

FAKULTAS FARMASI - UNIVERSITAS AIRLANGGA  
BAGIAN FARMASETIKA  
SURABAYA 2007



PENGEMBANGAN MIKROPARTIKEL MUKOADESIF  
ATENOLOL-ALGINAT-CHITOSAN DENGAN METODE  
ORIFIL E IONIC GELATION

AGUNG SUJAYO UTOMO

SKRIPSI

10/08  
10/08

untuk partikel mukoadesif atenolol-alginat-chitosan

penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisik dan sifat mukoadesif dari

Lembar Pengesahan

**PENGEMBANGAN MIKROPARTIKEL-MUKOADESIF  
ATENOLOL-ALGINAT-CHITOSAN DENGAN METODE  
ORIFICE IONIC GELATION**

( Pengaruh jumlah chitosan terhadap karakteristik fisik dan sifat mukoadesi dari mikropartikel mukoadesif atenolol-alginat-chitosan )

**SKRIPSI**

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

**2007**

**Oleh :**

**Agung Sulistyio Utomo**

**NIM : 050312812**

**Skripsi ini disetujui pada 25 September 2007**

**Oleh :**

**Pembimbing Utama**



Dra. Retno Sari, M.Sc., Apt

NIP. 131 837 442

**Pembimbing Serta**



Dwi Setyawan, S.Si., M.Si, Apt

NIP. 1320 70 740

## KATA PENGANTAR

Syukur yang mendalam, penulis haturkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan limpahannya sehingga skripsi dengan judul "Pengembangan Mikropartikel Mukoadesif Atenolol-Alginat-Chitosan" ini dapat berhasil dilaksanakan.

Pada kesempatan ini, terimakasih yang sebesar-besarnya tidak lupa saya sampaikan pula kepada :

1. Ibu. Dra. Retno Sari, MSc. Apt dan Bapak Dwi Setyawan, Ssi. Msi. Apt sebagai pembimbing utama dan pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan dengan kesabaran sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
2. Bapak Drs. Bambang Widjaja MS. Apt dan Bapak Agus Syamsur R.,S.Si.,M.Si Apt selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji skripsi ini, serta memberikan masukan dan saran sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.
3. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Prof. Dr. Achmad Syahrani M.S. Apt, atas kesempatan yang diberikan kepada saya mengikuti program sarjana.
4. Ayah dan ibu, Drs.H.Agus Widhi Hidayat dan Hj. Suismah, atas do'a dan kasih sayangnya yang tidak akan dapat terbalaskan.
5. Dini Rahma Permata Putri yang selalu mendukung dan memberikan semangat atas terselesaikannya skripsi ini.
6. Sahabatku Dimas, Hendry, dan Firman, terima kasih atas diskusinya selama ini ditempat kos.
7. Fardian, Bobby, Ratna, semoga kalian sukses dengan kuliah kalian, aku rindu untuk segera bertemu dengan kalian teman!
8. Anak-anak mikropartikel, Yesicca, Uning, Valen, Yoyo, dan Dimas atas diskusinya, sukses selalu buat kalian.
9. Teman kelas Non Reg genap angkatan 2003, terima kasih atas kebersamaannya selama empat tahun, semoga berlanjut dengan kesuksesan dimasa yang akan datang.
10. Seluruh teman Fakultas Farmasi Universitas Airlangga angkatan 2003

Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat-Nya atas semua bantuan yang telah diberikan. Harapan penulis, semoga karya skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan penelitian selanjutnya. Amin yaa rabbal alamiin.

Surabaya, Agustus 2007

Penulis

## RINGKASAN

### PENGEMBANGAN MIKROPARTIKEL MUKOADESIF ATENOLOL-ALGINAT-CHITOSAN DENGAN METODE *ORIFICE-IONIC GELATION* (pengaruh peningkatan kadar chitosan terhadap karakteristik fisik dan mukoadesif mikropartikel mukoadesif atenolol)

Agung Sulisty Utomo

Atenolol sebagai antagonis  $\beta$ -bloker (obat antihipertensi) memiliki koefisien partisi lemak yang kecil, hal ini menyebabkan absorpsi yang rendah pada saluran cerna (50-60 %), sehingga bioavailabilitas yang dihasilkan juga rendah. Bioavailabilitas yang rendah tersebut dapat diatasi dengan sistem mukoadesif. Pembentukan mikropartikel mukoadesif dengan menggunakan polimer alginat-chitosan akan meningkatkan luas permukaan sistem mukoadesif yang kontak dengan saluran cerna sehingga absorpsi dapat meningkat untuk waktu yang lebih lama. Mikropartikel mukoadesif dengan kombinasi polimer sodium alginat dan chitosan diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas dari atenolol dengan meningkatkan absorpsi di saluran cerna untuk waktu yang lebih lama.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh peningkatan kadar chitosan terhadap ukuran, morfologi, kandungan atenolol dan daya adesi dari mikropartikel mukoadesif atenolol alginat-chitosan yang dibuat dengan metode *orifice ionic gelation*.

Pada penelitian ini dibuat mikropartikel atenolol menggunakan kombinasi polimer alginat-chitosan dengan perbandingan polimer 1:0; 1:0,25; 1:0,5; 1:0,75; 1:1 dengan metode *orifice ionic gelation*. Metode ini dilakukan dengan meneteskan campuran alginat-atenolol melalui jarum 26G ke dalam campuran larutan chitosan dan  $\text{CaCl}_2$  sehingga terbentuk mikropartikel dengan ukuran tertentu. Kemudian dilakukan evaluasi yang meliputi distribusi ukuran partikel, efisiensi enkapsulasi, dan daya adesi pada jaringan lambung dan usus kelinci dengan media lambung dan usus buatan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rentang ukuran mikropartikel yang dihasilkan berkisar antara 654,06 - 1360,45  $\mu\text{m}$  pada semua formula yang dibuat. Ukuran mikropartikel terbesar dari tiap fraksi diantaranya F0 = 782,48 - 846,69  $\mu\text{m}$  sebesar 51,3 %, F1 = 910,90 - 975,11  $\mu\text{m}$  sebesar 29 %; F2 = 782,48 - 846,69  $\mu\text{m}$  sebesar 24,33 %; F3 = 1039,32 - 1103,53  $\mu\text{m}$  sebesar 30 %; F4 = 910,90 - 975,11  $\mu\text{m}$  sebesar 28,66 %. Dari hasil tersebut dapat dinyatakan bahwa ukuran mikropartikel meningkat dengan peningkatan kadar chitosan. Dari evaluasi efisiensi enkapsulasi pada mikropartikel dapat diketahui bahwa kandungan atenolol terjerap pada semua formula rendah, berkisar 7,65 % sampai dengan 13,16 %, dimana F0 = 7,65 %; F1 = 8,18 %; F2 = 11,04 %; F3 = 13,16 %; F4 = 12,53 %.

Data uji *wash-off* pada jaringan lambung dengan menggunakan media lambung buatan, menunjukkan pada menit ke 120, mikropartikel yang tertinggal pada F0 adalah 4 %, pada F1, mikropartikel yang tertinggal adalah 0,67 %, pada F3, mikropartikel yang tertinggal adalah 1,33 %. Sedangkan pada F2 dan F4, pada menit ke 120 sudah tidak ada mikropartikel yang tertinggal. Sebaliknya pada uji

*wash-off* pada jaringan usus menggunakan media usus buatan, terjadi peningkatan pada jumlah mikropartikel tertinggal. Pada menit ke 120, mikropartikel tertinggal pada F0 = 24,67 %, F1 = 68 %, F2 = 68 %, F3 = 84,67 %, dan F4 = 78 %. Hasil uji *wash-off* pada jaringan lambung dan usus menggunakan media lambung dan usus buatan menunjukkan bahwa daya adesi mikropartikel di usus lebih baik dibandingkan di lambung.

## ABSTRACT

### **Development of Alginate-Chitosan Microparticles of Atenolol by Orifice Ionic Gelation Methods**

(Effect of Chitosan on Physical Characteristic and Mucoadhesive Properties)

Microparticle mucoadhesive of atenolol were prepared using polymer combination of sodium alginate and chitosan by orifice-ionic gelation method. Both of sodium alginate and chitosan has mucoadhesive properties. The aim of this study was to investigate the effect of chitosan concentration on physical characteristics ( morphology, particle size and drug encapsulation) and mucoadhesive properties. The result show that particles has regular shape with size of 654,06 - 1360,45 um. Drug encapsulation efficiency of microparticles was low ( 7,65 %  $\pm$  0,12 to 13,16 %  $\pm$  0,40 ). The wash-off test indicated that the microparticles has better mucoadhesive properties at the intestinal mucosa than gastric mucosa due to the characteristic of the polymer.

Keyword : atenolol, sodium alginate, chitosan, microparticle, mucoadhesive, orifice-ionic gelation.

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
RINGKASAN .....	v
ABSTRACT .....	vii
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
Latar Belakang Masalah .....	1
1.1 Rumusan Masalah .....	4
1.2 Tujuan Penelitian .....	4
1.3 Hipotesa Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Tinjauan tentang Mikropartikel .....	5
2.1.1 Penggunaan Mikropartikel .....	6
2.1.2 Metode Pembuatan Mikropartikel .....	6
2.1.3 Evaluasi Karakteristik Fisik Mikropartikel.....	14
2.2 Tinjauan Tentang Mukoadesif .....	15
2.1.1 Lapisan Mukus .....	16
2.3 Tinjauan Tentang Atenolol .....	17
2.4 Tinjauan Tentang Polimer Mukoadesif .....	19
2.4.1 Faktor yang Mempengaruhi Kemampuan Mukoadesi Polimer .....	20
2.4.2 Polimer Mukoadesif Chitosan .....	20
2.4.3 Polimer Mukoadesif Sodium Alginat .....	21



<b>BAB III</b>	<b>KERANGKA KONSEPTUAL</b>	
3.1	Uraian Kerangka Konseptual .....	23
3.2	Alur Kerangka Konseptual .....	25
<b>BAB IV</b>	<b>METODE PENELITIAN</b>	
4.1	Bahan Penelitian .....	26
4.2	Alat-Alat Penelitian .....	26
4.3	Metode Penelitian .....	26
4.3.1	Pemeriksaan Bahan Baku Penelitian .....	26
4.3.2	Rancangan Formula Mikropartikel Mukoadesif Atenolol..	28
4.3.3	Proses Pembuatan Mikropartikel Mukoadesif .....	28
4.3.4	Pemeriksaan Mutu Fisik Mikropartikel .....	28
4.3.5	Pemeriksaan Kandungan Atenolol .....	29
4.3.6	Uji daya Adesi Mikropartikel Atenolol .....	31
4.4	Penyajian Data .....	32
<b>BAB V</b>	<b>HASIL PENELITIAN</b>	
5.1	Hasil Pemeriksaan kualitatif Bahan .....	33
5.1.1	Atenolol .....	33
5.1.2	NaAlginat .....	34
5.1.3	Chitosan .....	35
5.2	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Mikropartikel	
	Mukoadesif Atenolol .....	36
5.2.1	Hasil Pemeriksaan Kandungan Lepas .....	36
5.2.2	Hasil Pemeriksaan Distribusi Ukuran Partikel .....	36
5.2.3	Hasil Pemeriksaan Morfologi Mikropartikel .....	38
5.3	Hasil Pemeriksaan Kandungan Atenolol dalam Mikropartikel...	39
5.3.1	Penentuan Panjang Gelombang Atenolol dalam Air .....	39
5.3.2	Kurva Baku Atenolol dalam Air .....	39
5.3.3	Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Atenolol .....	39
5.3.4	Pemeriksaan penjerapan Atenolol dalam Mikropartikel....	39
5.4	Pemeriksaan Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenol.....	40

BAB VI PEMBAHASAN .....	43
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan .....	48
7.2 Saran .....	48
DAFTAR PUSTAKA .....	49
LAMPIRAN .....	52

## DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
Tabel II.1	Macam Polimer-polimer <i>biodegradable</i> alam .....	19
Tabel IV.1	Rancangan Formula Mikropartikel Mukoadesif Atenolol.....	28
Tabel V.1	Pemeriksaan Kualitatif Atenolol .....	33
Tabel V.2	Pemeriksaan Kualitatif Sodium Alginat .....	34
Tabel V.3	Pemeriksaan Kualitatif Chitosan .....	35
Tabel V.4	Kandungan Lengas Mikropartikel .....	36
Tabel V.5	Distribusi Ukuran Partikel Mikropartikel Atenolol-Alginat- Chitosan .....	36
Tabel V.6	Hubungan Konsentrasi Atenolol dengan Absorbansi pada $\lambda$ max 223,96 nm .....	39
Tabel V.7	Hasil pemeriksaan penyerapan atenolol dalam mikropartikel .....	40
Tabel V.8	Hasil Pemeriksaan Daya Adesi Mikopartikel Mukoadesif Atenolol- Alginat-Chitosan pada Lambung Kelinci pH ( 1,2 ± 0,5 ) (n=3) .	40
Tabel V.9	Hasil Pemeriksaan Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol- Alginat-Chitosan pada Usus Kelinci pH ( 6,8 ± 0,5 ) (n=3) .....	41

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>		<b>Halaman</b>
Gambar 2.1	Macam Bentuk Mikropartikel .....	6
Gambar 2.2	Formasi Koaservasi Membentuk Polimer yang Mengelilingi Inti .....	9
Gambar 2.3	Cara Kerja Metode <i>Orifice Ionic Gelation</i> dengan Polimer Na Alginat .....	11
Gambar 2.4	Struktur molekul Atenolol .....	17
Gambar 2.5	Struktur Chitosan .....	20
Gambar 2.6	Struktur Alginat .....	21
Gambar 3.1	Alur Kerangka Konseptual .....	25
Gambar 5.1	Histogram Distribusi Ukuran Mikropartikel Atenolol-Alginat-Chitosan yang dibuat dengan Metode <i>Orifice-Ionic Gelation</i> .....	37
Gambar 5.2	Hasil Foto Morfologi Mikropartikel Atenolol-Alginat-Chitosan yang diamati dengan Mikroskop Optik perbesaran 40 X .....	38
Gambar 5.3	Kurva Pemeriksaan Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol-Alginat-Chitosan pada Lambung Kelinci, dalam media lambung buatan pH (1,2 ± 0,5) .....	41
Gambar 5.4	Kurva Pemeriksaan Daya adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol-Alginat-Chitosan pada Usus Kelinci, dalam media usus buatan pH (6,8 ± 0,5) .....	42

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran</b>		<b>Halaman</b>
Lampiran 1	Hasil analisa DTA atenolol .....	52
Lampiran 2	Sertifikat Analisis Atenolol .....	53
Lampiran 3	Sertifikat Analisis Chitosan .....	54
Lampiran 4	Analisa Spektrum Infra Merah Atenolol .....	55
Lampiran 5	Analisa Spektrum Infra Merah Na Alginat .....	56
Lampiran 6	Analisa Spektrum Infra Merah Chitosan .....	57
Lampiran 7	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Atenolol dalam Air .....	58
Lampiran 8	Kurva Baku Atenolol dalam Air .....	59
Lampiran 9	Pengaruh Bahan Tambahan .....	60
Lampiran 10	Pemeriksaan Distribusi Ukuran Partikel .....	62
Lampiran 11	Pemeriksaan Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol pada Lambung Kelinci .....	65
Lampiran 12	Tabel Keofisien Korelasi (r) .....	69
Lampiran 13	Hasil Perhitungan Evaluasi Pengukuran Kadar .....	70
Lampiran 14	Gambar Foto Preparasi Mikropartikel pada Lambung dan Usus Kelinci .....	71
Lampiran 15	Hasil Penimbangan Mikropartikel Tiap Formula .....	72

## BAB I PENDAHULUAN

UNIVERSITAS PADJARAN  
DIPONEGORO

### 1.1. Latar Belakang

Dunia pengobatan mengembangkan teknologi penghantaran obat melalui sistem penghantaran obat, dengan bentuk sediaan yang melepaskan satu atau lebih bahan berkhasiat secara kontinyu menurut pola yang telah ditetapkan sebelumnya atau pada organ sasaran yang spesifik (Agoes, 2000). Bentuk sediaan tersebut diharapkan mampu untuk memecahkan permasalahan yang berkaitan dengan absorpsi obat didalam tubuh, sehingga dapat memberikan respon fisiologis seperti yang diharapkan.

Absorpsi obat didalam tubuh tergantung dari kemampuan obat berpenetrasi melewati membran biologis, struktur molekul obat, konsentrasi obat pada tempat absorpsi, luas area absorpsi, dan waktu transit di saluran cerna. Beberapa bahan obat pada sediaan oral konvensional dengan koefisien partisi lemak kecil (  $\log P$  kecil ) mengalami absorpsi yang rendah dalam saluran cerna. Salah satu obat dengan permasalahan tersebut adalah atenolol. Atenolol merupakan antagonis  $\beta$ -bloker yang digunakan sebagai antihipertensi. Atenolol efektif pada pemberian oral, namun bioavailabilitas yang didapat dari rute ini jauh dari sempurna. Hal ini disebabkan atenolol memiliki koefisien partisi lemak yang kecil (koefisien partisi oktanol/buffer pH 7,4 = 0,02), sehingga menyebabkan atenolol lebih terpartisi dalam air dan diabsorpsi hanya sekitar 50-60% pada saluran gastrointestinal, dengan  $t_{1/2}$  6-7 jam. (Thakikonda,1995). Untuk mengatasi absorpsi yang tidak sempurna, dan bioavailabilitas yang rendah karena koefisien partisi lemak yang kecil, maka perlu dilakukan modifikasi sediaan untuk meningkatkan waktu transit dalam saluran cerna.

Peningkatan waktu transit saluran cerna dapat dilakukan dengan metode *floating*, *swelling*, dan mukoadesi (Gan and Wei, 1998). Mukoadesif adalah kemampuan suatu bahan untuk teradesi pada jaringan mukus pada saluran cerna selama periode waktu tertentu. Dengan mukoadesif, diharapkan akan memperlama waktu kontak obat dengan tempat absorpsi di dinding mukosa saluran cerna, sehingga akan meningkatkan proses absorpsi obat-obat yang

diabsorpsi lambat. Selain itu dapat melokalisasi obat pada daerah tertentu di saluran cerna, meningkatkan konsentrasi obat pada tempat absorpsi, dan menghambat eliminasi dalam saluran cerna. Sediaan mukoadesif memanfaatkan sifat bioadesif dari bahan polimer larut air. Polimer akan menunjukkan daya adesi pada waktu terjadi hidrasi, sehingga dapat kontak dengan tempat absorpsi untuk waktu yang lebih lama dari sediaan konvensional (Ahuja, 1997).

