

Original Research

Pengembangan Mikrosfer Asiklovir Menggunakan Kitosan dan Natrium Tripolifosfat: Faktor Suhu Inlet

Cynthia Marisca Muntu ^{1*}, Sadono ¹, Melinda Natalia Suwito ¹

¹ Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya-Indonesia

* corresponding author: cynthia_muntu@staff.ubaya.ac.id

Abstract—Acyclovir is an antiviral used for the treatment of herpes simplex but it's a short half-life, thereby increasing the administration frequency. To overcome this problem, the acyclovir microsphere system was created with chitosan and sodium tripolyphosphate (NTPP). The formulation used a spray drying method which is influenced by the inlet temperature. Three variations of the inlet temperature are given, i.e. 170 °C (M1), 180 °C (M2), and 190 °C (M3). Physicochemical characterization obtained the same results on the three microspheres. They showed the occurrence of cross-linking between chitosan and NTPP. The average particle sizes of M1, M2, and M3 microspheres were 8.52 μm, 8.92 μm, and 9.83 μm respectively. All microspheres' morphology was spherical with a rough surface. The moisture content of M1, M2, M3 microspheres were 6.63%, 5.49%, 4.63%, respectively. The swelling index of M1, M2, and M3 microspheres obtained from 0.5-4 hours were 143.11-258.86%, 167.26-239.61%, and 152.49-259.60%. The recovery of M1, M2, and M3 microspheres was 33.93%, 47.26%, and 35.09% respectively. The acyclovir encapsulation efficiency of M1, M2, and M3 microspheres were 115.32%, 117.14%, and 111.16% respectively. Dissolution testing showed all three microspheres have the potential for controlled drug delivery systems. The inlet temperature affects the microsphere characteristics and the best inlet temperature was 180 °C.

Keywords: chitosan, inlet temperature, microspheres, sodium tripolyphosphate

Abstrak—Asiklovir merupakan antivirus yang digunakan untuk terapi herpes *simplex* karena tingkat selektivitasnya tinggi tetapi waktu paruhnya cepat sehingga meningkatkan frekuensi pemberiannya. Untuk mengatasi masalah ini asiklovir dibuat sistem mikrosfer. Dalam penelitian ini kitosan digunakan sebagai polimer dan natrium tripolifosfat (NTPP) sebagai penyambung silang. Pembuatannya menggunakan metode *spray drying* yang dipengaruhi oleh suhu *inlet*, sehingga diberikan tiga variasi suhu *inlet* yaitu 170 °C (M1), 180 °C (M2), dan 190 °C (M3). Karakteristisasi fisikokimia meliputi identifikasi gugus fungsi, perubahan *melting point*, dan energi entalpi memperoleh hasil yang sama pada ketiga mikrosfer yaitu terjadinya ikatan sambung silang antara kitosan dengan NTPP. Ukuran partikel rata-rata mikrosfer M1, M2, M3 berturut-turut adalah 8,52 μm, 8,92 μm dan 9,83 μm. Morfologi bentuk ketiga mikrosfer adalah sferis dengan permukaan kasar. Kandungan lembap mikrosfer M1, M2, M3 berturut-turut adalah 6,63%, 5,49%, 4,63%. Indeks pembengkakan mikrosfer M1, M2, M3 yang diperoleh dari 0,5-4 jam berturut-turut adalah 143,11-258,86%, 167,26-239,61% dan 152,49-259,60%. Perolehan kembali mikrosfer M1, M2, M3 berturut-turut adalah 33,93%, 47,26% dan 35,09%. Efisiensi enkapsulasi asiklovir M1, M2, M3 berturut-turut adalah 115,32%, 117,14% dan 111,16%. Pengujian disolusi asiklovir menunjukkan ketiga mikrosfer berpotensi untuk sistem penghantaran obat terkendali. Suhu *inlet* berpengaruh terhadap karakteristik mikrosfer asiklovir dan suhu terbaik adalah 180 °C.

Kata kunci: kitosan, mikrosfer, natrium tripolifosfat, suhu *inlet*

PENDAHULUAN

Asiklovir merupakan antivirus yang digunakan untuk terapi herpes *simplex* karena tingkat selektivitasnya tinggi tetapi waktu paruhnya cepat¹. Untuk mengatasi masalah ini, dilakukan modifikasi penghantaran Asiklovir dalam bentuk mikrosfer. Mikrosfer merupakan partikel kecil yang sferis dengan ukuran partikel antara 1-1.000 μm. Mikrosfer berfungsi sebagai sistem penghantaran obat yang berpotensi sebagai sistem pelepasan obat secara terkendali².

Salah satu teknik pembuatan mikrosfer yaitu teknik sambung silang (*cross link*). Dalam pembuatan mikrosfer ini digunakan kitosan sebagai polimer karena tidak toksik dan bersifat biokompatibel dan *biodegradable* serta penyambung silang natrium tripolifosfat³.

