



UNIVERSITAS INDONESIA

**STUDI EKSPERIMEN PELEPASAN PARACETAMOL
SECARA TERKENDALI DARI MIKROSFER KITOSAN**

SKRIPSI

NURUL SATWIKA UTAMI

0906604312

FAKULTAS TEKNIK

PROGRAM STUDI EKSTENSI TEKNIK KIMIA

UNIVERSITAS INDONESIA

DEPOK

JUNI 2012



UNIVERSITAS INDONESIA

**STUDI EKSPERIMEN PELEPASAN PARACETAMOL
SECARA TERKENDALI DARI MIKROSFER KITOSAN**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Teknik

NURUL SATWIKA UTAMI

0906604312

FAKULTAS TEKNIK

PROGRAM STUDI EKSTENSI TEKNIK KIMIA

UNIVERSITAS INDONESIA

DEPOK

JUNI 2012

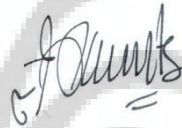
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Nurul Satwika Utami

NPM : 0906604312

Tanda Tangan :



Tanggal : Juni 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Nurul Satwika Utami
NPM : 0906604312
Program Studi : S1 – Ekstensi
Judul Skripsi : Studi Eksperimen Pelepasan Paracetamol Secara Terkendali dari Mikrosfer Kitosan

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

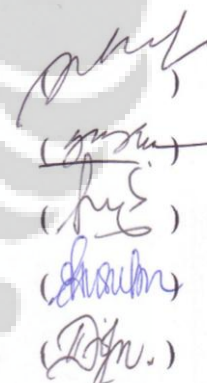
Pembimbing I : Dr. rer. nat. Ir. Yuswan Muharam, MT

Pembimbing II : Kamarza Mulia, Ph, D

Penguji : Ir. Mahmud Sudibandriyo, M.Sc. Ph,D

Penguji : Dr. Ir. Praswasti PDK Wulan, MT

Penguji : Dr. Dianursanti, S.T., M.T



(Yuswan)

(Kamarza)

(Mahmud)

(Praswasti)

(Dianursanti)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 27 Juni 2012

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan makalah seminar ini. Skripsi merupakan syarat kelulusan yang harus dilaksanakan oleh mahasiswa Program S1 Departemen Teknik Kimia. Judul skripsi yang penulis pilih adalah **“Studi Eksperimen Pelepasan Paracetamol Secara Terkendali dari Mikrosfer KITOSAN”**

Pada saat penyusunan makalah skripsi ini penulis mendapatkan bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, untuk itu pada kesempatan ini penulis sampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Dr. Rer. Nat. Ir. Yuswan Muharam M.T selaku pembimbing I skripsi.
2. Kamarza Mulia Ph,D selaku pembimbing II skripsi.
3. Bambang Heru S.T, M.T selaku pembimbing akademik penulis.
4. Prof. Dr. Ir. Widodo Wahyu Purwanto selaku Ketua Departemen Teknik Kimia FTUI.
5. Elsa Krisanti Ph,D yang telah banyak membantu penulis dan memberikan ilmu yang tiada hentinya kepada penulis.
6. Segenap dosen Departemen Teknik Kimia UI yang telah memberikan ilmu dan wawasan tentang teknik kimia itu sendiri.
7. Seluruh pihak Departemen Teknik Kimia dan Fakultas Teknik yang telah banyak membantu dalam usaha memperoleh data yang diperlukan.
8. Orang tua dan keluarga besar saya yang telah memberikan bantuan dukungan material maupun spiritual.
9. Dosen serta keluarga besar Departemen Metalurgi dan Material Fakultas Teknik, Universitas Indonesia.
10. Teman – teman Riset Grup *Drug Release*: Shufi Ramadiani Swari, Dewi Kurnia Sari, Ibnu Syafiq, Billy Sagala, Mada Indra dan Riset Grup Sistem Pelepasan Obat Terkendali (SPOT): Muhammad Firzi dan Kel. Ismail Marzuki yang telah membantu memberikan semangat, inspirasi serta kebersamaan dalam penelitian ini.
11. Teman-teman Ekstensi Teknik Kimia 2009, dan sahabat yang telah membantu secara material maupun spiritual: Arini Aristia Saputra, Fita Sefriana, Ira

Mutiara Dewi, Ichiko Thambryana Dwita, Imia Ribka Banurea, Indika Sunarko, Puji Lestari Handayani, Yuniar Nuraeni, Bongguk Reagen Monang Limbong, terimakasih atas persahabatan serta pertolongan yang tiada hentinya dalam skripsi ini.

12. Debby Samanty dan Gina Lolo Natalia, SE yang memberikan warna-warni dalam kehidupan penulis.

Penulis menyadari terdapat ketidaksempurnaan dalam makalah ini. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun dari berbagai pihak demi kebaikan bersama.

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 : Nurul Satwika Utami
NPM : 0906604312
Program Studi : Teknik Kimia
Departemen : Teknik Kimia
Fakultas : Teknik
Jenis Karya : Skripsi

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

**Studi Eksperimen Pelepasan Paracetamol Secara Terkendali dari Mikrosfer
Kitosan**

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Dibuat di : Depok
Pada tanggal : Juni 2012

Yang Menyatakan



(Nurul Satwika Utami)

ABSTRAK

Nama : Nurul Satwika Utami
Program Studi : Teknik Kimia
Judul : Studi Eksperimen Pelepasan Paracetamol Secara Terkendali dari Mikrosfer Kitosan

Penelitian ini menggunakan kitosan sebagai penyalut mikroenkapsulasi paracetamol dalam bentuk mikrosfer, sehingga waktu pelepasan obat dapat dikendalikan. Mikrosfer kitosan dibuat menggunakan metode *crosslinking* dengan glutaraldehid sebagai agen *crosslinking*.

Preparasi mikroenkapsulasi paracetamol dengan mikrosfer mengikuti metode Dubey (2003). Analisa pengukuran untuk paracetamol yang release dan banyaknya paracetamol yang terjerat dalam matriks mikrosfer kitosan adalah dengan menggunakan Spektrofotometri UV-VIS.

Bobot paracetamol yang disisipkan adalah 62,5 mg/ml, 125 mg/ml, dan 187,5 mg/ml dengan persentase loading paracetamol sebesar 0,3 – 5%. Banyaknya loading paracetamol berbanding lurus dengan banyaknya bobot paracetamol yang ditambahkan.

Kata Kunci : Kitosan, Paracetamol, Matriks, Mikrosfer.

ABSTRACT

Name : Nurul Satwika Utami
Study Program : Teknik Kimia
Title : Experimental Study on Controlled Paracetamol Release
From Chitosan Microsphere

This research used chitosan as a coating form of microspheres microencapsulated paracetamol, so the drug release can be controlled. Crosslinking method are used in this preparation with glutaraldehyde as crosslinking agent.

Preparation of microencapsulated paracetamol with microspheres is following the method of Dubey (2003). Analysis of measurement for the release paracetamol and how many paracetamol are trapped in the matrix of chitosan microspheres is by using UV-VIS spectrophotometry.

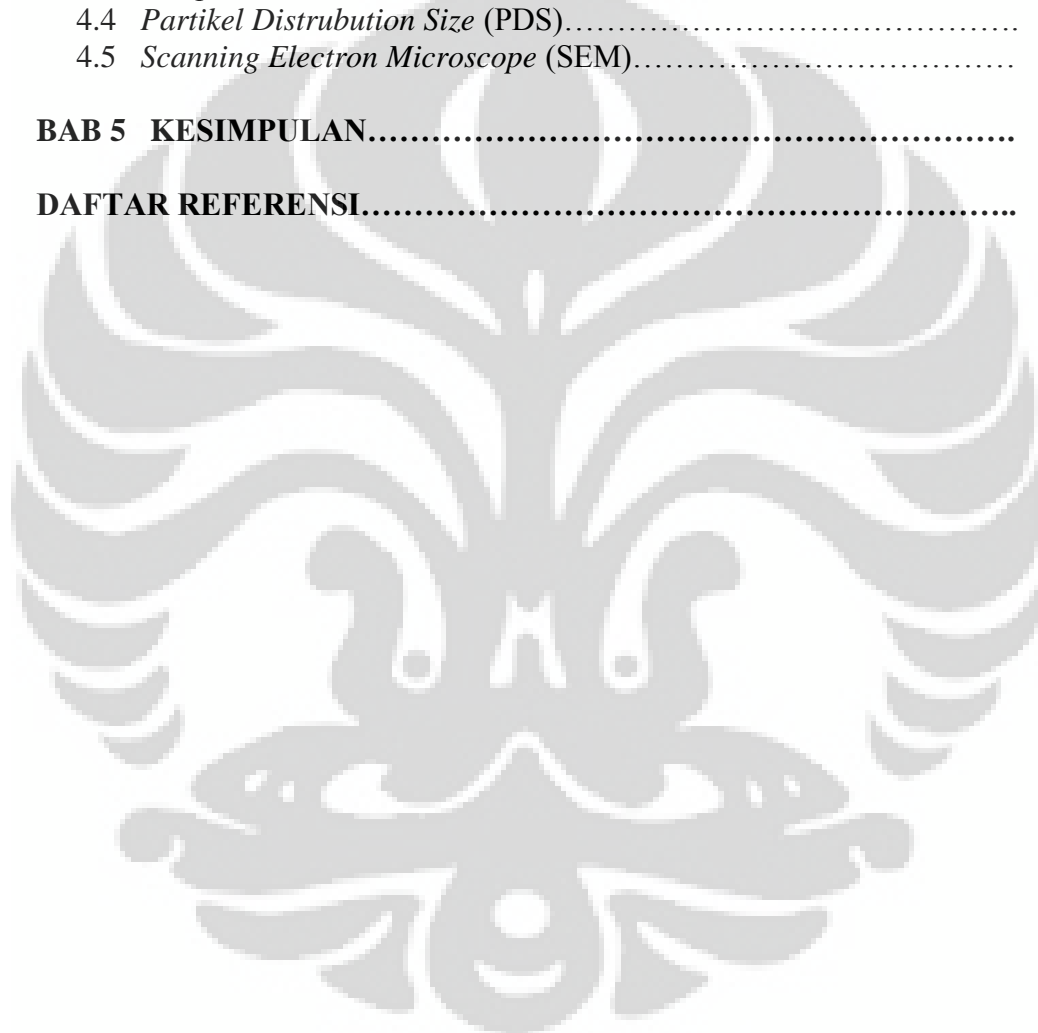
Weights of the inserted paracetamol were 62.5 mg/ml, 125 mg/ml, and 187.5 mg/ml with paracetamol percentage loading between 0.3 – 5%. Paracetamol loading in matrix chitosan microsphere is equal to the amount of the added weight of paracetamol.

Keywords: Chitosan, Paracetamol, Matrix, Microsphere.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vi
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Batasan Masalah.....	3
1.5 Sistematika Penulisan.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Mikroenkapsulasi.....	5
2.2 Kitin.....	7
2.3 Kitosan.....	7
2.3.1 Keunggulan Kitosan.....	8
2.4 Mikrosfer.....	9
2.4.1 Mikrosfer Kitosan.....	10
2.4.2 Pembentukan Mikrosfer Kitosan.....	10
2.5 <i>Crosslinking</i> dalam Pembentukan Mikrosfer Kitosan.....	11
2.5.1 Teknik <i>Emulsion Crosslinking</i>	11
2.5.2 Teknik <i>Multiple Emulsion</i>	12
2.5.3 Teknik <i>Precipitation-Chemical Crosslinking</i>	12
2.5.4 Teknik <i>Crosslinking</i> dengan <i>Natural Occuring Agent</i>	13
2.6 Glutaraldehid.....	13
2.7 Paracetamol.....	15
2.8 Matriks.....	16
2.9 Mekanisme Pelepasan Obat dari Sistem Matriks Mikrosfer Kitosan.....	17
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	22
3.1 Rancangan Penelitian.....	22
3.2 Prosedur Penelitian.....	23
3.2.1 Pembuatan Larutan Kitosan.....	23
3.2.2 Pembuatan Matriks Mikrosfer Kitosan.....	23
3.2.3 Penyisipan Obat Paracetamol.....	24
3.2.4 Pembuatan Buffer pH 7,4.....	24
3.3 Metode Analisa.....	24

3.3.1	Spektrofotometri UV-VIS.....	24
3.3.2	<i>Partikel Distribution Size (PDS)</i>	26
3.3.3	<i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i>	26
3.4	Alat dan Bahan.....	26
3.4.1	Alat Penelitian.....	26
3.4.2	Bahan Penelitian.....	26
BAB 4	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	29
4.1	Mikrosfer Kitosan.....	29
4.2	Penentuan Persentase <i>Loading</i> Paracetamol.....	31
4.3	Pelepasan Paracetamol dari Mikrosfer.....	32
4.4	<i>Partikel Distrubution Size (PDS)</i>	33
4.5	<i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i>	34
BAB 5	KESIMPULAN.....	36
	DAFTAR REFERENSI.....	37



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Diagram Geometri Mikroenkapsulasi.....	6
Gambar 2.2	Struktur Kitin.....	7
Gambar 2.3	Struktur Kitosan.....	8
Gambar 2.4	Diagram Metode Pembentukan Mikrosfer Kitosan.....	11
Gambar 2.5	Struktur Glutaraldehyd.....	14
Gambar 2.6	Proses Crosslinking Kitosan dengan Glutaraldehyd.....	14
Gambar 2.7	Struktur Paracetamol.....	15
Gambar 2.8	Fenomena Paling Penting yang Mempengaruhi Pelepasan Obat dari Matriks Mikrosfer Kitosan.....	18
Gambar 2.9	Hidrasi Polimer dan Pelarutan/Difusi Obat yang Menyebabkan terjadinya tiga bentuk.....	20
Gambar 3.1	Diagram Alir Penelitian.....	22
Gambar 4.1	Proses Pembuatan Emulsi Mikroenkapsulasi Paracetamol.....	30
Gambar 4.2	Persentase Loading Paracetamol.....	31
Gambar 4.3	Pelepasan Paracetamol dalam Matriks Mikrosfer Kitosan.....	32
Gambar 4.4	SEM Sampel 1a.....	34
Gambar 4.5	SEM Sampel 1b.....	34
Gambar 4.6	SEM Sampel 2a.....	34
Gambar 4.7	SEM Sampel 2b.....	34
Gambar 4.8	SEM Sampel 3a.....	34
Gambar 4.9	SEM Sampel 3b.....	34

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Tipe Proses Enakapsulasi.....	6
Tabel 3.1	Alat dan Kegunaan.....	27
Tabel 3.2	Bahan dan Perincian Bahan yang Digunakan.....	28
Tabel 4.1	Variasi Sampel Pada Mikrosfer Kitosan.....	31
Tabel 4.2	<i>Mean Partikel Size (MPS)</i>	33



LAMPIRAN

Lampiran 1	Perhitungan Komposisi Terjeratnya Paracetamol.....	43
Lampiran 2	Perhitungan Release Paracetamol dari Mikrosfer Kitosan.....	44
Lampiran 3	<i>Certificate Of Analysis</i> Kitosan.....	47
Lampiran 4	<i>Certificate Of Analysis Paraffin Oil</i>	48
Lampiran 5	MSDS Glutaraldehyd 25%.....	49
Lampiran 6	Kurva Kalibrasi Agitator.....	56
Lampiran 7	<i>Partikel Distrubution Size</i>	57



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang masalah

Indonesia adalah negara kepulauan, memiliki panjang pantai 81,000 km, 2/3 wilayah Indonesia berupa perairan laut (Richocean, 2009). Negara dengan luas laut sedemikian besar memiliki banyak potensi hasil laut yang melimpah, data produksi udang nasional pada semester I tahun 2011 mencapai 165.000 ton (KKP, 2011). Begitu besarnya hasil produksi udang nasional membuat kita berpikir, bagian mana sajakah yang telah digunakan potensinya? Sebagian besar dari kita melihat hanya bagian badan udangnya saja yang dapat dimanfaatkan, mengakibatkan limbah kulit udang yang berlimpah terbuang percuma begitu saja dikarenakan tidak adanya penyuluhan dan pemberitahuan akan manfaat yang ada dalam limbah kulit udang, sehingga membuat kita berfikir tentang peningkatan *value* dari limbah tersebut.

Kulit udang mengandung senyawa kitin yang merupakan polimer alam kedua terbanyak didunia setelah selulosa, selain banyak terdapat dikulit udang, kitin juga banyak terdapat krustase dan kepiting (Rinaudo, 2006). Kitin merupakan *copolymer* dari *N*-acetyl-*D*-glukosamine dan *D*-glucosamine terikat oleh β -(1-4) ikatan glycosidic. Rantai utama yang paling dominan adalah *N*-acetyl-*D*-glukosamine (Kim, 2011). Turunan dari senyawa kitin adalah kitosan, polimer linier dari β -(1-4)-2-amino-2-deoksi-*D*-glukopiranos. Biopolimer kitosan adalah salah satu bahan yang paling bermanfaat dari segi pemanfaatan efektif sumber daya alam (Mooren dkk, 1998).

Kitosan merupakan polimer alam biodegradasi, dimana senyawa ini memiliki potensi yang dapat dimanfaatkan dalam berbagai macam aplikasi farmasi karena sifat kitosan yang *biocompatible*, *non-toxic* dan *mucoadhesion* (Sinha *et al*, 2004). Kitosan tidak dapat larut dalam air maupun larutan dengan pH basa, tetapi dapat larut dalam larutan asam berpH $< 6,5$ (Sinha *et al*, 2004; Pasaribu, 2004). Kualitas dan nilai ekonomi kitosan diitentukan oleh besarnya derajat diasetilasi. Pada penelitian ini digunakan kitosan yang memiliki derajat

diasetilasi > 85 % pada spesifikasi untuk penggunaan obat-obatan dan makanan (Amalia, 2011).

Kitosan dapat direkayasa dalam bentuk mikrosfer, partikel berbentuk bola berukuran mikron, berfungsi sebagai tempat melepaskan obat secara bertahap sedikit demi sedikit, sehingga untuk pelepasan obat dapat dikendalikan pada organ yang ditargetkan (Prabaharan, 2008). Kitosan yang akan digunakan dalam penelitian ini menggunakan metode yang dilakukan oleh *Dubey dan Parkih* ditahun 2004.