Pembentukan mikropartikel mukoadesif akan memperluas permukaan sistem mukoadesif yang kontak dengan saluran cerna dan akan tinggal untuk waktu yang lebih lama sampai proses adesi berakhir, sehingga proses absorpsi dapat berlangsung untuk waktu yang lama hingga lebih dari 24 jam (Ahuja, 1997). Dalam mikropartikel, obat akan terjebak dalam polimer, yang menahan difusi bahan obat lepas dari polimer, sehingga menghambat pelepasan bahan obat dilambung serta melepaskan bahan obat secara berkesinambungan. Mikropartikel terdiri dari bahan inti dan polimer. Terdapat 2 tipe mikropartikel, yaitu mikrokapsul dengan bahan inti terlapis polimer, dan mikromatrik, dengan bahan inti terdispersi homogen dalam polimer (L-limos, et.al., 2003; Swarbrick and Boylan, 1998).

Pembuatan mikropartikel dapat dilakukan dengan beberapa metode diantaranya dengan metode koaservasi (Swarbrick, 1988). Metode koaservasi dapat dilakukan dengan beberapa cara, diantaranya yaitu metode *orifice ionic gelation*. Metode *orifice ionic gelation* dilakukan dengan meneteskan campuran polimer dan bahan aktif ke dalam larutan pengeras sehingga terbentuk mikropartikel dengan ukuran tertentu. Teknik ini menghasilkan bentuk partikel yang lebih seragam. Metode ini merupakan metode sederhana dan hanya menggunakan peralatan yang sederhana, sesuai untuk *scale up*, mudah dalam proses pembuatan. (L-limos, et.al.,2003; Chowdary and Rao,2003).

Variabel yang mempengaruhi karakteristik fisik sediaan yang dihasilkan antara lain : perbandingan berat obat dan polimer, perbandingan jumlah polimer, suhu pada proses pembuatan, ukuran partikel bahan obat, homogenitas sistem dispersi larutan polimer dan bahan obat, laju penetes, ukuran pipa penetes, waktu kontak dengan larutan pengeras dan konsentrasi larutan pengeras yang ditambahkan (untuk metode *orifice ionic gelation*). (Chowdary and Rao, 2003)

Dengan melakukan modifikasi bahan obat menjadi suatu sediaan mikropartikel mukoadesif, akan memperluas permukaan sediaan sehingga obat dapat menempel pada saluran cerna untuk waktu yang lebih lama sampai proses adesi berakhir, sehingga proses absorpsi dapat berlangsung untuk waktu yang lama hingga lebih dari 24 jam (Ahuja 1997).

Salah satu aspek dalam formulasi obat dengan modifikasi mikropartikel dan mukoadesif yang menentukan karakteristik fisik dan mukoadesif adalah pemilihan polimer. Faktor yang mempengaruhi mukoadesif polimer diantaranya : berat molekul, konsentrasi polimer, kemampuan mengembang, pengaruh lingkungan. Polimer dari alam banyak dipilih dalam formulasi daripada polimer sintetik karena bukti keamanan dan biokompatibilitas pada sediaan. Beberapa polimer *biodegradable* dari alam yang sering digunakan dalam formulasi mikropartikel antara lain : chitosan dan natrium alginat. Kalsium-alginat telah luas digunakan dalam teknologi penghantaran obat untuk penggunaan di saluran cerna ( Gombotz and Wee, 1998).

Untuk meningkatkan stabilitas penjeratan bahan obat, alginat dapat direaksikan dengan chitosan melalui reaksi elektrostatis. Reaksi ini dapat terjadi karena gugus karboksil pada alginat yang bersifat elektronegatif berikatan dengan gugus amino pada chitosan yang bersifat elektropositif. Kelebihan yang lain, chitosan mampu meningkatkan absorpsi beberapa bahan obat melewati barrier lipid pada mukosa dengan meningkatkan waktu kontak antara bahan obat dan mukosa, serta kemampuan chitosan dalam menginduksi pembukaan dari jembatan sel-sel epitel mukosa sehingga bahan obat lebih mudah masuk ke sirkulasi sistemik. (Catarina, 2006).

Berdasar latar belakang diatas, maka pada penelitian ini akan dilakukan pembuatan mikropartikel mukoadesif atenolol dengan polimer natrium alginat dan chitosan dengan metode *orifice ionic gelation*, bertujuan untuk mengetahui pengaruh chitosan terhadap karakteristik mikropartikel mukoadesif yang dihasilkan. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar chitosan yang digunakan dalam pembuatan mikropartikel mukoadesif yang dilakukan dengan metode *orifice ionic gelation*. Terhadap mikropartikel yang dihasilkan dilakukan



evaluasi yang meliputi ukuran partikel, morfologi, kandungan atenolol, dan sifat mukoadesif.

### **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh kadar chitosan terhadap ukuran, kandungan atenolol yang terjerap serta daya adesi pada mukus saluran cerna (lambung dan usus) dari mikropartikel mukodesif atenolol-alginat-chitosan yang dibuat dengan metode *orifice ionic gelation* ?

### **1.3 Tujuan penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan kadar chitosan terhadap ukuran, kandungan atenolol yang terjerap serta daya adesi pada mukus saluran cerna (lambung dan usus) dari mikropartikel mukodesif atenolol-alginat-chitosan yang dibuat dengan metode *orifice ionic gelation*.

### **1.4 Hipotesis**

Dengan adanya perbedaan kadar chitosan pada mikropartikel mukoadesif atenolol-alginat-chitosan yang dibuat dengan metode *orifice ionic gelation*, akan memberikan perbedaan karakteristik mikropartikel mukoadesif yang meliputi ukuran partikel, morfologi, kandungan, dan sifat mukoadesif.

### **1.5 Manfaat penelitian**

Dari penelitian ini diharapkan akan diperoleh data penelitian pengaruh perbedaan kadar chitosan dan natrium alginat terhadap ukuran partikel, morfologi, kandungan, dan sifat mukoadesif, sebagai dasar pertimbangan dalam pengembangan modifikasi bahan obat berupa mikropartikel mukoadesif yang dapat mengatasi problem absorpsi dari bahan tersebut agar dapat dihasilkan efek terapi yang optimal.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Tinjauan Mikropartikel**

Mikropartikel adalah partikel padat berbentuk sferis dengan ukuran antara 1-1000  $\mu\text{m}$ . Terdapat 2 tipe mikropartikel, yaitu mikrokapsul dengan bahan inti terlapisi polimer, dan mikromatrik, dengan bahan inti terdispersi homogen dalam polimer (Swarbrick and Boylan, 1998). Mikropartikel berbentuk hampir sferis dinamakan mikrosfer, dan terdapat dua tipe, yaitu mikrokapsul, dimana terdapat senyawa yang dienkapsulasi dan dikelilingi oleh dinding kapsul tertentu, dan mikromatrik, dimana terdapat senyawa yang didispersikan merata dalam matriks mikrosfer (Birnbaur, 2003).

Pada mikropartikel, obat akan terjebak dalam polimer, yang menahan difusi bahan obat lepas dari polimer, sehingga mengeliminasi pelepasan bahan obat disaluran cerna serta melepaskan bahan obat secara berkesinambungan. Selain digunakan untuk pelepasan berkesinambungan, juga mencegah terjadinya iritasi lambung oleh obat-obatan tertentu misalnya aspirin, meningkatkan masa kerja obat ditubuh dan membantu dispersi bahan obat tak larut air pada media air. (Swarbrick and Boylan, 1998; L-limos, et.al., 2003 ).

Mikropartikel baik mikrokapsulasi maupun mikromatrik, terdiri dari bahan inti dan polimer. Bahan obat dimikrokapsulasi dengan tujuan agar dapat dibatasi oleh dinding kapsul selama waktu tertentu, sehingga bahan akan terlepas perlahan dengan terlarutnya polimer dan difusi melalui dinding kapsul, profil pelepasan bahan obat tergantung dari pemilihan polimer. Dengan mikrokapsulasi, bahan obat dikelilingi oleh polimer sehingga membentuk halangan dalam proses difusi. Sedangkan pada mikromatrik bahan obat didispersikan dalam polimer, pelepasannya dapat dengan difusi, mengembang dan atau erosi sediaan (Xiaosong, 2005).

b. Kadar lengas

Kandungan lengas menyatakan jumlah air/kelembaban yang dikandung mikropartikel, berfungsi untuk mengevaluasi kestabilan mikropartikel terhadap kemungkinan terkontaminasi mikroba (air sebagai media pertumbuhan bakteri, jamur). Kandungan lengas juga mengindikasikan seberapa besar bahan aktif terlindungi dari reaksi degradasi oleh kehadiran air pada mikropartikel (Martin, *et.al.*, 1993). Kadar lengas diukur dengan Ohous Moisture Balance 45

c. Morfologi mikropartikel

Morfologi mikropartikel merupakan parameter penting untuk mengetahui kekuatan interaksi permukaan mikropartikel dengan mukosa, dan kemampuan pembasahan mikropartikel. Morfologi mikropartikel dapat dilihat menggunakan mikroskop elektron, mikroskop *scanning electron*. Metode lain untuk mendapatkan karakteristik mikropartikel termasuk pengukuran nilai permukaan adalah dengan menggunakan mikroelektroporesis. (Swarbick and Boylan, 1988).

d. Kandungan bahan obat

Kandungan bahan obat berkaitan dengan efisiensi dari mikropartikel. Efisiensi dari mikropartikel ditunjukkan dengan presentase obat atau total obat yang masuk ke dalam larutan polimer. Presentase kandungan obat dalam mikropartikel menunjukkan kekompakan dari mikropartikel yang dihasilkan (Kulkarni, *et.al.*, 2000). Kandungan bahan obat dapat ditentukan, salah satunya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Mulya, 1995).

## 2.2. Tinjauan Mukoadesif

Mukoadesif adalah kemampuan suatu bahan untuk teradesi pada jaringan mukus pada saluran cerna selama periode waktu tertentu. Mukoadesif diharapkan akan meningkatkan waktu kontak obat dengan tempat absorpsi di dinding saluran cerna, sehingga akan meningkatkan proses absorpsi obat-obat yang diabsorpsi lambat. Selain meningkatkan waktu kontak dengan tempat absorpsi, mekanisme kerja lainnya pada mukoadesif adalah melokalisasi obat pada daerah tertentu pada saluran cerna, meningkatkan konsentrasi obat pada tempat absorpsi, dan mencegah sediaan terdegradasi oleh sekresi saluran cerna. Selain itu akan meningkatkan permeabilitas obat molekul tinggi seperti peptida dan protein.

Mekanisme mukoadesi terjadi pada permukaan mukosa dikarenakan adanya ikatan bebas pada permukaan polimer (Ch'ng, 1985). Untuk dapat terjadi proses mukoadesi, pertama harus terjadi kontak antara suatu polimer bioadesif dengan suatu membran, baik karena pembasahan permukaan atau karena pengembangan polimer bioadesif. Kemudian terjadi penetrasi polimer bioadesif ke dalam celah permukaan jaringan. Selanjutnya terbentuk ikatan kimia lemah. Jadi salah satu faktor terpenting dalam bioadesi adalah kekasaran permukaan jaringan (Ahuja, 1997). Ada beberapa teori tentang terjadinya bioadesi, yaitu :

1. teori elektronik

Terjadi transfer elektron saat polimer bioadesif kontak dengan jaringan glikoprotein mukus karena perbedaan struktur elektronik. Hal ini menyebabkan terjadi lapisan rangkap elektronik pada antar muka. Adesi terjadi karena tarik menarik di daerah rangkap.

2. teori adsorpsi

Setelah terjadi tarik menarik antara 2 muka, akan terjadi 2 ikatan kimia, yaitu : Ikatan kimia pertama yang bersifat kovalen, dan ikatan kimia kedua termasuk ikatan elektrostatis, Van Der Waals, hidrogen, dan ikatan hidrofob.

3. teori pembasahan

Melibatkan fenomena antar muka, dimana tergantung kemampuan bahan menyebar diatas sistem biologi.

### 2.2.1. Lapisan Mukus

Mukus merupakan sekresi jernih dan kental serta melekat, membentuk lapisan tipis, gel kontinyu menutupi dan beradhesi pada permukaan mukosa. Ketebalan bervariasi antara 50-450  $\mu\text{m}$  pada manusia (Ahuja, 1997). Lapisan mukus pada gastrointestinal memiliki ketebalan minimum 40-50  $\mu\text{m}$  dan maksimal 300  $\mu\text{m}$

Komposisi mukus tergantung spesies, lokasi anatomi, kondisi normal dan patologis organisme. Dihasilkan oleh sel goblet sepanjang epitel, atau oleh kelenjar eksokrin khusus dengan acini sel mukus. Komposisi mukus secara garis besar adalah air 95%, glikoprotein 1%, protein bebas 0,5-1%, dan garam mineral 1%. Glikoprotein mukus adalah protein berbobot protein tinggi, memiliki unit

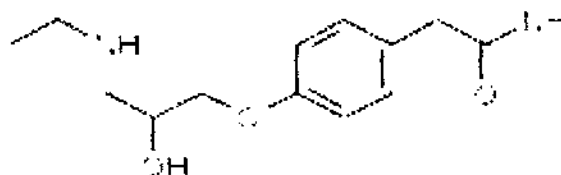
oligosakarida yang melekat padanya. Oligosakarida ini rata-rata mengandung 8-10 residu monosakarida dari 5 jenis yang berbeda. Kelima jenis monosakarida tersebut adalah L-frukosa, D-galaktosa, N-asetil-d-glukosamin, N-asetil-d-galaktosamin, dan Asam sialat.

Pada manusia, asam sialat yang terpenting adalah asam N-asetilneuramat, sedang pada hewan terdapat asam sialat yang lain seperti asam N-glikoneuramat dan berbagai turunan asam substitusi-O. Asam amino utama adalah serin, treonin, dan prolin. (Ahuja, 1997).

Lapisan mukus yang menutupi permukaan epitel mempunyai peran sebagai pelindung, lubrikasi, penghalang (*barrier*), dan sebagai peran adesi. Pada pH tubuh, jaringan mukus bermuatan negatif oleh karena kehadiran asam sialat dan sulfat. Muatan negatif ini dimanfaatkan untuk membentuk suatu sistem biodhesi yang digunakan untuk modifikasi penghantaran obat (Ahuja, 1997). Mukus melubrikasi dan melindungi jaringan epitel lambung dari kerusakan mekanik dan kimia. Waktu regenerasi mukus pada manusia berkisar 6 jam. Komponen utama dari mukus adalah protein glikosilat yang disebut mucin. Mucin terdiri dari protein yang berikatan kovalen dengan rantai karbohidrat. Gugus glikoprotein tersebut yang menyebabkan mukus memiliki sifat gel. Kebanyakan ikatan mukoadesif terdiri baik ikatan fisik dan kimia, yang didominasi ikatan hidrogen antara mukus dengan polimer.

### 2.3. Tinjauan Atenolol

Memiliki nama kimia : 4-(2-Hidroksi-3-isopropilamino propoksi) fenilasetamida, dengan rumus molekul  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  dan berat molekul 266,3.



Gambar 2.4 Gambar struktur molekul Atenolol

Atenolol berupa serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau dan hampir tidak berbau. Agak sukar larut dalam air, larut dalam etanol mutlak praktis tidak larut dalam eter (Depkes RI, 1995). Sediaan oral tersedia di pasaran adalah tablet atenolol dengan dosis 25 mg, 50 mg dan 100 mg dalam bentuk tablet (ISFI, 2005).

Atenolol adalah agonis  $\beta$ -adrenoceptor, atau lebih dikenal sebagai  $\beta$  bloker.  $\beta$  bloker adalah inhibitor kompetitif terhadap stimulasi hormon pada *receptor  $\beta$  adrenergic* pada sistem syaraf.  $\beta$  bloker dibagi 2, yaitu  $\beta 1$  dan  $\beta 2$ .  $\beta 1$  bekerja terutama di jantung,  $\beta 2$  bekerja terutama di jaringan bronkhi. Atenolol adalah selektif  $\beta 1$  bloker. Atenolol bekerja dengan berkompetisi pada tempat reseptor di otot jantung. Atenolol dapat digunakan sebagai obat hipertensi karena kemampuannya untuk menaikkan diameter pembuluh darah sehingga darah mengalir dengan tekanan rendah.  $\beta$  bloker juga dapat digunakan untuk pengobatan *myocardial infarction*, aritmia, angina, kelainan kontraksi pembuluh darah, termasuk migraine.

Takaran dosis pada penderita hipertensi sebesar 50-100 mg perhari, sebagai dosis tunggal. Perlu diperhatikan pemberian atenolol pada penderita hipertensi dengan bronkospasme. Atenolol diberikan terpisah, dosis disesuaikan dengan penyakit dan *tolerance* tiap individu. Jika terapi dengan atenolol akan dihentikan, maka dosis harus diturunkan bertahap selama periode 2 minggu.

Atenolol diabsorpsi sekitar 50-60% pada pemberian oral. Mula kerja diperoleh dalam 1 jam, kadar puncak plasma dicapai pada 2-4 jam awal pemberian oral, hal ini dikarenakan memiliki kelarutan yang rendah dalam lemak dan koefisien partisi yang rendah. Dapat menembus plasenta dan didistribusikan melalui kelenjar mama yang memberikan konsentrasi lebih besar dari plasma maternal. Jumlah yang menembus sawar otak kecil, dan ikatan protein plasma minimal. Waktu paruh kira-kira 6-7 jam. Atenolol tidak dimetabolisme hati dan diekskresi melalui urine. (Reynold, 1996)

Atenolol dapat menimbulkan efek aditif pada pemberian bersama obat dengan efek hipotensi lain (misal : metyldopa, hydralazine, *calcium channel blockers*). Atenolol tidak stabil oleh pengaruh panas, cahaya, dan kelembaban, sehingga harus disimpan pada wadah tertutup baik.

#### 2.4. Tinjauan Polimer Mukoadesif

Polimer yang digunakan dalam sistem lepas terkendali ada 2, yaitu polimer *biodegradable* dan *non biodegradable*. Polimer dengan ikatan utama C-C adalah *non biodegradable*. Polimer *biodegradable* kebanyakan memiliki ikatan kimia seperti anhidrat, ester, atau amida. Polimer ini akan terdegradasi *in vivo* secara enzimatis atau non enzimatis. Polimer *biodegradable* memberikan beberapa keuntungan diantaranya peningkatan stabilitas *thermoplastic*, peningkatan kekuatan mekanik, dan adanya kontrol kecepatan degradasi. Polimer *biodegradable* dapat berupa polimer alam dan sintetik. Polimer alam lebih disukai karena berasal dari organisme hidup, mudah didapat, relatif tidak mahal, dan memungkinkan untuk berbagai modifikasi kimia (Xiaosong,2005)

Tabel II.1 Macam Polimer-polimer *biodegradable* alam

Protein	Globulin, Gelatin, Collagen, Casein, Serum albumin manusia.
Polisakarida	Amilum, Selulosa, Chitosan, dextran, Alginat

Polimer *biodegradable* polisakarida banyak dipilih karena lebih mudah didapat dan lebih stabil dibandingkan dengan polimer protein. Menurut kemampuan adesinya, polimer yang dapat terikat pada permukaan epitel mucin dapat dikelompokkan menjadi :

- a. Polimer yang melengket bila terdapat air, dan menunjukkan sifat bioadesi karena lengket.
- b. Polimer yang terikat menurut cara yang tidak spesifik, interaksi nonkovalen yang terutama bersifat elektrostatis.
- c. Polimer yang terikat pada lokasi reseptor spesifik pada permukaan sel.