Metode yang sering digunakan dalam pembuatan mikrosfer yaitu *spray drying*, karena metode ini dapat menghasilkan mikrosfer dengan ukuran yang kecil dan mudah di *up-scale*. Metode ini dipengaruhi oleh beberapa parameter proses seperti suhu *inlet*, laju aliran gas atau *gas flow rate*, laju pompa atau *pump feed rate*, diameter *nozzle*, tekanan kompresor dan aspirator⁴. Optimasi parameter ini biasanya dilakukan melalui *trial* dan *error*⁵. Penelitian sebelumnya yang menganalisis pengaruh laju alir umpa dan suhu *inlet spray dryer* pada

karakteristik mikrokapsul oleoresin jahe, digunakan variasi suhu *inlet* meliputi 160°C, 170°C, 180°C dan 190°C. Hasilnya variasi ini memberikan pengaruh pada karakteristik mikrokapsul dengan karakteristik terbaik dihasilkan oleh suhu inlet 170°C⁶. Penelitian lain juga meneliti pengaruh suhu inlet pada karakteristik serbuk xylitol memperoleh suhu terbaik 160°C dengan karakteristik yang paling mirip dengan produk komersil⁷.

Pada penelitian ini diberikan tiga variasi suhu *inlet* untuk menganalisis pengaruhnya terhadap karakteristik fisiko kimia mikrosfer Asiklovir menggunakan kitosan dan natrium tripolifosfat. Pada penelitian ini terdapat tiga sampel yang berbeda pada suhu *inlet* 170°C (M1), 180°C (M2), dan 190°C (M3). Ketiga suhu ini dipilih berdasarkan optimasi yang dilakukan pada uji pendahuluan serta titik lebur masing-masing komponen.

METODE

Bahan Penelitian

Bahan-bahan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Asiklovir *pharmaceutical grade*, Chitosan *pharmaceutical grade*, Sodium tripolyphosphate *food grade*, asam asetat glasial *pharmaceutical grade*, HCl 37% *pro analysis*, KBr *pro analysis*, aqua demineralisata, aqua bidestilata, aluminium foil, kertas saring, kertas perkamen, kertas lensa dan kertas tisu.

Alat Penelitian

Alat-alat penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah: *Buchi Mini Spray Dryer B-191*, Mikroskop optik (Olympus model CX23LEDRFS1), Ametek Edax *Scanning Electron Microscope Apollo X inspect S50*, *Multimix Speed Controller tipe 75C1S-7A*, *Moisture Analyzer Ohaus*, *Shimadzu UV Spectrophotometer UV-1800*, *Hansel Research Dissolution Tester 73-100-104*, *Cellulose dialysis bag modifikasi*, *Bransonic Ultrasonic Cleaner B-1200 E2*, pH meter SCHOTT SI *Analytic Lab 850*, *Differential Scanning Calorimetric (Mettler-Toledo)*, *Jasco Fourier Transform Infrared (model FT/IR-4200)*, Timbangan analitik Ohaus PA214, alat-alat gelas (*beaker glass*, gelas ukur, corong gelas, pengaduk kaca, labu ukur, pipet volume, pipet tetes).

Tahapan Penelitian

Penelitian ini diawali dengan pembuatan mikrosfer asiklovir dengan mensuspensikan asiklovir-Kitosan-NTPP dan dilanjutkan dengan proses *spray-drying* suspensi asiklovir-kitosan-NTPP.

Pembuatan mikrosfer asiklovir

Pembuatan mikrosfer diawali dengan pembuatan suspensi Asiklovir-kitosan. Kitosan sebanyak 6 gram didispersikan dalam aqua demineralisata dan ditambahkan asam asetat glasial 2% sebanyak 25 ml. Asiklovir sebanyak 1 gram dicampurkan ke dalam suspensi kitosan dan dihomogenkan dengan *multimix* pada kecepatan kira-kira 1500 rpm. Pencampuran dan homogenisasi ini dilakukan selama kurang lebih 20 menit sampai terbentuk suspensi asiklovir-kitosan yang siap untuk dicampurkan dengan senyawa penyambung silang NTPP⁸.

Pada pembuatan larutan senyawa penyambung silang, NTPP ditimbang sebanyak 8 gram kemudian dilarutkan dalam 80 ml aqua demineralisata. Sebagian sisa aqua demineralisata disediakan untuk ditambahkan sampai volume yang direncanakan (800 ml) setelah semua bahan dalam formula selesai dicampurkan⁸. Suspensi asiklovir-kitosan dicampurkan dengan larutan NTPP dengan cara larutan NTPP diteteskan menggunakan *syringe 27 gauge* ke dalam suspensi asiklovir-kitosan sambil dihomogenisasi dengan *multimix* pada kecepatan 1500 rpm. Suspensi tersebut ditambahkan air sampai volume yang direncanakan yaitu 800 ml dan dibiarkan selama 30 menit untuk terjadinya sambung silang antara kitosan dengan NTPP.

Proses *spray-drying* suspensi asiklovir-kitosan-NTPP dilakukan dengan mengatomisasi suspensi ke dalam *feed suspension spray-dryer* menjadi mikrosfer. Pada penelitian ini, *pump*

rate digunakan sebesar 30%, ukuran *nozzle* 0,7 μm dan suhu *inlet* pada *spray dryer* dibedakan menjadi tiga variasi yaitu 170°C (M1), 180°C (M2), dan 190°C (M3). Setelah proses *spray-drying* selesai, maka hasil mikrosfer dapat dikumpulkan dari *dry product collector*. Kemudian, mikrosfer yang diperoleh ditimbang dengan seksama, lalu dicatat berat totalnya untuk menentukan rendemen/persen perolehan kembali dari suatu proses dan dilakukan karakterisasi mikrosfer.

