

Original Research

Optimasi Laju Alir Pengeringan Semprot Mikropartikel Asiklovir dengan Kitosan dan Natrium Tripolifosfat

Cynthia Marisca Muntu ^{1*}, Jessica Clarissa Selan ¹, Sadono ¹

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya-Indonesia

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

Abstract—The solubility and bioavailability limitations of acyclovir can be addressed through the microparticles formulation using the spray drying (SD) method. In this study, chitosan and sodium tripolyphosphate were utilized as cross-linking agents in acyclovir microparticles (MA). This study aims to investigate the influence of SD flow rates on MA formation. The SD flow rates were set at 7.5 (L1), 6.5 (L2), and 5.5 (L3) mL/min. Functional group identification confirmed cross-linking in all MA samples. Melting point and thermal energy parameters analysis revealed differences in endothermic values between chitosan and all samples. The particle diameters of MA in L1, L2, and L3 were 8.03, 8.78, and 8.57 μm , respectively. All MA samples exhibited a roughly spherical shape. The encapsulation efficiency of L1, L2, and L3 ranged from 118.25% to 122.79%. The swelling percentage after 30 minutes reached 178.67%. The lowest moisture content of MA was observed in the L2 sample at 3.27%. The highest yield recovery was obtained in the L2 sample at 47.26%. The dissolution profiles of all samples demonstrated controlled release profile. The SD flow rate influenced encapsulation efficiency, swelling, moisture content, drug release, and yield recovery. The best characteristics of MA were achieved at a flow rate of 6.5 mL/min.

Keywords: acyclovir, chitosan, flow rate, microparticles, spray-drying

Abstrak—Keterbatasan kelarutan dan bioavailabilitas asiklovir dapat diatasi dengan pembentukan mikropartikel menggunakan metode pengeringan semprot (SD). Pada penelitian ini kitosan dan natrium tripolifosfat digunakan sebagai penyambung silang dalam mikropartikel asiklovir (MA). Eksplorasi laju alir SD diperlukan untuk mengoptimalkan karakteristik MA. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi pengaruh laju alir SD dalam pembentukan MA. Laju alir SD diatur pada variasi 7,5 mL/menit (L1), 6,5 mL/menit (L2), dan 5,5 mL/menit (L3). Identifikasi gugus fungsi membuktikan terjadinya sambung silang pada seluruh sampel MA. Analisa kualitatif berupa parameter titik lebur dan energi termal menunjukkan perbedaan nilai endotherm antara kitosan dengan sampel L1, L2, dan L3. Diameter partikel MA pada sampel L1, L2, dan L3 berturut-turut adalah 8,03 μm , 8,78 μm , dan 8,57 μm . Bentuk partikel ketiga sampel MA adalah sferis dengan morfologi permukaan kasar. Efisiensi enkapsulasi L1, L2, dan L3 berkisar 118,25 % sampai 122,79 %. Prosentase *swelling* setelah 30 menit mencapai 178,67 %. Kandungan lembap MA terendah diperoleh sampel L2 yaitu 3,27%. Perolehan kembali rendemen tertinggi sampel L2 sebanyak 47,26 %. Profil disolusi ketiga sampel menunjukkan pelepasan bertahap. Laju alir SD mempengaruhi efisiensi enkapsulasi, *swelling*, kandungan lembap, pelepasan obat dan perolehan kembali. Karakteristik MA terbaik pada laju alir 6,5 mL/menit.

Kata kunci: asiklovir, kitosan, laju alir, mikropartikel, pengeringan semprot

PENDAHULUAN

Asiklovir adalah salah satu antivirus yang sangat efektif dan spesifik terhadap virus herpes [1]. Keterbatasan asiklovir terletak pada parameter farmakokinetik asiklovir yang menjadi pertimbangan dalam penghantaran obat. Absorpsi asiklovir sangat rendah di saluran cerna, dengan bioavailabilitas sekitar 10-20 % [2]. Rendahnya bioavailabilitas ini disebabkan kelarutan yang rendah dalam air serta permeabilitasnya yang juga rendah. Asiklovir termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas tiga, namun ada juga yang mengkategorikannya sebagai BCS kelas empat [3,4]. Selain itu, waktu paruh asiklovir yang pendek yaitu 2,5-3,3 jam [2] menyebabkan frekuensi penggunaan yang cukup sering untuk dapat mempertahankan kadar obat dalam sirkulasi sistemik.