Mukoadesi pada mukosa saluran cerna dapat terjadi melalui interaksi molekular yang atraktif ataupun repulsif. Interaksi atraktif dihasilkan dari interaksi ikatan van der Waals, interaksi elektrostatis, ikatan hidrogen, serta reaksi hidrofobik. Interaksi repulsif dihasilkan dari reaksi elektrostatis dan repulsi sterik. Interaksi atraktif memegang peranan yang lebih besar dalam fenomena

mukoadesif mikropartikel dengan mukosa saluran cerna daripada interaksi repulsif (Swarbrick, 1988).

Kekuatan bioadesi pada berbagai polimer, diantaranya adalah CMC sebesar 193 dyn, Carbopol sebesar 185 dyn, polikarbopil dan tragakan sebesar 154 dyn, Natrium alginat sebesar 124 dyn, hidroksietilselulosa dan gom karaya sebesar 125 dyn, gelatin sebesar 116 dyn, gom guar dan pektin sebesar 100 dyn, povidon sebesar 98 dyn, akasia sebesar 98 dyn, makrogol sebesar 96 dyn.

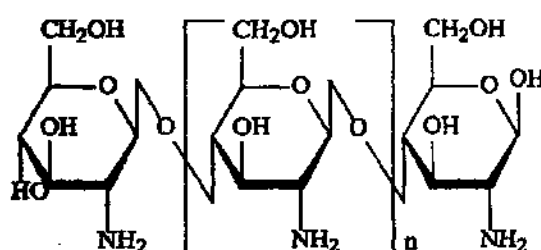
#### 2.4.1. Faktor yang Mempengaruhi Kemampuan Mukoadesi Polimer

Untuk membentuk suatu sifat mukoadesif yang baik, maka diperlukan sifat tertentu dari struktur polimer, misalnya tipe dari gugus fungsi pada polimer, berat molekul polimer, konsentrasi polimer, kemampuan mengembang, pH yang sesuai untuk mengembang dan menempel, serta fleksibilitas dari ikatan polimer yang akan mempengaruhi kemampuan membentuk suatu sifat mukoadesif dari polimer (Swarbrick, 1988; DucheNe, 1998).

Variabel fisiologis yang mempengaruhi sifat mukoadesif dari polimer. adalah *turnover* (penurunan jumlah) musin pada membran mukosa serta pengaruh patofisiologi (kondisi sakit) dari pasien. *Turnover* musin bergantung pada kehadiran dari makanan, (Swarbrick, 1988).

#### 2.4.2 Polimer Mukoadesif Chitosan

Chitosan, poly(N-deacetyl glucosamine), adalah polimer polikationik yang *biodegradable* dengan toksisitas rendah. Chitosan sebagai polimer polikationik memiliki kemampuan bioadesif yang lebih besar dibanding polimer alam lainnya, seperti selulosa, amilum, dll (Patel, 2006). Chitosan didapat dari deasetilasi alkali dari kitin poly(N-acetyl glucosamine), suatu polisakarida yang didapat dari *exoskeleton crustaceans and insects* (Xiaosong,2005).



Gambar 2.5 Gambar struktur chitosan

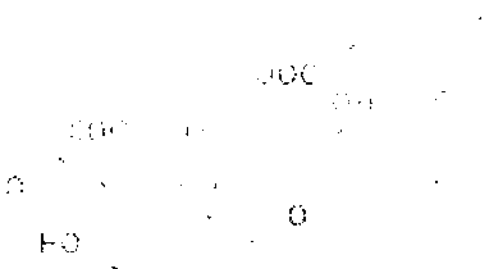


Chitosan tidak larut pada pH netral dan basa. Chitosan dengan derajat asetilasi 0-0,6 ( $F_{A0-0,6}$ ) larut pada pH <6,5. Dalam larutan asam, gugus amin chitosan akan bermuatan positif dan kelarutannya akan meningkat. Bila larutan asam dari chitosan ditambahkan pada pH basa, maka akan terbentuk gel yang viscous. Bentuk gel dari chitosan telah digunakan untuk penghantaran terkendali dari beberapa obat melalui rute oral atau parenteral (Xiaosong,2005).

Dengan kemampuan adesinya, chitosan dapat meningkatkan absorpsi obat melewati mukosa dengan meningkatkan waktu kontak obat dengan mukosa, dan membuka jembatan sel-sel epitel mukosa sehingga bahan obat lebih mudah masuk ke sirkulasi sistemik. (Catarina, 2006).

#### 2.4.3 Polimer Mukoadesif NatriumAlginat

Alginat adalah biopolimer alam yang diekstraksi dari alga coklat. Alginat memiliki rantai  $\alpha$ -L-guluronic acid (G) dan  $\beta$ -D-mannuronic acid (M) yang linear. Alginat akan membentuk hidrogel bila bereaksi dengan kovalen seperti  $Ca^{2+}$ . Hal ini terjadi oleh adanya *calcium link junctions* "egg box" formation yang memblok asam guluronat. Penggunaan alginat diminati karena sifat fisik dan kimia (misal porositas dan kemampuan terdegradasi), dan dapat dengan mudah dimodifikasi sesuai keadaan. Kalsium alginat telah luas digunakan dalam teknologi penghantaran obat untuk penggunaan gastrointestinal ( Gombotz and Wee, 1998).



Gambar 2.6 Rumus struktur Alginat

Natrium alginat berupa serbuk putih sampai coklat pucat kekuningan, tidak berbau, tidak berasa. Memiliki kekentalan 20-400 cps 20°C dalam 1%w/v larutan air dengan pH 7,2 dan memberikan kestabilan pada pH 4 hingga 10. Natrium

alginat larut perlahan dalam air, membentuk larutan koloid yang viskus, tidak larut dalam pelarut organik dan asam yang menjadikan pH larutan menjadi 3,0. Natrium alginat memiliki inkompatibilitas dengan asam kuat, basa kuat dan oksigen. Natrium alginat memiliki data toksisitas per oral tikus LD50 > 5000 mg/kg berat badan tikus, per Intra Vena pada tikus LD50 1000 mg/kg dan Intra peritoneal pada kucing LD50 250 mg/kg. Pengembangan alginat dapat menunda kelarutan dan pelepasan bahan aktif dari dalam sediaan, oleh karena itu dapat digunakan untuk melepaskan obat secara perlahan. (Kibbe,2000).

Polimer polielektronik chitosan-alginat berpotensi untuk diteliti karena efek adesi dari masing-masing polimer. Chitosan sebagaimana alginat dapat mengubah kecepatan difusi dari bahan terkapsulasi, atau ditambahkan untuk modifikasi struktur polimer (Anal and Stevens, 2005). Elektronegatif pada gugus karboksil dari alginat akan berikatan dengan gugus amin chitosan yang elektrofilik. Kelebihan lainnya chitosan mampu meningkatkan absorpsi beberapa bahan obat melewati barrier lipid pada mukosa dengan meningkatkan waktu kontak bahan obat dengan mukosa, serta kemampuan menginduksi pembukaan jembatan sel-sel epitel mukosa sehingga bahan obat lebih mudah terabsorpsi ke sistemik. (Catarina, 2006).

### BAB III

#### KERANGKA KONSEPTUAL

##### 3.1. Uraian Kerangka Konseptual

Mikropartikel adalah partikel padat berbentuk sferis dengan ukuran antara 1-1000  $\mu\text{m}$ . Mikropartikel dapat digunakan untuk pelepasan berkesinambungan, dan meningkatkan masa kerja obat ditubuh. Pada sediaan mikropartikel, obat akan terjebak dalam polimer, yang menahan difusi bahan obat lepas dari polimer, sehingga menghambat pelepasan bahan obat dilambung serta melepaskan bahan obat secara berkesinambungan.

Mukoadesif adalah sifat suatu bahan untuk teradesi pada jaringan mukus pada saluran cerna selama periode waktu tertentu. Mukoadesif diharapkan akan meningkatkan waktu kontak obat dengan absorption site di dinding saluran cerna, sehingga akan meningkatkan proses absorpsi obat-obat yang diabsorpsi lambat.

Atenolol adalah agonis  $\beta$ -adrenoreceptor, dikenal sebagai obat anti hipertensi. Pada pemberian oral diabsorpsi hanya sekitar 50-60%. *Onset of action* diperoleh dalam 1 jam, kadar puncak plasma dicapai pada 2-4 jam awal pemberian oral, hal ini dikarenakan memiliki kelarutan yang rendah dalam lemak dan koefisien partisi yang rendah. Untuk meningkatkan absorpsi dilakukan peningkatan waktu transit atenolol dalam saluran cerna dengan mikropartikel mukoadesif.

Salah satu aspek dalam pembuatan sediaan mikropartikel dan mukoadesif yang menentukan karakteristik fisik adalah pemilihan polimer. Polimer *biodegradable* dari alam yang sering digunakan dalam formulasi mikropartikel antara lain : Chitosan dan Natrium alginat. Natrium alginat dapat menghambat pelepasan bahan aktif dalam sediaan, oleh karena itu dapat mengatur pelepasan bahan obat. Chitosan mampu meningkatkan absorpsi beberapa bahan obat melewati barrier lipid pada mukosa dengan meningkatkan waktu kontak bahan obat dengan mukosa, serta kemampuan menginduksi pembukaan jembatan sel-sel epitel mukosa sehingga bahan obat lebih mudah terabsorpsi ke sistemik. Alginat dapat direaksikan dengan chitosan melalui reaksi elektrostatis. Reaksi ini dapat terjadi karena gugus karboksil pada alginat yang bersifat elektronegatif berikatan

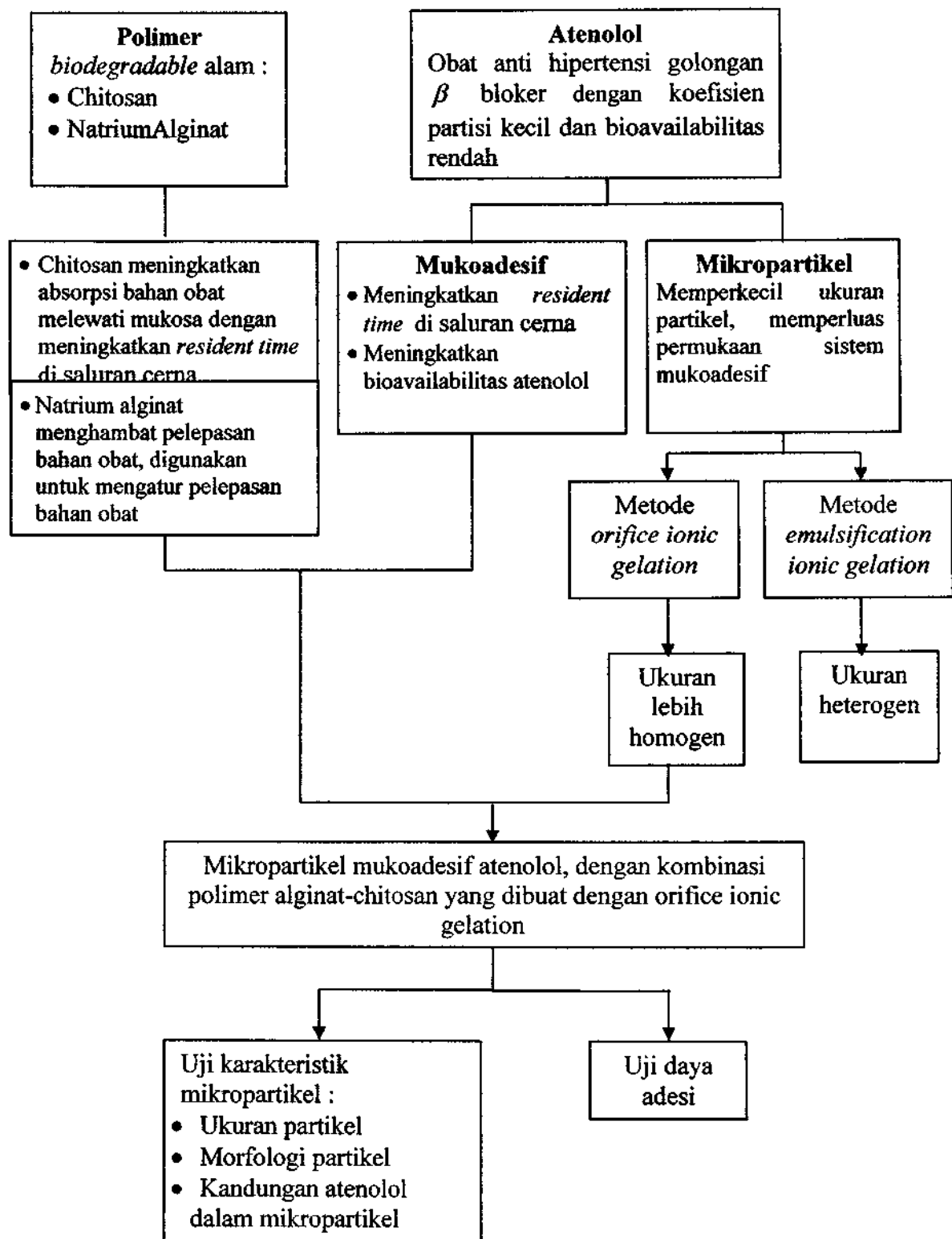
dengan gugus amino pada chitosan yang bersifat elektropositif. Penyalutan alginat dengan chitosan dimaksudkan untuk meningkatkan stabilitas penjeratan bahan obat.

Metode *orifice ionic gelation* merupakan metode sederhana yang sesuai untuk *scale up*, menggunakan peralatan yang sederhana, dan mudah dalam proses pembuatannya, sehingga metode ini dapat dilakukan dalam penelitian laboratorium. Proses pembuatan mikropartikel mukoadesif dilakukan dengan metode *orifice ionic gelation*. Metode *orifice ionic gelation*, dilakukan dengan meneteskan campuran polimer dengan bahan aktif ke dalam larutan pengeras sehingga terbentuk mikropartikel dengan ukuran tertentu. Teknik pembuatan dengan metode *orifice ionic gelation* menghasilkan ukuran mikropartikel yang lebih seragam.

Variabel yang mempengaruhi karakteristik fisik mikropartikel yang dihasilkan antara lain : perbandingan berat obat dan polimer, perbandingan jumlah polimer, suhu pada proses pembuatan, ukuran partikel bahan obat, homogenitas sistem dispersi larutan polimer dan bahan obat, laju penetesannya, ukuran pipa penetesannya, jumlah larutan  $\text{CaCl}_2$  yang ditambahkan, waktu kontak dengan larutan  $\text{CaCl}_2$ .

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan kadar chitosan terhadap karakteristik fisik dan mukoadesi dari mikropartikel mukoadesif yang dihasilkan dengan metode *orifice ionic gelation*. Evaluasi yang dilakukan meliputi ukuran partikel, morfologi, kandungan atenolol, dan sifat mukoadesif.

### 3.2 Alur Kerangka Konseptual



Gambar III.1 Alur kerangka konseptual

## **BAB IV METODE PENELITIAN**

### **4.1. Bahan**

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah atenolol (pharmaceutical grade) diperoleh dari Noveon Diamalt Private Limited, India; natriumalginat (pharmaceutical grade); kalsium klorida (pharmaceutical grade); Chitosan (pharmaceutical grade) diperoleh dari PT. Vital House Indonesia; dan Aquades (pro analisis).

### **4.2. Alat**

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik Electronic Balance Chyo, seperangkat alat gelas, jarum no.26G, spektrofotometer UV-Vis (Carry-50), alat uji waktu hancur tablet (Erweka Disintregating Tester tipe ZT 501), Ohous Moisture Balance 45, Differetial Thermal Apparatus (DTA) Mettler Toledo FP 85 DTA FP 900, Spektrofotometer serapan infra merah (Jasco FT-IR/5300), mikroskop optik.

### **4.3. Metode penelitian**

#### **4.3.1. Pemeriksaan Bahan Penelitian**

##### **1. Atenolol**

Pemeriksaan organoleptis atenolol dilakukan dengan mengamati bahan atenolol secara organoleptis dengan kriteria bahan berupa serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Pemeriksaan jarak lebur atenolol dilakukan dengan menggunakan alat .Jarak lebur atenolol berkisar antara 152°C-155°C.

Pemeriksaan identifikasi atenolol dilakukan dengan mengidentifikasi bahan atenolol dengan spektra inframerah menggunakan tehnik pellet KBr. Tehnik pellet KBr spektra inframerah dilakukan dengan menggerus 1 mg zat dengan 100 mg serbuk KBr kering, kemudian dikompresi dengan penekan hidrolik yang dilengkapi dengan penarik uap air, agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Spektra inframerah yang diperoleh dibandingkan dengan spektra inframerah dari atenolol pustaka (Depkes RI,1995).

## 2. Natrium alginat

Pemeriksaan organoleptis Natrium alginat dilakukan dengan mengamati bahan natrium alginat secara organoleptis dengan kriteria bahan berupa serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau.

Pemeriksaan identifikasi natrium alginat dilakukan dengan dengan melarutkan 0,2 g natrium alginat ke dalam air dengan pengocokan. Kedalam 5 ml larutan ini ditambahkan 1 ml kalsium klorida, akan terbentuk massa gelatin voluminous.