Karakterisasi mikrosfer

Karakterisasi yang dilakukan pada mikrosfer asiklovir yang diperoleh antara lain identifikasi gugus fungsi, identifikasi *melting point* dan energi entalpi, diameter partikel mikrosfer dan morfologi bentuk dan permukaan, kandungan lembap, indeks pembengkakan, perolehan kembali, efisiensi enkapsulasi dan disolusi. Identifikasi gugus fungsi bertujuan untuk mengetahui adanya asiklovir, kitosan, dan NTPP dari mikrosfer yang telah dihasilkan. Untuk sampel padat, dibuat pellet KBr dengan alat *mini hand press*, lalu dianalisis.

Karakterisasi dari mikrosfer yang dihasilkan dilakukan dengan menggunakan instrumen *Differential Scanning Calorimetric* (DSC). Analisis termal pada mikrosfer Asiklovir dilakukan pada suhu 10°C/menit dengan tekanan atmosfer nitrogen dinamik⁹.

Mikrosfer diamati dengan mikroskop pada perbesaran 40 kali. Partikel diamati sejumlah 250 partikel kemudian dibuat histogramnya. Morfologi permukaan dan bentuk mikrosfer yang telah dibuat diamati dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) dengan tegangan eksitasi sebesar 20,00 kV dan *working distance* 10,2 mm.

Pengujian terhadap kandungan lembap mikrosfer dilakukan dengan menggunakan bantuan alat *Mettler Toledo Moisture Analyzer*. Proses pengeringan dianggap sempurna apabila instrumen mendeteksi bahwa dalam pemanasan selama interval waktu tertentu, bahan uji (mikrosfer) tidak mengalami perubahan bobot yang signifikan (sudah mencapai bobot tetap).

Pengujian indeks pembengkakan mikrosfer diawali dengan tahap penempatan mikrosfer dalam suatu wadah. HCl 0,1 N yang digunakan sebagai media. Wadah yang digunakan ditimbang terlebih dahulu untuk mendapatkan bobot wadah kosong (W_0). HCl diteteskan sejumlah tertentu HCl untuk merendam mikrosfer dan didiamkan selama interval waktu tertentu (0,5 jam; 1 jam; 2 jam; 4 jam). Setelah mencapai interval waktu tertentu, kelebihan HCl 0,1 N diserap. Setelah itu, ditimbang mikrosfer basah beserta wadahnya. Bobot total (bobot mikrosfer + wadah kosong = W_t) dikurangkan dengan bobot wadah kosong (W_0) untuk mengetahui bobot mikrosfer basah. Setelah didapatkan bobot mikrosfer basah, dapat dihitung indeks pembengkakan mikrosfer melalui rumus:

$$S_{sw} = (W_t - W_0) / W_0 \times 100\%$$

Pengujian perolehan kembali mikrosfer yang dihasilkan dilakukan dengan cara menimbang bobot total mikrosfer kering yang dihasilkan, kemudian dibandingkan dengan total bahan yang digunakan saat membentuk mikrosfer. Persen perolehan kembali diperoleh dengan mengalikan rasio yang diperoleh dengan 100%.

Pengujian persen enkapsulasi mikrosfer dapat dilakukan melalui beberapa tahap yaitu penentuan panjang gelombang maksimum larutan asiklovir, pembuatan kurva baku dan penentuan persentase asiklovir yang terjerap dalam mikrosfer. Larutan baku kerja dibuat dengan kadar sebesar 2, 4, 6, 8, 10 dan 12 bpj. Untuk penentuan persen enkapsulasi diawali dengan penimbangan mikrosfer asiklovir 25 mg, kemudian masing-masing dilarutkan dengan 50 ml aquabides. Larutan sampel tersebut kemudian diultrasonik selama ± 10 menit, lalu disaring basah melewati kertas saring sampai diperoleh filtrat jernih. Filtrat jernih dipipet dengan pipet volume 4,0 ml kemudian dimasukkan dalam labu ukur 25,0 ml, dan kemudian ditambahkan dengan *aquabides*. Pengukuran serapan dilakukan pada panjang gelombang 200-

400 nm (panjang gelombang maksimal ditentukan terlebih dahulu). Pengamatan sampel dilakukan sebanyak 3 kali replikasi.

Pengujian pelepasan Asiklovir dari mikrosfer (disolusi) yang dihasilkan dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 2 (tipe *paddle*). Prosedur dilakukan sesuai monografi yaitu mikrosfer asiklovir ditimbang sebanyak 100 mg kemudian dimasukkan dalam suatu wadah semacam kantung teh untuk menggantikan *cellulose dialysis bag*. Uji disolusi dilakukan selama 60 menit menggunakan media 900 ml HCl 0,1 N (pH 1,2) pada suhu 37°C, dengan kecepatan 50 rpm. Pengambilan cuplikan diambil pada interval waktu 2; 4; 6; 8; 10; 12; 14; 16; 18; 20; 25; 30; 35; 40; 45; 50; 55 dan 60 menit. Tiap cuplikan kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 254 nm dengan spektrofotometer UV.