Pada penelitian ini adalah obat yang digunakan adalah paracetamol, obat yang biasanya digunakan sebagai penurun panas, dengan mikrosfer kitosan sebagai matriks pembawa obat (Sinha *et al* 2003; Amalia, 2011). Penggunaan mikrosfer kitosan digunakan sebagai alat pengendali adsorpsi paracetamol dalam tubuh manusia. Kitosan yang mudah larut dalam suasana asam membuat pembuatan mikrosfer kitosan dilakukan dengan metode *emulsion crosslinking* menggunakan glutaraldehid sebagai *crosslinking agent* yang dapat menjadikan matriks mikrosfer kitosan ini memiliki waktu pelepasan paracetamol dalam matriks mikrosfer kitosan menjadi jauh lebih lama dibandingkan dengan paracetamol yang tidak disalut dengan matriks mikrosfer kitosan.

Penelitian ini bermaksud untuk pemberian obat paracetamol dalam dosis yang seminimal mungkin untuk mendapatkan efektivitas yang tinggi dari obat paracetamol yang diadsorpsi oleh tubuh manusia sehingga meminimalisir efek samping akibat adsorpsi yang berlebihan oleh tubuh manusia, karena pada dasarnya obat yang masuk ke dalam tubuh kita merupakan racun untuk menangkap dan memperbaiki bagian dari tubuh manusia yang metabolisme tubuhnya sedang diserang oleh zat-zat radikal-radikal.

1.2 Rumusan masalah

Permasalahan yang akan diteliti dalam penelitian ini adalah bagaimana cara mengenkapsulasi paracetamol dengan menggunakan kitosan sehingga penyisipan obat dalam matriks mikrosfer kitosan dapat terjadi setinggi-tingginya, bagaimana cara matriks mikrosfer kitosan ini dapat melewati tiga fasa perubahan bentuk saat *swelling front*, *diffusion front* dan *erosion front*, bagaimana

efektivitas penjeratan obat paracetamol dalam pori-pori matriks mikrosfer kitosan, dan bagaimana profil pelepasan paracetamol dalam matriks mikrosfer kitosan.

1.3 Tujuan penelitian

Tujuan dari penelitian ini secara umum adalah mendapatkan metode yang tepat dalam mengenkapsulasi paracetamol, banyaknya *loading* paracetamol, efektivitas penjeratan paracetamol dan mendapatkan profil pelepasan paracetamol dalam matriks mikrosfer kitosan.

1.4 Batasan masalah

Batasan dalam penelitian ini berupa :

1. Polimer yang digunakan adalah kitosan
2. Obat yang digunakan adalah yang larut dalam air, paracetamol
3. Menggunakan larutan buffer 7,4
4. *Crosslinking agent* yang digunakan adalah glutaraldehid
5. Hasil yang diamati adalah profil pelepasan dari paracetamol

1.5 Sistematika penulisan

Sistematika penulisan seminar dibagi menjadi tiga bagian, yaitu :

BAB I PENDAHULUAN

Bab ini berisi tentang latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, batasan masalah serta sistematika penulisan.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Bab ini berisi tentang sifat dari kitosan, sifat dari paracetamol, struktur dan mekanisme pelepasan dalam matrix, pengertian tiga tahapan matrix, dan hukum Fickian *diffusion*

BAB III METODE PENELITIAN

Bab ini berisi tentang diagram alir penelitian, bahan dan peralatan penelitian, prosedur penelitian dan variable penelitian.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada bab ini berisi tentang hasil dari tujuan dilakukannya penelitian ini dan dari hasil yang didapatkan adanya cerita bagaimana hasil yang dilakukan selama penelitian

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan yang dapat ditarik dari hasil penelitian yang telah dilakukan dan saran untuk penelitian ini



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah proses pembentukan dinding atau lapisan untuk menyalut atau melindungi partikel material inti oleh suatu lapisan atau *shell*. Partikel dari inti material yang akan dimikroenkapsulasi biasanya memiliki diameter 3 – 800 μm . Berbagai macam bahan inti telah dienkapsulasi secara mikroenkapsulasi, termasuk sel-sel hidup, enzim aktif, tinta, bahan-bahan farmasi dll. Sebagian besar bahan penyalut untuk enkapsulasi bahan ini terbuat dari polimer organik (Benita, 1996). Prinsip untuk melakukan mikroenkapsulasi terdiri atas tiga bagian, yaitu:

1. Material inti

Material inti ini adalah material yang akan disalut/diselubungi atau dilindungi dengan bahan penyalut yang tepat sesuai dengan material inti, biasanya material inti ini berupa larutan maupun padatan. Kecepatan pelepasan dari obat yang terperangkap dalam matriks dikendalikan dengan konsentrasi bahan penyalut yang akan digunakan untuk mikroenkapsulasi (Lee *et al*, 1999)

2. Bahan Penyalut

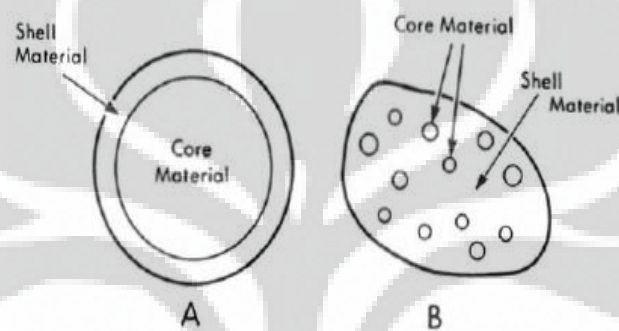
Karakteristik untuk bahan yang akan digunakan sebagai bahan penyalut diantaranya adalah mampu membuat lapisan tipis terikat dengan material inti yang akan dienkapsulasi, bahan penyalut bersifat lentur dan kaku sesuai dengan yang diharapkan, dan yang paling penting adalah bahan penyalut tidak bereaksi dengan material inti (Benita, 1996)

3. Pelarut

Prinsip lainnya yang digunakan untuk mikroenkapsulasi adalah pelarut, dimana bahan penyalut dilarutkan terlebih dahulu untuk proses penyalutan (Husain, 2011). Pelarut yang digunakan sebagai enkapsulasi

adalah pelarut yang merupakan senyawa tunggal maupun campuran (Lachman, 1986)

Mikroenkapsulasi memiliki berbagai macam variasi struktur geometri, ada yang berbentuk *spherical* dengan bahan inti yang dilindungi oleh lapisan-lapisan/*shell* secara terus menerus dan ada juga bentuk geometri mikroenkapsulasi yang berbentuk tidak beraturan dengan partikel bahan inti berupa *droplet* kecil yang dilindungi oleh lapisan *shell* tipis (Benita, 1996). Gambar 2.1 menunjukkan geometri yang dimaksudkan diatas



Gambar 2.1 diagram geometri dari mikroenkapsulasi: (A) *Continuous* inti/mikroenkapsulasi *shell*.
(B) Mikroenkapsulasi multinuclear
(Benita, 1996)

Berkembangnya dunia *technology science* untuk mikroenkapsulasi menghasilkan berbagai macam teknik dalam memproses mikroenkapsulasi dari bahan inti yang akan dilindungi, ada 2 teknik umum yang biasanya digunakan untuk proses enkapsulasi ini, yaitu proses secara kimia (A) dan proses secara mekanik (B). Tabel 2.1 menerangkan tipe dari memproses mikroenkapsulasi:

Tabel 1 Tipe Proses Enkapsulasi

Tipe A: Proses secara Kimia	Tipe B: Proses secara Mekanik
Complex coacervation	Spray drying
Polymer-polymer incompatibility	Spray chilling
Interfacial polymerization in liquid media	Fluidized bed
In situ polymer	Electostatic deposition

(Benita, 1996)

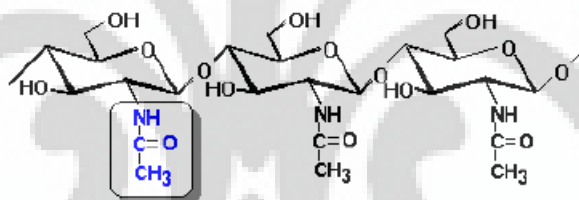
Tabel 1 Tipe Proses Enkapsulasi (lanjutan)

Tipe A: Proses secara Kimia	Tipe B: Proses secara Mekanik
In-liquid drying	Centrifugal extrusion
Thermal and ionic in liquid media	Spanning Disk/rotational suspension separation
Desalvation in liquid media	Polymerization at liquid-gas/solid-gas interface
	Pressure extrusion.spraying into solvent extraction bath

(Benita, 1996)

2.2 Kitin

Kitin adalah polimer kedua terbanyak didunia setelah selulosa. Sifat utama dari kitin adalah dapat terdegradasi secara alami, tidak beracun, sukar larut dalam air dan sangat hidrofobik. Kitin terdiri dari senyawa amino polisakarida yang membentuk polimer gabungan (Amalia, 2011). Struktur ideal kitin adalah β -(1-4)-2-amino-2-dioksi-D-glukopiranosis, gambar struktur kitin dapat dilihat pada Gambar 2.2 berikut ini (Khor, 2001)

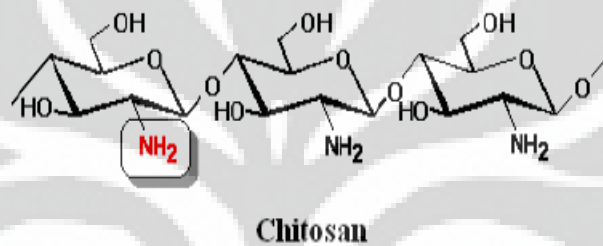
**Chitin****Gambar 2.2** Struktur Kitin(Shaji *et al.*, 2010)

2.3 Kitosan

Kitosan merupakan *derivate* atau turunan dari senyawa kitin. Sebelum terbentuknya kitosan dari kitin, diperoleh kitosam dengan proses – proses seperti ini, contohnya proses demineralisasi, proses dimana menghilangkan mineral yang terkandung dalam bahan baku dengan menggunakan larutan asam encer, proses deprotenisasi, proses menghilangkan protein yang masih terkandung dalam bahan baku dengan menggunakan larutan basa encer, dan proses lainnya adalah deasetilasi. Sifat kelarutan kitosan adalah tidak larut dalam air, alkohol, dan

aseton. Kitosan dapat larut dalam asam lemah seperti asam asetat. (Kaban 2009; Harianingsih, 2010)

Parameter kualitas dan harga jual dari kitosan ini sangat bergantung dari derajat deasetilasinya (DD), semakin besar atau tinggi maka kualitas dan harga jual dari kitosan juga semakin tinggi (Amalia, 2011). Letak perbedaan mendasar antara kitin dan kitosan berada dikandungannya nitrogennya, apabila kandungan nitrogen $\leq 7\%$ maka polimer ini adalah kitin dan sebaliknya jika $\geq 7\%$ maka polimer ini adalah kitosan. Hal lainnya yang menjadi dasar perbedaan dari kitin dan kitosan ialah DD, dimana kitosan memiliki $DD \geq 70\%$ dan untuk kitin sebaliknya (Kaban, 2009). Struktur ideal kitosan terdapat pada Gambar 2.3



Gambar 2.3 Struktur Kitosan
(Shaji *et al.*, 2010)

2.3.1 Keunggulan Kitosan

Kitosan memiliki struktur kimia dengan struktur monomer n-asetil-D-glukosamin dalam ikatan β (1 – 4) atau dengan kata lain struktur kitosan adalah 2-asetamida-2-deoksi-D-glukipiranol yang memiliki rumus molekul $(C_8H_{13}NO_5)_n$ (Ornum, 1992).

Faktor utama yang menjadikan kitosan menjadi bahan yang menjanjikan untuk dunia farmasi adalah derajat deasetilasi (DD). Derajat Deasetilasi (DD) ini merupakan rasio dari 2-amino-2-deoxy-glukopiranososa dengan 2-asetamido-2-deoxy-D-glukopiranososa dan juga DD juga merupakan berperan penting dalam kemampuan kitosan berinteraksi secara isoelektrik dengan molekul lainnya. Faktor utama ini merupakan alasan kitosan untuk mampu membentuk gel dalam N-methyl morpholine – N – oxide (Harianningsih, 2010; Wibowo, 2006).

Kitosan pada pH asam memiliki gugus amin bebas ($-NH_2$) yang berubah bentuk menjadi $+$ membentuk gugus amino kationik (NH_3^+), hal ini menunjukkan bahwa kitosan sangat dipengaruhi oleh DD, viskositas, dan berat molekul. Kitosan yang dilarutkan dalam asam, secara proporsional atom hidrogen yang berasal dari radikal amina primernya akan dilepaskan sebagai proton, yang mengakibatkan larutan akan bermuatan positif sehingga jika ditambahkan molekul lain sebagai pembawa muatan negatif, dengan mekanisme inilah kitosan dapat menggumpal membentuk gel (Harianingsih, 2010).

2.4 Mikosfer

Mikosfer adalah partikel yang berbentuk seperti bola berukuran mikron, biasanya mikrosfer terbuat dari keramik, kaca, dan polimer yang dapat dimanfaatkan sebagai penyalut gas, larutan, maupun senyawa organik dan anorganik (Sudaryanto, 2003). Keuntungan khusus yang dimiliki oleh mikrosfer adalah digunakannya mikrosfer sebagai media pembawa obat dalam sistem pelepasan obat terkendali dengan kata lain mikrosfer dapat membawa serta melepaskan obat yang terjerat didalam mikrosfer secara bertahap menuju target yang diharapkan.

Kemampuan mikrosfer yang seperti ini menjadikan mikrosfer sangat tepat digunakan untuk obat-obat yang mengandung radioaktif (Sumaryani, 2009), contohnya seperti obat yang diberikan untuk menyembuhkan storke, hepatitis A, hepatitis B, dan juga kanker, dimana pemberian mikrosfer yang mengandung radioaktif tidak akan merusak jaringan sehat yang berada disekitarnya, dan bahan yang dapat digunakan sebagai mikrosfer adalah polimer yang memiliki sifat biodegradable.

Pembuatan mikrosfer memiliki syarat dimana stabilitas dan aktivitas dari obat yang akan disisipkan atau dijerat didalamnya tidak diperbolehkan terpengaruhi dalam proses mikroenkapsulasi menjadi mikrosfer. Ukuran ideal mikrosfer yang baik untuk sistem pelepasan obat terkendali adalah $< 125 \mu m$ (Jain, 2000).

2.4.1 Mikrosfer Kitosan

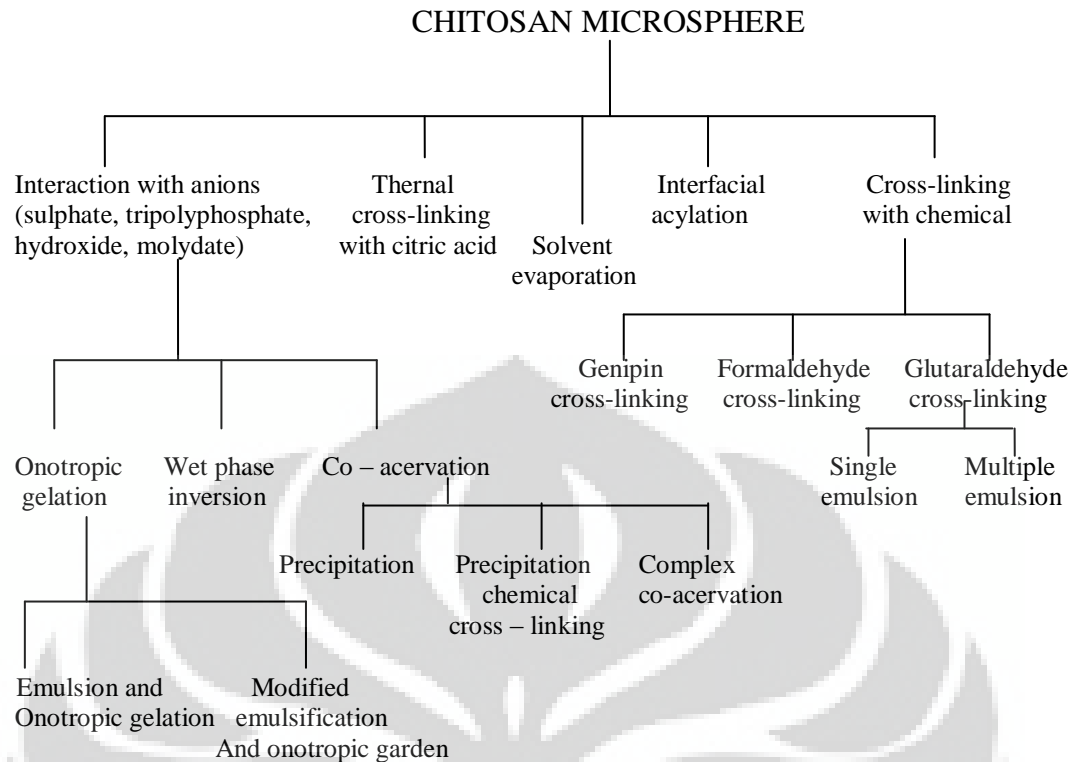
Mikrosfer yang berasal dari kitosan dapat digunakan dalam sistem pelepasan obat sesuai dengan tempat yang diinginkan untuk obat tersebut melepaskan diri dari jeratan mikrosfer kitosan. Kinetika pelepasan dan dosis obat merupakan variabel yang dapat dimanipulasi untuk mendapatkan hasil yang ingin dicapai dalam pelepasan obat terkendali. (Sinha *et al*, 2003).

Teknologi inovatif mikroenkapsulasi dapat dilakukan dengan memvariasikan parameter – parameter yang menunjang teknologi ini seperti: rasio kopolimer, berat molekul polimer, dan lainnya. Sistem pelepasan obat terkendali dengan menggunakan mikrosfer kitosan dapat memberikan pengiriman obat yang optimal, profil pelepasan yang diharapkan serta mengendalikan pelepasan senyawa bioaktif. Kitosan yang diubah bentuknya menjadi ukuran mikrosfer memiliki permukaan rasio volume yang besar sehingga dapat digunakan untuk mencapai profil pelepasan obat sesuai dengan harapan yang diinginkan (Sinha *et al*, 2003).

Mikrosfer kitosan sangat bermanfaat dalam hal meningkatkan penyerapan zat hidrofilik di seluruh lapisan epitel dan juga merupakan potensial yang sangat besar dalam hal zat pembawa obat parenteral dan obat oral (Queen *et al*, 2000; Sinha *et al*, 2003).