Berdasarkan pertimbangan bioavailabilitas dan waktu paruh dari asiklovir sehingga rekayasa materi partikel asiklovir perlu dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitasnya dan membuat dalam pelepasan terkendali. Rekayasa materi tersebut dapat dilakukan dengan membuatnya dalam bentuk mikropartikel. Pembuatan mikropartikel dapat dilakukan dengan berbagai macam teknik [3].

Salah satu teknik pembuatan mikropartikel yang sering digunakan adalah sambung silang reversibel antara polimer dan agen penyambung silang melalui energi elektrostatis. Dalam pembuatan mikropartikel ini digunakan kitosan sebagai polimer karena kitosan memiliki biokompatibilitas yang baik, toksisitas yang rendah serta biodegradable. Kitosan juga tersedia dalam jumlah yang berlimpah di alam dan dapat diperbaharui [5]. Selain itu, kitosan berfungsi sebagai tempat pelepasan obat secara bertahap sehingga pelepasan obat dapat dikendalikan [6]. Konsentrasi kitosan 0,75% (b/v) dipilih dalam penelitian ini karena mampu membentuk mikropartikel dengan stabilitas yang baik serta efisiensi enkapsulasi yang optimal [7]. Reaksi sambung silang kitosan dengan natrium tripolifosfat (NT) diketahui relatif aman dalam pembuatan kitosan tersambung silang dan merupakan reaksi yang aman dan mudah karena tidak membutuhkan kondisi khusus [8].

Kitosan yang disambung silang dengan NT dibuat menjadi mikropartikel menggunakan metode pengeringan semprot (SD). Metode SD dipilih karena keunggulan SD pada kapasitas pengeringan yang besar dan proses pengeringan dalam waktu relatif cepat, tidak terjadinya kehilangan senyawa volatil dalam jumlah besar, memproduksi partikel kering dengan ukuran, bentuk, dan kandungan air serta sifat-sifat lain yang dapat dikontrol sesuai yang diinginkan, mempunyai kapasitas produksi yang besar dan merupakan sistem kontinyu yang dapat dikontrol secara manual maupun otomatis [9]. Pada proses SD terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi retensi bahan aktif dalam SD diantaranya adalah jenis matriks, sifat bahan aktif, laju alir serta suhu inlet dan outlet SD [10].

Laju alir pada proses SD merupakan parameter krusial yang menentukan efisiensi pengeringan serta karakteristik mikropartikel yang dihasilkan, seperti ukuran, morfologi, dan kadar air. Laju alir yang terlalu tinggi dapat menyebabkan waktu tinggal droplet di ruang pengering menjadi singkat, sehingga partikel tidak sempat kering sempurna. Sebaliknya, laju alir yang terlalu rendah dapat menghasilkan partikel yang sangat kecil atau memperpanjang waktu proses secara tidak efisien [10]. Oleh karena itu, dalam penelitian ini digunakan tiga variasi laju alir, yaitu 7,5 mL/menit (L1), 6,5 mL/menit (L2), dan 5,5 mL/menit (L3). Variasi ini dipilih untuk mengevaluasi pengaruh perubahan laju alir dalam rentang yang masih operasional terhadap karakteristik fisik mikropartikel, serta untuk menentukan laju alir optimum yang memberikan hasil terbaik dari segi mutu produk. Ketiga laju alir yang digunakan dalam penelitian ini dipilih untuk merepresentasikan rentang rendah, sedang, dan tinggi dari kapasitas operasional alat *spray dryer*. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi pengaruh laju alir SD dalam optimasi pembentukan MA yang terlapis kitosan dan NT dalam hal karakteristik fisiko kimianya.