Analisis data

Analisis data dilakukan dengan tujuan untuk melihat nilai signifikan antara karakterisasi mikrosfer (ukuran partikel, efisiensi enkapsulasi, indeks pembengkakan, kandungan lembap, pelepasan bahan aktif dan perolehan kembali) dengan suhu *inlet* yang digunakan (170°C, 180°C dan 190°C). Data hasil ukuran partikel kandungan lembap, *swelling*, perolehan kembali (*yield*), efisiensi enkapsulasi, dan pelepasan Asiklovir dari mikrosfer (disolusi) dianalisis dengan metode statistik ANOVA dengan nilai $P = 0,05$ untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan ukuran, kandungan lembap, indeks pembengkakan, perolehan kembali (*yield*), efisiensi enkapsulasi, dan disolusi hasil mikrosfer dari tiap suhu *inlet* pada 170°C, 180°C dan 190°C pada *spray dryer*. Sebelum dianalisis dengan *one-way* ANOVA, maka tes statistik homogenitas dan normalitas dilakukan terlebih dahulu. Jika hasil keduanya memenuhi syarat maka analisisnya dapat dilanjutkan dengan ANOVA. Apabila hasil analisis dengan ANOVA memperoleh hasil yang berbeda bermakna maka dilanjutkan dengan pengujian *post-hoc* untuk menganalisis lebih lanjut perbedaan bermakna antara variabelnya.

HASIL

Mikrosfer hasil *spray drying* dikumpulkan dan selanjutnya dilakukan karakterisasi fisikokimia. Karakterisasi tersebut antara lain identifikasi gugus fungsi, identifikasi *melting point* dan energi entalpi, diameter partikel mikrosfer dan morfologi bentuk dan permukaan, kandungan lembap, indeks pembengkakan, perolehan kembali, efisiensi enkapsulasi dan disolusi.

Identifikasi Gugus Fungsi

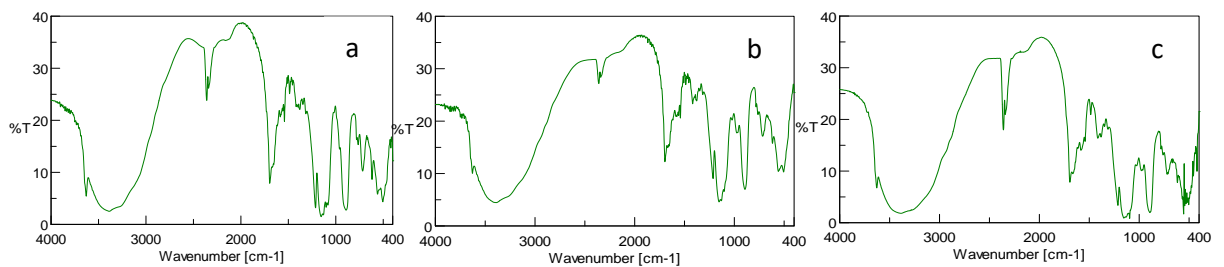
Hasil dari uji ini berupa puncak yang menunjukkan panjang gelombang khas dari gugus fungsi yang dimiliki oleh bahan masing-masing yang terkandung dalam mikrosfer. Gambar hasil identifikasi gugus fungsi mikrosfer menggunakan spektrofotometer inframerah (FTIR) berupa spektra dapat dilihat pada Gambar 1, sedangkan panjang gelombang khas tiap gugus fungsi dapat dilihat pada Tabel 1.

Identifikasi *Melting Point* dan Energi Entalpi

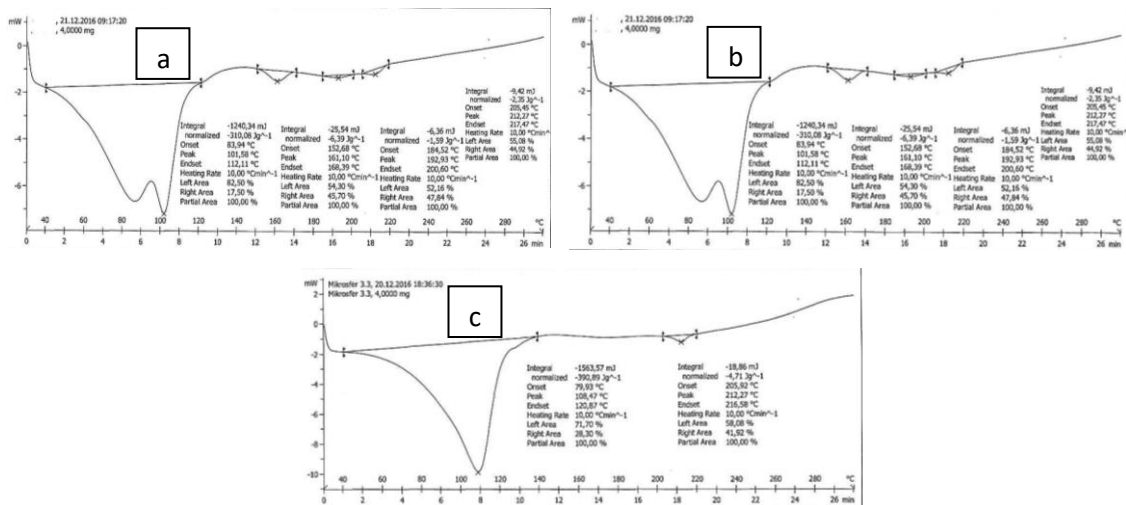
Hasil identifikasi *melting point* dan energi entalpi mikrosfer pada sampel M1, M2, dan M3 menunjukkan terdapat perbedaan nilai *peak endotherm* antara kitosan dengan M1, M2, dan M3. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 2 dan Tabel 2.