2.4.2 Pembentukan Mikrosfer Kitosan

Reaksi kitosan dengan jumlah kitosan yang dikendalikan dari hasil *crosslinking* anion antara molekul kitosan. *Crosslinking* ini dapat tercapai dalam suasana asam, lingkungan yang netral maupun berdasarkan dengan metode yang digunakan. *Crosslinking* ini telah banyak sekali digunakan dalam proses pembentukan mikrosfer kitosan. Pada Gambar 2.4 ini menggambarkan serta memetakan metode yang digunakan dalam proses pembentukan mikrosfer kitosan



Gambar 2.4. Diagram Metode Pembentukan Mikrosfer Kitosan
(Sinha *et al*, 2003)

2.5 *Crosslinking* dalam Pembentukan Mikrosfer Kitosan

Agen untuk *crosslinking* menggunakan glutaraldehid, formaldehida, dan genipin digunakan dalam proses pembentukan mikrosfer kitosan. Rincian tentang berbagai teknik dalam *crosslinking agent* ini, terpaparkan berikut ini (Sinha *et al*, 2003) :

2.5.1 Teknik *Emulsion Crosslinking*

Teknik ini dilakukan dengan cara melarutkan kitosan dalam asam asetat yang kemudian ditambahkan parafin cair yang mengandung surfaktan hasil pembentukan emulsi *water – oil*, kemudian larutan *crosslinking agent* ditambahkan bergantung dari densitas *crosslinking agent* (Thanoo *et al*, 1992; Jameela & Jayakrishnan, 1995; Akbuga & Bergisadi, 1996, 1999; Al-Helw *et al*, 1998;. Jameela *et al*, 1998;. Denkbass *et al*, 1999). Mikrosfer kitosan terbentuk, kemudian dilakukan penyaringan dan dibilas dengan pelarut yang tepat lalu dikeringkan (Sinha *et al*, 2003). Berbagai macam literature dan laporan juga telah banyak

menjelaskan tentang penggunaan crosslinking agent glutaraldehyd dalam teknik ini. Pembentukan mikrosfer kitosan ini menghasilkan mikrosfer dengan permukaan yang kasar, namun hal ini dapat diatasi dengan penggunaan *toluene saturated gluteraldehyde* (Gohel *et al*, 1994)

2.5.2 Teknik *Multiple Emulsion*

Teknik *crosslinking* dengan metode *multiple emulsion* ini adalah teknik yang diperuntukan untuk obat yang tidak larut dalam air terdispersi dalam larutan kitosan dan terperangkap dalam proses ikatan emulsi *crosslinking*. Kasus dimana obat lebih terbagi kearah fase minyak yang berupa emulsi, mengakibatkan obat lebih banyak terperangkap dalam mikrosfer kitosan. Teknik ini melibatkan pembentukan atas (*oil – water*) emulsi primary (*non-aqueous* obat dalam larutan kitosan) dan adanya penambahan dari emulsi primary ini untuk fasa minyak eksternal guna membentuk emulsi *oil – water – oil* diikuti dengan penambahan crosslinking agent yakni glutaraldehyd dan pelarut organik yang mudah menguap (Pavenetto *et al*, 1996; Sinha *et al*, 2003).

Pembentukan mikrosfer kitosan dengan teknik *multiple emulsion* ini diisi dengan obat *hydrophobic*, yakni ketoprofen akan menghasilkan karakteristik morfologi dan yield hasil produksi yang baik (Sinha *et al*, 2003)

2.5.3 Teknik *Precipitation – Chemical Crosslinking*

Teknik pembentukan mikrosfer kitosan dengan menggunakan teknik ini adalah proses dengan melibatkan pengendapan polimer diikuti dengan *chemical crosslinking*. *Precipitation* dilakukan dengan menggunakan sodium sulfat, diikuti dengan penggunaan bahan kimia, *crosslinking agent*: glutaraldehyd atau formaldehyd. (Berthold *et al*, 1996b)

Eksperimen yang telah dilakukan Aggarwal *et al* (2001) menunjukkan bahwa sebuah larutan kitosan (3% (b/V) dalam 4% (v/v) asam asetat glacial) yang ditambahkan ke media agitasi, kemudian dilakukan

pengadukan secara terus menerus sehingga mendapatkan mikrosfer basah yang kemudian dicuci, dibilas dan dikeringkan pada suhu ruangan.

Penggunaan *chemical crosslinking agent* juga dapat dihindari dari teknik pembentukan mikrosfer kitosan dengan teknik emulsi adalah dengan cara menggunakan panas sebagai *crosslinking agent*. (El – Shafy *et al*, 2000)

2.5.4 Teknik *Crosslinking* dengan *Natural Occuring Agent*

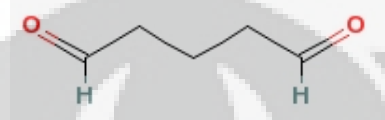
Teknik pembentukan mikrosfer ini adalah mikrosfer kitosan dengan karakteristik dan bentuk ukuran partikel kecil, kristalisasi yang rendah, dan bentuk *spherical* yang sangat baik, dilakukan dengan cara metode *spray – drying* diikuti dengan *crosslinking agent* yang tercipta secara alami, genipin, dari hasil metode ini diperoleh mikrosfer memiliki karakteristik biokompatibel yang lebih unggul dan degradasi yang lebih lambat dibandingkan dengan teknik glutaraldehid – *crosslinking*. (Mi *et al*, 2002; Sinha 2003)

2.6 Glutaraldehid

Glutaraldehid memiliki nama lain glutardialdehid, 1,3 – diformilpropan, glutaral, 1,5 – pentanedial, 1,5 – pentanedion, asepi, cidex, jotacide, sonacide. Glutaraldehid ini memiliki daya aksi sebagai *crosslinking agent* dalam hitungan jam, memiliki daya aksi jauh lebih efektif dibandingkan dengan formaldehid, karena hal itulah maka glutaraldehid banyak dipilih dalam bidang *virology*, dan salah satu faktor memilih menggunakan glutaraldehid adalah sifat dari toksisitas dan karsinogen glutaraldehid yang lebih aman jika dibandingkan dengan penggunaan formaldehid, walaupun pada kenyataannya dua *crosslinking agent* antara glutaraldehid dan formaldehid ini merupakan senyawa yang karsinogen.

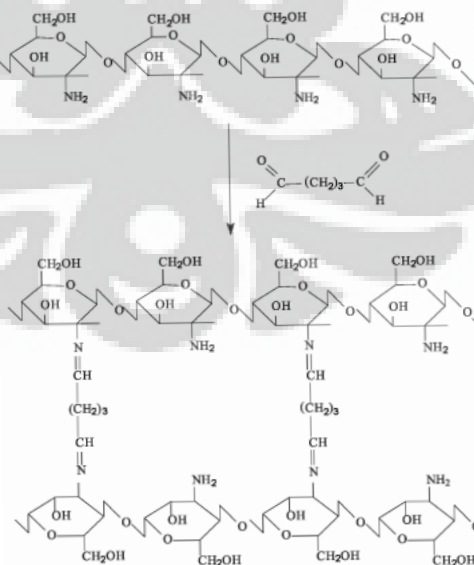
Senyawa *crosslinking agent* glutaraldehid banyak digunakan dalam penelitian dikarenakan senyawa ini merupakan pengatur ikatan antara molekul kovalen dengan rantai polimer sehingga menghasilkan polimer menjadi lebih *rigid* untuk digunakan sebagai bahan inti dalam penelitian tentang sistem pelepasan obat secara terkendali.

Glutardehid memiliki sifat sedikit asam, dalam larutan basa pH 7,5 – 8,5 bersifat zat anti mikroba yang sangat efektif, sangat reaktif, berminyak, tidak berwarna dan jika dilakukan penambahan methanol dalam senyawa ini akan memperpanjang waktu penyimpanan dari senyawa ini. Glutaraldehid ini biasanya banyak digunakan dalam konsentrasi 0,1 – 50 % dalam air dan memiliki besar molekul sebesar 100,1. Struktur glutaraldehid dapat di lihat pada Gambar 2.5 (Amalia, 2011)



Gambar 2.5 Struktur glutaraldehid
(http://www.chembase.com/cbid_3485.htm)

Pembentukan mikrokapsul dengan menggunakan glutaraldehid berfungsi sebagai zat pengikat *crosslinking* berdasarkan atas 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 (Amalia, 2011; Gonçalves 2005). Reaksi pembentukan ikatan silang kitosan dengan glutaraldehid dapat dilihat pada Gambar 2.6.



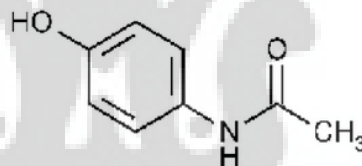
Gambar 2.6 Proses *crosslinking* kitosan dengan glutaraldehid
(Gonçalves *et al*, 2005)

2.7 Paracetamol

Paracetamol ataupun N-asetil-*p*-aminofenol ataupun sebagian besar dikenal dengan nama acetaminophen merupakan turunan atau derivat dari *p*-aminofenol yang memiliki sifat antiperik (penurun panas) yang diakibatkan oleh gugus animobenzen dan sifat analgesik (penghilang rasa sakit) serta memiliki juga sifat anti-inflamasi (penghilang radang) yang sangat lemah.

Paracetamol memiliki sebuah cincin benzene, tersubstitusi oleh satu gugus hidroksil dan atom nitrogen dari gugus amida pada posisi para (1,4). Senyawa ini didapatkan dari hasil sintesis senyawa fenol yang dinitrasikan dengan asam sulfat dan natrium nitrat dan juga paracetamol ini juga didapatkan dengan mereaksikan 4-aminofenol dengan asetat anhidrat.

Struktur dari paracetamol dapat dilihat pada Gambar 2.7. Nama IUPAC dari paracetamol adalah N-(4-hydroxyphenyl)acetamide, memiliki molekul $C_8H_9NO_2$ dan memiliki berat molekul sebesar 151,17 gr/mol (USP 30, 2007) serta kelarutan dalam air mencapai 12,78 mg/ml pada suhu 20°C (Granberg dan Rasmuson, 1999).



Gambar 2.7 Struktur Paracetamol
(USP 30, 2007)

Paracetamol sangat berbeda dengan aspirin, yang dimana juga merupakan obat yang dapat digunakan sebagai penurun panas dan menghilangkan rasa nyeri pada kepala saat mengalami pusing. Perbedaan mendasar antara paracetamol dan aspirin adalah, paracetamol merupakan obat yang relatif sangat aman dikarenakan dapat dikonsumsi oleh manusia dengan kondisi apapun, termasuk ibu hamil, menyusui dan dapat diberikan kepada anak-anak. Pemberian aspirin kepada anak-anak dapat menyebabkan *Reye's Syndrom*, sindrom yang menjadikan organ-organ didalam tubuh anak menjadi rusak, sindrom ini menyerang fungsi otak dan hati

akibat kerusakan pada mitokondria liver sehingga liver tidak mampu mengubah tumpukan glikogen menjadi glukosa.

Mekanisme efektivitas parasetamol ditemukan tanpa mengetahui cara kerjanya. Mekanisme kerjanya dikenal sangat berbeda dengan penghilang rasa sakit lainnya

Produksi prostaglandin merupakan bagian dari respon inflamasi tubuh terhadap cedera, dan inhibisi produksi prostaglandin seluruh tubuh dengan menghambat enzim siklooksigenase yang dikenal sebagai COX-1 dan COX-2 telah lama dikenal sebagai mekanisme kerja aspirin dan *non-steroid anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) seperti ibuprofen. Namun, aksi mereka dalam menghalangi COX-1 diketahui bertanggung jawab juga menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan gastrointestinal berhubungan dengan obat ini.

Parasetamol tidak memiliki tindakan signifikan pada COX-1 dan COX-2, yang meninggalkan modus kerjanya misteri tapi menjelaskan kurangnya tindakan anti-inflamasi dan juga, yang lebih penting, kebebasan dari efek samping gastrointestinal khas NSAID.

Dahulunya mekanisme kerja parasetamol diakibatkan karena aktivitas di otak sementara kurangnya tindakan anti-inflamasi yang berguna secara klinis konsisten dengan kurangnya penghambatan prostaglandin perifer dalam tubuh.

Pada penelitian saat sekarang, mekanisme kerja parasetamol menunjukkan adanya pengaruh kerja enzim, siklooksigenase, dimana pada sebelumnya tidak diketahui pada COX-3. Di temukan pada sumsum otak dan tulang belakang, mekanisme kerja yang secara selektif dihambat oleh parasetamol, dan mekanisme kerja obat ini sangat berbeda dari dua enzim siklooksigenase seperti pada COX-1 dan COX-2. Hal ini sekarang dipercaya bahwa inhibisi selektif dari enzim COX-3 di otak dan sumsum tulang belakang menjelaskan efektivitas parasetamol dalam mengurangi rasa sakit dan mengurangi demam tanpa efek samping yang tidak diinginkan pencernaan.

2.8 Matriks

Matriks adalah jaringan tiga dimensi yang berisi obat dan zat lain seperti pelarut serta pembuatan matriks ini membutuhkan persiapan tertentu. Pembuatan

matriks dengan penyisipan obat didalamnya dapat dibuat dengan mencampurkan obat dalam bentuk serbuk dengan pra-polimernya yang kemudian dimasukkan seluruh campuran tersebut dalam reaktor polimerisasi. Cara lain pembuatan matriks dengan penyisipan obat didalamnya adalah dengan cara teknik swelling (pembengkakan) paksa, dimana caranya adalah matriks dikontakan dengan larutan yang telah berisi konsentrat obat, setelah itu mencuci matriks untuk menghilangkan pelarut-pelarut. Pendekatan lainnya untuk penyisipan obat dalam matriks adalah dengan cara aktivasi mekano-kimia, penyisipan obat tanpa menggunakan pelarut jenis apapun, tetapi teknik ini sangat mahal biaya serta pekerjaannya yg sangat halus. Pada akhirnya cara yang paling sederhana untuk pembuatan matriks sistem pelepasan terkendali adalah dengan mengkompresi dalam rasio yang tepat, pilihan polimer yang tepat, dan obat/senyawa bioaktif. (Grassi, 2005)

2.9 Mekanisme Pelepasan Obat dari Sistem Matriks Mikrosfer Kitosan

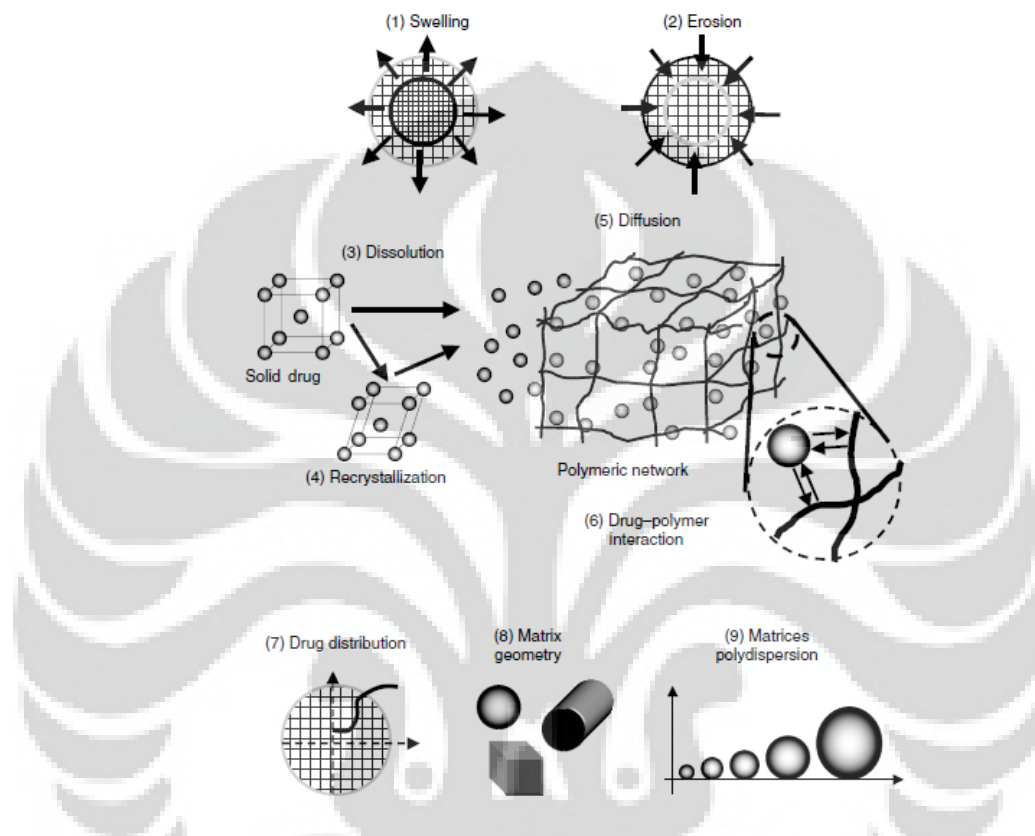
Pelepasan obat yang berasal dari polimer matriks merupakan salah satu sistem pelepasan yang paling kompleks dikarenakan pelepasan dari matriks ini dapat menyiratkan simultan obat dan modifikasi struktur matriks polimer secara mendalam, dengan adanya alasan ini maka faktor yang paling mempengaruhi dalam pelepasan obat dari polimer matriks ini adalah pembengkakan matriks dan erosi, rekristalisasi dan difusi obat, interaksi struktur matriks, distribusi dan konsentrasi obat dalam matriks dan geometri matriks (Grassi *et al*, 2007).

Faktor yang mempengaruhi kinetika pelepasan obat secara terkendali adalah pembengkakan polimer (*swelling*), erosi polimer, difusi obat, distribusi penyebaran obat didalam matriks, ratio antara polimer dengan obat dan geometri dari matriks itu sendiri.

Difusi obat melalui jaringan yang membengkak (*swelling*) sangat bergantung pada karakteristik sifat fisika dan kimia dari suatu polimer maupun obat (fenomena adsorpsi maupun desorpsi obat dapat terjadi pada rantai polimer selama terjadinya difusi) dan pada ratio antara ukuran difusan dan *mesh*.

Pelepasan obat dari matriks berpori sangat dipengaruhi oleh pelarutan dan difusi obat di dalam cairan yang mengisi pori-pori. Hal ini menjadi lebih penting

ketika adanya matriks hidrofobik berpori yang tidak membengkak (*swelling*). Pada akhirnya dapat dikatakan bahwa geometri matriks (planar, bulat, silinder, dan sebagainya) yang sangat mempengaruhi kinetika pelepasan obat (Grassi & Grassi, 2005). Gambaran siklus dari sistem pelepasan obat dari matriks polimer secara terkendali dapat dilihat pada Gambar 2.8.



