

SKRIPSI

**PENGARUH TREHALOSA DAN MALTODEKSTRIN
SEBAGAI KRIOPROTEKTAN TERHADAP
KARATERISTIK NANOPARTIKEL
ARTESUNAT-KITOSAN
(Dibuat dengan Metode Gelasi Ionik – Pengeringan Beku)**



ERYKA ANGGIH NOVARINANDHA

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASETIKA
SURABAYA
2014**



SKRIPSI

**PENGARUH TREHALOSA DAN MALTODEKSTRIN
SEBAGAI KRIOPROTEKTAN TERHADAP
KARATERISTIK NANOPARTIKEL
ARTESUNAT-KITOSAN
(Dibuat dengan Metode Gelasi Ionik – Pengeringan Beku)**



ERYKA ANGGIH NOVARINANDHA

NIM : 051011087

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASETIKA
SURABAYA
2014**

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul :

**PENGARUH TREHALOSA DAN MALTODEKSTRIN SEBAGAI
KRIOPROTEKTAN TERHADAP KARATERISTIK
NANOPARTIKEL ARTESUNAT-KITOSAN**

(Dibuat dengan Metode Gelasi Ionik – Pengeringan Beku)

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet, *Digital Library* Perpustakaan Universitas Airlangga, atau media lain untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi skripsi/karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 1 Oktober 2014

Eryka Anggih N.

NIM : 051011087

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Eryka Anggih Novarinandha

NIM : 051011087

Fakultas : Farmasi

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil skripsi/tugas akhir yang saya tulis dengan judul:

**PENGARUH TREHALOSA DAN MALTODEKSTRIN SEBAGAI
KRIOPROTEKTAN TERHADAP KARATERISTIK
NANOPARTIKEL ARTESUNAT-KITOSAN**

(Dibuat dengan Metode Gelasi Ionik – Pengeringan Beku)

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil dari plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 1 Oktober 2014

Eryka Anggih N.

051011087

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH TREHALOSA DAN MALTODEKSTRIN SEBAGAI
KRIOPROTEKTAN TERHADAP KARATERISTIK
NANOPARTIKEL ARTESUNAT-KITOSAN
(Dibuat dengan Metode Gelasi Ionik – Pengeringan Beku)**

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2014

Oleh :

ERYKA ANGGIH NOVARINANDHA

051011087

**Skripsi ini telah disetujui
tanggal 1 Oktober 2014 oleh :**

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta

**Dra. Retno Sari, M. Sc, Apt
NIP. 196308101989032001**

**Prof. Dr. Widji Soeratri, Apt., DEA.
NIP.195110061977092001**

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah yang Maha Kuasa, atas rahmat dan karunia-NYA penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“PENGARUH TREHALOSA DAN MALTODEKSTRIN SEBAGAI KRIOPROTEKTAN TERHADAP KARAKTERISTIK NANOPARTIKEL ARTESUNAT-KITOSAN (Dibuat dengan Metode Gelasi Ionik – Pengeringan Beku)”** ini dengan baik, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

Pada kesempatan kali ini perkenankanlah saya sebagai penulis untuk menyampaikan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini, antara lain :

1. Ibu Dra. Retno Sari, Apt, M.Sc, selaku pembimbing utama yang telah membimbing dan mengarahkan dengan penuh kesabaran dan kasih sayang hingga terselesaikannya skripsi ini.
2. Ibu Prof. Dr. Widji Soeratri, apt., DEA., selaku pembimbing serta yang telah dengan sabar membimbing serta mengarahkan hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. Ibu Dra. Tutiek Purwanti, Apt., M.Si. dan Bapak Helmy Yusuf, S.Si., M.Sc., Ph.D., Apt., selaku dosen penguji yang banyak memberikan saran, kritikan dan masukan untuk memperbaiki skripsi ini.
4. Bapak Dr. H. Fasich, Apt selaku Rektor Universitas Airlangga.
5. Ibu Dr. Umi Athiyah, MS, Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
6. Ibu Dra. Esti Hendradi, Apt., M.Si., Ph.D selaku Ketua Departemen Farmasetika yang telah membantu kelancaran kegiatan penelitian ini.