Tabel 1
Gugus Fungsi Kitosan, NaTPP, dan Asiklovir

Gugus fungsi	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)		
	Kitosan	NaTPP	Asiklovir
-OH dan N-H	3851,15-3390,24	3852,11-3446,17 (-OH)	3522,34-3183,9
-NH ₂	1696,09		1632,45
-COCH ₃ (asetil)	1487,81-1379,82		
C-O	1155,15-1082,83		1183,11
C=O			1693,19
C-N			1216,86
C=N			1540,85
P=O		1213,01	
P-O		895,773	
PO ₂		1168,65-1143,58	
PO ₃		1097,3	



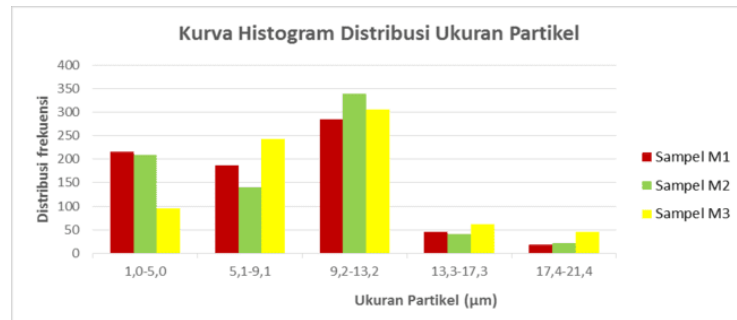
Gambar 1. Hasil identifikasi gugus fungsi M1 (a), M2 (b) dan M3 (c) dengan FTIR.



Gambar 2. Hasil identifikasi *melting point* dan energi entalpi (a) Sampel M1, (b) Sampel M2, (c) Sampel M3 dengan DSC.

Distribusi Ukuran Partikel

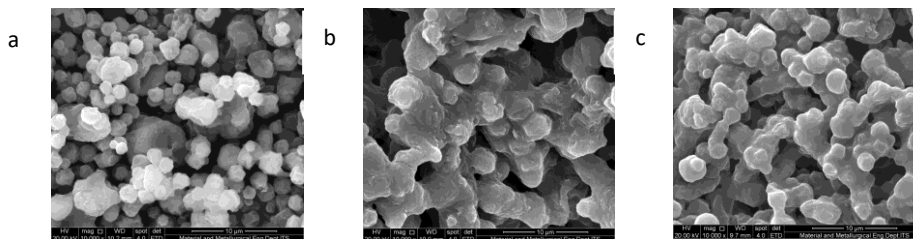
Hasil pengamatan distribusi ukuran partikel diperoleh rentang yang cukup sempit yaitu 1 µm sampai 21 µm seperti yang ditampilkan pada Gambar 2. Ukuran yang diperoleh antara M1, M2 dan M3 selanjutnya dianalisis dengan *one-way* ANOVA diperoleh nilai *P* = 0,369, hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang tidak signifikan pada ukuran partikel mikrosfer antara sampel M1, M2, dan M3.



Gambar 3. Kurva distribusi ukuran partikel mikrosfer M1, M2, dan M3.

Morfologi Bentuk dan Permukaan Partikel

Pada hasil karakterisasi mikrosfer asiklovir dengan *Scanning Electron Microscope*, mikrosfer M1, M2, dan M3 menunjukkan bentuk yang sferis dan permukaannya yang kasar. Hasil tersebut dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 4. Morfologi mikrosfer M1 (a), M2 (b) dan M3 (c) dengan SEM pada perbesaran 10000x.

Kandungan Lembap

Mikrosfer M1, M2 dan M3 memberikan kandungan lembap masing-masing sebesar 6,63%, 5,49% dan 4,63% seperti yang dapat dilihat pada Tabel 2. Berdasarkan analisis statistik dengan metode *one-way ANOVA* diperoleh nilai $P = 0,000$, hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada kandungan lembap mikrosfer antara sampel M1, M2, dan M3. Kandungan lembap ketiga mikrosfer seluruhnya memiliki perbedaan yang signifikan dibuktikan dengan analisis statistik lanjutan *post-hoc* yang memperoleh nilai $P = 0,000$ untuk ketiganya.

Indeks Pembengkakan

Pembengkakan awal pada M1 terjadi sangat cepat dibandingkan dengan M2 dan M3. Hasil indeks pembengkakan pada waktu 0,5 jam dari mikrosfer M1, M2 dan M3 adalah 175,34%, 173,67% dan 171,19%. Hasil analisis statistik dengan ANOVA juga memperoleh nilai $P = 0,000$ sehingga terdapat perbedaan signifikan indeks pembengkakan yang diperoleh mikrosfer sampel M1, M2 dan M3. Analisa statistik lanjutan dengan *post-hoc* juga memperoleh nilai $P = 0,000$ untuk ketiganya sehingga antara keseluruhan variasi suhu menghasilkan perbedaan signifikan.

Tabel 2

Kandungan Lembap Sampel M1, M2, dan M3

Sampel	Kandungan lembap (%)	Rata-rata kandungan lembap (%)	Nilai P
M1.1	6,63	6,63 ± 0,01	0,000
M1.2	6,64		
M1.3	6,63		
M2.1	5,41	5,49 ± 0,23	
M2.2	5,46		
M2.3	5,83		
M3.1	4,38	4,63 ± 0,25	
M3.2	4,64		
M3.3	4,87		

Perolehan Kembali (yield)

Perolehan kembali mikrosfer M1, M2 dan M3 adalah 33,93%, 47,26% dan 35,09%. Berdasarkan analisis statistik dengan metode *one-way* ANOVA diperoleh nilai $P = 0,000$, hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada *yield* mikrosfer antara sampel M1, M2, dan M3. Pada analisis statistik lanjutan dengan *post-hoc*, hanya mikrosfer M2 yang menunjukkan perbedaan signifikan, dikonfirmasi dengan nilai $P = 0,000$ baik dengan M1 maupun M3. Untuk mikrosfer M1 dan M3 memiliki perbedaan yang tidak signifikan dikonfirmasi dengan nilai $P = 0,078$.