Gambar 2.8 Fenomena paling penting yang mempengaruhi pelepasan obat dari matriks polimer adalah: (1) pembengkakan matriks; (2) erosi; (3) disolusi obat; (4) rekristalisasi; (5) difusi obat; (6) matriks interaksi obat struktur; (7) distribusi obat dan konsentrasi di dalam matriks; (8) geometri matriks (silinder, bola, dll), dan (9) polydispersion matriks dalam kasus sistem pengiriman yang dibuat oleh sebuah *ensemble* dari matriks mini.

(Grassi *et al.*, 2007).

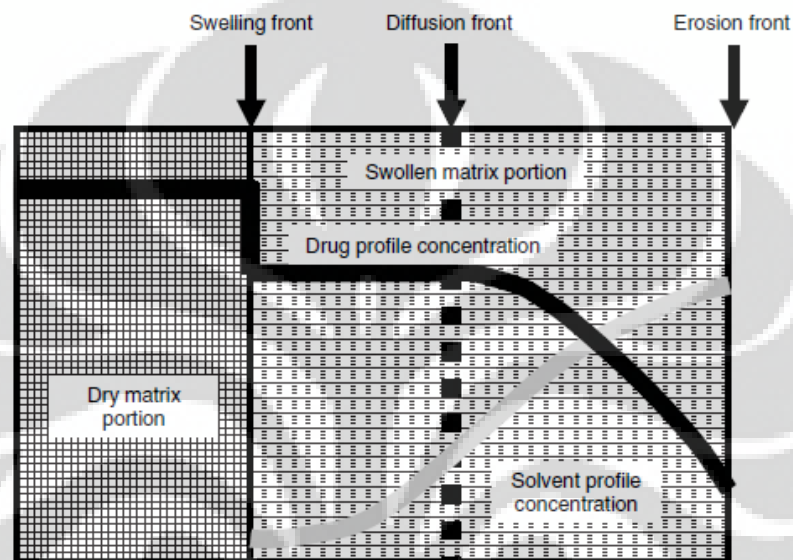
Pelepasan obat secara sistem matriks polimer ini tidak semua berlangsung secara yang telah disebutkan diawal mekanisme pelepasan obat dari sistem matrik tersebut. Pada kasus yang langka seperti matriks oftalmik yang mempengaruhinya adalah dosis dan sistem stabilitas secara fisika dan kimia, matriks yang disimpan dalam keadaan kering, matriks menyusut (tanpa mengandung setiap fasa cairnya).

Kondisi ini membuat obat berada dalam jaringan matriks kering dalam bentuk mikrokristal, nanokristal atau dalam keadaan amorf dan tidak dapat menyebar dan berdifusi melalui pori – pori matriks (Grassi & Grassi, 2005).

Adanya kontak matriks dengan media fluida dapat membuat struktur matriks mengalami pembengkakan (*swelling*) akibat dari disolusi obat. Pada kasus matriks polimer, setelah matriks kontak dengan media fluida atau air terjadi proses pembengkakan (*swelling*) dimana secara tidak langsung menunjukkan keadaan matriks dalam bentuk transisi antara *glassy state* dengan *rubber state*. Ketika konsentrasi pelarut melebihi ambang batas, rantai dari polimer matriks ini akan mengembang sehingga membentuk transisi polimer *glassy* maupun *rubber* dan selain itu juga rantai polimer matriks yang mengembang ini akan membentuk lapisan gel yang mengelilingi inti matriks kering. Transisi polimer *glassy* dan *rubber* ini secara tersirat mengungkapkan penyusunan ulang kembali rantai molekul matriks polimer yang cenderung mencapai kesetimbangan yang baru seperti kesetimbangan terdahulunya diubah dengan masuknya pelarut. Waktu yang diperlukan untuk penyusunan ulang kembali rantai molekul matriks polimer ini sangat bergantung pada waktu relaksasi t_r dari sistem pelarut ataupun polimer yang diberikan. Jika t_r jauh lebih rendah dibandingkan waktu difusi t_d dari pelarut (didefinisikan sebagai ratio dari panjang kuadrat karakteristik dan koefisien pelarut pada kondisi kesetimbangan), maka adsorpsi pelarut dapat didefinisikan sebagai hukum Fick's dimana konsentrasi bergantung pada koefisien difusi. Sebaliknya, jika t_r jauh lebih tinggi dibandingkan nilai t_d , maka dapat dikatakan bahwa terjadilah difusifitas secara terus menerus dengan absorpsi pelarut Fickian. Bagaimana pun dalam dua kasus diatas antara $t_r < t_d$ dan $t_r > t_d$, difusi dari obat dalam jaringan *swelling* (pembengkakan) dapat dijelaskan dalam hukum Fick's dengan koefisien difusi non-konstan dan pelepasan obat secara makroskopik didefinisikan sebagai Fickian. Ketika $t_r = t_d$ adsorpsi pelarut tidak mengikuti difusi hukum Fick's. Dengan demikian absorpsi pelarut dan pelepasan obat bergantung dari polimer matriks dan pelarut yang memiliki sifat *viscoelastic* (Grassi, 2007)

Pada kondisi transisi *glassy – rubber* pergerakan rantai matriks polimer sangatlah tinggi, hal ini menyebabkan besarnya jaringan mesh sehingga obat

dapat keluar dan melarut melalui lapisan gel secara difusi (Grassi & Grassi, 2005). Menurut Grassi (2005) distribusi pelepasan obat dalam matriks sangat mempengaruhi kinetika sistem pelepasan obat terkendali, Grassi (2007) juga mengatakan secara makroskopik, hidrasi polimer dan pelarutan ataupun difusi obat dapat menimbulkan tiga bentukan matriks: bentukan *swelling* (pembengkakan), bentukan erosi dan bentukan difusi (Gambar 2.9)



Gambar 2.9 Hidrasi polimer dan pelarutan/difusi obat yang menyebabkan terbentuknya tiga bentukan matriks: bentukan *swelling* (pembengkakan), bentukan erosi, dan bentukan difusi (Grassi *et al.*, 2007)

Pada bentukan erosi adalah bentukan dimana matriks melepaskan obat ke luar lingkungan (bergerak keluar saat kinetika terjadinya *swelling* dominan dalam proses erosi, sedangkan bergerak ke dalam untuk sebaliknya) dan posisinya tergantung pada kombinasi keadaan hidrodinamik pelepasan ke lingkungan serta kekuatan *cross-linking* matriks. Hal ini dengan kata lain bentukan erosi ini merupakan fungsi dari tegangan permukaan yang diterapkan oleh pelepasan ke lingkungan dan konektivitas jaringan. Pada bentukan *swelling* (pembengkakan) terjadinya pemisahan inti *dry glassy* dari bagian *swelling font*, bergerak kedalam dengan kecepatan obat yang bergerak menuju *rubber font* bergantung pada sifat karakteristik polimer matriks itu sendiri maupun sifat karekeristik dari pelarut itu sendiri serta porositas dari polimer matriks tersebut. Selain itu, kasus pada obat

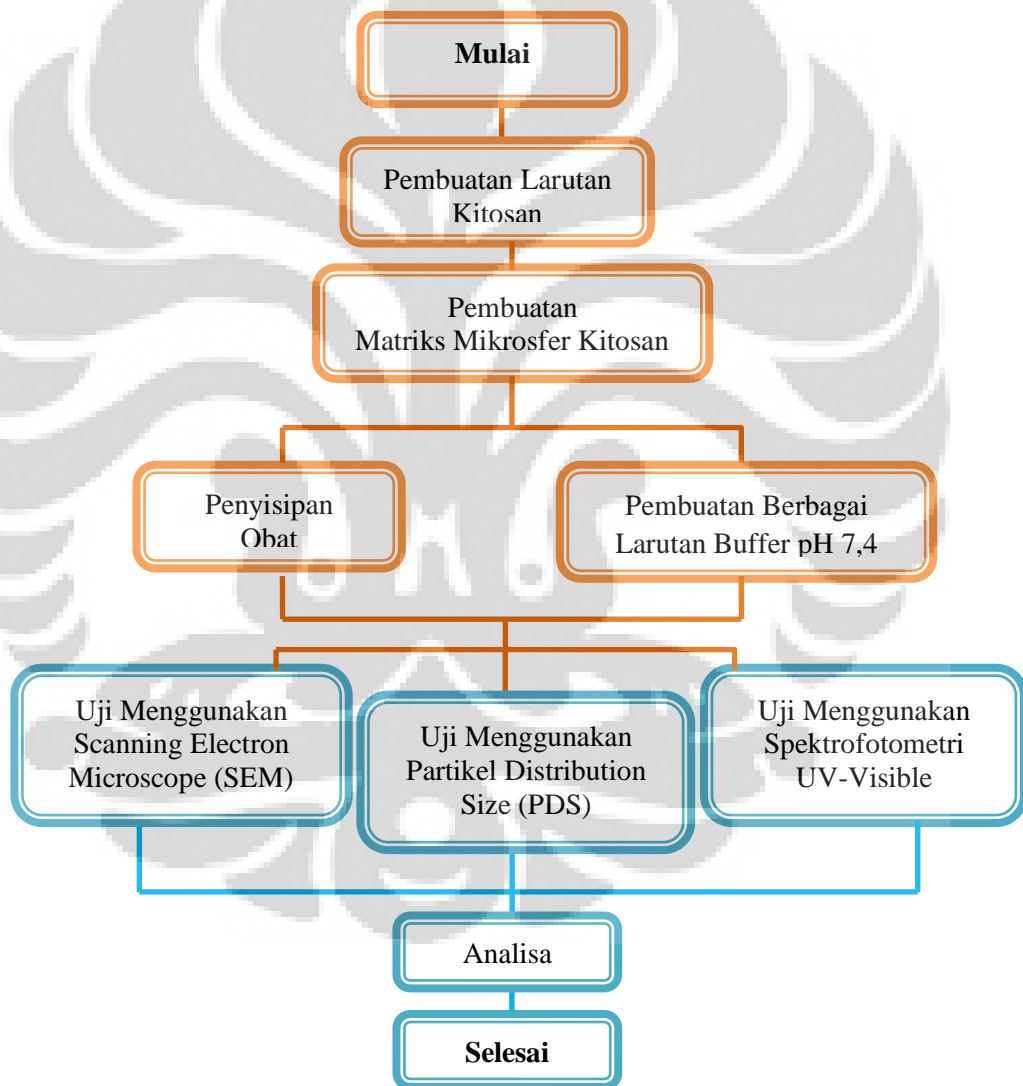
yang sedikit larut dalam air adanya bentukan difusi. Bentukan difusi ini akan ada, jika bagian dari luar matriks polimer mengalami *swelling* (pembengkakan), dimana terjadi disolusi obat secara sempurna dan dibagian dalam matriks ini belum terjadi disolusi obat secara sempurna meskipun matrik polimer berubah bentuk dari menjadi keadaan *rubber*. Kinetika pelepasan terjadi setelah pecahnya matriks dalam keadaan *glassy* menjadi keadaan *rubber* yang dimana hal ini sangat dipengaruhi oleh ketebalan lapisan gel, yang pada gilirannya bergantung dari posisi bentukan erosi dan posisi bentukan *swelling* (pembengkakan) (Grassi, 2007)



BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi dan Energi Berkelanjutan, Jurusan Teknik Kimia Universitas Indonesia, Depok. Diagram alir penelitian mikroenkapsulasi menggunakan matriks mikrosfer kitosan adalah untuk mengendalikan sistem pelepasan terkendali obat paracetamol



Gambar 3.1 Diagram alir penelitian mikrosfer kitosan sebagai bahan mikroenkapsulasi untuk sistem pelepasan obat terkendali

3.2 Prosedur Penelitian

3.2.1 Pembuatan Larutan Kitosan

Tahapan pembuatan larutan kitosan untuk konsentrasi 2% (b/v), adalah sebagai berikut ditimbang bubuk kitosan sebanyak 0,5 gram, dimasukkan bubuk kitosan dalam beker gelas, Ditambahkan asam asetat 5% secara bertahap, diaduk menggunakan agitator dengan kecepatan 1000 rpm selama 15 menit, dimasukan hasil agitator kedalam labu ukur 25 ml, Ditera dengan asam asetat 5%, terakhir kemudian dihomogekan.

3.2.2 Pembuatan Matriks Mikrosfer Kitosan

Mikrosfer yang dihasilkan, didapatkan dari hasil proses metode ikatan silang dengan bahan kimia glutaraldehid dan merupakan campuran antara kitosan dengan senyawa bioaktif. Proses ini dilakukan dengan pengadukan dengan kecepatan 3000 rpm.

Teknik pembuatan mikrosfer kitosan adalah dengan menggunakan metode mikroemulsi, dengan rincian sebagai berikut ditempatkan 100 ml *paraffin oil* dalam beker glass 250 ml, ditambahkan 1 ml surfaktan jenis Span 80 dengan mengaduk larutan tersebut selama 10-15 menit dengan kecepatan 3000 rpm, ditambahkan 3 ml larutan kitosan pada konsentrasi 2% (b/v), setelah itu diaduk larutan dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit, kemudian ditambahkan 0,25 ml larutan glutaraldehid 25% dalam air, lalu diaduk dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit, kurangi kecepatan menjadi 500 rpm, kemudian diaduk kembali selama 1 jam, lalu ditambahkan 0,25 ml larutan glutaraldehid 25% dalam air untuk kedua kalinya, diaduk kembali selama 1 jam, setelah itu ditambahkan 0,25 ml larutan glutaraldehid 25% dalam air untuk ketiga kalinya, diaduk selama 1 jam, diamkan larutan yang telah dihomogenkan sehingga terbentuknya emulsi, diamkan selama 1 jam, disaring hasil emulsi tersebut dengan kertas saring Whatman 40, dicuci 4 kali dengan petroleum eter. Di keringkan diudara terbuka, dan yang terakhir adalah disimpan hasil mikrosfer yang telah kering dalam desikator suhu kamar. Di lakukan

variasi penambahan volume larutan kitosan dengan paracetamol sebanyak 6 ml dengan metode mikroemulsi sama seperti teknik sebelumnya.

3.2.3 Penyisipan Obat Paracetamol

Prosedurnya sama dengan prosedur pembuatan mikrosfer kitosan, namun adanya penambahan senyawa aktif paracetamol dengan konsentrasi 2,5, 5, 7,5 mg/ml disertai dengan pengadukan 1000 rpm selama 15 menit.

3.2.4 Pembuatan Buffer pH 7,4 (USP 30, 2007)

Pada pembuatan larutan buffer pH 7,4 adalah dengan cara berikut ditimbang sebanyak 1,6 gr NaOH dilarutkan dengan 200 ml aquades dan 0,6805 gr KH_2PO_4 dalam 250 ml aquades, kemudian dimasukkan dalam labu ukur 1000 ml, tera dengan aquades hingga mencapai batas garis labu ukur.

3.3 Metode Analisa

Analisa yang adak digunakan dalam penelitian ini adalah Spektrofotometri UV – Visible, *Partikel Distrubution Size* (PDS) dan *Scanning Electron Microsphere* (SEM)

3.3.1 Spektrofotometri UV-VIS

Pengujian dengan menggunakan alat ini adalah untuk mengetahui profil pelepasan obat paracetamol dalam matriks mikrosfer kitosan dalam berbagai macam larutan pH buffer. Panjang gelombang yang digunakan adalah 248 nm.

a. Kadar Penyisipan Obat

Besarnya kadar perangkapan paracetamol dihitung dengan menggunakan rumus berikut:

$$\text{Efisiensi Penjeratan (\%)} = \frac{\text{Jumlah Obat yang terjerat dalam Matriks Mikrosfer}}{\text{Jumlah Obat Teoritis dalam Matriks Mikrosfer}} \times 100\%$$

Jumlah obat teoritis dalam matriks mikrosfer ditentukan dengan mengasumsikan bahwa semua paracetamol dalam larutan

kitosan terperangkap dalam matriks mikrosfer tersebut dan tidak adanya kehilangan paracetamol dalam setiap tahapan penyusunan mikrosfer.

Rincian untuk memperoleh kadar obat yang terjat dalam matriks mikrosfer, adalah sebagai berikut ditimbang 25 mg mikrosfer, kemudian dimasukan kedalam labu ukur 25 ml, setelah itu ditambahkan 25 ml methanol, *shaker* dengan berbagai macam kecepatan dan dibiarkan selama 24 jam pada kondisi suhu kamar, disaring larutan dan dianalisa filtratnya untuk kadar obat paracetamol, kemudian dianalisa dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 248 nm.

b. Pembuatan Kurva Standar

Pembuatan kurva standar antara paracetamol dengan methanol, untuk penentuan efisiensi perangkapan paracetamol dengan matriks mikrosfer dengan larutan buffer pH 7,4 untuk pengujian pelepasan *in vitro*. Konsentrasi deret standarnya adalah 10, 25, dan 50 ppm, yang kemudian diuji dengan spektrofotometri UV-VIS.

c. Pelepasan *In Vitro*

Metode yang digunakan untuk pengujian pelepasan *in vitro* dipilih metode yang memiliki efisiensi perangkapan obat paracetamol yang paling tinggi untuk masing – masing konsentrasi obat paracetamol.

Rincian metodenya adalah sebagai berikut ditimbang 25 mg mikrosfer, ditambahkan 30 ml larutan pH 7,4 dalam suatu tanung kerucut, kemudian ditutup tabung dengan kapas plug, setelah itu disimpan dalam incubator pada suhu 37°C, kemudian diambil 6 ml dan digantikan dengan 6 ml media disolusi (larutan buffer pH 7,4) selama 24 jam dengan rentang waktu 60 menit, disaring dengan filter mikron berbahan selulosa asetat dengan ukuran

0,45 μ , kemudian analisa hasil filtratnya menggunakan Spektrofotometri UV dengan panjang gelombang 248 nm.

3.3.2 *Partikel Distribution Size (PDS)*

Pada pengujian ini dilakukan di Jurusan Fisika, FMIPA, Universitas Indonesia, dimana pengujian karakteristik ini digunakan untuk mengetahui sebaran banyaknya mikrosfer kitosan yang telah tersisipkan paracetamol didalamnya, dimana sebanyak 100 mg mikosfer kitosan diletakan pada alat Partikel Distribution Size, didalam alat ini dapat melihat sebaran mikrosfer kitosan yang ada didalamnya.