Pemeriksaan identifikasi natrium alginat dilakukan dengan spektra inframerah menggunakan tehnik pellet KBr. Tehnik pellet KBr spektra inframerah dilakukan dengan menggerus 1 mg zat dengan 100 mg serbuk KBr kering, kemudian dikompresi dengan penekan hidrolis yang dilengkapi dengan penarik uap air, agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Spektra inframerah yang diperoleh dibandingkan dengan spektra inframerah dari natrium alginat pustaka

## 3. Chitosan

Pemeriksaan organoleptis Chitosan dilakukan dengan mengamati bahan chitosan secara organoleptis dengan kriteria bahan secara organoleptis berupa serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau

Pemeriksaan identifikasi chitosan dengan melakukan pemeriksaan viskositasnya dibandingkan dengan viskositas chitosan pada literatur, atau sesuai sertifikat analisis dari bahan (larutan 1%, viskositas 5,6 cps)

Pemeriksaan identifikasi chitosan dilakukan dengan spektra inframerah menggunakan tehnik pellet KBr, tehnik pellet KBr spektra inframerah dilakukan dengan menggerus 1 mg zat dengan 100 mg serbuk KBr kering, kemudian dikompresi dengan penekan hidrolis yang dilengkapi dengan penarik uap air, agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Spektra inframerah yang diperoleh dibandingkan dengan spektra inframerah dari chitosan pustaka

#### 4.3.2. Rancangan Formula Mikropartikel Mukoadesif Atenolol

Sediaan mikropartikel mukoadesif atenolol dibuat dalam 5 formula :

**Tabel IV.1. Rancangan formula Mikropartikel Mukoadesif Atenolol**

BAHAN	FUNGSI	F1	F2	F3	F4	F5
Atenolol	Bahan obat	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g
Natrium alginat	Polimer	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g
Chitosan	Polimer	0 g	0,25 g	0,5 g	0,75 g	1 g
Kalsium klorida 16 % b/v	Larutan pengeras	40 ml	40ml	40 ml	40 ml	40 ml

Dalam formula, atenolol berfungsi sebagai bahan aktif, natrium alginat dan chitosan sebagai polimer mikropartikel mukoadesif.

#### 4.3.3. Proses Pembuatan Mikropartikel Mukoadesif

Pembuatan mikropartikel mukoadesif dilakukan dengan metode *orifice-ionic gelation*. Tahap-tahap pembuatan mikropartikel dilakukan sebagai berikut (Vandenberg .G.W, et al 2001) :

Atenolol (1 g ) didispersikan ke dalam larutan alginat 10 %, kemudian campuran atenolol-alginat tersebut diteteskan ke dalam larutan pengeras  $\text{CaCl}_2$  16 % ( 40 mL ) yang telah ditambah larutan chitosan dalam asetat 4 % v/v (sesuai formula), hingga terbentuk mikropartikel. Dibiarkan dalam larutan pengeras selama 15 menit, kemudian dicuci dengan air dingin hingga bau asetat hilang. Mikropartikel yang terbentuk dikeringkan 40 °C dilemari pengering selama 5 jam.

#### 4.3.4. Pemeriksaan Mutu Fisik Mikropartikel

Setelah mikropartikel kering dilakukan pemeriksaan mutu fisik mikripartikel yaitu distribusi ukuran partikel dan morfologi ukuran partikel.

##### 1. Distribusi ukuran partikel

Pemeriksaan distribusi ukuran mikropartikel menggunakan metode mikroskopi dengan alat mikroskop yang dilengkapi mikrometer okuler dan obyektif, dengan cara kerja sebagai berikut : Kalibrasi skala okuler dengan memasang mikrometer okuler dan obyektif pada tempatnya, sampai kedua skala terlihat dibawah mikroskop, himpitkan garis awal skala okuler dan skala obyektif, kemudian tentukan garis yang tepat berhimpit dengan



kedua skala, dan tentukan harga skala okuler. Mikropartikel yang akan diamati diletakkan diatas *obyek glass*, kemudian mulai mengukur mikropartikel (sebanyak > 300 partikel). Lakukan pengelompokan dengan dengan menentukan ukuran partikel yang terkecil dan terbesar dari seluruh sampel, dibagi kedalam beberapa interval dan kelas. Kemudian dibuat kurva distribusi ukuran partikel (Martin, 1993)

#### 2. Pemeriksaan morfologi mikropartikel

Pemeriksaan morfologi mikropartikel dilakukan dengan foto mikropartikel menggunakan mikroskop Optik dengan perbesaran 40 X.

#### 3. Pemeriksaan kandungan lengas

Pemeriksaan kandungan lengas dilakukan dengan menggunakan moisture analyzer Ohaus Moisture Balance 45. Mikropartikel dengan berat antara 0,5 – 1,0 gram diratakan pada bagian tengah pan. Setelah penutup alat ditutup, catat berat yang tertera dilayar. Kemudian alat dinyalakan untuk memulai proses pengeringan pada suhu 100°C dan pengukuran dilakukan setelah menit ke 10. Presentase kandungan lengas yang tertera pada layar dicatat.

### 4.3.5. Pemeriksaan kandungan atenolol

Pemeriksaan keseragaman kadar atenolol dalam mikropartikel dilakukan dengan cara sebagai berikut :

#### 1. Pembuatan larutan baku induk atenolol

Ditimbang seksama 10 mg atenolol, dilarutkan dalam 10 ml air. Lalu dipipet 5,0 mL dimasukkan melalui corong ke dalam labu ukur 50,0 ml secara kuantitatif, kemudian ditambahkan air hingga garis tanda dan kocok larutan tersebut sampai homogen. Pada larutan ini diperoleh kadar 100 mg/L.

#### 2. Pembuatan larutan baku kerja atenolol

Larutan baku induk atenolol diencerkan dengan air hingga diperoleh kadar 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 30,0; dan 40,0 mg/L.

#### 3. Penentuan panjang gelombang maksimum

Diamati serapan dari baku kerja dengan kadar 5,0; 10,0; dan 20,0 mg/L pada panjang gelombang 200-400 nm dengan spektrofotometer UV-

Vis. Dibuat kurva serapan versus panjang gelombang untuk mengetahui panjang gelombang maksimum.

4. Pemeriksaan pengaruh bahan tambahan terhadap nilai absorban larutan atenol. Cara kerjanya sebagai berikut :
  - a. pemeriksaan serapan larutan natrium alginat pada panjang gelombang 200-400 nm.

Ditimbang 100,0 mg natrium alginat dilarutkan dalam 100,0 ml air secara kuantitatif. Kemudian larutan tersebut diencerkan hingga diperoleh kadar 20 mg/L dan diamati serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm.
  - b. Pemeriksaan serapan chitosan pada panjang gelombang 200-400 nm. Ditimbang 100,0 mg chitosan dilarutkan dalam 100,0 ml asam asetat 4% secara kuantitatif. Kemudian larutan tersebut diencerkan hingga diperoleh kadar 20 mg/L dan diamati serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm.
  - c. Pemeriksaan pengaruh serapan campuran natrium alginat dan chitosan.

Dipipet 2,0 mL larutan natrium alginat 100,0 mg/L dan 2,0 mL larutan chitosan dalam asam asetat 4%. Kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10,0 mL, dan ditambahkan air hingga tanda. Diamati serapan larutan tersebut pada panjang gelombang 200-400 nm.
  - d. Pemeriksaan pengaruh natrium alginat dan chitosan terhadap serapan atenolol.

Dipipet 2,0 mL atenolol 100,0 mg/L dan dimasukkan kedalam labu ukur 10,0 mL. Kemudian kedalam larutan tersebut ditambah 2,0 mL larutan natrium alginat 100,0 mg/L, 2,0 mL larutan chitosan 100,0 mg/L dalam asam asetat 4% dan ditambah air hingga 10,0 mL. Diamati serapan pada panjang gelombang 200-400 nm.
5. Pembuatan kurva baku  
Diamati serapan dari larutan baku kerja dengan kadar 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 30,0; dan 40,0 mg/L pada panjang gelombang maksimum

terhadap blangko air. Data yang diperoleh dibuat dalam bentuk kurva serapan versus kadar dengan persamaan garis  $y = bx + a$  (kadar sebagai absis dan serapan sebagai ordinat)

6. Pemeriksaan kandungan atenolol dalam mikropartikel (Chowdary, 2003)

Ditimbang dan serbukkan mikropartikel setara dengan 50,0 mg atenolol, kemudian serbuk dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml, ditambahkan 20 ml air. Didiamkan selama 24 jam. Kemudian diultrasonik dan diencerkan dengan air sampai tanda. Selanjutnya larutan tersebut dikocok sampai homogen dan akan diperoleh larutan dengan kadar 1000 mg/L, kemudian larutan tersebut disaring dengan kertas saring milipore 0,45  $\mu\text{m}$ . Setelah itu dipipet 0,5 mL filtrat, dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml lalu ditambahkan air sampai tanda, dan kocok sampai homogen. Diukur serapan larutan dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum dan kadar dihitung dengan persamaan kurva baku atenolol dalam air.

#### 4.3.6. Uji Daya Adesi Mikropartikel Atenolol

Uji daya adesi invitro pada atenolol dilakukan dengan metode *wash-off* (Chowdary, 2003). Daya adesi mikropartikel mukoadesif atenolol diuji pada lambung dan usus kelinci untuk mengetahui kemampuan adesi atenolol pada lambung yang memiliki pH asam, dan usus yang memiliki pH basa. Uji daya adesi dilakukan dengan sebagai berikut :

1. Pembuatan cairan lambung buatan tanpa pepsin pH  $1,2 \pm 0,05$

Dilarutkan 2,0 gram NaCl dalam 0,7 ml HCl pekat, kemudian ditambahkan air suling hingga 1000,0 ml. Terbentuk pH larutan  $1,2 \pm 0,05$ . Jika pH larutan yang diinginkan belum tercapai, ditambah dengan NaOH 0,2 N atau HCl 0,2 N (The United States Pharmacopeal Convention, 2000).

2. Pembuatan cairan usus buatan tanpa pankreatin pH  $6,8 \pm 0,1$

Dilarutkan 6,8 gram  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dalam 250 ml air suling, campur sampai homogen, kemudian ditambahkan 190,0 ml NaOH 0,2 N dan 400,0 ml air suling. Larutan yang terbentuk, ditambah dengan NaOH 0,2 N atau

HCl 0,2 N sampai pH larutan  $6,8 \pm 0,1$ . (The United States Pharmacopeal Convention, 2000).

3. Uji daya adesi mikropartikel mukoadesif (Chowdary, 2003)

Bagian mukosa usus dan lambung kelinci (2 X 2 cm) sebagai jaringan uji, ditempelkan pada obyek glass menggunakan lem akrilat. Sejumlah 50 mikropartikel disebarkan diatas jaringan uji dan segera digantung pada alat uji waktu hancur tablet. Dengan mengoperasikan alat uji waktu hancur tablet, jaringan uji akan bergerak naik turun secara perlahan dalam larutan uji sebanyak 1000 mL pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$ . Alat dihentikan pada menit ke 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, dan dihitung jumlah mikropartikel yang masih menempel pada jaringan uji. Uji daya adesi mikropartikel mukoadesif dilakukan pada cairan lambung buatan tanpa pepsin pH  $1,2 \pm 0,05$ , dan pada cairan usus tanpa pankreatin pH  $6,8 \pm 0,05$ .

#### 4.4. Penyajian Data

Data hasil penelitian yang diperoleh adalah kadar lengas, distribusi ukuran partikel, morfologi mikropartikel, kandungan atenolol dalam mikropartikel, dan daya adesi dari sediaan mikropartikel mukoadesif atenolol. Penyajian datanya masing-masing sebagai berikut :

- a. Kandungan lengas disajikan dalam bentuk tabel.
- b. Distribusi ukuran partikel disajikan dalam bentuk histogram (absis=diameter partikel dan ordinat = jumlah partikel)
- c. Morfologi mikropartikel disajikan dalam bentuk foto.
- d. Kandungan atenolol yang terjerap disajikan dalam bentuk tabel.
- e. Daya adesi dari mikropartikel mukoadesif atenolol disajikan dalam bentuk kurva (absis = waktu dalam menit, dan ordinat = % jumlah mikropartikel yang menempel) pada masing-masing media lambung buatan serta usus buatan.

**BAB V**  
**HASIL PENELITIAN**

## BAB V HASIL PENELITIAN

### 5.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan

#### 5.1.1 Atenolol

Hasil pemeriksaan kualitatif atenolol dapat dilihat pada tabel dibawah ini :

**Tabel V.1 Pemeriksaan Kualitatif Atenolol**

Pemeriksaan	Pustaka	Pengamatan
1. Organoleptis	Serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau * ).	Serbuk putih dan tidak berbau.
2. Spektrum Infra merah	Bilangan gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ **)	Bilangan gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ )
- gugus $-\text{CO}-\text{NH}$	3100 – 3500	3370,75
- gugus $=\text{CH}$	300 – 3100	2925,57
- gugus $-\text{C}=\text{O}$	1600 – 1680	1637,34
- gugus $-\text{N}-\text{C}=\text{O}$	1550 – 1640	1516,72
- gugus $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-$	1000 – 1350	1419,33
3. Jarak Lebur (DTA)	152-155 °C *)	152,1 °C

\*) Farmakope Indonesia, Edisi IV, Departemen Kesehatan Indonesia, 1995 hal 113. Hasil analisa DTA atenolol dapat dilihat pada lampiran 1.

\*\*) [http://www.AIST.go.jp/RIOD3/SDPS/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi?lang=eng](http://www.AIST.go.jp/RIOD3/SDPS/cgi-bin/direct_frame_top.cgi?lang=eng) (online3 juli 2007). Spektrum inframerah atenolol dapat dilihat pada lampiran 3.

Pemeriksaan organoleptis atenolol menunjukkan bahwa data pengamatan organoleptis bahan sesuai dengan data organoleptis atenolol pada pustaka.

Pemeriksaan spektrum infra merah atenolol menunjukkan bahwa data pengamatan bilangan gelombang gugus  $-\text{CO}-\text{NH}$ ,  $=\text{CH}$ ,  $-\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{N}-\text{C}=\text{O}$ , dan gugus  $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-$  dari bahan sesuai dengan data bilangan gelombang atenolol pada pustaka

Pemeriksaan jarak lebur atenolol menunjukkan bahwa data pengamatan titik lebur bahan sesuai dengan data rentang jarak lebur atenolol dari pustaka.

### 5.1.2 Na Alginat

Hasil pemeriksaan kualitatif natrium alginat dapat dilihat pada tabel berikut :

**Table V.2. Pemeriksaan Kualitatif Na Alginat.**

Pemeriksaan	Pustaka	Pengamatan
1. Organoleptis	Serbuk tidak berbau, tidak berasa, berwarna putih sampai coklat pucat kekuningan *)	Serbuk tidak berbau, tidak berasa, berwarna coklat
2. 5 mL larutan (0,2 g zat dalam 20 mL air) + 1 mL CaCl <sub>2</sub> 1 %	Terbentuk massa gelatin voluminous **)	Terbentuk massa gelatin yang voluminus
3. Spektrofotometer IR	Bilangan gelombang (cm <sup>-1</sup> ) ***)	Bilangan gelombang (cm <sup>-1</sup> )
- gugus O-H	3000 – 3700	3451,73
- gugus C-O-C	1050 – 1260	1032,10
- gugus C-C (aril)	1450 – 1600	1650,95
- gugus C-OH	920 – 1300	949,50

\*) Kibbe, A.H., 2000. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 3<sup>rd</sup>Ed., London : The Pharmaceutical Press and The American Pharmaceutical Association

\*\*) The stationary office 2002. *British pharmacopeiae*, Vol.1, International Edition, London

\*\*\*) [http://www.AIST.go.jp/RIOD3/SDPS/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi?lang=eng](http://www.AIST.go.jp/RIOD3/SDPS/cgi-bin/direct_frame_top.cgi?lang=eng) (online 3 juli 2007). Spektrum inframerah Na alginat dilihat pada lampiran 4.

Pemeriksaan organoleptis Na alginat menunjukkan bahwa data pengamatan organoleptis bahan sesuai dengan data organoleptis Na alginat pada pustaka

Pemeriksaan viskositas Na alginat menunjukkan bahwa data pengamatan viskositas bahan sesuai dengan viskositas Na alginat pada pustaka.

Pemeriksaan spektrum infra merah Na alginat menunjukkan bahwa data bilangan gelombang gugus O-H, C-O-C, C-C (aril), dan C-OH dari bahan, sesuai dengan data bilangan gelombang Na alginat pada pustaka.

### 5.1.3.Chitosan

Hasil pemeriksan kualitatif chitosan dapat dilihat pada tabel dibawah ini :

**Tabel V.3 Pemeriksaan Kualitatif Chitosan**

Pemeriksaan	Pustaka	Pengamatan
1. Organoleptis	Serbuk kuning muda, tidak berbau dan berasa * )	Serbuk kuning muda, tidak berbau, tidak berasa
2. Viskositas 1% b/v	<i>Low viscosity</i> * )	8 cps
3. Spektrofotometer IR	Bilangan gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ ) ** )	Bilangan gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ )
- gugus OH	3000 – 3700	3446
- gugus CO-NH <sub>2</sub>	2300 – 3000	2924,73
- gugus C-C	1450 – 1600	1642,72
- gugus C-NH <sub>2</sub>	1000 - 1350	1384,18

\* ) Sertifikat analisis chitosan

\*\* ) [www.scielo.cl/fbpe/img/bscq/v47n4/img25-02.gif](http://www.scielo.cl/fbpe/img/bscq/v47n4/img25-02.gif) (online 3 juli 2007). Spektrum inframerah chitosan dapat dilihat pada lampiran 5.

Pemeriksaan organoleptis chitosan menunjukkan bahwa data pengamatan organoleptis bahan sesuai dengan data organoleptis chitosan pada sertifikat analisis chitosan.

Pemeriksaan viskositas chitosan menunjukkan bahwa data pengamatan viskositas bahan sesuai dengan viskositas chitosan pada sertifikat analisis chitosan.

Pemeriksaan spektrum infra merah chitosan menunjukkan bahwa data bilangan gelombang gugus gugus OH, CO-NH<sub>2</sub>, C-C, C-NH<sub>2</sub> dan C-OH dari bahan, sesuai dengan data bilangan gelombang chitosan pada pustaka.