Efisiensi Enkapsulasi

Pengujian efisiensi enkapsulasi mikrosfer M1, M2 dan M3 berturut-turut adalah 115,325, 117,14% dan 111,16%. Berdasarkan analisis statistik dengan metode *one-way* ANOVA diperoleh nilai $P = 0,000$, hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada efisiensi enkapsulasi mikrosfer antara sampel M1, M2, dan M3. Efisiensi enkapsulasi mikrosfer M1, M2, M3 seluruhnya memiliki perbedaan yang signifikan, dikonfirmasi dengan analisis *post-hoc* yang memperoleh nilai $P = 0,000$ untuk ketiganya.

Pelepasan Asiklovir dari Mikrosfer (Disolusi)

Berdasarkan analisis statistik dengan metode *one-way* ANOVA diperoleh nilai $P = 0,000$. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada disolusi mikrosfer antara sampel M1, M2, dan M3. Analisis lanjutan dengan *post-hoc* juga memperoleh nilai $P = 0,000$ untuk pelepasan ketiga mikrosfer sehingga antara keseluruhan variasi suhu menghasilkan perbedaan signifikan pada pelepasannya.

BAHASAN

Hasil identifikasi gugus fungsi sampel M1, M2, dan M3 menunjukkan bahwa ikatan sambung silang antara kitosan dengan NTPP sudah terjadi. Hal ini ditandai dengan bergesernya bilangan gelombang gugus NH_2 , P=O , serta terdapat puncak baru dan pada ketiga sampel tetap ditemukan adanya puncak Asiklovir. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang juga menggunakan polimer kitosan dan penyambung silang NTPP¹⁰ (Berlianto, 2014).

Pada identifikasi *melting point* dan energi entalpi kita dapat melihat adanya perubahan struktur sampel (terbentuknya ikatan ion antara kitosan dan NaTPP) berdasarkan perubahan *melting point* dan energi entalpi. Analisis termal pada mikrosfer Asiklovir dilakukan pada suhu 10°C/menit dengan tekanan atmosfer nitrogen dinamik. Hasil identifikasi *melting point* dan energi entalpi mikrosfer pada sampel M1, M2, dan M3 menunjukkan terdapat perbedaan nilai *peak endotherm* antara kitosan dengan sampel M1, M2, dan M3. Hal ini terjadi karena adanya

ikatan sambung silang antara kitosan dengan NTPP. Di sisi lain tidak terdapat puncak asiklovir karena asiklovir telah diselubungi oleh matriks kitosan dan NTPP. Hasil ini juga sejalan dengan penelitian terdahulu yang menggunakan kitosan sebagai polimer dan NTPP sebagai penyambung silang pada pembuatan mikrokapsul metronidasol¹¹.

Hasil pengamatan distribusi ukuran partikel diperoleh rentang yang cukup sempit yaitu 1 µm sampai 21 µm. Hal ini dengan keunggulan dari metode *spray drying* yaitu menghasilkan distribusi ukuran mikrosfer dengan rentang yang sempit^{8,12}. Berdasarkan analisis statistik dengan metode *one-way* ANOVA diperoleh nilai $P > 0,05$ yaitu 0,369, hal ini menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada ukuran mikrosfer antara sampel M1, M2, dan M3. Dari ketiga hasil distribusi ukuran mikrosfer menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan dikarenakan suhu *inlet* tidak berpengaruh banyak terhadap ukuran mikrosfer yang dihasilkan^{13,14}.

Pada hasil karakterisasi mikrosfer Asiklovir dengan *Scanning Electron Microscope*, sampel M2, dan M3 menunjukkan hasil yang relatif sferis dan permukaannya yang kasar. Meskipun demikian, mikrosfer M2 menunjukkan bentuk yang kurang sferis dibandingkan M1 dan M3. Mikrosfer yang kurang sferis dapat disebabkan oleh kurangnya konsentrasi kitosan, pH yang kurang asam dan kurang meratanya kontak dengan udara panas sedangkan permukaan yang kasar dapat disebabkan oleh kurangnya konsentrasi NaTPP dan meningkatnya suhu *inlet*. Hal ini juga ditunjukkan pada penelitian sebelumnya⁹.

Hasil pengujian kandungan lembap yang dianalisis statistik dengan metode *one-way* ANOVA diperoleh nilai $P = 0,000$. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada kandungan mikrosfer antara sampel M1, M2, dan M3. Analisis lanjutan *post-hoc* juga memperoleh nilai $P = 0,000$ sehingga keseluruhan perbedaan suhu *inlet* memberikan pengaruh yang signifikan pada kandungan lembap. Kandungan lembap mikrosfer hasil *spray drying* dipengaruhi oleh suhu *inlet* dan konsentrasi polimer yang digunakan selama proses *spray drying*, peningkatan suhu *inlet* dapat menurunkan kandungan lembap mikrosfer sebaliknya peningkatan kadar polimer dapat meningkatkan kandungan lembap mikrosfer¹⁵. Hasil mikrosfer dengan kandungan lembap yang baik ditunjukkan pada sampel M3.

