

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Mikropartikel adalah bahan padat berupa partikel antara 1-1000 μm , terbuat dari polimer, lilin atau bahan-bahan protektif lain, yang mana diantaranya merupakan polimer sintesis yang mudah terbiodegradasi, serta modifikasi produk alami seperti amilum, gom, protein, lemak dan lilin. Mikropartikel merupakan mikrosfer dari bahan inti padat, cair, atau gas yang dikelilingi oleh suatu bahan tertentu yang berbeda intinya (Swarbick dan Boylan, 1994).

Mikropartikel sendiri dapat dibagi menjadi mikromatrik dan mikroenkapsulasi, mikromatrik merupakan mikrosfer dimana bahan aktif yang didispersikan homogen dalam matriknya. Sedangkan mikroenkapsulasi dapat digambarkan sebagai proses dimana suatu lapisan tipis material polimer dilekatkan disekeliling partikel padat atau droplet cairan (Swarbick dan Boylan, 1994). Proses tersebut menghasilkan ukuran partikel tertentu. Mikroenkapsulasi dikembangkan pada awal tahun 1930 sebagai bahan pembuat *carbonless copy paper*. Sediaan pertama kali yang menggunakan metode mikroenkapsulasi adalah produk aspirin. Beberapa tahun ini produk mikroenkapsulasi banyak digunakan oleh banyak industri, seperti industri makanan, tambahan makanan, kosmetik, adhesive. Sedangkan pada industri farmasi digunakan pada proses konversi cair ke padat, menutupi rasa pahit sediaan, sebagai sediaan *sustained release*, mencegah inkompabilitas, mengurangi efek iritasi pada lambung, dan sebagainya (Swarbick dan Boylan, 1994).

Proses pembuatan mikropartikel melibatkan beberapa metode, diantaranya adalah metode : *Coacervation, Phase Separation, Interfacial polymerisation electrostatic, mechanical* (Benita,2006).

Dari beberapa jenis metode pembuatan diatas, pada mulanya teknik pembuatan mikropartikel dengan metode koaservasi merupakan salah satu teknik mikropartikel yang paling awal telah digunakan (Swarbick dan Boylan, 1994). Salah satunya adalah

pembuatan mikrosfer untuk enkapsulasi sediaan parenteral naftalin asetat. (Benita,2006).

Pembuatan mikropartikel dengan *coacevartion-phase separation* dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu *emulsification-ionic gelation* dan *orifice-ionic gelation*. Metode *emulsification-ionic gelation* dilakukan dengan mengemulsikan campuran polimer dan bahan aktif. Emulsi dimasukkan dalam larutan pengeras kemudian diaduk dengan kecepatan tertentu untuk menghasilkan ukuran partikel tertentu. sedangkan metode *orifice-ionic gelation* dibuat dengan cara penetesanan campuran polimer dengan bahan aktif ke dalam larutan penyambung silang (Chowdary and Rao, 2003).

Faktor-faktor yang berpengaruh pada pembuatan mikropartikel antara lain pemilihan polimer, perbandingan jumlah obat-polimer, suhu, dan kecepatan pengadukan. Pemilihan bahan penyalut (polimer) dan metode pembuatan yang akan digunakan sangat menentukan sifat fisika kimia dari mikropartikel. Proses pemilihan metode pembuatan dari mikropartikel disesuaikan dengan sifat fisika kimia dari bahan obat maupun polimer. (Bakan, 1989).

Beberapa polimer yang banyak dipakai dalam pembuatan mikropartikel adalah chitosan, natrium alginat, gelatin, dan polivinil alkohol (PVA). Dalam pembuatan mikropartikel digunakan bahan penyambung silang seperti glutaraldehid, pentanatrium trifosfat (TPP), kalsium klorida (CaCl_2) dan formaldehid (Ko *et al.*, 2002; Sinha *et al.*, 2004). Dari hasil penelitian didapatkan hasil bahwa dengan penambahan bahan pengeras akan didapat kandungan bahan yang relatif tinggi dan pelepasan obat yang lebih lambat (Agnihotri *et al.*, 2004).

Chitosan adalah polisakarida dan polikation pada kondisi pH basa atau netral, mengandung gugus amino bebas dan tidak larut air. Pada pH asam, gugus amino akan terprotonasi menjadi R-NH_3^+ yang larut dalam air (Agnihotri *et al.*, 2004). Chitosan dapat digunakan untuk pembuatan mikropartikel karena bersifat *biodegradable* dan memiliki biokompatibilitas yang baik Dalam pembuatan mikropartikel chitosan sendiri dibutuhkan bahan penyambung silang, bahan penyambung silang yang biasa digunakan pada pembuatan mikropartikel chitosan antara lain : glutaraldehid, natrium

hidroksida (NaOH), tripolifosfat (TPP) dan formaldehid (Ko *et al.*, 2001 ; Sinha *et al.*, 2004). Pada pembuatan mikropartikel chitosan, penggunaan TPP memiliki kelebihan tersendiri dibandingkan dengan penyambung silang lainnya, dimana TPP merupakan anion multivalen dan tidak toksik. TPP sendiri dapat membentuk gel dengan interaksi ionik antara gugus positif asam amino chitosan ($-\text{NH}_3^+$) dengan gugus negatif pentanatrium trifosfat ($\text{H}_3\text{PO}_4^{4-}$) sehingga membentuk gel mikropartikel yang keras (Ko *et al.*, 2001). Pada penurunan pH larutan TPP dan peningkatan berat molekul chitosan, didapatkan mikropartikel yang lebih sferis dengan permukaan lebih halus (Ko *et al.*, 2002).