## 5.2. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Mikropartikel Mukoadesif Atenolol

### 5.2.1 Hasil pemeriksaan kandungan lengas

Hasil pemeriksaan kandungan lengas disajikan pada tabel dibawah ini :

**Tabel V.4 Kandungan Lengas Mikropartikel**

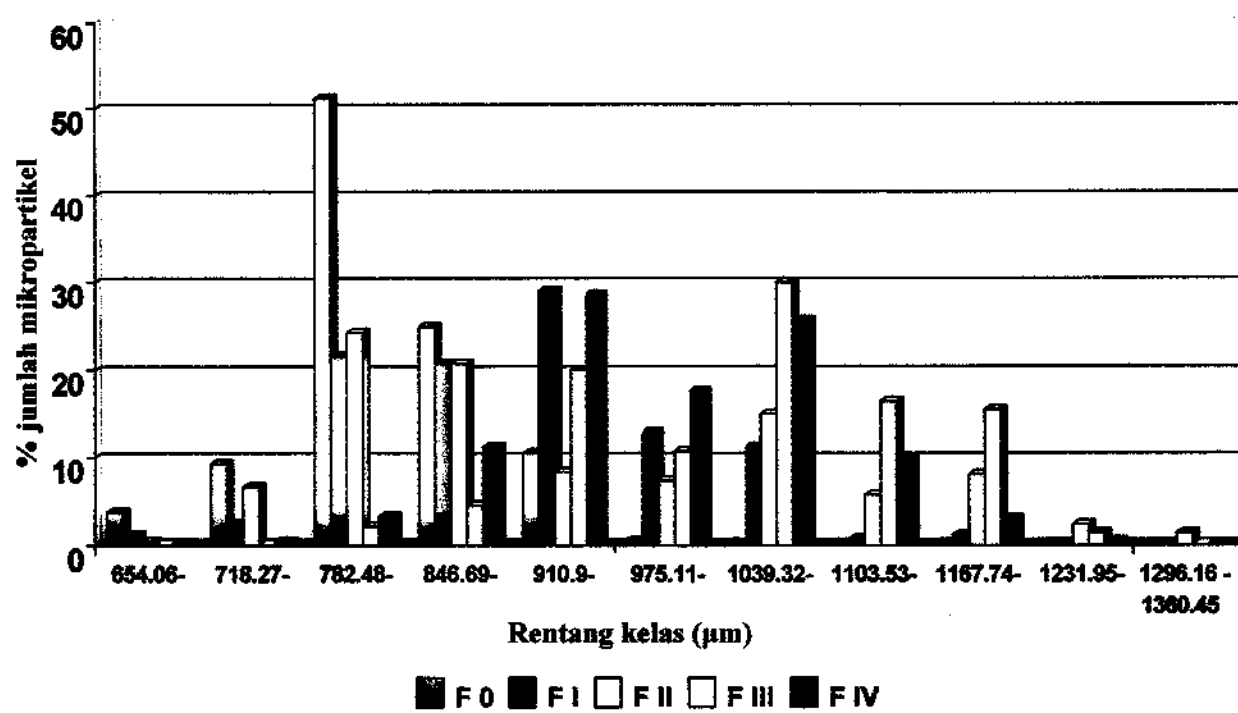
Formula	kandungan lengas (%)
F0	2,78
F1	2,57
F2	2,23
F3	2,35
F4	2,21

### 5.2.2 Hasil Pemeriksaan Distribusi Ukuran Partikel

Hasil pemeriksian distribusi ukuran partikel disajikan pada tabel dibawah ini :

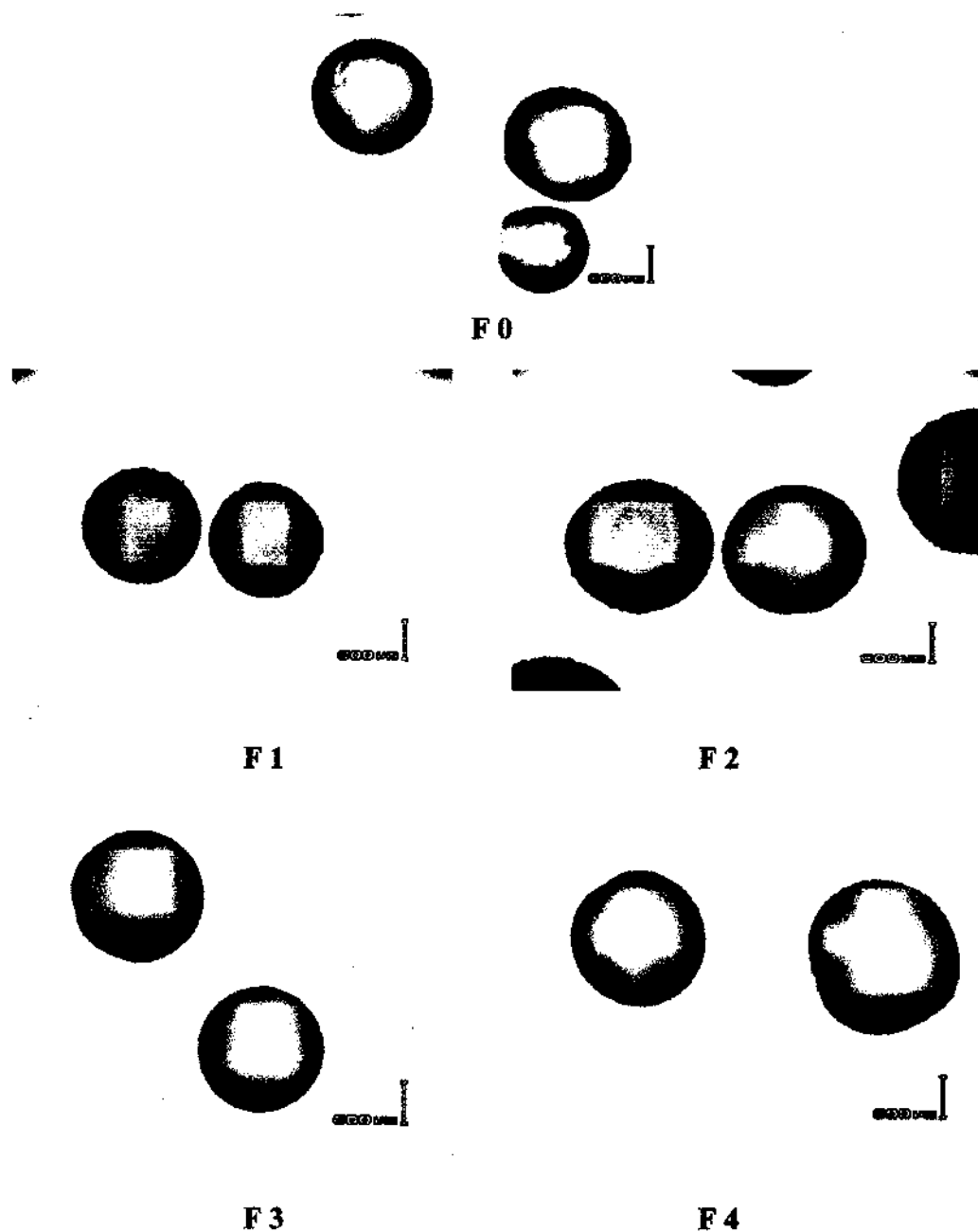
**Tabel V.5 Distribusi Ukuran Partikel Mikropartikel Atenolol-Alginat-Chitosan**

Ukuran Partikel (um)	% jumlah partikel				
	F 0	F 1	F 2	F 3	F 4
654,06 – 718,27	3,60	1,00	0,33	-	-
718,27 - 782,48	9,30	2,33	0,66	-	0,33
782,48 - 846,69	51,30	21,66	24,33	2,00	3,33
846,69 - 910,90	25,00	20,66	20,66	4,33	11,00
910,90 - 975,11	10,30	29,00	8,33	20,00	28,66
975,11 - 1039,32	0,30	12,66	7,33	10,66	17,66
1039,32 - 1103,53	-	11,00	15,00	30,00	25,66
1103,53 - 1167,74	-	0,66	5,66	16,33	9,66
1167,74 - 1231,95	-	1,00	8,00	15,33	3,00
1231,95 - 1296,16	-	-	2,33	1,33	0,33
1296,16 - 1360,45	-	-	1,33	-	-



**Gambar 5.1** Histogram Distribusi Ukuran Mikropartikel Atenolol-Alginat-Chitosan yang dibuat dengan Metode Orifice-Ionic Gelation

### 5.2.3 Hasil Pemeriksaan Morfologi Mikropartikel



**Gambar 5.2 Hasil foto Morfologi Mikropartikel Atenolol-Alginat-Chitosan yang diamati dengan Mikroskop Optik perbesaran 40 X**

Keterangan :

- Formula 0 : Perbandingan polimer Na Alginat : Chitosan = 1:0
- Formula 1 : Perbandingan polimer Na Alginat : Chitosan = 1:0,25
- Formula 2 : Perbandingan polimer Na Alginat : Chitosan = 1:0,5
- Formula 3 : Perbandingan polimer Na Alginat : Chitosan = 1:0,75
- Formula 4 : Perbandingan polimer Na Alginat : Chitosan = 1:1

### 5.3 Hasil Pemeriksaan Kandungan Atenolol dalam Mikropartikel

#### 5.3.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Atenolol dalam Air

Dari hasil pengamatan absorban atenolol dalam air didapat panjang gelombang maksimum atenolol ( $\lambda_{max}$ ) adalah 223,96 nm.

Gambar spektra penentuan panjang gelombang maksimum atenolol dapat dilihat pada lampiran 6

#### 5.3.2 Kurva Baku Atenolol dalam Air

Tabel V.6 Hubungan Konsentrasi Atenolol dengan Absorban pada  $\lambda_{max}$  223,96 nm.

Konsentrasi (mg/L)	Absorban
5,0	0,1657
10,0	0,3233
15,0	0,4886
20,0	0,6429
30,0	0,9747
40,0	1,3076

Dari pengukuran diperoleh harga slope (b) = 0,03138, dan intersep (a) = 0,00219, sehingga persamaan regresi adalah  $y = 0,03138x - 0,00219$ , dengan harga koefisien korelasi (r) = 0,99988, lebih besar dari r tabel = 0,754, hal ini menunjukkan adanya korelasi linear antara konsentrasi dan serapan.

#### 5.3.3 Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Atenolol

Hasil serapan menunjukkan bahwa Na alginat dan chitosan tidak berpengaruh terhadap nilai serapan dan panjang gelombang maksimum larutan atenolol dalam air. Hasil pemeriksaan dapat dilihat pada lampiran 8.

#### 5.3.4 Pemeriksaan Penjerapan Atenolol dalam Mikropartikel

Hasil pemeriksaan penjerapan atenolol dalam mikropartikel dapat dilihat pada tabel berikut ini :

**Tabel V.7 Hasil Pemeriksaan penyerapan Atenolol dalam Mikropartikel**

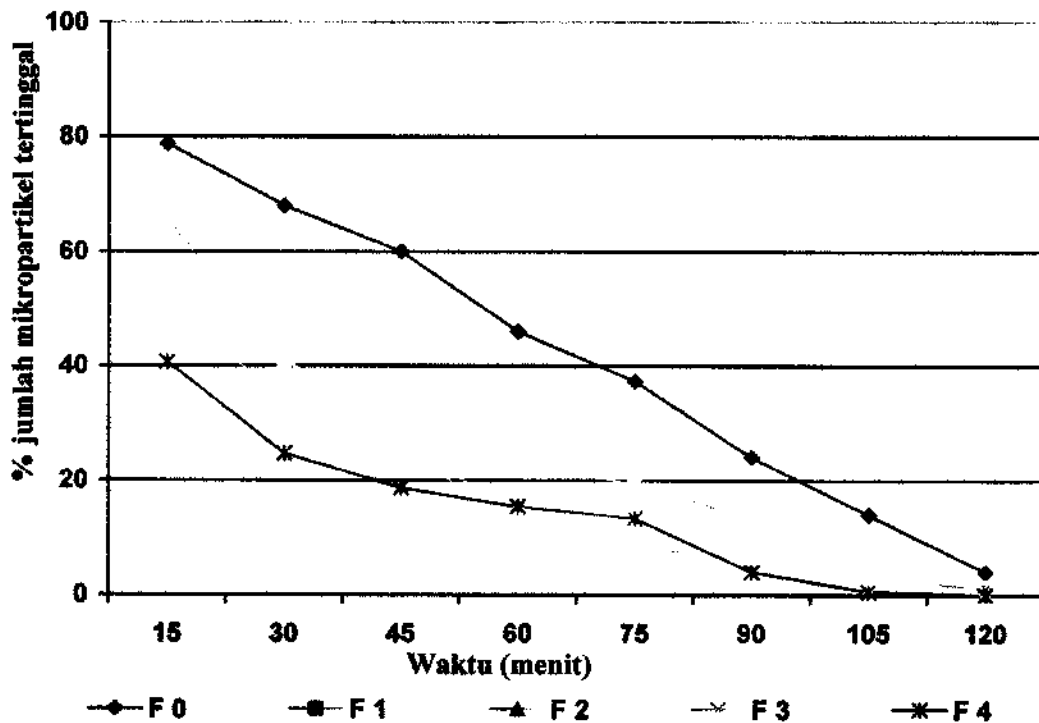
Sampel	replikasi	% penyerapan	Rata-rata $\pm$ SD
F0	I	7,74	7,65 % $\pm$ 0,12
	II	7,51	
	III	7,70	
F1	I	8,36	8,18 % $\pm$ 0,16
	II	8,03	
	III	8,14	
F2	I	11,01	11,04 % $\pm$ 0,14
	II	10,90	
	III	11,19	
F3	I	13,36	13,16 % $\pm$ 0,40
	II	12,70	
	III	13,43	
F4	I	12,86	12,53 % $\pm$ 0,30
	II	12,44	
	III	12,27	

#### 5.4 Pemeriksaan Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol

Hasil pemeriksaan daya adesi mikropartikel mukoadesif atenolol pada lambung dan usus kelinci dapat dilihat pada tabel dan gambar berikut :

**Table V.8 Hasil Pemeriksaan Daya Adesi Mikopartikel Mukoadesif Atenolol-Alginat-Chitosan pada Lambung Kelinci, dalam media lambung buatan pH ( 1,2  $\pm$  0,5 ) (n=3)**

Menit	% jumlah mikropartikel yang tertinggal				
	F 0	F 1	F 2	F 3	F 4
15	78,67 $\pm$ 7,02	65,33 $\pm$ 23,43	47,33 $\pm$ 13,01	36,00 $\pm$ 22,27	40,67 $\pm$ 23,09
30	68,00 $\pm$ 6,00	40,67 $\pm$ 27,15	36,00 $\pm$ 10,39	28,67 $\pm$ 18,14	24,67 $\pm$ 16,16
45	60,00 $\pm$ 8,71	33,33 $\pm$ 28,44	25,33 $\pm$ 2,30	24,67 $\pm$ 17,47	18,67 $\pm$ 17,00
60	46,00 $\pm$ 5,29	23,33 $\pm$ 25,00	12,67 $\pm$ 4,61	16,00 $\pm$ 14,42	15,33 $\pm$ 16,65
75	37,33 $\pm$ 10,06	19,33 $\pm$ 23,86	10,00 $\pm$ 6,11	8,67 $\pm$ 10,26	13,33 $\pm$ 16,65
90	24,00 $\pm$ 8,71	13,33 $\pm$ 16,65	2,67 $\pm$ 4,61	6,00 $\pm$ 8,71	4,00 $\pm$ 3,46
105	14,00 $\pm$ 9,16	4,00 $\pm$ 5,29	0,67 $\pm$ 1,15	3,33 $\pm$ 5,77	0,67 $\pm$ 1,15
120	4,00 $\pm$ 4,00	0,67 $\pm$ 1,15	-	1,33 $\pm$ 2,30	-



Gambar 5.3 Kurva pemeriksaan daya adesi mikropartikel mukoadesif atenolol-alginat-chitosan pada lambung kelinci, dalam media lambung buatan pH (  $1,2 \pm 0,5$  )

Tabel V.9 Hasil Pemeriksaan Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol-Alginat-Chitosan pada Usus Kelinci, dalam media usus buatan pH (  $6,8 \pm 0,5$  ) (n=3)

Menit	% jumlah mikropartikel yang tertinggal				
	F 0	F 1	F 2	F 3	F 4
15	100 ± 0,00	100,00 ± 0,00	100,00 ± 0,00	100,00 ± 0,00	99,33 ± 1,15
30	100 ± 0,00	98,00 ± 3,46	100,00 ± 0,00	98,67 ± 2,30	98,67 ± 2,30
45	85,33 ± 6,11	89,33 ± 4,61	97,33 ± 3,05	95,33 ± 8,08	97,33 ± 4,61
60	80,67 ± 8,08	86,67 ± 6,11	95,33 ± 4,16	93,33 ± 11,54	92,00 ± 12,10
75	72,67 ± 8,32	86,00 ± 5,29	90,00 ± 8,71	92,00 ± 13,85	84,67 ± 13,61
90	54,00 ± 12,16	76,00 ± 17,32	82,00 ± 11,13	89,33 ± 15,14	81,33 ± 16,16
105	34,67 ± 4,16	68,67 ± 23,18	74,67 ± 17,47	85,33 ± 22,03	78,67 ± 18,47
120	24,67 ± 11,01	68,00 ± 22,50	68,00 ± 42,00	84,67 ± 21,57	78,00 ± 19,07

**BAB VI**  
**PEMBAHASAN**

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh kadar chitosan terhadap mutu fisik dan daya adesi mikropartikel mukoadesif atenolol. Penelitian diawali dengan pemeriksaan bahan baku yang digunakan, yaitu atenolol, sodium alginat, dan chitosan. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa bahan baku tersebut memenuhi persyaratan yang sesuai dengan pustaka (tabel V.1, V.2 dan V.3).

Pembuatan mikropartikel mukoadesif atenolol menggunakan kombinasi polimer sodium alginat dan chitosan dengan perbandingan kadar 1:0; 1:0,25; 1:0,5; 1:0,75 dan 1:1. dilakukan dengan metode *orifice-ionic gelation*, yaitu dengan meneteskan dispersi atenolol dalam larutan alginat ke dalam campuran larutan pengeras  $\text{CaCl}_2$  dan polimer chitosan, sehingga terbentuk mikropartikel dengan ukuran tertentu. Mikropartikel yang terbentuk disaring dan dicuci dengan air dingin untuk menghilangkan sisa asam asetat dari larutan chitosan. Kemudian dikeringkan dalam lemari pengering selama 5 jam (Chowdary and Rao, 2003).

Mikropartikel yang dihasilkan diperiksa mutu fisik dan daya adesinya. Pemeriksaan mutu fisik meliputi kandungan lengas, distribusi ukuran partikel, morfologi mikropartikel, dan kandungan atenolol terjerap dalam mikropartikel.

Hasil pemeriksaan kandungan lengas (tabel V.4) menunjukkan bahwa mikropartikel yang dihasilkan memiliki kadar lengas antara 2,21 - 2,78 %. Hal ini disebabkan polimer alginat memiliki sifat higroskopis sehingga menyerap lembab udara. (Depkes RI, 1995).