7. Ibu Dra. Soemiati, Apt., M.S., selaku dosen wali yang memberikan dukungan dan perhatian selama proses pembelajaran meskipun sudah pensiun sebagai dosen di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
8. Bapak I Nyoman Wijaya, S.Si., Apt., SpFRS., selaku dosen wali baru yang memberikan dukungan selama proses pembelajaran.
9. Bapak Subiyanto dan Ibu Sulikha selaku orang tua saya yang tidak henti-hentinya memberikan dukungan, semangat, dan motivasinya selama ini, terima kasih atas segala doa, kasih sayang dan perhatian yang sangat luar biasa.
10. Adek saya, Fahrizal Dharma Al-Ghanii dan Nadiyah Farhah Hidayatunikhmah yang selalu meramaikan hidup saya dan selalu membagi keceriaan dan semangatnya hingga saya selalu terpacu untuk segera menyelesaikan studi saya salah satunya dengan menyelesaikan skripsi ini.
11. Kakek saya dan keluarga besar saya yang selalu menunggu saya ketika saya tidak pulang dan selalu menantikan hari kelulusan saya. Terimakasih atas segala doa, dukungan, semangat, kasih sayang dan perhatian yang luar biasa.
12. Keponakan saya, Vairell, Dinar, dan Dirham, serta para sepupu kecil saya, Tata dan Bilqis yang selalu menghapuskan lelah saya dengan tawa dan tingkah pola mereka sehingga saya mendapatkan semangat baru.
13. Pak Pri, Pak Harmono, Mbak Nawang dan Bu Ari selaku Laboran Departemen Farmasetika yang siap membantu kapan saja.
14. Teman-teman seperjuangan nanopartikel 2014, Pawahid, Sonya, Okky dan Deang. Terima kasih atas segala kerja sama, dukungan dan semangat yang setrumkan kepada saya.
15. Mbak Syarfina Adelia, S.A., Mbak Fitri Hariani, S.Farm, Apt., dan Kunti Kalmasyita, S.H., selaku kakak-kakak saya di kos Darmawangsa

8/23 Surabaya yang selalu dengan sabar dan penuh cinta siap membantu saya saat galau skripsi ini. Terima kasih atas segala dukungan, semangat, cinta, dan perhatiannya selama ini.

16. Para pejuang skripsi tekfar : Komsu, Eco System, Corner, Nanoemulsi, Mikroemulsi, SLN, Probiotik, Mikrosfer ovalbumin, Pasta tomat, yang selalu memberi warna di lab tekfar.
17. Teman-teman Genk Baloon, Anggek, Mbak Chy, Wilda, Dwiki, Ferysta, Mas edo, Amri, Mbak Taseh, Grace, Nadia, dan Suaibah, terima kasih atas semangat dan doanya selama ini.
18. Teman-teman angkatan 2010 khususnya kelas A yang selalu mendukung dan menyalurkan semangat dan doanya, terutama untuk komplotan disaat kelaparan dan bosan kuliah dan butuh penyegaran, terima kasih. Dan pihak-pihak lain yang tidak mungkin disebutkan satu persatu, terimakasih.

Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia-Nya atas segala kebaikan dan bantuan yang diberikan.

Akhir kata, penulis mohon maaf atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan teknologi, terutama untuk bidang farmasi.

Surabaya, 1 Oktober 2014

Penulis

RINGKASAN

PENGARUH TREHALOSA DAN MALTODEKSTRIN SEBAGAI KRIOPROTEKTAN TERHADAP KARAKTERISTIK NANOPARTIKEL ARTESUNAT-KITOSAN (Dibuat dengan Metode Gelasi Ionik - Pengeringan Beku)

Eryka Anggih Novarinandha

Nanopartikel adalah partikel koloid yang mempunyai diameter 1-1000 nm yang sering digunakan sebagai sistem penghantaran obat. Keuntungan menggunakan nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat yaitu dapat dengan mudah memanipulasi ukuran partikel dan karakteristik permukaan nanopartikel untuk mencapai tempat target. Kitosan merupakan polisakarida yang biokompatibel, biodegradabel, dan memiliki toksisitas rendah sehingga banyak digunakan pada sistem penghantaran obat. Kitosan mempunyai gugus polikation (NH_3^+) yang dapat sambung silang dengan polianion ($\text{HP}_3\text{O}_{10}^{5-}$) dari tripolifosfat.