3.3.3 *Scanning Electron Microscope (SEM)*

Pada pengujian ini dilakukan di Departemen Metalurgi dan Material Fakultas Teknik, Universitas Indonesia, dimana SEM menggunakan alat FE-SEM dengan perbesaran 10,000 kali, dan tegangan 10 kV.

3.4 Alat dan Bahan Penelitian

Penelitian mikroenkapsulasi paracetamol dalam matriks mikrosfer menggunakan kitosan ini untuk mengetahui sistem pelepasan terkendali, digunakan alat serta bahan sebagai berikut:

3.4.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam pengujian ini dapat terlihat pada Tabel 3.1.

3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan – bahan yang digunakan dalam penelitian ini dan kegunaan dari bahan yang akan digunakan pada penelitian ini, dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.1 Alat dan Kegunaan

Alat	Kegunaan
Batang pengaduk	Alat untuk mengaduk
Beker glass 50 mL	Wadah pencampuran kitosan dengan larutan asam asetat
Beker glass 250 mL	Wadah untuk pengadukan dalam preparasi mikrosfer
Bulp	Mengambil larutan untuk pipet ukur
Corong	Alat bantu memasukkan cairan
Desikator	Untuk mengeringkan dan menyimpan mikrosfer yang bebas air
Kaca arloji	Wadah untuk melihat kelarutan paracetamol
Aluminium foil	Untuk menutup mulut tabung kerucut
Labu ukur 25 mL	Wadah untuk membuat larutan kitosan 2% yang mengandung paracetamol
Agitator dengan <i>range</i> kecepatan 2000 rpm	Alat untuk menghomogenkan larutan
pH meter	Alat untuk mengukur pH pada pembuatan larutan buffer 7,4
Pipet tetes	Alat untuk menera labu ukur
Pipet ukur	Alat untuk menambahkan suatu larutan dengan volume tertentu
Timbangan	Alat untuk menimbang bubuk kitosan
SEM	Karakterisasi morfologi mikrosfer kitosan
PDS	Karakterisasi sebaran jumlah ukuran mikrosfer kitosan yang terdapat paling banyak dan ukuran partikel
Spektrofotometri UV-Visible	Uji kinerja mikrosfer kitosan yang telah dipreparasi

Tabel 3.2. Bahan dan perincian bahan yang digunakan

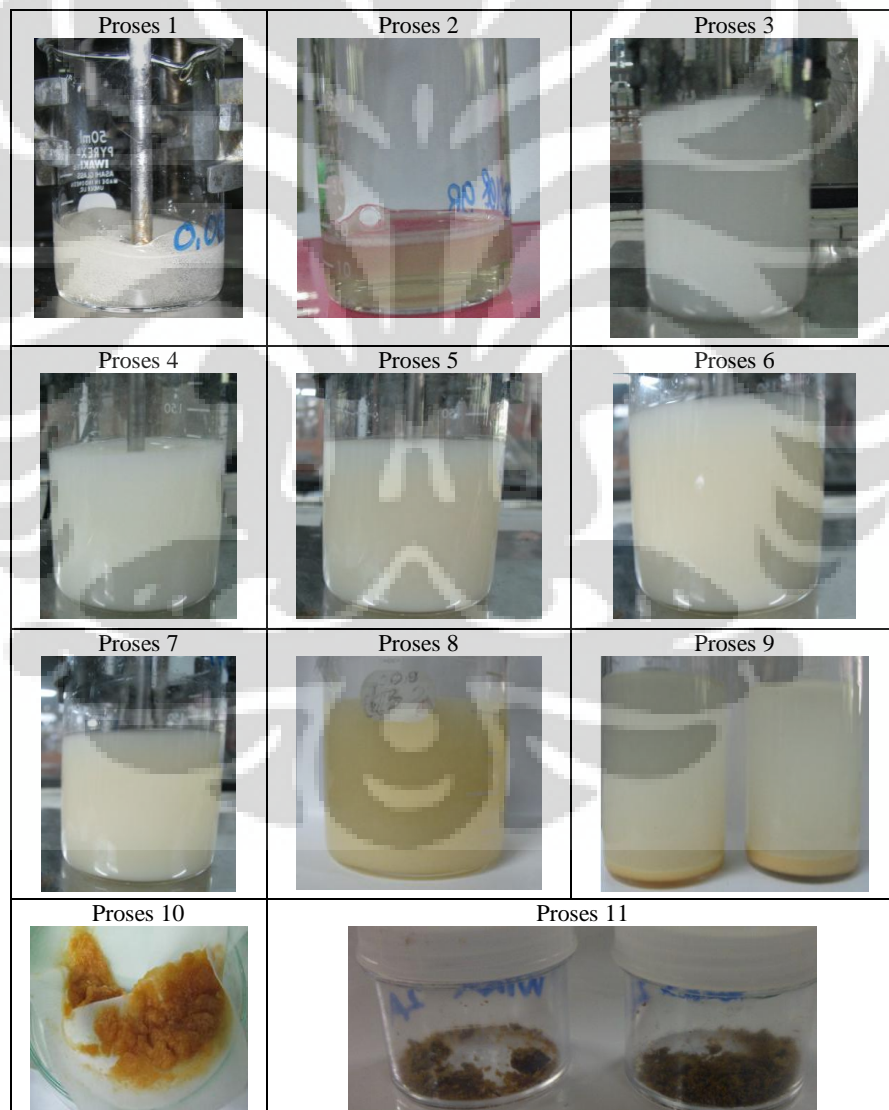
Bahan	Perincian Bahan
Kitosan	sebagai bahan tambahan obat, konsentrasi kitosan yang dipakai dalam penelitian ini adalah 2 % (b/v)
Senyawa Bioaktif	Obat anti inflamasi yaitu Paracetamol
Petroleum eter	sebagai pencuci emulsi yang terbentuk
Air suling	sebagai pencuci emulsi yang terbentuk
Asam asetat 5%	sebagai pelarut kitosan
Glutaraldehyd 25%	sebagai senyawa pengikat silang
<i>Paraffin oil</i>	Sebagai pembentuk emulsi air dalam minyak (W/O)
Surfaktan (SPAN 80)	sebagai penstabil mikrosfer yang terbentuk
Kertas saring Whatman 40 dan Whatman kelas 2	Sebagai penyaring
Filter berbahan Selulosa Asetat 0,45 μ	Sebagai penyaring dalam uji <i>release in vitro</i>
Methanol	sebagai pelarut uji standar paracetamol
NaOH dan KH ₂ PO ₄	Untuk membuat Buffer fosfat n-salin (pH 7,4) sebagai media disolusi

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

Bab ini berisi hasil dan pembahasan tentang penelitian yang selama ini dilakukan serta berisi tentang pembahasan akan hasil yang didapatkan serta alasan-alasan dalam penggunaan dan perlakuan preparasi pembuatan mikrosfer kitosan untuk mikroenkapsulasi parasetamol dalam mikrosfer kitosan.

4.1 Mikrosfer Kitosan

Preparasi proses pembuatan mikrosfer kitosan dengan penyisipan parasetamol kedalam matriks mikrosfer kitosan dapat dilihat pada Gambar 4.1



Gambar 4.1 Proses pembuatan mikrosfer kitosan dengan metode emulsi menggunakan glutaraldehid sebagai *crosslinking agent*

Pada Gambar 4.1 adalah tahapan proses pembuatan mikrosfer kitosan dengan menyisipkan paracetamol kedalam mikrosfer kitosan, proses 1 dan 2 adalah gambaran melarutkan kitosan serta penyisipan paracetamol kedalamnya, proses 3 adalah penyatuan fasa minyak dengan fasa air menggunakan surfaktan Span 80 pemilihan surfaktan jenis ini dikarena emulsi yang dipilih adalah emulsi (w/o), proses 4, 5, dan 6 adalah penambahan *crosslinking agent* glutaraldehid, semakin bertambahnya glutaraldehid yang ditambahkan intensitas warna *orange* pada emulsi menjadi lebih pekat, proses 8 adalah emulsi secara keseluruhan dalam tahapan proses pembuatan mikrosfer kitosan, proses 9 adalah gambaran hasil pengendapan mikrosfer, proses 10 merupakan hasil pencucian filtrat dan endapan mikrosfer dengan petroleum eter menghasilkan bentukan mikrosfer menyerupai pasta berwarna kuning kecoklatan, terakhir adalah proses 11 merupakan hasil mengeringan mikrosfer kitosan diudara terbuka, menghasilkan mikrosfer berwarna coklat merah bata.

4.2 Penentuan Persentase *Loading* Paracetamol

Pada *loading* Paracetamol kedalam matriks mikrosfer kitosan, terlihat di Gambar 4.2 adanya perbedaan *loading* antara sampel A dengan sampel B, dimana sampel B memiliki 2% lebih banyak *loading* paracetamol dibandingkan dengan sampel A, dan penambahan bobot paracetamol kedalam matriks mikrosfer sebanyak 5 mg/ml mengalami kenaikan yang sangat signifikan, yaitu sebesar empat kali lebih banyak dibandingkan penambahan bobot mikrosfer kitosan sebanyak 2,5 mg/ml, untuk penambahan bobot paracetamol sebanyak 7,5 mg/ml juga terdapat kenaikan *loading* paracetamol walaupun *loading* yang dihasilkan tidak signifikan seperti pada penambahan 5 mg/ml.

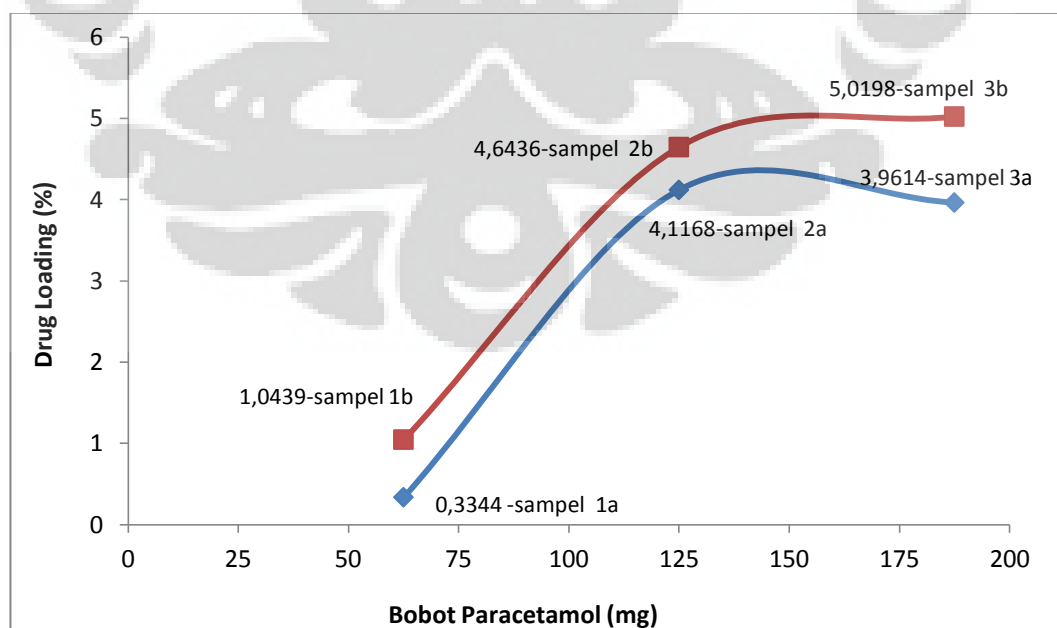
Hipotesa yang menyatakan dengan adanya penambahan bobot obat kedalam matriks mikrosfer kitosan mengakibatkan terjadinya kenaikan pada *loading* paracetamol, hasil penelitian untuk *loading* paracetamol kedalam matriks mikrosfer kitosan sesuai dengan hipotesa tersebut. Adanya penambahan volume larutan paracetamol kedalam matriks mikrosfer kitosan juga membuat terjadinya *loading* paracetamol menjadi naik sehingga dengan adanya penambahan volume larutan kitosan membentuk suatu hipotesa baru, yakni penambahan volume

larutan kitosan dengan paracetamol didalamnya membuat *loading* paracetamol kedalam matriks mikrosfer kitosan ini menjadi naik.

Sampel 3a memperlihatkan bahwa ada penurunan *trendline* sebesar 0,2% terlihat di Gambar 4.2. Pada sampel ini penurunan *loading* sebesar 0,2% belum dapat dikatakan sampel A telah mengalami titik maksimum dalam *loading* paracetamol kedalam matriks mikrosfer kitosan dikarenakan tidak ada *spot* penambahan banyaknya bobot paracetamol yang disisipkan kedalam larutan kitosan. Adanya *error* penurunan sebesar 0,2% dalam Gambar 4.2 dapat terjadi akibat penambahan total *crosslinking agent* gluutaraldehid yang tidak tepat 0,75 ml menyebabkan matriks mikrosfer kitosan menjadi lebih *rigid*, hal ini sesuai seperti yang dikatakan Phaechamud ditahun 2008, menurutnya dinding permeabilitas matriks mikrosfer kitosan dapat menjadi *rigid* seiring dengan peningkatan derajat *crosslinking agent*.

Tabel 4.1 Variasi Sampel Pada Mikrosfer Kitosan

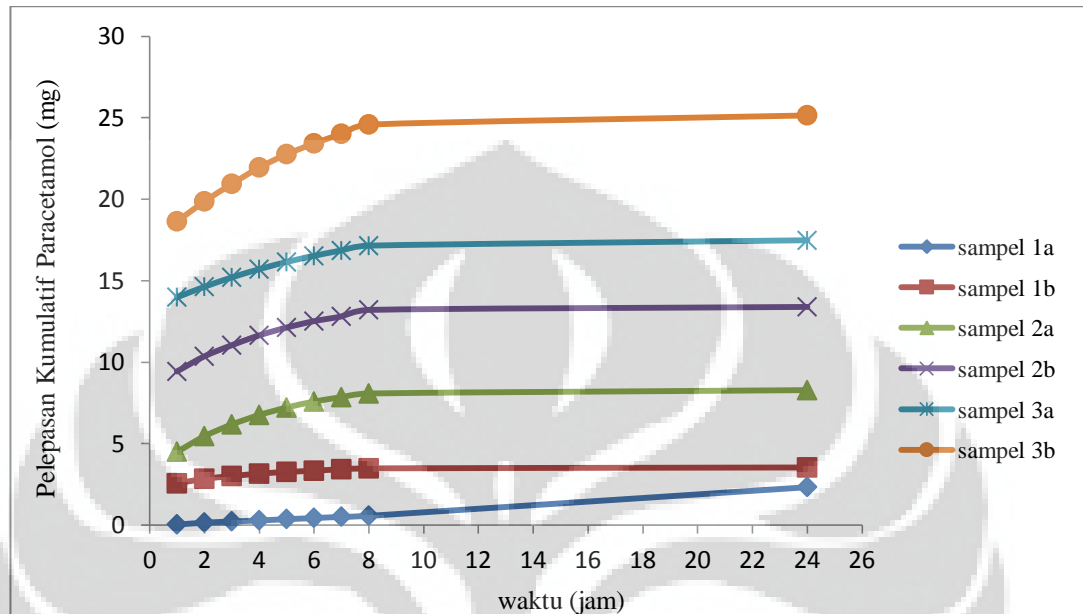
Nama	Bobot Paracetamol (mg)	Volume Larutan Kitosan 2% + Paracetamol (ml)	Nama	Bobot Paracetamol (mg)	Volume Larutan Kitosan 2% + Paracetamol (ml)
Sampel 1a	62,5	3	Sampel 1b	62,5	6
Sampel 2a	125	3	Sampel 2b	125	6
Sampel 3a	187,5	3	Sampel 3b	187,5	6



Gambar 4.2 *Loading* Paracetamol dalam Matriks Mikrosfer Kitosan

4.3 Pelepasan Paracetamol dari Mikrosfer

Pelepasan *in vitro* paracetamol dalam matriks mikrosfer kitosan terlihat pada Gambar 4.2 berikut:



Gambar 4.3 Pelepasan Paracetamol dalam Matriks Mikrosfer Kitosan

Pada Gambar 4.3 merupakan grafik pelepasan *in vitro* paracetamol dari matriks mikrosfer kitosan, menunjukkan jalannya pelepasan secara bertahap sedikit demi sedikit keluarnya paracetamol dari matriks mikrosfer kitosan. Sampel 1a sampai 3b (dengan merujuk kepada Tabel 4.1) memperlihatkan bahwa pelepasan paracetamol memang terjadi secara terkendali atau bertahap sedikit demi sedikit keluar dari matriks mikrosfer kitosan.

Sampel 1a sampai 3b pada Gambar 4.3 menunjukkan bahwa pelepasan *in vitro* paracetamol yang sesuai dengan hipotesa yang menyatakan bahwa banyaknya paracetamol yang *release* dari matriks mikrosfer kitosan sesuai dengan banyaknya jumlah paracetamol yang ada didalam dan terperangkap dalam matriks mikrosfer kitosan tersebut. Keseragaman pelepasan paracetamol dari sampel 1a hingga 3b menunjukkan bahwa loading paracetamol berbanding lurus dengan pelepasan *in vitro* paracetamol dari matriks mikrosfer kitosan.

Pelepasan *in vitro* paracetamol dari matriks mikrosfer kitosan disimulasikan pada medium buffer fosfat pH 7,4 dimaksudkan untuk menyerupai

cairan didalam tubuh sehingga pelepasan dari paracetamol dapat dilihat trendline pelepasan paracetamol dari matriks mikrosfer kitosan, Gambar 4.3 memperlihatkan dengan mensimulasikan pelepasan *in vitro* paracetamol dalam medium tersebut, pelepasan paracetamol dari matriks mikrosfer kitosan juga sesuai dengan hipotesa yang menyebutkan pelepasan paracetamol pada sampel yang memiliki persentase *loading* paracetamol tinggi, pelepasannya juga terbilang tinggi begitu pun terjadinya pada persentase *loading* paracetamol yang rendah, pelepasan paracetamolnya juga akan rendah sesuai dengan banyaknya *loading* paracetamol yang masuk kedalam matriks mikrosfer kitosan tersebut. Pelepasan paracetamol dari dalam matriks mikrosfer kitosan sama dengan banyaknya paracetamol yang masuk kedalam matriks mikrosfer kitosan tersebut tetapi pelepasan paracetamol dari matriks mikrosfer kitosan terjadi secara sedikit demi sedikit setiap jamnya.