Pemeriksaan distribusi ukuran partikel (tabel V.5, gambar 5.1) menunjukkan bahwa mikropartikel yang dihasilkan memiliki rentang ukuran antara 654,06 - 1360,45  $\mu\text{m}$ , dengan rentang masing-masing formula sebagai berikut,  $F_0 = 654,06 - 994,17 \mu\text{m}$ ,  $F_1 = 654,06 - 1177,31 \mu\text{m}$ ,  $F_2 = 680,22 - 1360,45 \mu\text{m}$ ,  $F_3 = 811,03 - 1281,96 \mu\text{m}$ ,  $F_4 = 758,71 - 1281,96 \mu\text{m}$ . Dari diagram dapat dilihat bahwa ukuran mikropartikel pada masing-masing formula yang paling banyak adalah berkisar  $F_0 = 782,48 - 846,69 \mu\text{m}$ ,  $F_1 = 910,90 - 975,11 \mu\text{m}$ ,  $F_2 = 782,48 - 846,69 \mu\text{m}$ ,  $F_3 = 1039,32 - 1103,53 \mu\text{m}$ ,  $F_4 = 910,90 - 975,11 \mu\text{m}$ . Dari hasil tersebut, dapat terlihat bahwa ukuran partikel cenderung meningkat



dengan penambahan jumlah chitosan. Hal ini disebabkan karena semakin banyak chitosan (gugus  $\text{NH}_2^+$ ) berinteraksi dengan alginat (gugus  $\text{COO}^-$ ) melalui reaksi elektrostatik, membentuk jejaring mengembang yang akan menurunkan berat jenis matrik, hal ini menyebabkan ukuran matrik menjadi meningkat (Anal and Stevens, 2005).

Hasil pemeriksaan morfologi mikropartikel yang dilakukan menggunakan mikroskop optik memperlihatkan bentuk mikropartikel yang sferis (gambar 5.2). Hasil tersebut sesuai dengan yang diharapkan pada pembuatan mikropartikel dengan metode *orifice-ionic gelation*. Dari gambar terlihat bahwa mikropartikel F1 sampai F4 berwarna lebih gelap dibandingkan dengan F0, hal ini menunjukkan adanya interaksi polielektrolit antara gugus  $\text{NH}_2^+$  chitosan dengan gugus  $\text{COO}^-$  alginat yang membentuk jejaring kompak di semua bagian mikropartikel, disamping interaksi ion  $\text{Ca}^{2+}$  dari  $\text{CaCl}_2$  yang memblok asam guluronat, membentuk *calcium link junctions "egg box" formation* yang tidak larut air pada dinding mikropartikel. Bentuk jejaring tersebut menghalangi cahaya mikroskop optik sehingga memberikan warna gelap pada gambar. Dari gambar 5.2 dapat dilihat bahwa warna kuning tersebar merata pada semua bagian mikropartikel tanpa ada pola yang memusat ditengah, hal ini menunjukkan bahwa bahan obat tersebar merata pada seluruh bagian mikropartikel. Sehingga dapat disimpulkan bahwa mikropartikel yang terbentuk merupakan mikromatrik (Birnbau, 2003).

Dari hasil penentuan panjang gelombang maksimum atenolol terhadap 3 macam konsentrasi baku atenolol, didapat panjang gelombang maksimum atenolol ( $\lambda_{\text{max}}$ ) adalah 223,96 nm.

Penentuan kurva baku atenolol dalam air dilakukan menggunakan 5 macam konsentrasi atenolol pada panjang gelombang maksimum 223,96 nm (tabel V.6). Dari pengukuran diperoleh persamaan regresi  $y = 0,03138 x - 0,00219$  dengan harga koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,99988. Harga  $r$  pada persamaan lebih besar dari  $r$  table (0,754). Hal ini menunjukkan adanya hubungan linear antara konsentrasi dan serapan.

Kemudian dilakukan pemeriksaan pengaruh bahan tambahan Na alginat dan chitosan terhadap serapan atenolol pada panjang gelombang 223,96 nm (lampiran 8). Dari pemeriksaan yang dilakukan, diketahui bahwa serapan Na

alginat dan chitosan tidak mempengaruhi serapan atenolol pada panjang gelombang pengukuran.

Pemeriksaan pejerapan atenolol dalam mikropartikel dilakukan dengan pelarut air karena dengan adanya air alginat dapat mengembang, dan atenolol dapat terekstraksi. Dari pemeriksaan yang dilakukan pada masing-masing formula, kandungan atenolol terjerap dalam mikropartikel yang terukur relatif kecil yaitu antara  $7,65 \% \pm 0,12$  sampai dengan  $13,16 \% \pm 0,40$  (tabel V.7). Hal tersebut terjadi karena atenolol memiliki kelarutan dalam air 1: 30 – 100 (Depkes RI, 1995), sehingga menyebabkan pada proses pembuatan, atenolol ikut terlarut dalam pelarut pengeras (larutan  $\text{CaCl}_2$ , 40%) maupun larutan pencuci. Hal ini akan mempengaruhi kandungan atenolol yang terjerap dalam mikropartikel.

Dari pemeriksaan penyerapan atenolol dalam mikropartikel ini diperoleh hasil pada F3 yaitu mikropartikel dengan komposisi matriks sodium alginat dan chitosan 1:0,75 memiliki kandungan atenolol terjerap yang paling tinggi ( $13,16 \% \pm 0,40$ ). Pada komposisi tersebut terjadi sistem gel yang cukup viskus, dengan interaksi kimia yang memberikan bentukan jejaring yang kompak antara alginat (gugus  $\text{COO}^-$ ) dan chitosan (gugus  $\text{NH}_2^+$ ), sehingga jumlah atenolol yang terjerap menjadi optimal dibandingkan dengan formula lainnya. Sedangkan pada F0 kandungan atenolol yang terjerap paling rendah, yaitu  $7,65 \% \pm 0,12$  %, hal ini disebabkan pada F0 tidak ditambahkan chitosan sehingga tidak terjadi interaksi kimia dalam pembentukan jejaring alginat-chitosan.

Uji daya adesi mikropartikel dilakukan dengan menggunakan lambung kelinci pada media lambung buatan tanpa pepsin dan usus kelinci dalam media usus buatan tanpa pankreatin, metode yang digunakan adalah *wash-off* (Chowdary & Rao, 2003). Bioadesi terjadi jika terdapat kontak yang baik antara bahan bioadesif dengan suatu membran yang disebabkan oleh pembasahan permukaan bioadesif yang baik atau karena pengembangan bioadesif (mengembang). Dapat juga terjadi penetrasi bioadesif ke dalam celah permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai dengan mukus. Terjadinya ikatan kimia yang lemah berupa interaksi van der Waals, interaksi elektrostatik, ikatan hidrogen dan interaksi hidrofob, juga mendukung terjadinya bioadesi (Ahuja, 1997).

Hasil uji *wash-off* pada lambung kelinci memperlihatkan bahwa pada menit ke 120, jumlah mikropartikel terbanyak yang masih menempel pada jaringan uji adalah pada F0 =  $4 \pm 4,00$  % (tabel V.8 dan gambar 5.4). Dari gambar terlihat bahwa terjadi penurunan secara tajam dari jumlah mikropartikel yang menempel pada lambung tiap satuan waktu. Hal tersebut disebabkan oleh adanya pengaruh pH terhadap daya adesi mikropartikel atenolol-alginat-chitosan, dimana pada pH rendah ( $\text{pH} = 1,2 \pm 0,05$ ), gugus amin chitosan akan bermuatan positif dan kelarutannya akan meningkat (Luan Xiaosong, 2005), gugus karboksilat akan ternetralisasi menjadi asam alginat yang bersifat lebih viskus, dan dengan adanya air bentukan mikropartikel menjadi semakin mengembang. Bila proses mengembang terlalu besar dapat menyebabkan penurunan daya adesi (Ahuja, 1997). Selain itu pada pH asam, ikatan Ca Alginat pada dinding mikropartikel akan terdepleksi menjadi ion  $\text{Ca}^{2+}$  dan asam alginat, yang menyebabkan dinding mikropartikel menjadi rapuh dan mikropartikel menjadi semakin mudah terdegradasi dari mukosa lambung (Catarina, 2006).

Hasil uji *wash-off* pada usus kelinci memperlihatkan bahwa pada menit ke 120, jumlah mikropartikel terbanyak yang masih menempel pada jaringan uji adalah pada F3 =  $84,67 \pm 21,57$  %. Dari tabel V.9 dan gambar 5.5, dapat dilihat bahwa daya adesi mikropartikel pada mukosa usus lebih tinggi dibandingkan pada lambung. Peningkatan daya adesi disebabkan oleh adanya pengaruh pH terhadap mikropartikel atenolol-alginat-chitosan, dimana pada pH  $\text{pH} = 6,8$ , merupakan pH optimum untuk menjaga interaksi polielektronik antara chitosan dengan alginat, dimana gugus  $\text{NH}_2^+$  chitosan masih terprotonasi sampai pH 6,8 (Sankalia 2006). Polimer alginat pada pH 6,8 akan mengembang dan stabil, sehingga akan terjadi interpenetrasi ke dalam celah fili menuju permukaan jaringan mukus. Hal ini akan memperbesar kontak mikropartikel dengan mukosa usus sehingga akan meningkatkan kemungkinan reaksi gugus amin ( $\text{NH}_2^+$ ) lainnya dari chitosan dengan gugus  $\text{SO}_4^{2-}$  (asam sialat) pada jaringan mukus usus. sehingga lebih meningkatkan daya adesi dari mikropartikel. Pengembangan polimer yang menghasilkan daya adesi maksimum akan terjadi pada pH 5-6 (Duvhene *et al*, 1988). Pada pH yang lebih tinggi dari 6,8 kelarutan chitosan menurun dan

membentuk gel yang viskus akibat adanya netralisasi  $\text{NH}_2^+$  oleh suasana basa, hal ini akan menurunkan daya adesi dari chitosan.

Faktor lain yang berpengaruh pada mukoadesi adalah kekasaran permukaan jaringan dan konsentrasi polimer didalam mikropartikel. Jaringan usus memiliki permukaan yang lebih kasar dari permukaan jaringan lambung karena banyaknya fili pada permukaan usus, sehingga daya adesi pada usus lebih besar dibandingkan dengan daya adesi pada lambung. Pada permukaan usus, polimer lebih mudah melakukan interpenetrasi ke dalam celah dan selanjutnya akan terbentuk ikatan yang lemah (Ahuja, 1997). Konsentrasi polimer dalam mikropartikel dipengaruhi ukuran mikropartikel yang terbentuk, polimer mukoadesif dalam mikropartikel dengan ukuran kecil lebih sedikit dibandingkan dengan mikropartikel dengan ukuran yang lebih besar sehingga daya adesi yang dihasilkan lebih kecil. Kontrol ukuran mikropartikel dalam pembuatan mikropartikel mukoadesif dilakukan untuk mencegah variasi ukuran mikropartikel dan kadar polimer mukoadesif.

Dari keempat formula yang dihasilkan, dapat disimpulkan penyerapan bahan obat dan daya adesi dari mikropartikel yang tinggi, dibanding dengan formula kontrol. Data kandungan bahan obat terjerap cenderung kecil disebabkan karena hilangnya bahan obat pada proses pencucian dengan air. Hasil penyerapan yang lebih besar akan didapat bila digunakan bahan obat yang tidak larut air, atau dapat digunakan pelarut selain air yang dapat mengekstraksi atenolol dari mikropartikel atenolol-alginat-chitosan.

**BAB VII**  
**KESIMPULAN DAN SARAN**

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Peningkatan kadar chitosan sebagai polimer mukoadesif, mempengaruhi ukuran dan morfologi mikropartikel mukoadesif atenolol yang dibuat dengan metode *orifice ionic gelation*.
2. Kandungan bahan obat terjerap (*% penjerapan*) yang terbaik dari ke 4 formula yang dibuat dibandingkan dengan kontrol adalah formula dengan perbandingan sodium alginat dan chitosan 1:0,75.
3. Hasil uji daya adesi mikropartikel atenolol-alginat-chitosan, menunjukkan daya adesi yang lebih baik pada media usus buatan pH  $6,8 \pm 0,1$ , dibandingkan pada media lambung dengan pH  $1,2 \pm 0,05$ .

#### 7.2 Saran

Dari penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kandungan atenolol pada mikropartikel yang kecil. Proses pencucian yang melibatkan air dapat melarutkan atenolol terjerap, dikarenakan sifat atenolol yang larut air, sehingga untuk penelitian selanjutnya dapat disarankan menggunakan bahan obat yang tidak larut air, untuk meminimalisir kehilangan bahan obat.

## DAFTAR PUSTAKA

## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, Goeswin, 2000. *Sistem Penghantaran Obat Mukoadesif*. UBI Teknologi Farmasi, Jurusan Farmasi Institut Teknologi Bandung. Bandung. Hal : 11
- Ahuja, A., Khar, R.K., Ali, J., 1997. Mucoadhesive Drug Delivery Systems, *Drug Dev. Ind. Pharm*, 23 (5), p.489-515
- Anal, A.K., Stevens, W.F., 2005. Chitosan–alginate multilayer beads for controlled release of ampicillin. *Int. J. Pharm.* 290., p 45–54
- Barron, M.K., Young, T.J., Johnston, K.P., William, R.O., 2003, Investigation of processing Parameters of spray freezing into liquid to prepare polyethylene glycol polymeric particles for drug delivery, *AAPS Pharma. Sci. Tech*, 4(2):article 12
- Birbaunn, D.T., Brannon-Peppas, L., 2003. *Mikropartikel Drug Delivery System*. Drug Delivery Systems in Cancer Therapy, Humana Press, Inc., Totowa, NJ, p. 117-230.
- Catarina M. Silva., António J.Ribeiro., Margarida Figueiredo., Domingos Ferreira., and Francisco Veiga., 2006. Microencapsulation of hemoglobin in chitosan-coated alginate microspheres Prepared by Emulsification/Internal Gelation. *The AAPS Journal*; 7(4)., Article 88 (<http://www.aapsj.org>)
- Ch,ng, H.S., Park. H, Kelly.P., and Robinson.J.R., 1984. Bioadhesive Polymer as Platform for Oral Controlled Drug Delivery II; Synthesis and Evaluation of Some Swelling, Water Insoluble Bioadhesive Polymer, *J.Pharm.Science.*, 74 (4), p.399-402
- Chowdary, K.P.R., Rao Y. S., 2003. *Preparation and Evaluation of Mucoadhesive Microcapsule of Indomethacine*. Saudi Pharmaceutical Journal, 11(3) . Ksu. Edu. Sa/college/pharm/spj/110303.pdf., 3-10-2005.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia, hal. 1143
- Duchene, D., Touchard, F., Peppas, N.A., 1988. Pharmaceutical and Medical Aspect of Bioadhesive Systems for Drug Administration, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14 (2&3)., p.238-318.
- Gombotz WR, Wee SF . 1998. *Protein release from alginate matrices*. Adv Drug Deliv Rev, 31., p: 267-285



- Kibbe, A.H., 2000. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 3<sup>rd</sup> Ed., London : The Pharmaceutical Press and The American Pharmaceutical Association, p. 79-80, 465-466.
- Kulkarni, A.F., Soppimath, K.S., Aralloguppi, M.L., Aminabhavi, T.M., and Rudzinski., W.E., 2000. Preparation of Cross-Linked Sodium Alginate Microparticles Using Glutaraldehyde in Methanol, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26(10) .p.1121-1124
- Gan, Lin Chen and Hua Hao Wei. 1998. In Vitro Performance of Floating Sustained Release Capsule of Verapamil. *Drug Dev.Ind. Pharm.* 24(11),p 1067
- Lachman, *et.al.*, 1986, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3<sup>rd</sup> Ed, USA: Lea&Febiger
- L-limos, R.A.C., *et.al.*, 2003, Alginate microparticle containing paracetamol, *Ars Pharmaceutica* 44(4) p.333-342
- Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1993. *Farmasi Fisik*, Terjemahan : Yoshita, Edisi Ketiga. Jilid Kedua. Universitas Indonesia Press : Jakarta. Hal. 1022
- Mc Evoy, G.K. (Eds), 1999. *AHFS Drug Information*, Bethesda : American Society of Health-System Pharmacist, Inc., p. 1388-1392
- Mulya, M., Suharman, 1995. *Analisis instrumental*, Surabaya :Airlangga University Press, hal 26-34
- Reynold, J.E.F. (Eds). 1996. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 31<sup>st</sup> Ed., The Pharmaceutical Press : London. P.827
- Scher, Herbert Benson., Microencapsulation Process., *Microtek. Lab.Inc.*,US., 1998
- Swarbrick, J., Boylan, J., C., 1988. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol.1., New York. p.827
- Thadikonda. K.P, C.A.Lau-Cham., V.L.Thadikonda., V.Theofanopoulos. 1995. Nasal Delivery Of Atenolol and Timolol In Rat And The Effect Of Absorption Enhancer. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21(3)., p.349-360
- The Stationary Office, 2002, *British Pharmacopoeia*, Vol.2, International Edition, London: The Stationary Office, p. 2266
- Wade and Paul J.Weller, 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 2nd Ed., London : The Pharmaceutical Press and The American Pharmaceutical Asosiation, p.428
- Vandenberg. G.W., C. Drolet., S.L. Scott., J. De la Noue., 2001. Factor affecting protein release from alginat-chitosan microcapsules during production and gastric/intestinal stimulation. *Journal of Control Release.* 77.,p. 297-307

V.M. Patel., M.M. Patel., and R.P. Patel., 2006. Chitosan: A Unique Pharmaceutical Excipient, *Drug Delivery Technology*. Vol 24 (5). p : 1-5

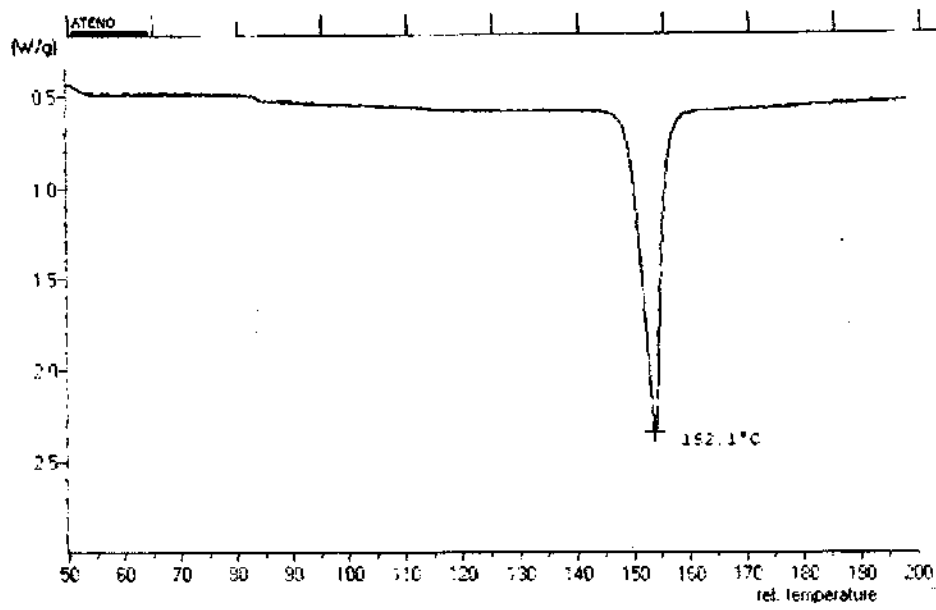
Xiaosong, Luan., 2006. *Biodegradable Microparticle and In Situ Microparticle Systems*. Berlin., p: 6-22

Yamada T, Onishi H, Machida Y. 2001. *In Vitro and In Vivo Of Sustain Release Chitosan Coated Ketoprofen Microparticles*. *Yakugaku Zassi* : Japan, 75 p : 271-282

LAMPIRAN

Lampiran 1

Hasil analisa DTA atenolol



## Lampiran 2

## Sertifikat Analisis Atenolol



Noveon Diamalt Private Limited  
 Plot No. B5/B6, A1/A2, MEPZ, Tambaram  
 Chennai - 600 045, INDIA  
 Phone : + 91 - 44 2262 6261, 2262 6262  
 TeleFax : + 91 - 44 2262 6264  
 e-mail : dppl@noveondiamalt.com

**QUALITY ASSURANCE DEPARTMENT**  
**Certificate of Analysis**

1. Product No.	: 6212 ✓	5. Date of Retesting	: 12/2008
2. Product	: ATENOLOL PH.EUR.	6. Batch size	: 20 X 25 kg = 500 kg
3. Batch No.	: 05120124	7. CoA Number	: ATN/24/05
4. Production Date	: 12/2005	8. Date of Report	: 03.12.05

TEST DESCRIPTION	TEST RESULT	SPECIFICATION LIMIT	TEST METHOD
Description - Form - Colour	complies complies	powder white or almost white	specific method specific method
Identification C : IR Spectroscopy	complies	complies	Ph.Eur.2.2.24
Assay	99.5 %	99.0% - 101.0% on dried basis	Ph.Eur. 2.2.20
Appearance of solution	complies complies	clear colour ≤ B6	Ph.Eur. 2.2.1 Ph. Eur. 2.2.2/II
Optical rotation	+ 0.10°	+ 0.10° - - 0.10°	Ph.Eur. 2.2.7
Related substances - any known impurity - max. other impurity - total impurities	0.16 % 0.09 % 0.34 %	NMT 0.25% NMT 0.1% NMT 0.5%	Ph. Eur. 2.2.29
Chlorides	< 0.1%	NMT 0.1%	Ph. Eur. 2.4.4
Loss on drying	0.2%	NMT 0.5%	Ph. Eur. 2.2.32
Sulphated ash	0.08%	NMT 0.1%	Ph. Eur. 2.4.14

Remark : The product complies with Ph.Eur. current version.