Pembuatan nanopartikel artesunat-kitosan dilakukan melalui dua tahap yaitu proses pembuatan nanopartikel artesunat-kitosan dan proses pengeringan nanopartikel artesunat-kitosan. Proses pembuatan nanopartikel artesunat-kitosan yang dilakukan dengan metode gelasi ionik yang dipengaruhi oleh berat molekul polimer, rasio obat-polimer, konsentrasi polimer, jenis dan jumlah penyambung silang, serta waktu kontak dengan penyambung silang. Sedangkan faktor yang berpengaruh pada proses pengeringan dengan metode pengeringan beku yaitu suhu dan waktu pembekuan, suhu dan waktu pengeringan, jenis dan jumlah krioprotektan, dan volume air yang ditambahkan. Krioprotektan merupakan suatu eksipien yang digunakan sebagai pelindung dari tekanan yang ditimbulkan pada proses pembekuan. Trehalosa merupakan krioprotektan golongan disakarida yang mempunyai tingkat higroskopisitas rendah dan ketiadaan ikatan hidrogen internal menyebabkan bentukan fleksibel dari ikatan hidrogen dengan nanopartikel selama pengeringan beku. Maltodekstrin merupakan krioprotektan yang dapat digunakan untuk mencegah kristalisasi partikel, meningkatkan fleksibilitas, meningkatkan masa kerja dan memperpanjang masa simpan. Sehingga penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh trehalosa dan maltodekstrin sebagai krioprotektan terhadap karakteristik nanopartikel artesunat-kitosan. Artesunat sebagai model bahan obat memiliki kekurangan berupa waktu sirkulasinya pendek, sangat hidrofob, dan

metabolismenya cepat. Nanopartikel artesunat-kitosan diharapkan dapat memperbaiki profil farmakokinetiknya.

Pada penelitian ini dibuat nanopartikel artesunat-kitosan dengan metode gelasi ionik menggunakan tripolifosfat (TPP) sebagai penyambung silang yang dikering bekukan dengan penambahan dua jenis krioprotektan trehalosa dan maltodekstrin dengan konsentrasi trehalosa 2,5%; trehalosa 3,5%; maltodekstrin 2,5%; maltodekstrin 5%; maltodekstrin 10%; dan tanpa penambahan krioprotektan. Setelah itu dilakukan evaluasi karakteristik nanopartikel yang meliputi pemeriksaan spektrum inframerah, jarak lebur menggunakan *Differential Thermal Apparatus* (DTA), morfologi partikel menggunakan SEM, serta kemampuan redispersi.

Hasil spektra inframerah nanopartikel artesunat-kitosan menunjukkan bahwa bilangan gelombang 1655 cm^{-1} dari NH_2 kitosan tidak tampak dan muncul pada serapan pada bilangan gelombang 1635 cm^{-1} dan 1538 cm^{-1} karena gugus NH_3^+ dari kitosan telah berikatan dengan gugus $(\text{HP}_3\text{O}_{10})^{5-}$ dari TPP. Spektra nanopartikel artesunat-kitosan dengan penambahan krioprotektan pada daerah bilangan gelombang 1538 cm^{-1} tidak tampak dikarenakan adanya ikatan hidrogen antara krioprotektan dengan kitosan.

Dari hasil pemeriksaan jarak lebur menggunakan *Differential Thermal Apparatus* (DTA) diketahui bahwa termogram nanopartikel artesunat-kitosan dengan penambahan krioprotektan trehalosa dan maltodekstrin mempunyai puncak endotermik yang menunjukkan bahwa sistem partikel berbentuk amorf. Sedangkan pada nanopartikel artesunat-kitosan tanpa penambahan krioprotektan terdapat termogram eksotermik pada rentang suhu $220\text{ }^\circ\text{C}$ - $250\text{ }^\circ\text{C}$ yang merupakan puncak eksotermik dari bahan obat yang tidak terjepap ke dalam sistem nanopartikel.

Dari hasil SEM diketahui bahwa nanopartikel artesunat-kitosan dengan penambahan krioprotektan (trehalosa dan maltodekstrin) terdapat bentuk nanopartikel yang sferis dengan struktur permukaan partikel halus. Pengamatan terhadap kemampuan redispersi yang dilanjutkan dengan pengamatan kecepatan pengendapan didapatkan hasil bahwa nanopartikel artesunat-kitosan yang mengandung krioprotektan memiliki kemampuan redispersi yang lebih baik dari nanopartikel artesunat-kitosan tanpa krioprotektan. Dan nanopartikel artesunat-kitosan dengan maltodekstrin memiliki waktu pengendapan yang lebih lambat dibandingkan dengan nanopartikel artesunat-kitosan dengan trehalosa dan nanopartikel artesunat kitosan tanpa krioprotektan.