4.4 Partikel Distribution Size (PDS)

Pengujian Partikel Distribution Size (PDS) ini dimaksudkan untuk mengetahui besar dan banyaknya sebaran yang ada di mikrosfer kitosan, rangkuman hasil PDS penelitian dapat dilihat pada Tabel 4.2 dan grafik distribusi hasil PDS terdapat pada lampiran 7.

Tabel 4.2 Mean Partikel Size (MPS)

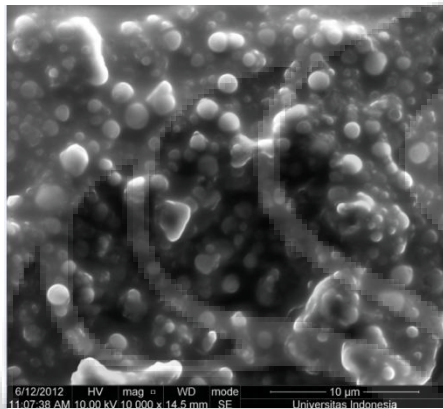
Mean Partikel Size*		Mean Partikel size*	
Nama	MPS (μm) \pm SD	Nama	MPS (μm) \pm SD
Sampel 1a	0,661 \pm 0,573	Sampel 1b	0,761 \pm 0,673
Sampel 2a	0,829 \pm 0,664	Sampel 2b	1,197 \pm 1,074
Sampel 3a	0,656 \pm 0,551	Sampel 3b	0,846 \pm 0,690
*Mean Partikel Size berdasarkan number % (statistic)			

Hasil pengujian PDS ini pada Tabel 4.2 menunjukkan bahwa dengan adanya penambahan 2,5 mg/ml sampai 5 mg/ml bobot paracetamol kedalam matriks mikrosfer kitosan maka PDS akan mengalami kenaikan, tetapi penambahan 5 mg/ml sampai 7,5 mg/ml PDS mengalami penurunan, hal ini menunjukkan bahwa matriks mikrosfer kitosan dapat mengalami titik maksimum dalam PDS sehingga pada penambahan bobot paracetamol setelah mencapai titik maksimum PDS

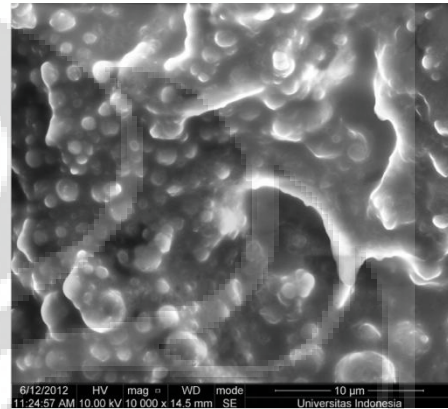
matriks mikrosfer kitosan menunjukkan penurunan PDS akibat telah tercapainya kondisi maksimum.

4.5 Scanning Electron Microscope (SEM)

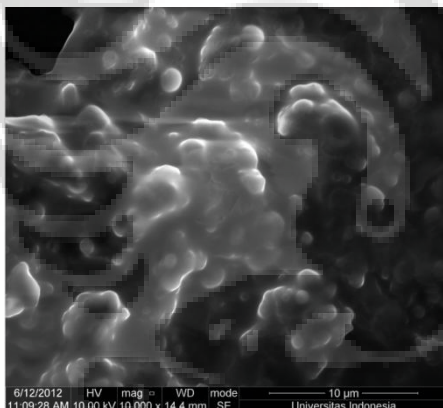
Pada pengujian SEM untuk matriks mikrosfer kitosan akan dilihat morfologi secara mendalam pada matriks mikrosfer kitosan ini, terlihat pada gambar dibawah ini :



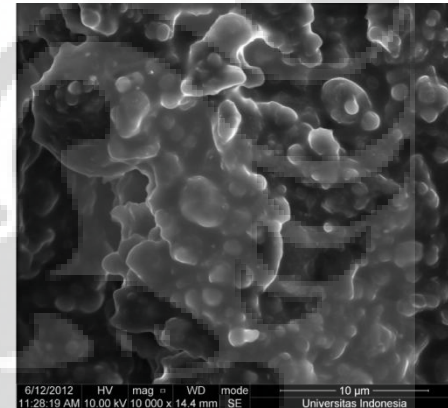
Gambar 4.4 SEM Sampel 1a



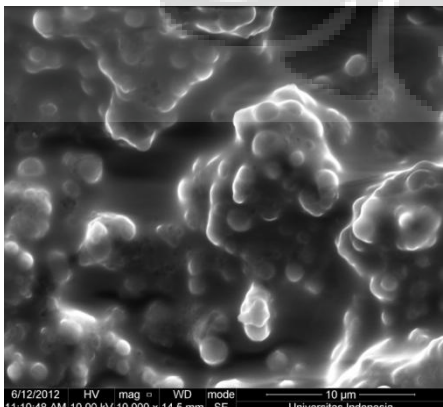
Gambar 4.5 SEM Sampel 1b



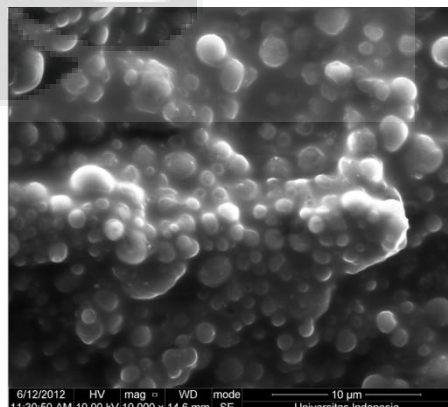
Gambar 4.6 SEM Sampel 2a



Gambar 4.7 SEM Sampel 2b



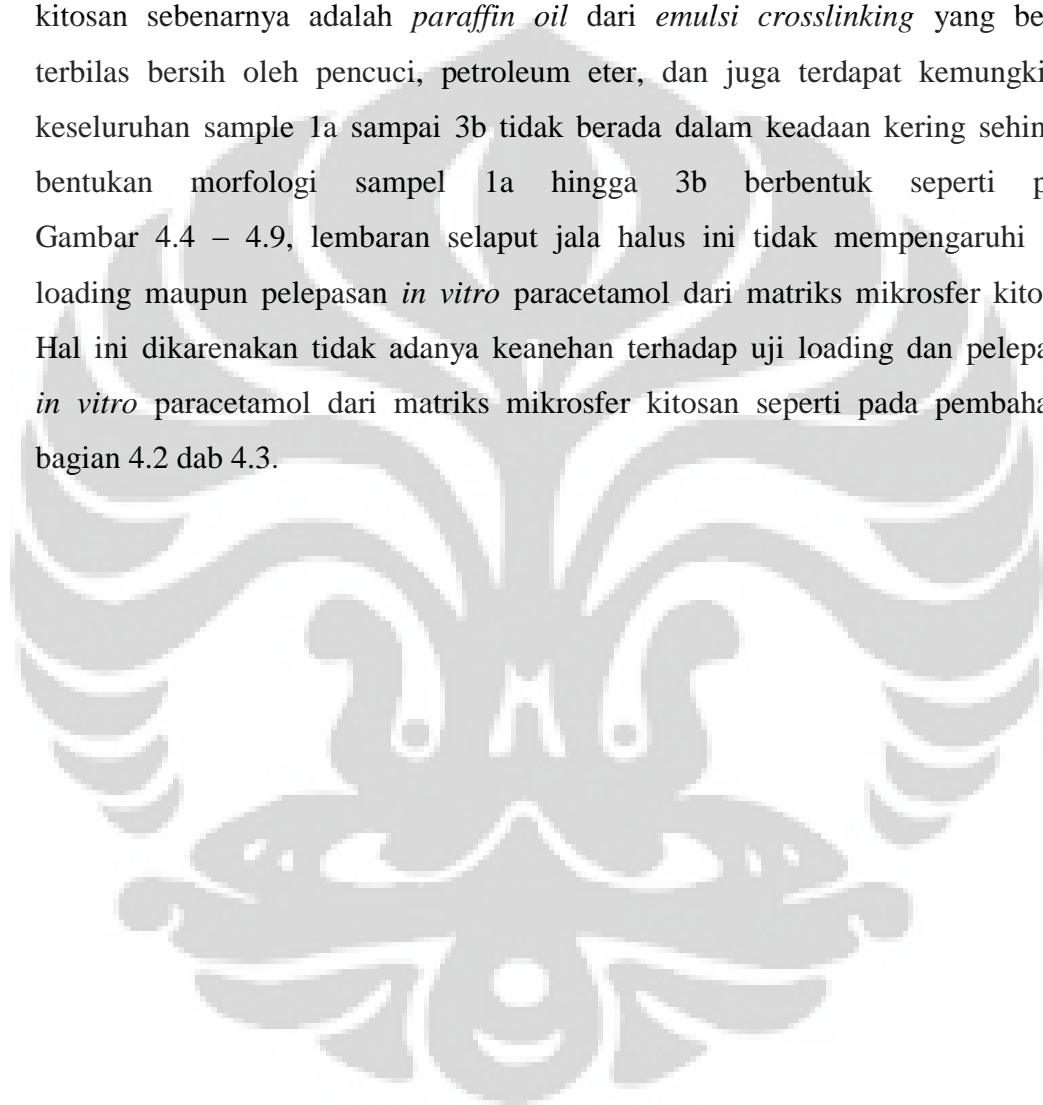
Gambar 4.8 SEM Sampel 3a



Gambar 4.9 SEM Sampel 3b

Pada Gambar 4.4 – 4.9 bentukan morfologi matriks mikrosfer kitosan menggunakan SEM terlihat bergumpal dengan adanya bulatan-bulatan kecil yang belum terpisah membentuk bulatan individual, seharusnya bentukan morfologi dari matriks mikrosfer kitosan menurut Dubey dan Parikh ditahun 2005 berbentuk bulatan-bulatan terpisah tanpa adanya selaput seperti terlihat di Gambar 4.4 – 4.9.

Selaput yang menghalangi seperti jala halus pada matriks mikrosfer kitosan sebenarnya adalah *paraffin oil* dari *emulsi crosslinking* yang belum terbilas bersih oleh pencuci, petroleum eter, dan juga terdapat kemungkinan keseluruhan sample 1a sampai 3b tidak berada dalam keadaan kering sehingga bentukan morfologi sampel 1a hingga 3b berbentuk seperti pada Gambar 4.4 – 4.9, lembaran selaput jala halus ini tidak mempengaruhi dari loading maupun pelepasan *in vitro* paracetamol dari matriks mikrosfer kitosan. Hal ini dikarenakan tidak adanya keanehan terhadap uji loading dan pelepasan *in vitro* paracetamol dari matriks mikrosfer kitosan seperti pada pembahasan bagian 4.2 dan 4.3.



BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

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

- Metode pembuatan matriks mikrosfer kitosan dengan *emulsion crosslinking* merupakan metode yang belum tepat dalam penyisipan paracetamol kedalamnya, dikarenakan persentase *loading* paracetamol berada dibawah 10%.
- Besarnya *loading* paracetamol dalam matriks mikrosfer kitosan sebesar 0,3 – 5%.
- Efektivitas penjeratan paracetamol kedalam matriks mikrosfer kitosan ini hanya memiliki nilai 0,07 – 13%.
- Profil pelepasan *in vitro* paracetamol dari dalam matriks mikrosfer kitosan sesuai dengan latar belakang dibuatnya penelitian ini, dimana mengendalikan proses adsorpsi paracetamol oleh tubuh sehingga adsorpsi paracetamol ditempat yang ditargetnya dapat memenuhi sasaran.

5.2 Saran

Metode penyisipan paracetamol kedalam matriks mikrosfer kitosan dengan *emulsion crosslinking* dapat membuat paracetamol masuk kematriks mikrosfer kitosan ini, tetapi efektivitas penjeratannya dibawah 20%, hal ini menunjukkan perlu adanya metode lain dalam penyisipan obat kedalam matriks mikrosfer kitosan sehingga efektivitas penjeratan paracetamol dapat menjadi 50 – 80% dari awal bobot paracetamol yang ditambahkan.

DAFTAR REFERENSI

- Aggarwal, A., Kaur, S., Tiwary, A.K., Gupta, S. (2001). *Chitosan Microspheres Prepared by An Aqueous Process: Release of Indomethacin*. J. Microencapsul. 18, 819–823.
- Akbuga, J., Bergisadi, N. (1996). *5-Fluorouracil-Loaded Chitosan Microspheres: Preparation and Release Characteristics*. J. Microencapsul. 13, 161–168.
- Akbuga, J., Bergisadi, N. (1999). *Effect of Formulation Variables On Cis-Platin Loaded Chitosan Microsphere Properties*. J. Microencapsul. 16, 697–703.
- Al-Helw, A.A., Al-Angary, A.A., Mahrous, G.M., Al-Dardari, M.M. (1998). *Preparation and evaluation of sustained release*. J. Microencapsul. 15, 373–382.
- Amalia, N. R. (2011). *Skripsi: Mikrosfer Kitosan Sebagai Bahan Penyalut untuk Mengontrol Pelepasan Obat Natrium Diklofenak*. Depok. Departemen Teknik Kimia. Fakultas Teknik Universitas Indonesia.
- Benita, S. (1996). *Microencapsulation: Methods and Industrial Applications*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Berthold, A., Cremer, K., Kreuter, J. (1996b). *Influence of Crosslinking on The Acid Stability and Physicochemical Properties of Chitosan Microspheres*. STP Pharm. Sci. 6, 358–364.
- CHEMBASE WWW *cbid.* (n.d). Desember 31, 2011.
http://www.chembase.com/cbid_3485.htm.

- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., Chowdhury, P. (2011). *Kinetic Modeling On Drug Release from Controlled Drug Delivery System*. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research, Vol. 67. No. 3 pp. 217 – 223.
- Denkbas, E.B., Seyyal, M., Piskin, E. (1999). *5-Fluorouracil Loaded Chitosan Microspheres for Chemoembolization*. J. Microencapsul. 16, 741–749.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. (2001). *Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI)*. Jakarta: PT. Fajar Interpratama.
- Dubey, R. R., Parikh. R. H. (2003). *Two-Stage Optimization Process for Formulation of Chitosan Microsphere*. AAPS PharmSciTech 2004; 5(1) Artikel 5.
- El-Shafy, M.A., Kellaway, I.W., Taylor, G., Dickinson, P.A. (2000). *Improved Nasal Bioavailability of FITC–Dextran (Mw 4300) from Mucoadhesive Microspheres in Rabbits*. J. Drug Target 7, 355–361.
- Gonçalves, V. L., Laranjeira, M. C. M., Fávere, V. T., Pedrosa, R. C. (2005). *Effect of Crosslinking Agents on Chitosan Microspheres in Controlled Release of Diclofenac Sodium*. Polímeros vol.15 no.1 São Carlos Jan./Mar
- Granberg, RA., Rasmuson, AC. (1999). *Solubility of Paracetamol in Pure Solvent*. Journal of Chemical Engineering Data 44 (6): 1391-95.
- Grassi, M., Grassi G., Lapasin, R., Colombo, Italo. (2007). *Understanding Drug Release and Absorption Mechanisms*. Boca Raton: CRC Press. Taylor & Francis Group.
- Grassi, M., Grassi. G. (2005). *Mathematical Modelling and Controlled Drug Delivery System : Matrix Systems*. Current Drug Deliver, 2, 97 – 116.

Harianingsih. 2010. *Tesis: Pemanfaatan Limbah Cangkang Kepiting menjadi Kitosan sebagai Bahan Pelapis (Coater) Pada Buah Stroberi*. Semarang: Program Magister. Universitas Diponegoro.

Higuchi, T. (1961). *Journal Pharmaceutical Science.* , 50, 874 – 874.

Holland, F. James., Frei, E., Wiechselbaum, R. R., Kufe, D. W., Bast, R. C. (2000). *Cancer Medicine 5th editon*. London: Hamilton on BC Decker Inc.

Jain, RA. (2000). *The Manufacturing Techniques of Various Drug Loaded Biodegradable Poly (Lactide-co-glycolide) (PLGA) Devices*. *Biomaterials* 21:2475-2490.

Jameela, S.R., Kumary, T.V., Lal, A.V., Jayakrishnan, A. (1998). *Progesterone-loaded Chitosan Microspheres: A Long Acting Biodegradable Controlled Delivery System*. *J. Control Rel.* 52, 17–24.

Khor, E. (2001). *Chitin: Fulfilling a Biomaterials Promise*. Singapore.

KPI. (2011). *Data Hasil Produksi Udang Nasional*. Desember 5, 2011. <http://www.kkp.go.id/index.php/arsip/c/242/DKP-Pacu-Produksi-Udang-Nasional/>.

Mi, F.L., Tan, Y.C., Liang, H.F., Sung, H.W. (2002). *In Vivo Biocompatibility and Degradability of A Novel Injectable Chitosan-Based Implant*. *Biomaterials* 23, 181–191.

Mooren, F. Ch., Berthold, A., Domschke, W., Kreuter, J. (1998). *Influence of Chitosan Microspheres on the Transport of Prednisolone Sodium Phosphate Across HT – 29 Cell Monolayers*. *Pharmaceutical Research*; Jan 1998; 15, 1; ProQuest pg. 58.

- Ornum, J. U (1992). *Shrimp Waste Must It Be Wasted?*. Infofosh. 6, 48 – 51.
- Pasaribu, N. (2004). *Skrpsi: Berbagai Ragam Pemanfaatan Polimer*. Digitized USU digital library, Jurusan Kimia, Fakultas MIPA USU.
- Phaechamud, T. (2008). *Hydrophobically Modified Chitosans and Their Pharmaceutical Applications*. Int J Pharm Sci Tech. Vol.1, Issue-1, Desember 2008
- Prabaharan, M. (2008). *Review Paper : Chitosan Derivatives as Promising Materials for Controlled Drug Delivery*. Journal of Biomaterials Applications, 23: 5.
- Queen, M.C., Silvia, C., Lai, A., Amiji, P.M.C. (2000). *Surface & Blood Interaction Properties of Polyethylene Oxide Modified Chitosan Microspheres*. STP Pharm. Sci. 10, 95–100.
- Richocean. (2009). *WORDPRESS*.
<http://richocean.wordpress.com/2009/06/25/4/>
- Rinaudo, M. (2006). *Chitin and Chitosan : Properties and applications*. Prog. Polym. Sci. 31. 603 – 632.
- Shaji, J., Jain., V., Lodha, S., (2010). *Chitosan: A Novel Phamaceutical Exipient*. International Journal of Pharmaceutical and Applied Science/1. (1).
- Siepmann, J., Peppas, N. A. (2001). *Advanced Drug Delivery Reviews*. 48, 139 – 157.
- Sinha, V.R., Singla, A.K., Wadhawan, S., Kaushik., Kumria, R., Bansal, K., Dhawan, S. (2004). *Chitosan microspheres as a potential carrier for drug*. International Journal of Pharmaceutics 274: 1- 33.