Hasil pengujian indeks pembengkakan yang dianalisis statistik dengan metode *one-way* ANOVA diperoleh nilai $P = 0,000$. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada *swelling* mikrosfer antara sampel M1, M2, dan M3. Analisis lanjutan *post-hoc* juga memperoleh nilai $P = 0,000$ sehingga keseluruhan perbedaan suhu inlet memberikan pengaruh yang signifikan pada indeks pembengkakan mikrosfer. Pembengkakan awal pada sampel M1 terjadi sangat cepat dibandingkan dengan sampel M2 dan M3 dikarenakan kadar kelembapan M1 yang tinggi yaitu 6,63% dibandingkan dengan sampel M2 dan M3. Pada penelitian yang dilakukan hasil *swelling* yang diperoleh sudah sesuai pada waktu 0,5 jam dari sampel M1 diperoleh 175,34%, sampel M2 diperoleh 173,67%, dan sampel M3 diperoleh 171,19%. Berdasarkan hasil tersebut dapat dilihat pada jam yang sama, suhu *inlet* yang digunakan berbeda, hasil *swelling* menurun terus hingga pada suhu *inlet* tertinggi yaitu 190°C. Hasil mikrosfer dengan pelepasan obat secara terkendali ditunjukkan dengan hasil *swelling* yang kecil pada sampel M3. Hasil yang sejalan juga ditunjukkan dengan penelitian sebelumnya yang menggunakan metode mikroenkapsulasi¹⁶.

Perolehan kembali mikrosfer yang dianalisis statistik dengan metode *one-way* ANOVA diperoleh nilai $P = 0,000$. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada *yield* mikrosfer antara sampel M1, M2, dan M3. Analisis lanjutan dengan *post-hoc* menunjukkan hanya mikrosfer M2 memiliki perbedaan signifikan, dikonfirmasi dengan nilai $P = 0,000$ baik dengan M1 maupun M3. Mikrosfer M1 dan M3 memperoleh perbedaan yang tidak signifikan dengan nilai $P = 0,078$. Perbedaan hasil *yield* juga dapat disebabkan karena perbedaan kondisi penelitian terutama *setting* parameter pada proses *spray drying* seperti suhu *inlet* dan *outlet* yang dapat memengaruhi proses pembentukan dan pengeringan mikrosfer. Meningkatnya suhu *inlet* juga akan meningkatkan suhu *outlet*, kondisi ini akan menghasilkan mikrosfer yang lebih kering dan tidak lengket sehingga meningkatkan *yield*⁵. Namun, berdasarkan hasil

penelitian ini, sampel M3 dengan suhu inlet 190°C menghasilkan *yield* yang lebih sedikit dibandingkan *yield* sampel M2 dengan dengan suhu inlet 180°C. Hal ini dapat disebabkan karena mikrosfer yang dihasilkan terlalu kering sehingga mudah tertarik oleh pompa vakum dan tidak dapat tertampung dalam *dry particle collector*¹⁷. Mikrosfer dengan perolehan kembali (*yield*) yang baik ditunjukkan pada sampel M2.

Hasil pengujian efisiensi enkapsulasi yang dianalisis statistik dengan metode *one-way* ANOVA diperoleh nilai $P = 0,000$. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada efisiensi enkapsulasi mikrosfer antara sampel M1, M2, dan M3. Efisiensi enkapsulasi mikrosfer dianalisis lanjutan dengan *post-hoc* juga memperoleh nilai $P = 0,000$ untuk ketiga mikrosfer baik M1, M2 dan M3, sehingga keseluruhan perbedaan suhu *inlet* memberikan pengaruh yang signifikan. Namun, pada penelitian ini persentase efisiensi enkapsulasi yang lebih dari 100% dapat disebabkan karena perbedaan metode analisis yang digunakan. Menurut Farmakope Indonesia edisi V (metode *compendial* penetapan kadar Asiklovir dilakukan dengan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)¹⁸, sedangkan pada penelitian ini digunakan metode spektrofotometri UV berdasarkan metode non *compendial*. Metode spektrofotometri memiliki sensitivitas terhadap bahan yang dianalisis namun tidak selektif, sehingga apabila terdapat bahan lain yang memiliki serapan pada panjang gelombang yang sama maka akan terhitung juga absorbansinya. Metode KCKT memiliki sensitivitas dan selektivitas terhadap bahan yang dianalisis¹⁹. Mikrosfer dengan hasil efisiensi enkapsulasi terbaik pada sampel M2.

Pengujian pelepasan asiklovir dari mikrosfer menggunakan metode yang dimodifikasi sesuai dengan monografi. Berdasarkan analisis statistik dengan metode *one-way* ANOVA diperoleh nilai $P = 0,000$. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada disolusi mikrosfer antara sampel M1, M2, dan M3. Keseluruhan variasi suhu menghasilkan perbedaan signifikan pada pelepasannya yang dikonfirmasi dengan hasil analisa lanjutan *post-hoc* yang juga memperoleh nilai $P = 0,000$ untuk pelepasan ketiga mikrosfer. Profil disolusi ketiga sampel mikrosfer menunjukkan pelepasan Asiklovir yang bertahap atau terkendali apabila dibandingkan dengan profil pelepasan Asiklovir murni. Hal yang sejalan juga ditunjukkan dari penelitian sebelumnya yang memformulasikan mikropartikel pirimetamin menggunakan kitosan dan tripolifosfat²⁰ dan mikropartikel obat antipsikotik menggunakan kitosan dan derivat kitosan untuk penghantaran terkendali³.