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa penambahan trehalosa dan maltodekstrin sebagai krioprotektan berpengaruh terhadap karakteristik nanopartikel artesunat-kitosan dengan metode pengeringan

ABSTRACT

**THE EFFECT OF TREHALOSE AND MALTODEXTRIN AS
CRYOPROTECTANT ON CHARACTERISTICS OF
ARTESUNATE-CHITOSAN NANOPARTICLES
(Prepared by Ionic Gelation – Freeze Drying Method)**

Eryka Anggih Novarinandha

The aim of this research is to determine the effect of trehalose and maltodextrin as cryoprotectant on characteristics of artesunate-chitosan nanoparticles was prepared by ionic gelation and freeze dried. Trehalose and maltodextrin were used as cryoprotectant for freeze drying process. The result of DTA termogram and SEM image showed that cryoprotectant can protect the drug on nanoparticles system was prepared by ionic gelation methode. Artesunate-chitosan nanoparticles with cryoprotectant had better redispersion ability than artesunate-chitosan nanoparticles without cryoprotectant.

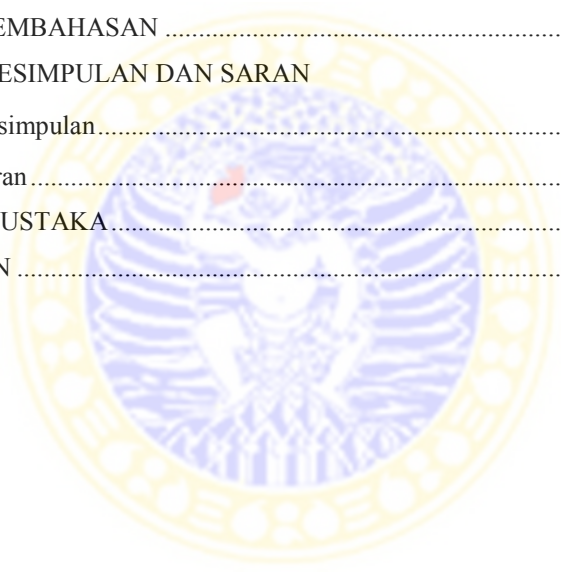
Keyword: nanoparticles, artesunate, chitosan, trehalose, maltodextrin, freeze drying.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	vii
RINGKASAN	x
<i>ABSTRACT</i>	xiii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Nanopartikel	7
2.1.1 Definisi Nanopartikel	7
2.1.2 Kegunaan Nanopartikel	8
2.1.3 Faktor yang Memengaruhi Pembentukan Nanopartikel ...	9
2.1.4 Karakteristik Nanopartikel	11
2.2 Kitosan	11
2.3 Tripolifosfat (TPP)	13
2.4 Metode Pembuatan Nanopartikel	13
2.4.1 Gelasi ionik	13
2.4.2 Pengeringan Beku	14
2.5 Krioprotektan	16
2.5.1 Definisi Krioprotektan	16

2.5.2	Mekanisme Krioprotektan	17
2.5.3	Trehalosa	18
2.5.4	Maltodekstrin	20
2.6	Polivinil alkohol (PVA)	21
2.7	Artesunat	23
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL		
3.1	Uraian Kerangka Konseptual	25
3.2	Skema Kerangka Konseptual	28
3.3	Hipotesis	29
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN		
4.1	Bahan dan Alat	30
4.1.1	Bahan	30
4.1.2	Alat	30
4.2	Metodologi Penelitian	30
4.2.1	Pemeriksaan Bahan Baku	30
4.2.2	Tahapan Penelitian	35
4.2.3	Evaluasi Nanopartikel Kitosan	39
BAB V HASIL PENELITIAN		
5.1	Hasil Identifikasi Bahan Baku	41
5.1.1	Artesunat	41
5.1.2	Kitosan	42
5.1.3	Trehalosa	43
5.1.4	Maltodekstrin	44
5.1.5	Polivinil alkohol (PVA).....	45
5.2	Hasil Pemeriksaan Karakteristik Nanopartikel Artesunat-Kitosan	46
5.2.1	Pengamatan Organoleptis Nanopartikel Artesunat-Kitosan	46