Sudaryanto., Mujamilah., Wahyudianingsih., Handayani, Ari., Ridwan., Mutalib, Abdul. (2007). *Pembuatan Nanopartikel Magnetik Berlapis Polimer Bioderadabel dengan Metode Sonokimia*. Jurnal Sains Material Indonesia. Vol. 8, No. 2 Februari 2007, hal: 134-138. ISSN: 1411-1098.

Sudaryanto, Sudirman, Aloma, K. (2003). *Pembuatan Microsphere Berbasis Polimer Biodegradable Polilaktat*. Prosidang Simposium Nasional Polimer IV. 8 Juli 2003. 181 – 188.

Sumaryani, D. (2009). *Skripsi : Optimasi Konsentrasi Tween 80 pada Pembuatan Mikrosfer Polipaduan (Poliasamlaktat dengan Polikaprolakton)*. Bogor. Departemen Kimia. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Institut Pertanian Bogor.

Sunil, A., Agnihotri, Mallikurjana, Nadagouda. N., Aminabhavi. Tejraj. M. (2004). *Recent Advance On Chitosan-Based Micro and Nanoparticles in Drug Delivery*. Journal of Controlled Release 100 (2004) 5-28.

Thanoo, B.C., Sunny, M.C., Jayakrishnan, A. (1992). *Crosslinked Chitosan Microspheres: Preparation and Evaluation as A Matrix for The Controlled Release of Pharmaceuticals*. J. Pharm. Pharmacol. 44, 283–286.

The HLB System (a time-saving guide to emulsifier selection). ICI Americans Inc.1976.

US Pharmacopoeia. May. 2007

W. Ryoichi., H. Suong-Hyu., I. Yoshito. (1995). *Kinetics of Diffusion-Mediated Drug Release Enhanced by Matrics Degradation*. Journal of Controlled Release, 37, 151 – 160.

Wibowo, S. (2006). *Produksi Kitin, Kitosan Secara Komersial*. Bogor: Prosidang seminar nasional Kitin – Kitosan. DTHP. Intitut Pertanian Bogor.



Lampiran 1. Perhitungan Komposisi Terjeratnya Paracetamol

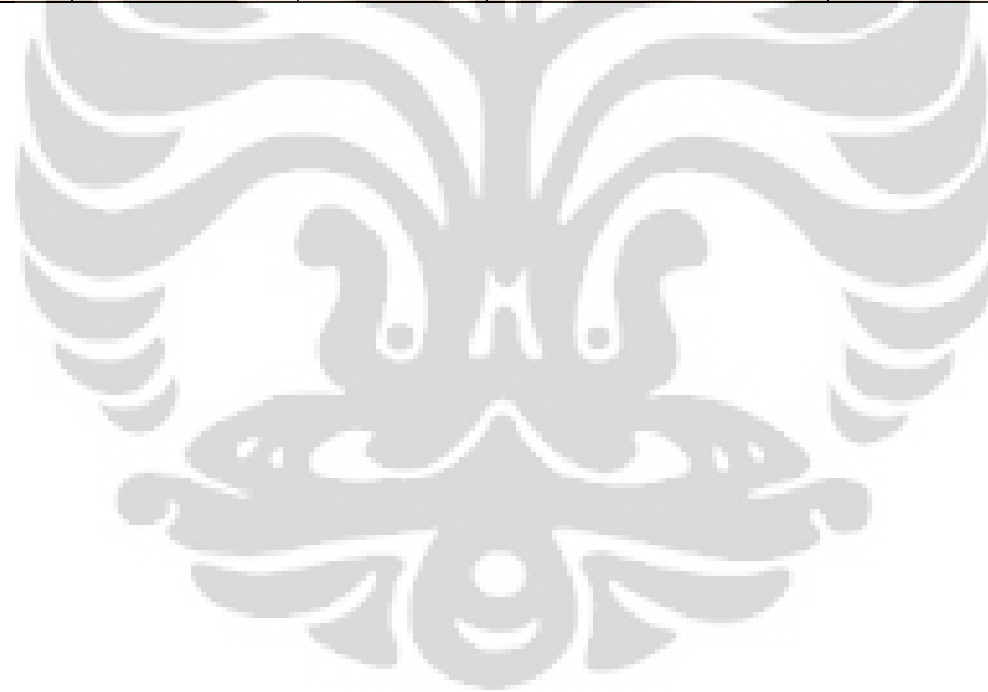
Sampel	Perlakuan	Bobot Mikrosfer K-P (mg)	V MeOH (mL)	Abs	[Paracetamol] dlm MeOH			Drug Loading dalam % (mg total paracetamol dalam mg mikrosfer / mg mikrosfer) (%)	Drug Loading Average (%)
					(ppm = mg/L)	total drug release (mg P dalam 25ml MeOH) (mg)	total drug dalam mg mikrosfer (mg)		
sampel 1a	48 jam, shaked	25,3	25	0,24327	3,3759	0,0844	0,0846	0,3336	0,3344
sampel 1a2		25,3	25	0,24452	3,3933	0,0848		0,3353	
sampel 1b		25,3	25	0,76152	10,5679	0,2642	0,2641	1,0443	1,0439
sampel 1b2		25,3	25	0,76093	10,5597	0,2640		1,0434	
sampel 2a		25,0	25	2,96350	41,1255	1,0281	1,0292	4,1125	4,1168
sampel 2a2		25,0	25	2,96970	41,2115	1,0303		4,1211	
sampel 2b		25,1	25	3,37503	46,8364	1,1709	1,1655	4,6650	4,6436
sampel 2b2		25,1	25	3,34412	46,4074	1,1602		4,6223	
sampel 3a		25,4	25	2,90024	40,2476	1,0062	1,0062	3,9614	3,9614
sampel 3a2		25,4	25	2,90024	40,2476	1,0062		3,9614	
sampel 3b		25,3	25	3,62973	50,3709	1,2593	1,2700	4,9774	5,0198
sampel 3b2		25,3	25	3,69160	51,2295	1,2807		5,0622	


Lampiran 2. Perhitungan Release Paracetamol dari Mikrosfer Kitosan

y = 0,06954 x - 0,01214							Release Paracetamol yg diambil 6ml tiap jam [Konsentrasi AFTER pengenceran x faktor pengenceran 6ml] (ppm)	Paracetamol Pelepasan TRUTH tiap rentangnya (mg)	Paracetamol Pelepasan Kumulatif (mg)	Efektif Penjeratan Paracetamol (%)	Drug Release (%) = drug released (mg) / Bobot Mikrosfer K-P (mg)
Berat Sampel (mg)	Release Jam ke-	sampel	abs	Pengenceran	Konsentrasi BEFORE pengenceran (ppm)	Konsentrasi AFTER pengenceran (ppm)					
10	1	1a-1	0,069	1	1,16681	1,16681	1,45851	0,04376	0,04376	0,07001	0,43755
10	2	1a-2	0,1967	1	3,00316	3,00316	3,75395	0,11262	0,15637	0,25020	1,56374
10	3	1a-3	0,1267	1	1,99655	1,99655	2,49569	0,07487	0,23124	0,36999	2,31245
10	4	1a-4	0,1064	1	1,70463	1,70463	2,13079	0,06392	0,29517	0,47227	2,95168
10	5	1a-5	0,1304	1	2,04976	2,04976	2,56219	0,07687	0,37203	0,59525	3,72034
10	6	1a-6	0,1185	1	1,87863	1,87863	2,34829	0,07045	0,44248	0,70797	4,42483
10	7	1a-7	0,1226	1	1,93759	1,93759	2,42199	0,07266	0,51514	0,82423	5,15142
10	8	1a-8	0,1015	1	1,63417	1,63417	2,04271	0,06128	0,57642	0,92228	5,76424
10	24	1a-24	3,2527	1	46,94909	46,94909	58,68637	1,76059	2,33701	3,73922	23,37015
25	1	1b-1	0,3936	1	5,83463	5,83463	7,29328	0,21880	2,55581	4,08930	10,22325
25	2	1b-2	0,5107	1	7,51855	7,51855	9,39819	0,28195	2,83776	4,54041	11,35104
25	3	1b-3	0,3018	1	4,51452	4,51452	5,64316	0,16929	3,00705	4,81129	12,02821
25	4	1b-4	0,2573	1	3,87460	3,87460	4,84326	0,14530	3,15235	5,04376	12,60940
25	5	1b-5	0,1893	1	2,89675	2,89675	3,62094	0,10863	3,26098	5,21757	13,04392
25	6	1b-6	0,1202	1	1,90308	1,90308	2,37885	0,07137	3,33234	5,33175	13,32938
25	7	1b-7	0,16	1	2,47541	2,47541	3,09426	0,09283	3,42517	5,48028	13,70069
25	8	1b-8	0,0855	1	1,40408	1,40408	1,75510	0,05265	3,47783	5,56452	13,91130
25	24	1b-24	0,0887	1	1,45010	1,45010	1,81263	0,05438	3,53220	5,65153	14,12882

25	1	2a-1	1,7782	1	25,74547	25,74547	32,18184	0,96546	4,49766	3,59813	17,99064
25	2	2a-2	1,7664	1	25,57578	25,57578	31,96973	0,95909	5,45675	4,36540	21,82701
25	3	2a-3	1,3212	1	19,17371	19,17371	23,96714	0,71901	6,17577	4,94061	24,70306
25	4	2a-4	1,0603	1	15,42192	15,42192	19,27739	0,57832	6,75409	5,40327	27,01635
25	5	2a-5	0,8336	1	12,16192	12,16192	15,20240	0,45607	7,21016	5,76813	28,84064
25	6	2a-6	0,6627	1	9,70434	9,70434	12,13043	0,36391	7,57407	6,05926	30,29629
25	7	2a-7	0,4931	1	7,26546	7,26546	9,08182	0,27245	7,84653	6,27722	31,38611
25	8	2a-8	0,4077	1	6,03739	6,03739	7,54674	0,22640	8,07293	6,45834	32,29172
25	24	2a-24	0,3641	1	5,41041	5,41041	6,76301	0,20289	8,27582	6,62066	33,10328
25	1	2b-1	2,1155	1	30,59592	30,59592	38,24490	1,14735	9,42317	7,53853	37,69267
25	2	2b-2	1,7085	1	24,74317	24,74317	30,92896	0,92787	10,35104	8,28083	41,40414
25	3	2b-3	1,255	1	18,22174	18,22174	22,77718	0,68332	11,03435	8,82748	44,13740
25	4	2b-4	1,1107	1	16,14668	16,14668	20,18335	0,60550	11,63985	9,31188	46,55940
25	5	2b-5	0,8816	1	12,85217	12,85217	16,06521	0,48196	12,12181	9,69745	48,48723
25	6	2b-6	0,7162	1	10,47368	10,47368	13,09211	0,39276	12,51457	10,01166	50,05828
25	7	2b-7	0,524	1	7,70981	7,70981	9,63726	0,28912	12,80369	10,24295	51,21475
25	8	2b-8	0,7351	1	10,74547	10,74547	13,43184	0,40296	13,20664	10,56531	52,82657
25	24	2b-24	0,3283	1	4,89560	4,89560	6,11950	0,18358	13,39023	10,71218	53,56091
25	1	3a-1	1,095	1	15,92091	15,92091	19,90114	0,59703	13,98726	7,45987	55,94905
25	2	3a-2	1,1743	1	17,06126	17,06126	21,32657	0,63980	14,62706	7,80110	58,50824
25	3	3a-3	1,0491	1	15,26086	15,26086	19,07607	0,57228	15,19934	8,10632	60,79737
25	4	3a-4	0,9179	1	13,37417	13,37417	16,71772	0,50153	15,70087	8,37380	62,80349
25	5	3a-5	0,8042	1	11,73914	11,73914	14,67393	0,44022	16,14109	8,60858	64,56437
25	6	3a-6	0,6842	1	10,01352	10,01352	12,51690	0,37551	16,51660	8,80885	66,06639
25	7	3a-7	0,5959	1	8,74374	8,74374	10,92968	0,32789	16,84449	8,98373	67,37796
25	8	3a-8	0,5344	1	7,85936	7,85936	9,82420	0,29473	17,13921	9,14091	68,55686

25	24	3a-24	0,5955	1	8,73799	8,73799	10,92249	0,32767	17,46689	9,31567	69,86756
25	1	3b-1	2,166	1	31,32212	31,32212	39,15265	1,17458	18,64147	9,94212	74,56588
25	2	3b-2	2,2578	1	32,64222	32,64222	40,80278	1,22408	19,86555	10,59496	79,46221
25	3	3b-3	1,9859	1	28,73224	28,73224	35,91530	1,07746	20,94301	11,16961	83,77204
25	4	3b-4	1,8581	1	26,89445	26,89445	33,61806	1,00854	21,95155	11,70749	87,80621
25	5	3b-5	1,4997	1	21,74058	21,74058	27,17573	0,81527	22,76682	12,14231	91,06730
25	6	3b-6	1,2123	1	17,60771	17,60771	22,00963	0,66029	23,42711	12,49446	93,70846
25	7	3b-7	1,0776	1	15,67069	15,67069	19,58837	0,58765	24,01476	12,80787	96,05906
25	8	3b-8	1,051	1	15,28818	15,28818	19,11022	0,57331	24,58807	13,11364	98,35229
25	24	3b-24	1,0289	1	14,97038	14,97038	18,71297	0,56139	25,14946	13,41305	100,59784




Lampiran 3 *Certificate Of Analysis* Kitosan


Invoice No. : -
 Batch No. : 03A0111.M.HM.CHC
 Quantity : 1 Kg
 Analysis Date : August 24th, 2010


CHITOSAN – MEDICAL/FOOD GRADE		
Items	Specification Standard	Test Result
Appearance	Off White - Pure White	White
Particle Size	Flake - Powder (User Requirement)	#30
Degree of Deacetylation	≥ 85 %	89 %
Viscosity	10 - 500 cps (User Requirement)	48.6 cps
Moisture Content	≤ 10 %	8.60 %
Ash Content	≤ 1.5 %	0.94 %
Protein Content	≤ 0.5 %	complies
pH (1%)	7 - 8	7.3
Insoluble	< 1 %	complies
Total Plate Count	< 1000 cfu/g	complies
Yeast and Mold	< 40 cfu/g	complies
Pathogenic Bacteria	Absent	complies
Heavy Metals	< 10 ppm	complies

Cirebon, January 19th, 2011


 QA&QC Manager

PT. BIOTECH SURINDO, KAPALAYAN, JL. PANGRANJAN BARANAN 1401 Cirebon - 40118 Indonesia P. 0231-924 1001 F. 0231-924 101

Lampiran 4 *Certificate Of Analysis Paraffin Oil*



Certificate of Analysis

1.07162.1000 Paraffin liquid Reag. Ph Eur
Batch K41062962

Batch Values

Identity (IR-spectrum)	passes test
Acidity or alkalinity	passes test
Density (d 20 °C/20 °C)	0.866
Dynamic viscosity (20 °C)	143 mPa·s
Kinematic Viscosity (40 °C)	52.2 mm ² /s
Aromatic, polycyclic Hydrocarbons	conforms
Solid Paraffines	passes test
Readily carbonisable substance	passes test

Test date (DD.MM.YYYY): 05.05.2010
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY): 31.05.2015

Dr. Tanja Wagner
responsible laboratory manager quality control

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

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany): +49 6151 72-0
 6A-7 2037789/1071920000000000 V. 045 Date: 18.12.2010

Page 1 of 1

Lampiran 5. MSDS Glutaraldehid 25%

SIGMA-ALDRICH

sigma-aldrich.com

SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006
Version 5.1 Revision Date 14.06.2012
Print Date 25.06.2012

GENERIC EU MSOS - 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 : G5882

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.

Sigma-Aldrich - G5882

Page 1 of 7

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 : Glutaric dialdehyde solution
Gluteraldehyde
Pentane-1,5-dial

Formula : $C_5H_8O_2$
Molecular Weight : 100,12 g/mol

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

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

Sigma-Aldrich - G5882

Page 2 of 7

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. Recommended storage temperature: -20 °C Store under inert gas. Air sensitive.

Sigma-Aldrich - 05882

Page 3 of 7

- 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
Colour: colourless |
| b) Odour | no data available |
| c) Odour Threshold | no data available |
| d) pH | 2,9 |
| e) Melting point/freezing point | -10 °C |
| f) Initial boiling point and boiling range | 101 °C at 1.013 hPa |
| 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 |

Sigma-Aldrich - G5882

Page 4 of 7

l) Vapour density	no data available
m) Relative density	1,061 g/cm ³
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

Sigma-Aldrich - G5882

Page 5 of 7

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: 3082 IMDG: 3082 IATA: 3082
- 14.2 UN proper shipping name**
ADR/RID: ENVIRONMENTALLY HAZARDOUS SUBSTANCE, LIQUID, N.O.S. (Glutaral)
IMDG: ENVIRONMENTALLY HAZARDOUS SUBSTANCE, LIQUID, N.O.S. (Glutaral)
IATA: Environmentally hazardous substance, liquid, n.o.s. (Glutaral)
- 14.3 Transport hazard class(es)**
ADR/RID: 9 IMDG: 9 IATA: 9
- 14.4 Packaging group**
ADR/RID: III IMDG: III IATA: III
- 14.5 Environmental hazards**
ADR/RID: yes IMDG Marine pollutant: yes IATA: yes
- 14.6 Special precautions for user**

Sigma-Aldrich - G5882

Page 6 of 7

Further Information

EHS-Mark required (ADR 2.2.9.1.10, IMDG code 2.10.3) for single packagings and combination packagings containing inner packagings with Dangerous Goods > 5L for liquids or > 5kg for solids.