SIMPULAN

Perolehan kembali (*yield*), efisiensi enkapsulasi, kandungan lembap, indeks pembengkakan dan pelepasan Asiklovir (%Q) dipengaruhi oleh variasi suhu *inlet*. Sebaliknya, parameter ukuran partikel mikrosfer M1, M2, dan M3 tidak dipengaruhi oleh suhu *inlet*. Secara keseluruhan parameter karakterisasi yang dihasilkan, suhu inlet terbaik untuk pembuatan mikrosfer asiklovir menggunakan metode *spray drying* pada penelitian ini adalah suhu 180 °C.

PUSTAKA ACUAN

1. Handoko & Ronny, P 2010, *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*, edisi keenam, Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 380-382.
2. Agnihotri, SA, Mallikarjuna, NN & Aminabhavi, TM 2004, 'Recent Advances on Chitosan based micro- and nanoparticles in Drug Delivery', *Journal of Controlled Release*, Vol. 100, p. 5-28.
3. Khan, MS, Vishakante, GD, Bathool, A, Kumar, R 2012, 'Preparation and Evaluation of Spray Dried Microparticles Using Chitosan and Novel Chitosan Derivative for Controlled Release of an Antipsychotic Drug', *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*.
4. Bhavesh, BP, Jayvadan, KP & Subhashis, C 2015, 'Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement', *Saudi Pharmaceutical Journal*, Vol. 23, p. 352-365.

5. Amaro, MI, Tajber, L, Corrigan, OL & Healy, AM 2011, 'Optimisation of spray drying process conditions for sugar nanoporous microparticles (NPMPs) intended for inhalation', *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 421, p. 99-109.
6. Yuliani, S 2007, 'Pengaruh Laju Alir Umpan dan Suhu Inlet Spray Drying pada Karakteristik Mikrokapsul Oleoresin Jahe', Bogor, Fakultas Teknologi Pertanian, Institut Pertanian Bogor.
7. Mardawati, E, Rialita, T, Anggraini, S 2018, 'Kajian Pengaruh Suhu Inlet dan Konsentrasi Maltodekstrin terhadap Kadar Air dan Kelarutan Serbuk Xilitol Hasil Spray Dryer', *Prosiding Seminar Nasional Teknologi Pangan*, 59-66.
8. Desai, KG & Park, HJ 2005, 'Preparation and Characterization of Drug Loaded Chitosan Tripolyphosphate by Spray Drying', *Drug Development Research*, p. 6114-128.
9. Bhumkar, DR & Pokharkar, VB 2006, 'Studies on Effect of ph on Cross-linking of Chitosan With Sodium Tripolyphosphate: A Technical Note', *AAPS PharmSciTech*.
10. Berlianto, AS 2014, 'Pengaruh Konsentrasi Kitosan terhadap Karakteristik Fisik Mikropartikel Salbutamol-sulfat Menggunakan Penyambung Silang Natrium-Tripolifosfat dengan Metode Spray Drying', Skripsi tidak dipublikasikan, Surabaya, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
11. Garud, A & Garud, DN 2010, 'Preparation and Evaluation of Chitosan Microcapsules of Metronidazole using Tripolyphosphate Cross-Linking Method'. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Science*, 9(2), 125-130.
12. Patel RP, Patel MP, & Suthar AM, 2009, Spray drying technology: an overview. *Indian Journal of Science and Technology*, 2(10), 44-47.
13. He P, Davis SS, Illum L, 1999, Chitosan Microspheres Prepared by Spray Drying. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 187, p. 53-65.
14. Maas SG, Schaldach G, Littringer EM, Mescher A, Griesser UJ, Braun DE, Walzel PE, Urbanez, 2011, The impact of spray drying outlet temperature on the particle morphology of mannitol. *Powder Technology* 213: 27-35.
15. Mishra, M., dan Mishra B., 2011, Formulation Optimization and Characterization of Spray Dried Microparticles for Inhalation Delivery of Doxycycline Hyclate, India: Banaras Hindu University.
16. Kissel, T, Maretschek, S, Packhauser, C, Schnieders, J & Seidel, N 2006, 'Microencapsulation Techniques for Parenteral Depot Systems and Their Application in the Pharmaceutical Industry', *Microencapsulation Method and Industrial Applications*, 2nd Ed, New York: CRC Press, p. 99-122.
17. Sari R, Magda M, Lestari W, Rijal MAS, 2015, Ketoprofen-Carboxymethyl Chitosan Microparticles Prepared By Spray Drying: Optimization And Evaluation, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, Vol. 8.
18. Departemen Kesehatan RI, 2014, *Farmakope Indonesia*, edisi V, Jakarta.
19. Bagdassarian, C, Angelov, T & Atanassova, M 2007, 'UV-Spectrometric And High Performance Liquid Chromatographic Determination Of Pentoxifylline In Workplace Air', *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy*.
20. Ibezim, EC, Andrade, CT, Marcia, C, Barretto, B, Odimegwu, DC & Lima, FFD 2011, 'Ionically Cross-linked Chitosan/Tripolyphosphate Microparticles for the Controlled Delivery of Pyrimethamine', Department of Pharmaceutics, University of Nigeria, Nsukka, Enugu State, Nigeria.