5.2.1 Pengamatan Spektra Inframerah Nanopartikel	
Artesunat-Kitosan.....	48
5.2.1 Pengamatan Jarak lebur Nanopartikel	
Artesunat-Kitosan.....	49
5.2.1 Pengamatan Morfologi Nanopartikel	
Artesunat-Kitosan.....	52
5.2.1 Pengamatan Redispersi Nanopartikel	
Artesunat-Kitosan.....	54
BAB VI PEMBAHASAN	56
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan.....	65
7.2 Saran.....	65
DAFTAR PUSTAKA.....	66
LAMPIRAN.....	71



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Rancangan Formula Nanopartikel Kitosan	36
5.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Artesunat	41
5.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Kitosan	42
5.3 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Trehalosa	43
5.4 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Maltodekstrin	44
5.5 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Polivinil alkohol (PVA).....	45
5.6 Hasil Pengamatan Organoleptis Nanopartikel Artesunat- Kitosan Setelah Pengeringan Beku	46
5.7 Hasil Pemeriksaan Jarak Lebur menggunakan <i>Different Thermal Apparatus</i>	49
5.8 Hasil Pengamatan Redispersi Nanopartikel Artesunat- Kitosan	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Ilustrasi Gambar Beberapa Macam Nanopartikel	7
2.2 Rumus Struktur Kitosan	11
2.3 Struktur TPP	13
2.4 Struktur Trehalosa	18
2.5 Struktur Maltodekstrin	20
2.6 Struktur Polivinil alkohol	22
2.7 Struktur Artesunat	23
3.1 Alur Kerangka Konseptual	28
4.1 Skema Pembuatan Nanopartikel Artesunat-Kitosan	38
5.1 Hasil Pengamatan Organoleptis Nanopartikel Artesunat-kitosan	47
5.2 Spektra Inframerah Nanopartikel Artesunat-Kitosan	48
5.3 Hasil Pemeriksaan Jarak Lebur Nanopartikel Artesunat-Kitosan	50
5.4 Hasil Pemeriksaan Morfologi Nanopartikel Artesunat-Kitosan	52
5.5 Hasil Pengamatan Redispersi Nanopartikel Artesunat-Kitosan	55

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Sertifikat Analisis Artesunat	71
2 Sertifikat Analisis Kitosan	72
3 Sertifikat Analisis Maltodekstrin	73
4 Termogram DTA Artesunat	74
5 Termogram DTA Kitosan	75
6 Termogram DTA Trehalosa	76
7 Termogram DTA Maltodekstrin	77
8 Termogram DTA Polivinil alkohol (PVA)	78
9 Spektrum Inframerah Artesunat	79
10 Spektrum Inframerah Kitosan	80
11 Spektrum Inframerah Trehalosa	81
12 Spektrum Inframerah Maltodekstrin	82
13 Spektrum Inframerah Polivinil alkohol (PVA)	83
14 Termogram DTA Nanopartikel Artesunat-Kitosan	84
15 Spektrum Inframerah Nanopartikel Artesunat-Kitosan	85
16 Termogram DTA Nanopartikel Artesunat-Kitosan dengan Penambahan Trehalosa 2,5%	86
17 Spektrum Inframerah Nanopartikel Artesunat-Kitosan dengan Penambahan Trehalosa 2,5%	87
18 Termogram DTA Nanopartikel Artesunat-Kitosan dengan Penambahan Trehalosa 2,5%	88
19 Spektrum Inframerah Nanopartikel Artesunat-Kitosan dengan Penambahan Trehalosa 2,5%	89
20 Termogram DTA Nanopartikel Artesunat-Kitosan dengan Penambahan Maltodekstrin 2,5%	90

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nanopartikel merupakan partikel koloid padat yang mempunyai diameter 1-1000 nm, yang terdiri dari bahan makromolekul dan dalam aplikasinya sering digunakan sebagai sistem penghantaran obat. Nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat banyak digunakan pada rute parenteral, peroral, sebagai vektor pembawa non-viral gen, pembawa vaksin, dan okular. Keuntungan menggunakan nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat yaitu dapat dengan mudah memanipulasi ukuran partikel dan karakteristik permukaan nanopartikel untuk mencapai tempat target baik secara pasif maupun aktif setelah pemberian parenteral, mengontrol dan mempertahankan pelepasan obat pada tempat target sehingga dapat meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping, dapat memberikan efek pelepasan terkontrol, dapat digunakan untuk berbagai rute pemakaian obat, seperti oral, nasal, parenteral, intraokular, serta dapat menutupi bau dan rasa yang pahit (Tiyaboonchai, 2003).