6212 FS 03/2005

K. Suresh Babu  
 Quality Control

Document generated by computer and valid without signature

## Lampiran 3

## Sertifikat Analisis Chitosan

 Vital House Indonesia  
Supplement & NO TECHNOLOGY COMPANY

**CERTIFICATION OF ANALYSIS**

Product Name	Chitosan Powder ( 1 Kg )
Batch No.	CS 615J S
Production Date	March 30, 2006
Analysis Date	March 31, 2006
Expiry Date	March 30, 2007

Items	Specification	Results
Appearance	White, Light Yellow or Pale Yellow	Light Yellow
Odor	Odorless	Odorless
Particle size	10 - 40 mesh	30 mesh
Moisture Content	10% Max.	9,1%
Degree of Deacetylation	80% Min.	86,63%
Viscosity	5 ~ 10 Cps	5,6 Cps
Insolubles	1% Max.	Pass
Heavy metals	10 ppm Max.	Complies
Arsenic	1 ppm Max.	Complies
Coliform Bacillus	Negative	Negative
Microbe	$3 \times 10^3$ cells/g Max.	Complies
Ph	7,0-8,0	7,6

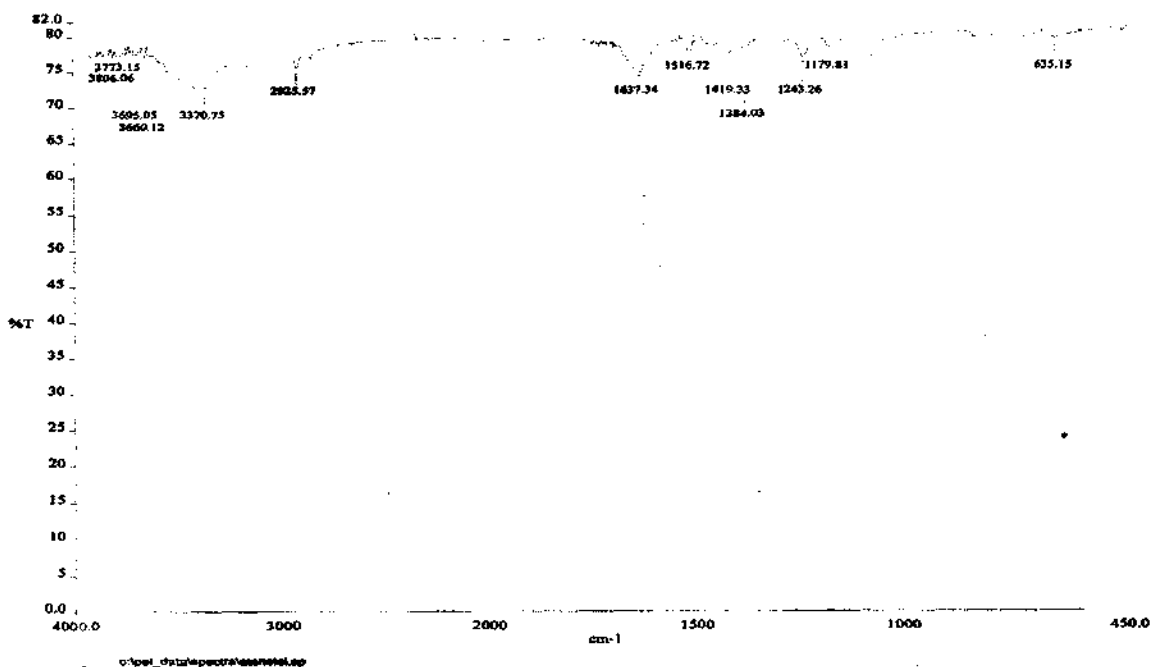
P.T. VITAL HOUSE INDONESIA



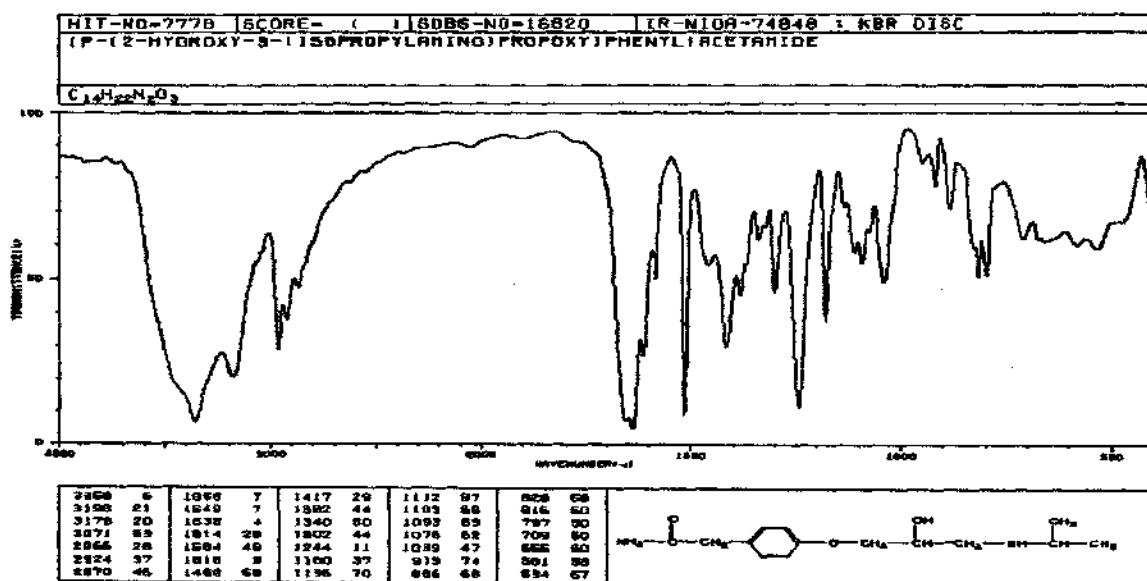
Authorized signature

## Lampiran 4

## Analisa Spektrum Infra Merah Atenolol



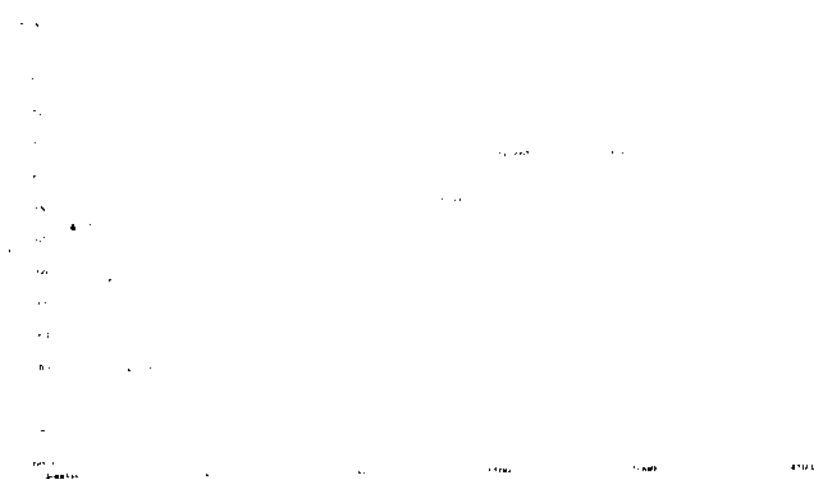
Spektrum infra merah atenolol (pellet KBr) yang digunakan dalam penelitian



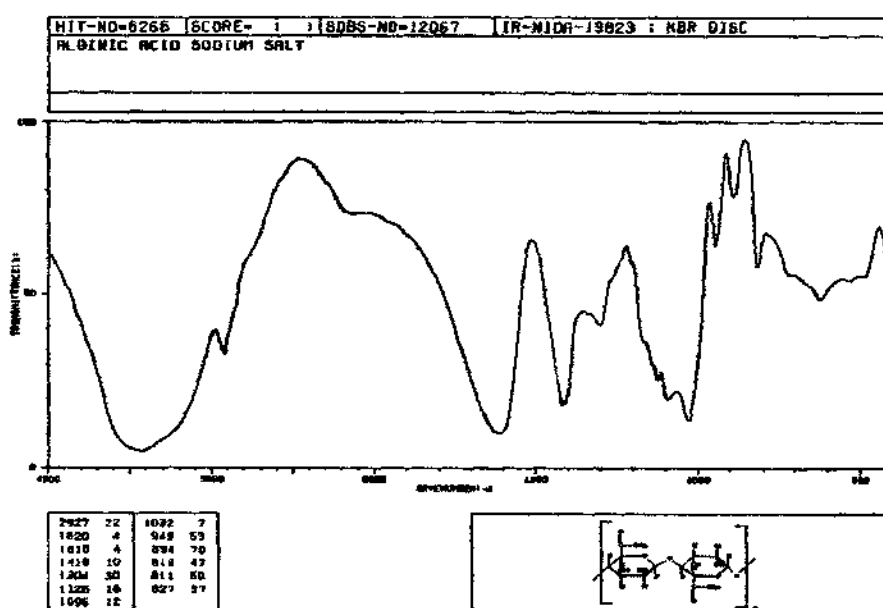
Spektrum infra merah atenolol (pellet KBr) (Spectral Database for Organic Compounds (SDBS), 2006)

## Lampiran 5

## Analisa Spektrum Infra Merah Na Alginat



Spektrum Infra Merah Na Alginat (pellet KBr) yang digunakan dalam penelitian

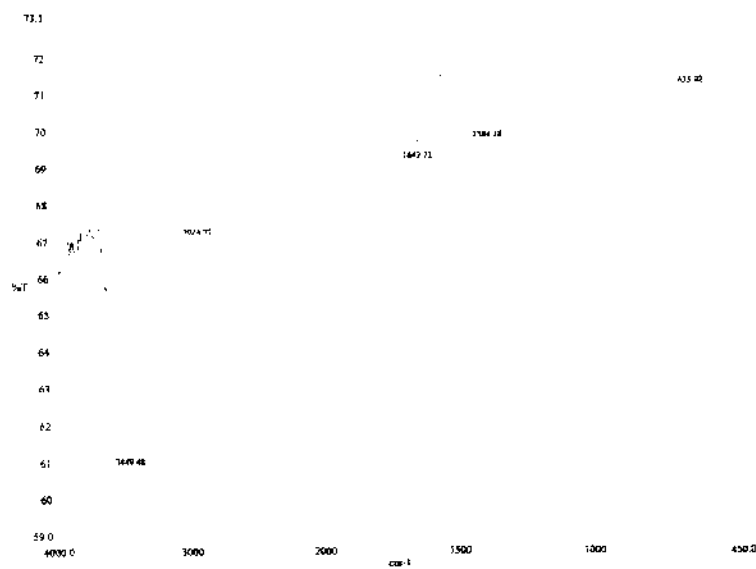


Spektrum infra merah Na alginat (pellet KBr) (Spectral Database for Organic Compounds (SDBS), 2006)

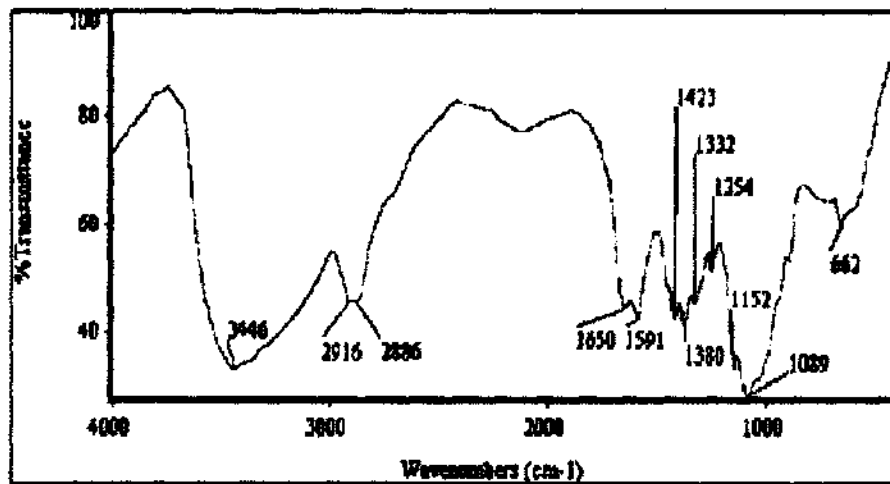


## Lampiran 6

## Analisa Spektrum Infra Merah Chitosan



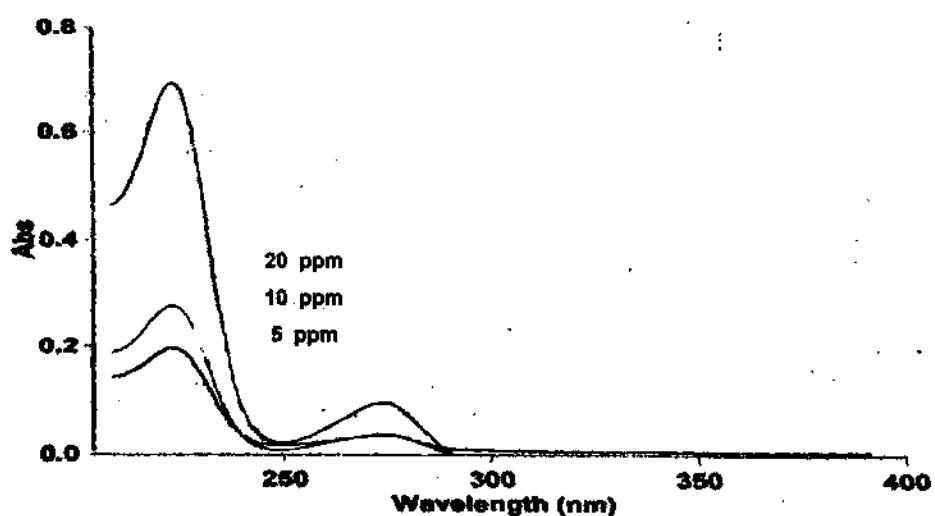
Spektrum Infra Merah Chitosan (pellet KBr) yang digunakan dalam penelitian



[www.scielo.cl/fbpe/img/bscq/v47n4/img25-02.gif](http://www.scielo.cl/fbpe/img/bscq/v47n4/img25-02.gif)

## Lampiran 7

## Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Atenolol dalam Air



Spektrum serapan maksimum atenolol dalam air pada panjang gelombang 200-400 nm

Sample Name : Atenolol 5 ppm

Wavelength (nm)	Abs
223,96	0,1657

Sample Name : Atenolol 10 ppm

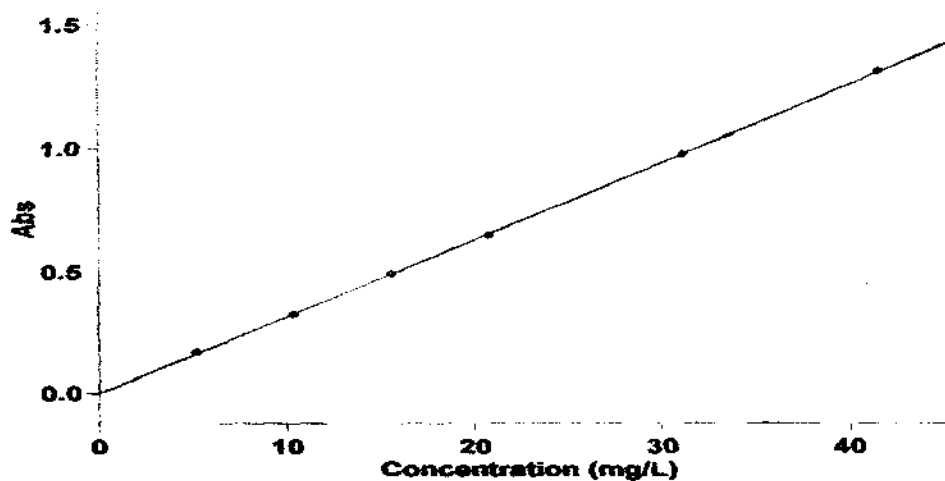
Wavelength (nm)	Abs
223,96	0,3233

Sample Name : Atenolol 20 ppm

Wavelength (nm)	Abs
223,96	0,6429

## Lampiran 8

## Kurva Baku Atenolol dalam Air



Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	5.2		0.1657	0.0001	0.08	0.1656
						0.1659
						0.1657
Std 2	10.4		0.3233	0.0000	0.01	0.3233
						0.3233
						0.3233
Std 3	15.6		0.4886	0.0000	0.01	0.4886
						0.4886
						0.4886
Std 4	20.8		0.6429	0.0003	0.04	0.6431
						0.6431
						0.6426
Std 5	31.2		0.9747	0.0003	0.03	0.9745
						0.9745
						0.9750
Std 6	41.6		1.3076	0.0004	0.03	1.3079
						1.3072
						1.3078

