin or if inhaled  |
| H301 + H331           | Toxic if swallowed or if inhaled  |
| H314                  | Causes severe skin burns and eye damage.  |
| H317                  | May cause an allergic skin reaction.  |
| H334                  | May cause allergy or asthma symptoms or breathing difficulties if inhaled.                                    |
| H370                  | Causes damage to organs.  |
| H400                  | Very toxic to aquatic life.   |
| Resp. Sens.           | Respiratory sensitization   |
| Skin Corr.            | Skin corrosion  |
| Skin Sens.            | Skin sensitization  |
| STOT SE               | Specific target organ toxicity - single exposure  |
| F                     | Highly flammable  |
| R11                   | Highly flammable.   |
| R23/24/25             | Toxic by inhalation, in contact with skin and if swallowed.   |
| R23/25                | Toxic by inhalation and if swallowed.   |
| N                     | Dangerous for the environment   |
| T                     | Toxic   |
| R34                   | Causes burns.   |
| R39/23/24/25          | Toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation, in contact with skin and if swallowed. |
| R42/43                | May cause sensitization by inhalation and skin contact.   |
| R50                   | Very toxic to aquatic organisms.  |

**Further information**

Copyright 2012 Sigma-Aldrich Co. LLC. License granted to make unlimited paper copies for internal use only.

The above information is believed to be correct but does not purport to be all inclusive and shall be used only as a guide. The information in this document is based on the present state of our knowledge and is applicable to the product with regard to appropriate safety precautions. It does not represent any guarantee of the properties of the product. Sigma-Aldrich Corporation and its Affiliates shall not be held liable for any damage resulting from handling or from contact with the above product. See [www.sigma-aldrich.com](http://www.sigma-aldrich.com) and/or the reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

---