Penggunaan polimer kombinasi seringkali digunakan untuk saling menutupi kekurangan sifat dari masing-masing polimer. Pada penelitian mengenai polimer chitosan didapatkan hasil bahwa chitosan apabila diinkubasi pada cairan pencernaan (khususnya pH asam yang dimiliki cairan lambung) akan mengalami reaksi deprotonasi yang akan menyebabkan chitosan terlarut dengan cepat dalam cairan lambung dan menyebabkan timbulnya *release* atau pelepasan bahan obat yang tidak terkontrol, sehingga pada penggunaannya chitosan perlu dikombinasikan dengan polimer lain yang memiliki sifat tahan terhadap pH dari cairan pencernaan khususnya pH asam yang dimiliki cairan lambung, oleh karena itu dilakukan penambahan polimer seperti natrium alginat yang dapat melindungi chitosan dari pengaruh pH asam dari cairan pencernaan. Sebaliknya, chitosan sendiri mampu mengurangi pengembangan dan permeabilitas dari mikrokapsul akibat penggunaan dari polimer natrium alginat, melalui pembentukan kompleks polianionik-polikationik dengan natrium alginat sehingga terbentuk mikropartikel yang lebih stabil. Pada penelitian mengenai pengaruh pembuatan sediaan vaksin BSA dengan mikropartikel chitosan yang disalut dengan alginat didapat pelepasan vaksin yang lebih terkontrol serta mampu melindungi vaksin dari kerusakan akibat pH asam pada saluran cerna (Xing Yi Li, 2008).

Pembuatan mikropartikel kombinasi dengan metode *orifice-ionic gelation* dapat dilakukan dengan dua cara pembuatan, metode pertama proses pembuatannya dengan adalah dengan mencampur polimer pertama ke dalam campuran dari bahan

pengeras dan polimer kedua (Mi, 2001), salah satu contohnya adalah pada penelitian pembuatan mikropartikel dengan penyambung silang TPP dimana pada perbandingan teofilin-chitosan- alginat 1:0,25:0,75 didapat kandungan teofilin sebesar $54,14 \pm 0,25\%$, tetapi dilain pihak didapatkan karakteristik fisik yang kurang memuaskan dimana permukaan mikropartikel yang didapat kasar, serta bentukan mikropartikel kurang sferis. (Setiawan,2009).

Sedangkan pada penelitian lain dengan metode kedua dilakukan dalam dua tahap, diawali pembuatan mikropartikel dari salah satu polimer, kemudian mikropartikel tersebut akan dienkapsulasi dengan polimer lainnya. Seperti pada preparasi mikropartikel chitosan BSA yang disalut dengan natrium alginat menggunakan penyambung silang TPP dan CaCl_2 dimana pada perbandingan chitosan-alginat 1:2 didapat bentukan mikropartikel dengan permukaan yang halus, bentuk yang sferis, ukuran yang seragam serta profil pelepasan yang lebih lambat dibandingkan dengan mikropartikel chitosan tanpa alginat. Profil pelepasan yang lambat tersebut disebabkan adanya interaksi yang kuat antara chitosan dengan alginat sehingga dengan adanya alginat akan menurunkan difusi dari bahan obat dari matriks chitosan yang berarti akan memperpanjang waktu pelepasan. (Xing Yi Li, 2008).

Teofilin adalah alkaloid turunan xanthin yang memiliki efek relaksasi otot polos, terutama otot polos bronkus (bronkodilatasi). Saat ini teofilin banyak dipakai untuk pengobatan asma bronkal (Ganiswara, 1995). Teofilin merupakan senyawa aktif yang mempunyai $t_{1/2}$ (*half life*) yang pendek yaitu 3-9 jam dengan dosis terapi yang sempit (10-20 ug/mL), senyawa ini mempunyai efek samping mengiritasi lambung, nyeri lambung serta gangguan saluran cerna lainnya (Reynold, 2005). Oleh karena itu teofilin yang diformulasi dalam bentuk sediaan lepas lambat, diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi dalam darah yang lebih seragam dengan kadar puncak yang tidak fluktuatif dan juga meminimalkan efek samping dari senyawa teofilin.

Pada penelitian akan dibuat mikropartikel teofilin-chitosan-alginat dengan menggunakan metode *Orifice-ionic gelation* dengan perbandingan teofilin-chitosan-alginat (1:0,5:1) dan (1:1:1) dengan dua cara penyalutan alginat yang berbeda dimana cara pertama meneteskan chitosan pada larutan yang mengandung penyambung

silang dan alginat, sedangkan cara kedua dilakukan pembuatan bentuk mikropartikel dari polimer chitosan yang kemudian dienkapsulasi dengan alginat.

Dari dua cara penyalutan alginat yang berbeda tersebut akan dibandingkan cara penyalutan yang dapat menghasilkan karakteristik mikropartikel yang paling baik, drug loading yang tinggi dan laju pelepasannya yang paling lambat.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh perbedaan cara penyalutan terhadap karakteristik fisik, kandungan, serta laju pelepasan teofilin dari mikropartikel teofilin-chitosan-alginat.

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Menentukan karakteristik fisik (bentuk dan ukuran).
2. Menentukan kandungan bahan obat.
3. Menentukan laju pelepasan.

dari mikropartikel teofilin-chitosan-alginat yang dibuat dengan dua cara penyalutan yang berbeda .

1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian diharapkan akan diperoleh data yang bermanfaat untuk pengembangan sediaan mikropartikel untuk senyawa teofilin.