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-phrase(s) mentioned in Section 3**

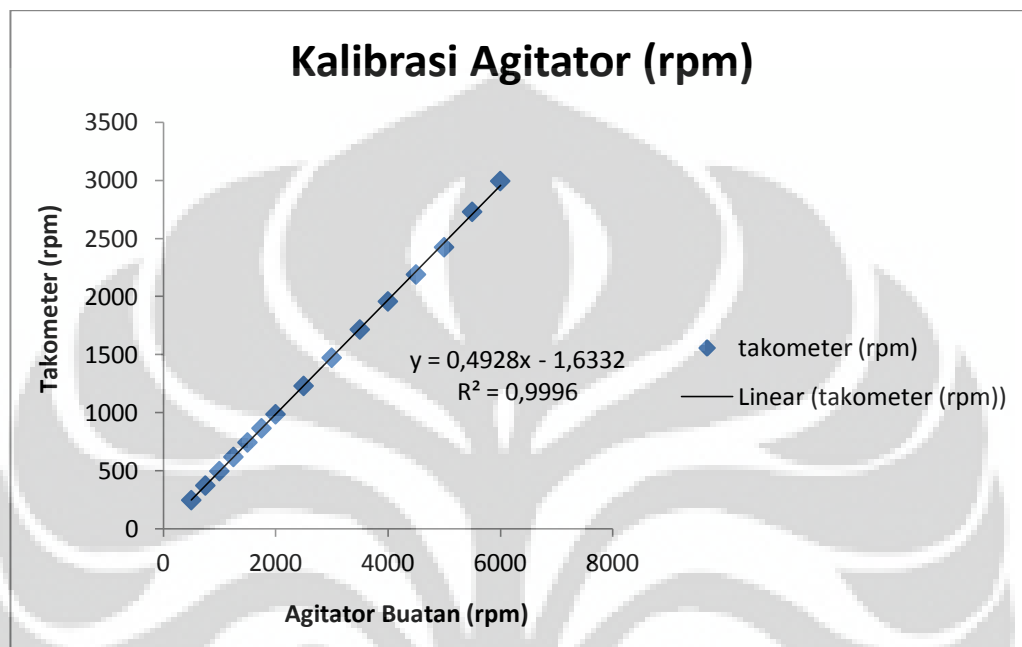
Acute Tox.	Acute toxicity
Aquatic Acute	Acute aquatic toxicity
Flam. Liq.	Flammable liquids
H225	Highly flammable liquid and vapour.
H301 + H311 + H331	Toxic if swallowed, in contact with skin or if inhaled
H301 + H331	Toxic if swallowed or if inhaled
H314	Causes severe skin burns and eye damage.
H317	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.

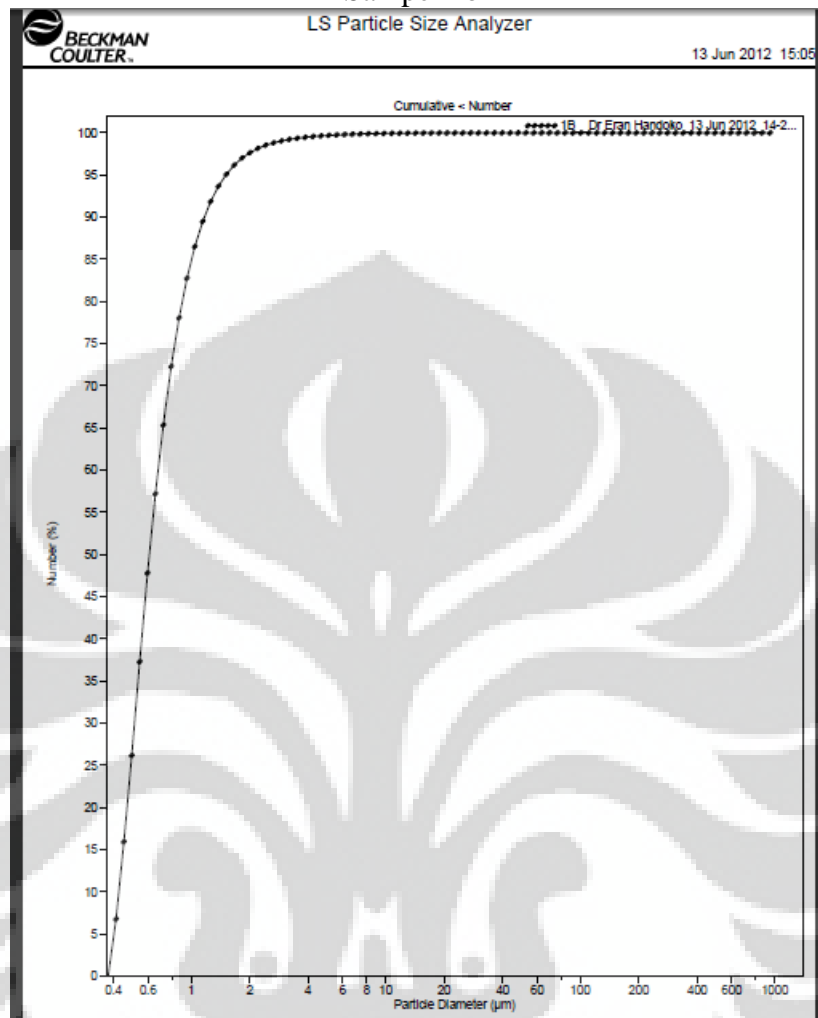
The above information is believed to be correct but does not purport to be all inclusive and shall be used only as a guide. The information in this document is based on the present state of our knowledge and is applicable to the product with regard to appropriate safety precautions. It does not represent 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 and/or the reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

Lampiran 6 Kurva Kalibrasi Agitator



Lampiran 7 Partikel Distrubution Size (PDS)

Sampel 1b



Number Statistics (Arithmetic)

1B__Dr Eran Handoko_13 Jun 2012_14-2...

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

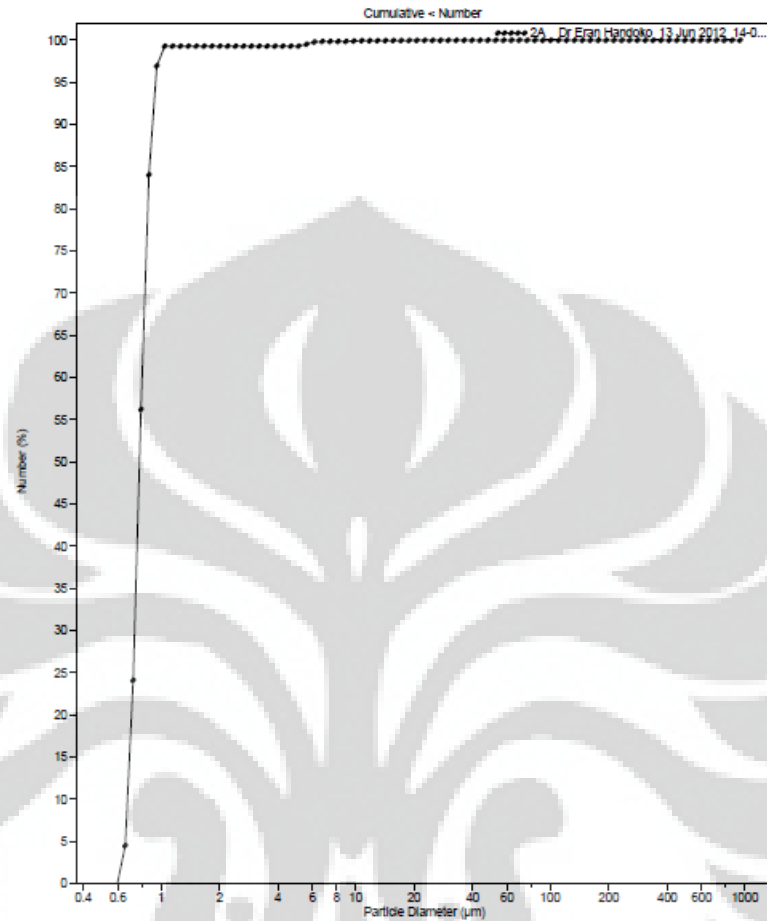
Number:	100%	S.D.:	0.673 µm
Mean:	0.761 µm	Variance:	0.454 µm ²
Median:	0.612 µm	Skewness:	15.85 Right skewed
D(3,2):	6.119 µm	Kurtosis:	518.5 Leptokurtic
Mode:	0.520 µm		

d₁₀: 0.426 µmd₅₀: 0.612 µmd₉₀: 1.173 µm

<1 µm	<4 µm	<6 µm	<8 µm	<10 µm	<20 µm	<40 µm	<60 µm
84.6%	99.5%	99.8%	99.9%	99.9%	99.99%	100%	100%

Sampel 2a

BECKMAN
COULTER
LS Particle Size Analyzer
13 Jun 2012 15:08



Number Statistics (Arithmetic)

2A__Dr Eran Handoko_13 Jun 2012_14-0...

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Number:	100%	S.D.:	0.664 µm
Mean:	0.829 µm	Variance:	0.441 µm ²
Median:	0.777 µm	Skewness:	22.33 Right skewed
D(3,2):	7.275 µm	Kurtosis:	715.7 Leptokurtic
Mode:	0.755 µm		

d₁₀: 0.674 µmd₅₀: 0.777 µmd₉₀: 0.908 µm

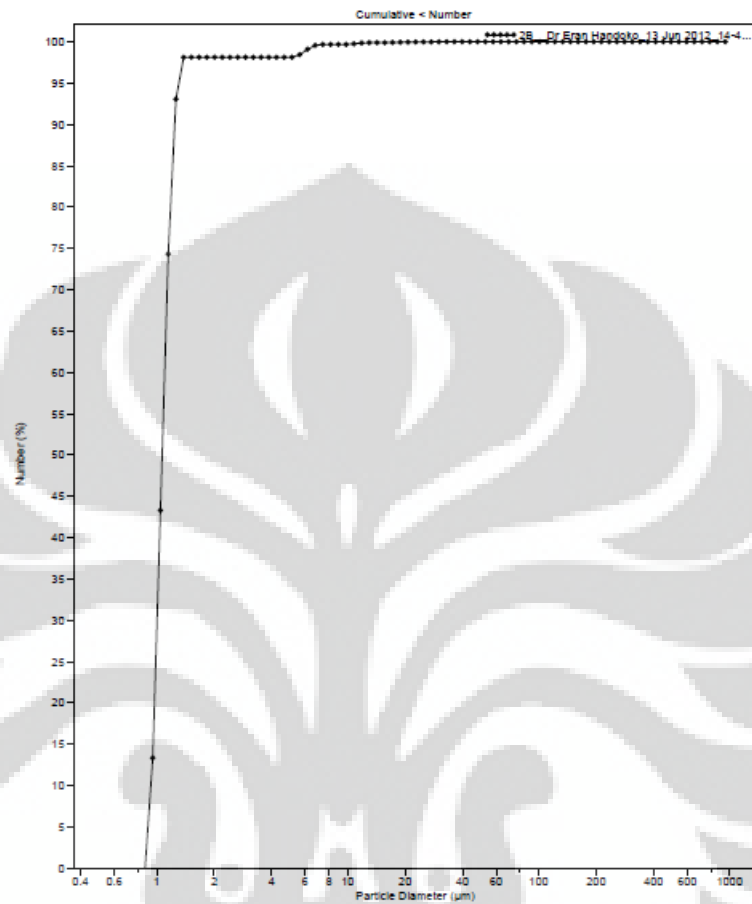
<1 µm	<4 µm	<6 µm	<8 µm	<10 µm	<20 µm	<40 µm	<60 µm
98.1%	99.3%	99.7%	99.9%	99.9%	99.98%	100%	100%

Sampel 2b



LS Particle Size Analyzer

13 Jun 2012 15:0



Number Statistics (Arithmetic)

2B__Dr Eran Handoko_13 Jun 2012_14-4...

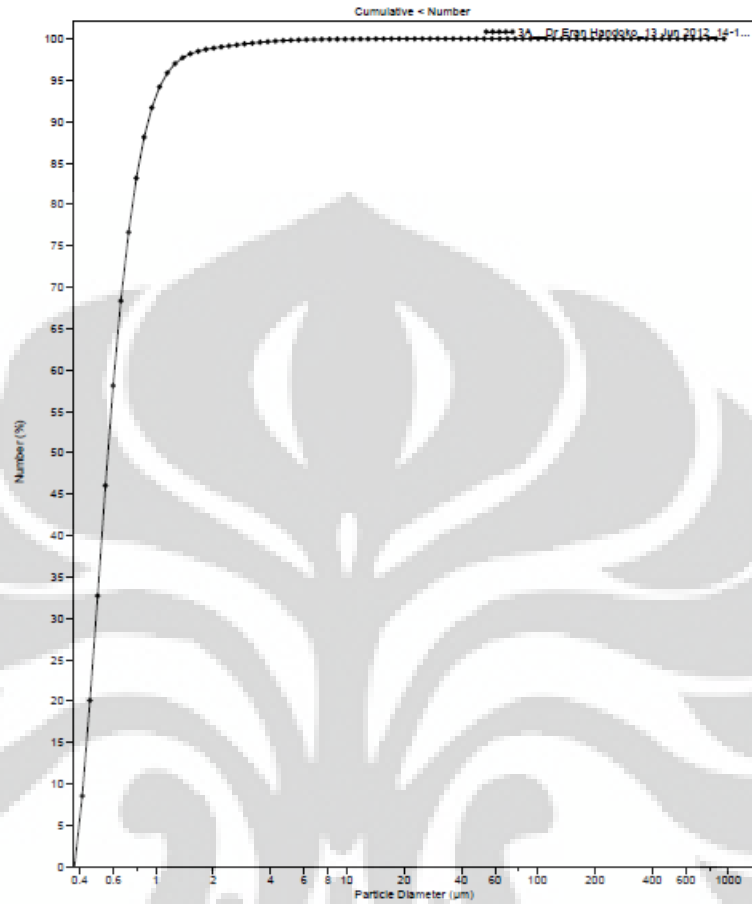
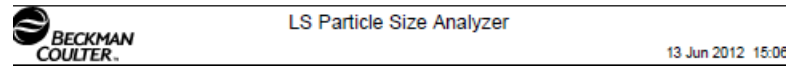
Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Number:	100%	S.D.:	1.074 µm
Mean:	1.197 µm	Variance:	1.153 µm ²
Median:	1.069 µm	Skewness:	13.73 Right skewed
D(3,2):	8.838 µm	Kurtosis:	269.1 Leptokurtic
Mode:	1.097 µm		

d ₁₀ :	0.932 µm	d ₅₀ :	1.069 µm	d ₉₀ :	1.243 µm
-------------------	----------	-------------------	----------	-------------------	----------

<1 µm	<4 µm	<6 µm	<8 µm	<10 µm	<20 µm	<40 µm	<60 µm
28.3%	98.1%	98.9%	99.7%	99.7%	99.9%	100%	100%

Sampel 3a



Number Statistics (Arithmetic)

3A__Dr Eran Handoko_13 Jun 2012_14-1...

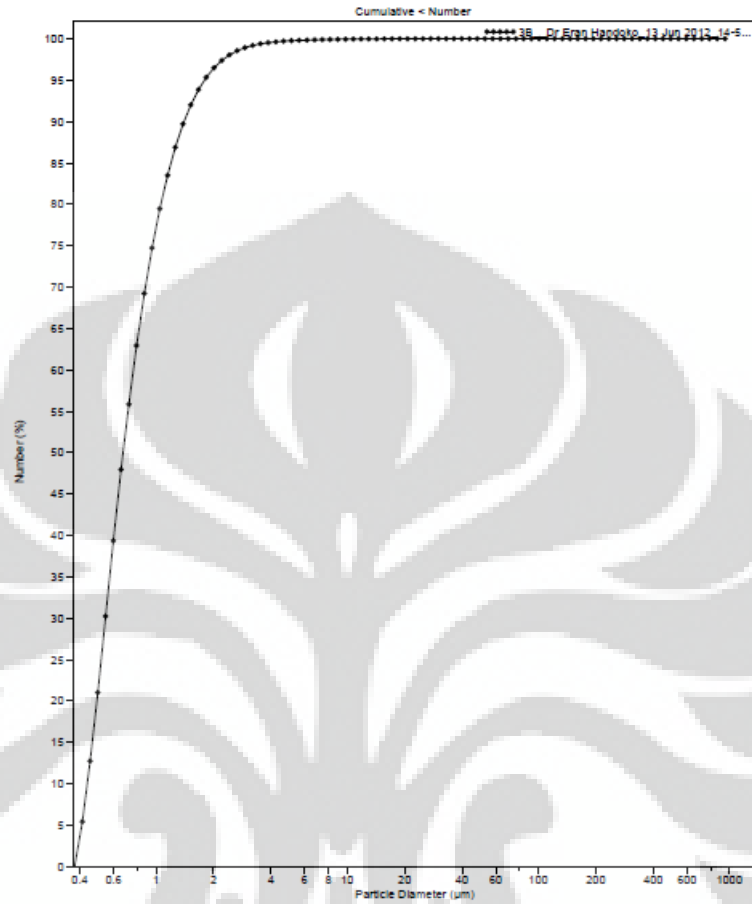
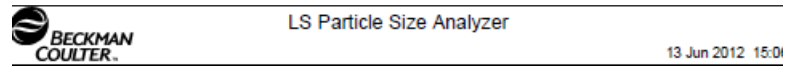
Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Number:	100%	S.D.:	0.551 µm
Mean:	0.656 µm	Variance:	0.304 µm ²
Median:	0.562 µm	Skewness:	23.26 Right skewed
D(3,2):	6.508 µm	Kurtosis:	1012 Leptokurtic
Mode:	0.520 µm		

d ₁₀ :	0.417 µm	d ₅₀ :	0.562 µm	d ₉₀ :	0.914 µm
-------------------	----------	-------------------	----------	-------------------	----------

<1 µm	<4 µm	<6 µm	<8 µm	<10 µm	<20 µm	<40 µm	<60 µm
92.9%	99.7%	99.9%	99.9%	99.95%	99.99%	100%	100%

Sampel 3b



Number Statistics (Arithmetic)

3B_Dr Eran Handoko_13 Jun 2012_14-5...

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Number:	100%	S.D.:	0.690 µm
Mean:	0.846 µm	Variance:	0.476 µm ²
Median:	0.673 µm	Skewness:	13.18 Right skewed
D(3,2):	5.148 µm	Kurtosis:	401.6 Leptokurtic
Mode:	0.520 µm		

d ₁₀ :	0.437 µm	d ₅₀ :	0.673 µm	d ₉₀ :	1.403 µm
-------------------	----------	-------------------	----------	-------------------	----------

<1 µm	<4 µm	<6 µm	<8 µm	<10 µm	<20 µm	<40 µm	<60 µm
77.1%	99.6%	99.8%	99.9%	99.9%	99.99%	100%	100%