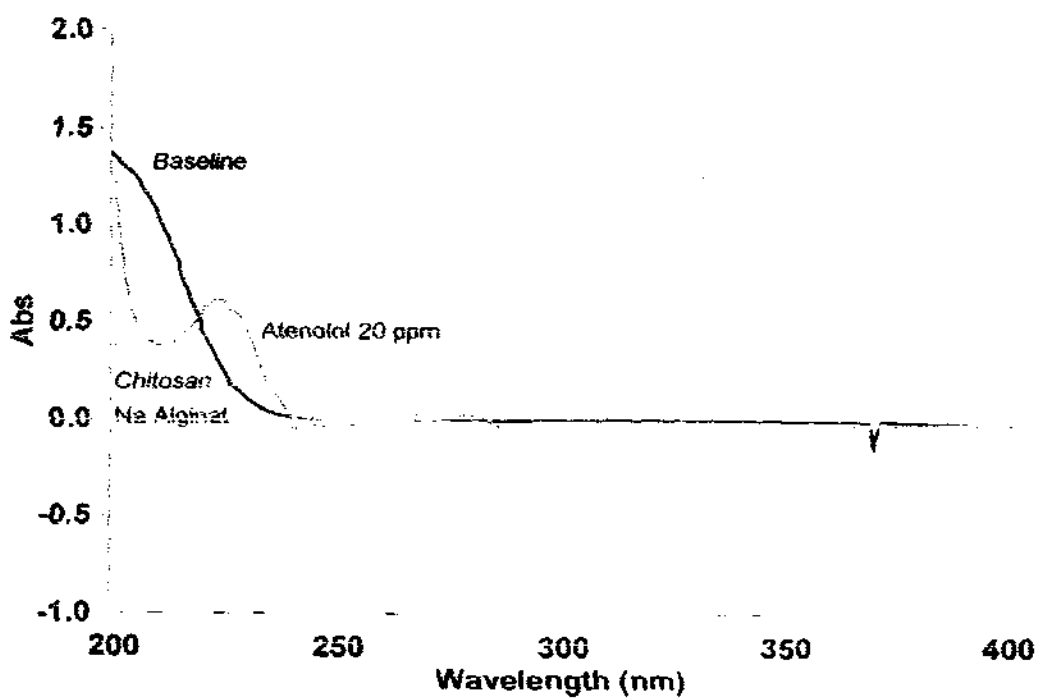
Calibration eqn                      Abs = 0.03138\*Conc -0.00219  
 Correlation Coefficient            0.99988  
 Calibration time                      29/05/07 10:53:34

## Lampiran 9

## Pengaruh Bahan Tambahan

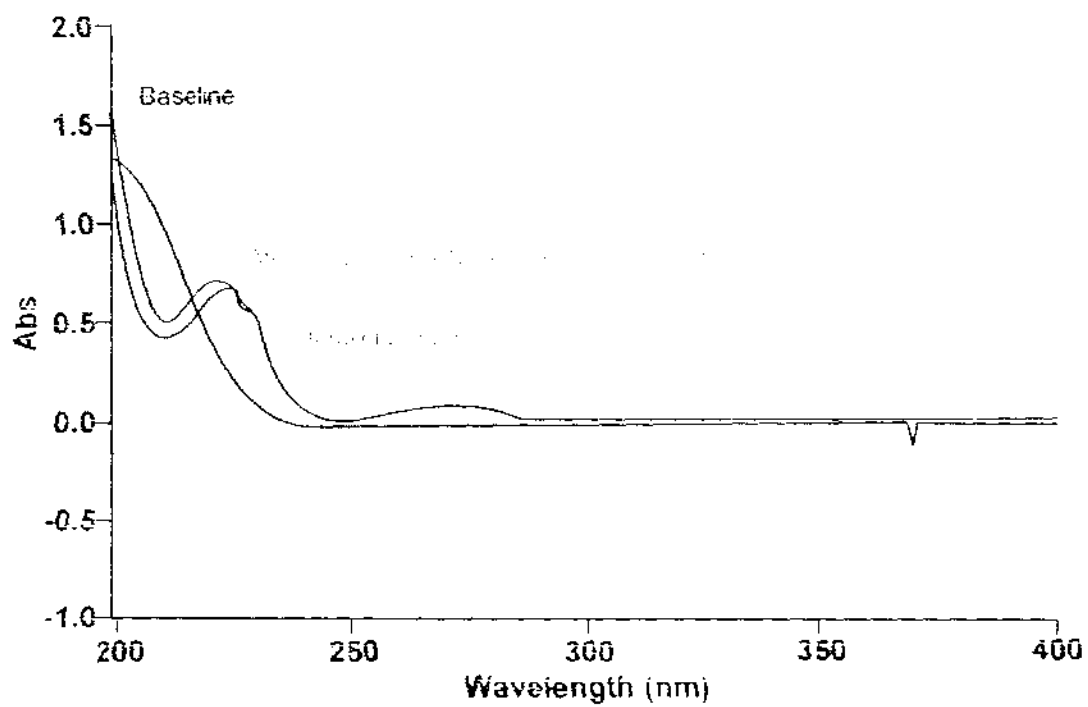
Tabel panjang gelombang maksimal bahan tambahan

Bahan	Konsentrasi ( mg/L )	Panjang Gelombang ( nm )
Atenolol	20 ppm	223,97
Na Alginat	20 ppm	219,97
Chitosan	20 ppm	215,67



Tabel. Serapan Atenolol dan campuran atenolol dengan natrium alginat-chitosan pada panjang gelombang 223,97 nm

Bahan	Konsentrasi ( mg/L )	Serapan
Atenolol	20 ppm	0,6429
Atenolol-Na Alginat-Chitosan	20 ppm	0,6430



Spektrum Serapan Atenolol dan campuran atenolol dengan natrium alginat-chitosan pada panjang gelombang 223,97 nm

## Lampiran 10

## Pemeriksaan Distribusi Ukuran Partikel

## Formula 0

Ukuran Partikel ( $\mu\text{m}$ )	% Jumlah Partikel
654,06 - 718,27	3,6
718,27 - 782,48	9,3
782,48 - 846,69	51,3
846,69 - 910,90	25
910,90 - 975,11	10,3
975,11 - 1039,32	0,3
1039,32 - 1103,53	0
1103,53 - 1167,74	0
1167,74 - 1231,95	0
1231,95 - 1296,16	0
1296,16 - 1360,45	0

## Formula I

Ukuran Partikel ( $\mu\text{m}$ )	% Jumlah Partikel
654,06 - 718,27	1
718,27 - 782,48	2,33
782,48 - 846,69	21,66
846,69 - 910,90	20,66
910,90 - 975,11	29
975,11 - 1039,32	12,66
1039,32 - 1103,53	11
1103,53 - 1167,74	0,66
1167,74 - 1231,95	1
1231,95 - 1296,16	0
1296,16 - 1360,45	0

**Formula II**

Ukuran Partikel ( $\mu\text{m}$ )	% Jumlah Partikel
654,06 - 718,27	0,33
718,27 - 782,48	0,66
782,48 - 846,69	24,33
846,69 - 910,90	20,66
910,90 - 975,11	8,33
975,11 - 1039,32	7,33
1039,32 - 1103,53	15
1103,53 - 1167,74	5,66
1167,74 - 1231,95	8
1231,95 - 1296,16	2,33
1296,16 - 1360,45	1,33

**Formula III**

Ukuran Partikel ( $\mu\text{m}$ )	% Jumlah Partikel
654,06 - 718,27	0
718,27 - 782,48	0
782,48 - 846,69	2
846,69 - 910,90	4,33
910,90 - 975,11	20
975,11 - 1039,32	10,66
1039,32 - 1103,53	30
1103,53 - 1167,74	16,33
1167,74 - 1231,95	15,33
1231,95 - 1296,16	1,33
1296,16 - 1360,45	0

Formula IV

Ukuran Partikel ( $\mu\text{m}$ )	% Jumlah Partikel
654,06 – 718,27	0
718,27 - 782,48	0,33
782,48 - 846,69	3,33
846,69 - 910,90	11
910,90 - 975,11	28,66
975,11 - 1039,32	17,66
1039,32 - 1103,53	25,66
1103,53 - 1167,74	9,66
1167,74 - 1231,95	3
1231,95 - 1296,16	0,33
1296,16 - 1360,45	0



## Lampiran 11

**Pemeriksaan Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol pada Lambung Kelinci**

**Formula O**

Menit	% jumlah mikropartikel tertinggal			% Rata – rata	SD
	I	II	III		
15	86	15	86	78,67	7,02
30	74	30	74	68	6,00
45	66	45	66	60	8,71
60	52	60	52	46	5,29
75	48	75	48	37,33	10,06
90	34	90	34	24	8,71
105	24	105	24	14	9,16
120	8	120	8	4	4,00

**Formula I**

Menit	% jumlah mikropartikel tertinggal			% Rata – rata	SD
	I	II	III		
15	92	48	56	65,33	23,43
30	72	24	26	40,67	27,15
45	66	20	14	33,33	28,44
60	52	12	6	23,33	25,00
75	46	12	0	19,33	23,86
90	32	8	0	13,33	16,65
105	10	2	0	4	5,29
120	2	0	0	0,67	1,15

**Formula II**

Menit	% jumlah mikropartikel tertinggal			% Rata - rata	SD
	I	II	III		
15	48	60	34	47,33	13,01
30	30	48	30	36	10,39
45	24	28	24	25,33	2,30
60	12	20	20	12,67	4,61
75	6	16	8	10	6,11
90	0	8	0	2,67	4,61
105	0	2	0	0,67	1,15
120	0	0	0	0	-

**Formula III**

Menit	% jumlah mikropartikel tertinggal			% Rata - rata	SD
	I	II	III		
15	60	32	16	36	22,27
30	48	26	12	28,67	18,14
45	44	20	10	24,67	17,47
60	32	12	4	16	14,42
75	20	6	0	8,67	10,26
90	16	2	0	6	8,71
105	10	0	0	3,33	5,77
120	4	0	0	1,33	2,30

**Formula IV**

Menit	% jumlah mikropartikel tertinggal			% Rata - rata	SD
	I	II	III		
15	14	54	54	40,67	23,09
30	10	42	22	24,67	16,16
45	6	38	12	18,67	17,00
60	2	34	10	15,33	16,65
75	0	32	8	13,33	16,65
90	0	6	6	4	3,46
105	0	0	2	0,67	1,15
120	0	0	0	0	-

**Pemeriksaan Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol pada Usus Kelinci**

**Formula 0**

Menit	% jumlah mikropartikel tertinggal			% Rata – rata	SD
	I	II	III		
15	100	100	100	100	0,00
30	100	100	100	100	0,00
45	92	84	80	85,33	6,11
60	88	82	72	80,67	8,08
75	82	70	66	72,67	8,32
90	68	46	48	54	12,16
105	38	36	30	34,67	4,16
120	32	12	30	24,67	11,01

**Formula I**

Menit	% jumlah mikropartikel tertinggal			% Rata – rata	SD
	I	II	III		
15	100	100	100	100	0,00
30	100	100	94	98	3,46
45	84	92	92	89,33	4,61
60	80	92	88	86,67	6,11
75	80	90	88	86	5,29
90	56	86	86	76	17,32
105	42	80	84	68,67	23,18
120	42	80	82	68	22,50

**Formula II**

Menit	% jumlah mikropartikel tertinggal			% Rata – rata	SD
	I	II	III		
15	100	100	100	100	0,00
30	100	100	100	100	0,00
45	94	98	100	97,33	3,05
60	92	94	100	95,33	4,16
75	86	84	100	90	8,71
90	80	72	94	82	11,13
105	70	60	94	74,67	17,47
120	66	48	90	68	42,00

**Formula III**

Menit	% jumlah mikropartikel tertinggal			% Rata - rata	SD
	I	II	III		
15	100	100	100	100	0,00
30	100	100	96	98,67	2,30
45	100	100	86	95,33	8,08
60	100	100	80	93,33	11,54
75	100	100	76	92	13,85
90	96	100	72	89,33	15,14
105	96	100	60	85,33	22,03
120	94	100	60	84,67	21,57

**Formula IV**

Menit	% jumlah mikropartikel tertinggal			% Rata - rata	SD
	I	II	III		
15	98	100	100	99,33	1,15
30	96	100	100	98,67	2,30
45	92	100	100	97,33	4,61
60	78	100	98	92	12,10
75	74	100	80	84,67	13,61
90	72	100	72	81,33	16,16
105	68	100	68	78,67	18,47
120	68	100	66	78	19,07

## Lampiran 12

Tabel Keofisien Korelasi (r)

DB	P	R	
		0,05	0,01
1		0,997	1,000
2		0,960	0,990
3		0,878	0,959
4		0,811	0,917
5		0,754	0,874
6		0,707	0,834
7		0,666	0,798
8		0,632	0,765
9		0,602	0,735
10		0,576	0,708
11		0,553	0,684
12		0,532	0,661
13		0,514	0,661
14		0,497	0,623
15		0,482	0,606
16		0,468	0,590
17		0,456	0,575
18		0,444	0,561
19		0,433	0,549
20		0,423	0,537

## Lampiran 13

## Hasil Perhitungan Evaluasi Pengukuran Kadar

Sampel	Penimbangan atenolol (g)	Berat total Mikropartikel (g)	Penimbangan sampel (mg)		Kadar (ppm)	Berat dlm 100 mL (mg)	Berat ~ 100 mg (mg)	% recovery	% Rata 2
F0	1,5047	3,7007	I	103,2	32,5	3,25	3,149	7,74	7,65
			II	103,4	31,6	3,16	3,056	7,51	
			III	104,1	32,6	3,26	3,131	7,70	
F1	1,2541	3,5385	I	102,6	30,4	3,04	2,963	8,36	8,18
			II	101,8	29,0	2,90	2,848	8,03	
			III	102,2	29,5	2,95	2,886	8,14	
F2	1,2585	4,1617	I	105,6	35,2	3,52	3,333	11,01	11,04
			II	103,7	34,2	3,42	3,298	10,90	
			III	106,6	36,1	3,61	3,386	11,19	
F3	1,008	3,675	I	106,1	38,9	3,89	3,666	13,36	13,16
			II	104,2	36,3	3,63	3,483	12,70	
			III	106,4	39,1	3,91	3,684	13,43	
F4	1,003	3,5797	I	106,2	38,6	3,86	3,606	12,86	12,53
			II	105,5	36,8	3,68	3,488	12,44	
			III	105,8	36,4	3,64	3,440	12,27	

## Perhitungan

$$\text{F0 : I Kadar} = 32,5 \text{ ppm (mg/L)}$$

$$= 3,25 \text{ mg/100 mL}$$

(Dalam 103,2 mg mikropartikel hasil penimbangan yang dilarutkan dalam 100 mL, aquadest mengandung 3,25 mg atenolol).

$$\text{Berat atenolol setara 100,0 mg mikropartikel (drug content)} = (3,25 : 103,2) \times 100 \text{ mg}$$

$$= 3,149 \text{ mg}$$

$$\text{Berat atenolol didapat} = \frac{\text{berat mikropartikel total}}{100 \text{ mg}} \times \text{drug content}$$

$$\text{F0 : Berat atenolol didapat} = \frac{3,700,7}{100} \text{ mg} \times 3,149 \text{ mg} = 116,53 \text{ mg}$$

$$\% \text{ recovery} = \frac{\text{Berat atenolol didapat}}{\text{Berat atenolol penimbangan}} \times 100\%$$

$$\% \text{ recovery F0 I} = \frac{116,53}{1504,7} \text{ mg} \times 100\% = 7,74\%$$

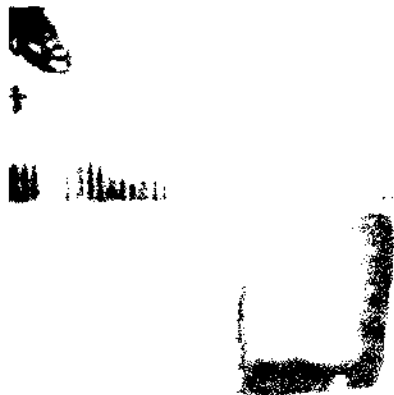
Dengan cara yang sama didapat data % recovery untuk F0 II dan F0 III

$$\text{Kemudian dirata-rata} = (\% \text{ F0 I} + \% \text{ F0 II} + \% \text{ F0 III}) : 3 = (7,74\% + 7,51\% + 7,70\%) : 3$$

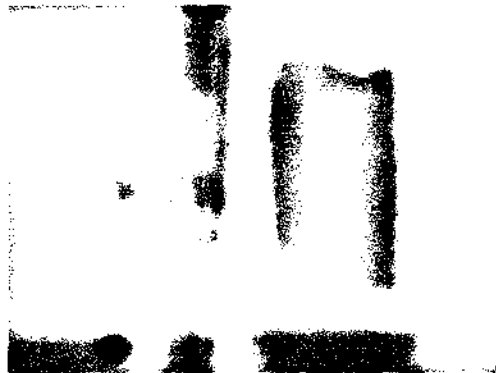
$$= 7,65 \%$$

*Lampiran 14*

**Gambar Foto Preparasi Mikropartikel pada Lambung dan Usus Kelinci**



**Gambar Foto Preparasi Mikropartikel pada Lambung Kelinci**



**Gambar Foto Preparasi Mikropartikel pada Usus Kelinci**

## Lampiran 15

## Hasil Penimbangan Mikropartikel Tiap Formula

Formula	Replikasi	Berat Teoritis	Berat Didapat	% rendemen	% Rata-rata
Formula 0	1	1,5056	1,3608 g	90,38 %	82,05
	2	1,5022	1,0990 g	73,16 %	
	3	1,5021	1,2409 g	82,61 %	
Formula 1	1	1,7541	1,4520 g	82,77 %	78,69
	2	1,7550	1,4815 g	84,41 %	
	0,5 F	0,8779	0,6050 g	68,91 %	
Formula 2	1	2,0116	1,6850 g	83,76 %	81,59
	2	2,0123	1,7189 g	85,42 %	
	0,5 F	1,0025	0,7578 g	75,60 %	
Formula 3	1	2,2660	1,9080 g	84,20 %	81,14
	2	2,2629	1,7670 g	78,08 %	
Formula 4	1	2,5116	1,7967 g	71,53 %	71,32
	2	2,5069	1,7830 g	71,12 %	