Kitosan merupakan polisakarida yang strukturnya mirip dengan selulosa. Kitosan berasal dari deasetilasi kitin yang merupakan bahan alam dan merupakan polisakarida yang biokompatibel. Kitosan merupakan polisakarida kationik pada kondisi pH netral atau basa, terdiri dari gugus amino bebas dan terikat yang tidak larut dalam air. Pada pH asam, gugus amino dapat berprotonasi yang menyebabkannya dapat larut dalam air. Kelarutan kitosan dipengaruhi oleh distribusi oleh gugus amino bebas dan gugus N-asetil. Biasanya 1-3% larutan asam

asetat digunakan untuk melarutkan kitosan. Kitosan biokompatibel dengan jaringan hidup selama tidak menimbulkan reaksi alergi dan reaksi penolakan. Kitin dan kitosan memiliki toksisitas yang rendah, percobaan pada mencit menunjukkan nilai LD50 sebesar 16g/kg berat badan, dan terbukti aman pada makanan tikus hingga 100%. Berbagai macam metode sterilisasi seperti metode radiasi ion, pemanasan, serta kimiawi dapat diadopsi untuk sterilisasi kitosan pada aplikasi klinik. Kitosan biasanya banyak digunakan pada sistem penghantaran obat (Aghnihotri et al, 2004).

Pembuatan nanopartikel terdapat beberapa metode, salah satu diantaranya adalah gelasi ionik yang merupakan metode yang paling banyak digunakan. Gelasi ionik mempunyai banyak keuntungan, beberapa diantaranya adalah merupakan metode yang sederhana dan pembuatannya tanpa menggunakan pelarut organik atau gaya potong tinggi. Mekanisme pembentukannya adalah dengan interaksi elektrostatis antara gugus amina dari kitosan dengan muatan negatif dari polianion seperti tripolifosfat (TPP) (Tiyaboonchai, 2003). TPP dapat menaikkan efisiensi penembusan obat seperti memperpanjang periode pelepasan obat (Ko et al, 2002). Pengerinan nanopartikel dapat digunakan metode pengerinan beku, proses tersebut bertujuan untuk mengeluarkan air dari sampel beku dengan cara sublimasi dan desorpsi bawah vakum. Siklus pengerinan beku dapat dibagi menjadi tiga tahap, yaitu pembekuan (solidifikasi), pengerinan utama (sublimasi es), dan pengerinan kedua (desorpsi air beku). Pembekuan merupakan proses dimana sampel dipertahankan pada kondisi dengan suhu beku dan waktu tertentu, yang dapat mempengaruhi pertumbuhan kristal es. Hal tersebut dapat mempengaruhi morfologi nanopartikel yang dihasilkan sehingga perlu dilakukan optimasi suhu dan waktu pembekuan.

Kestabilan nanopartikel juga dipengaruhi oleh komponen formulasinya, seperti jenis polimer yang digunakan untuk membentuk nanopartikel, jenis dan konsentrasi krioprotektan, surfaktan, atau bahan kimia lainnya (Abdelwahed et al., 2006). Adapun kelebihan metode pengeringan beku diantaranya dapat meningkatkan stabilitas fisika kimia sediaan nanopartikel dalam waktu lama dan mencegah reaksi degradasi seperti hidrolisis dan pertumbuhan ukuran partikel, selain itu proses pengeringan nanopartikel dengan metode pengeringan beku akan didapatkan hasil perolehan kembali yang besar dari pada menggunakan proses pengeringan semprot dengan metode pembuatan nanopartikel yang sama.

Krioprotektan merupakan suatu eksipien yang digunakan sebagai pelindung dari tekanan yang ditimbulkan pada proses pembekuan. Pada dasarnya, pengeringan beku dapat mengakibatkan banyak tekanan yang dapat mendestabilkan suspensi koloid nanopartikel, khususnya tekanan pada saat pembekuan. Selain itu, kristalisasi es mungkin dapat mengakibatkan tekanan pada nanopartikel yang menjadikannya tidak stabil (Abdelwahed *et al.*, 2006).

Perbandingan krioprotektan dan nanopartikel penting untuk menstabilkan nanopartikel. Krioprotektan yang paling sering digunakan untuk membuat nanopartikel dengan metode pengeringan beku adalah golongan gula, yaitu trehalosa, sukrosa, glukosa, dan manitol. Tingkat stabilisasi yang diberikan oleh gula umumnya tergantung pada konsentrasinya. Bahan lain yang dapat digunakan sebagai krioprotektan adalah laktosa, sorbitol, aerosil, maltosa, maltodekstrin, PVP, fruktosa, dekstran, gliserol, polivinil alkohol, glisin, hidrosipropil- β -siklodekstrin, dan gelatin. Trehalosa dan maltodekstrin adalah kelompok gula yang dapat digunakan sebagai krioprotektan. Trehalosa

mempunyai tingkat higroskopisitas rendah, ketiadaan ikatan hidrogen internal yang menyebabkan bentukan fleksibel dari ikatan hidrogen dengan nanopartikel selama pengeringan beku, reaktivitas kimia rendah dan transisi suhu gelas T_g' kaca tinggi (Abdelwahed et al., 2006). Maltodextrin dalam aplikasinya dapat digunakan untuk mencegah kristalisasi partikel dengan konsentrasi 5 – 20%, meningkatkan fleksibilitas, meningkatkan masa kerja dan memperpanjang masa simpan. Konsentrasi tinggi krioprotektan pada penelitian penggunaan maltodextrin dalam melindungi protein LDH selama pembekuan menunjukkan stabilitas nanopartikel meningkat dan dengan penambahan maltodextrin didapatkan hasil yang lebih baik dibandingkan sukrosa maupun maltosa serta memiliki viskositas yang lebih rendah dibandingkan sorbitol, glukosa dan laktosa (Corveleyn and Remaon., 1996; Lee et al., 2009; Rowe et al., 2009; Akhilesh et al., 2012).

Dalam penelitian ini digunakan model bahan obat artesunat yang merupakan derivat dari golongan artemisinin yang merupakan senyawa seskuiterpenlaktone hasil isolasi dari tanaman *Artemisia annua* (Hafid et al., 2011). Artesunat dan metabolit aktifnya, dihidroartemisinin merupakan senyawa yang poten terhadap darah schizontisida yang dapat menaikkan oksidasi pada tahap intra-eritrosit parasit. Dengan berbagai keunggulan yang dimiliki oleh bentuk nanopartikel, kitosan, dan artesunat ini, akan dibuat nanopartikel artesunat-kitosan yang diharapkan bioavailabilitas dan efektifitas fraksi ini dapat semakin meningkat (Sreevidya et al., 2009).

Berdasarkan hal tersebut, dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh trehalosa dan maltodekstrin sebagai krioprotektan terhadap pembentukan nanopartikel dengan metode gelasi ionik dan

selanjutnya dikeringkan dengan metode pengeringan beku dengan artesunat sebagai bahan obat. Evaluasi yang dilakukan meliputi pemeriksaan spektrum inframerah, pemeriksaan jarak lebur menggunakan Different Thermal Apparatus (DTA), pemeriksaan bentuk dan morfologi permukaan partikel menggunakan Scanning Electron Microscope (SEM), serta pengamatan pada kemampuan redispersi partikel.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh trehalosa dan maltodekstrin sebagai krioprotektan terhadap karakteristik nanopartikel artesunat-kitosan yang dibuat dengan metode gelasi ionik dan selanjutnya dikeringkan dengan metode pengeringan beku melalui pengamatan spektrum inframerah, jarak lebur, morfologi, dan kemampuan redispersi?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan karakteristik partikel dari nanopartikel artesunat-kitosan yang dibentuk melalui metode gelasi ionik dan dikeringkan melalui pengeringan beku dengan penambahan trehalosa dan maltodekstrin sebagai krioprotektan melalui pengamatan spektrum inframerah, pemeriksaan jarak lebur, pengamatan bentuk partikel dengan menggunakan Scanning Electron Microscope (SEM), serta kemampuan redispersi partikel.