METODE

Bahan dan Alat Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain asiklovir *pharmaceutical grade* (Xi'an Disheng Health Biotechnology Co., Ltd., China), kitosan (Jinan Future Chemical Co., Ltd, China) dan natrium tripolifosfat (Arshine Pharmaceutical Co., China) *food grade*, asam asetat, asam klorida dan kalium bromida *pro analysis* (Merck®, Germany), serta air suling. Penelitian ini menggunakan peralatan *Mini Spray Dryer* B-191 (Buchi®, Switzerland), *homogenizer Speed Controller* 75C1S-7A (Multimix®, China), timbangan analitik PA214 (Ohaus®, USA), pH meter SI Analytics Lab 850 (Schott®, Jerman), *Optical Microscope* CX23LED RFS1 (Olympus®, Jepang), *Scanning Electron Microscope* APOLLO X (Ametek Edax, USA), *Ultrasonic Cleaner* B-1200 E2 (Branson®, Jepang), *UV Spectrophotometer* UV-1800 (Shimadzu, Jepang), *Moisture Content Analyzer* MB45 (Ohaus, USA), *Dissolution Tester* 773-100-104 (Hanson Research, USA), *cellulose dialysis bag*, *Fourier Transform Infrared Spectrometer* FT/IR-4200 (Jasco®, Jepang), *Graseby Specac mini hand press*, DSC 1/500 (Mettler Toledo, Switzerland), mesh no.40, pengayak mesh no. 100, pengayak mesh no. 325, *syringe* 27 gauge, dan alat-alat gelas.

Pembentukan Sistem Mikropartikel Asiklovir

Pembentukan sistem mikropartikel asiklovir terdiri atas pembuatan sistem dispersi asiklovir dan penyambung silang kitosan-natrium tripolifosfat (NT), berlanjut pada proses pengeringan semprot (SD) dispersi tersebut. Pembuatan sistem dispersi kasar asiklovir-kitosan dilakukan dengan mendispersikan sebanyak 6 gram kitosan dalam air suling sebanyak 500 mL, kemudian menambahkan 25 mL asam asetat glasial 2%. Sebanyak 1 gram asiklovir dicampurkan ke dalam dispersi kitosan dan dihomogenisasi menggunakan *multimix* dengan kecepatan sekitar 1500 rpm selama 20 menit hingga diperoleh sistem dispersi asiklovir-kitosan. Tahapan selanjutnya membuat larutan agen penyambung silang, dengan melarutkan sebanyak 8 gram NT dalam 80 mL air suling [7,9]. Dispersi asiklovir-kitosan kemudian dititrasikan dengan larutan NT menggunakan *syringe 27 gauge* sambil dilakukan homogenisasi menggunakan *multimix* dengan kecepatan 1500 rpm. Setelah seluruh larutan NT ditambahkan, sistem dispersi diencerkan hingga mencapai volume akhir 800 mL dan didiamkan selama 30 menit untuk memastikan terbentuknya ikatan sambung silang antara kitosan dan NT.

Proses SD dilakukan melalui proses atomisasi dispersi asiklovir-kitosan-NT ke dalam *feed dispersion spray-dryer* untuk menghasilkan mikropartikel. Dalam penelitian ini, digunakan *aspirator rate* sebesar 30%, *nozzle* berdiameter 0,7 μm , suhu inlet *spray-dryer* 180 °C, serta variasi laju alir 7,5 mL/menit (L1), 6,5 mL/menit (L2), dan 5,5 mL/menit (L3). Mikropartikel yang dihasilkan dikumpulkan dari *dry product collector*, selanjutnya ditimbang secara akurat untuk menentukan rendemen atau presentase perolehan kembali serta dilakukan karakterisasi fisikokimia mikropartikel asiklovir (MA).

Karakterisasi Fisikokimia Mikropartikel Asiklovir

Mikropartikel asiklovir hasil formulasi dilanjutkan dengan karakterisasi fisikokimia meliputi identifikasi kualitatif, karakterisasi fisik, dan pengujian efisiensi enkapsulasi serta pelepasan asiklovir dari mikropartikel. Identifikasi kualitatif mikropartikel asiklovir yang dilakukan antara lain identifikasi gugus fungsi serta identifikasi titik lebur dan energi termal. Karakterisasi fisik mikropartikel asiklovir yang dilakukan meliputi karakterisasi ukuran, morfologi bentuk dan permukaan mikropartikel, pengujian *swelling index*, perolehan kembali dan kandungan lembap.

Identifikasi gugus fungsi dilakukan pada seluruh sampel mikropartikel, asiklovir, kitosan, natrium tripolifosfat (NT), dan campuran fisik dari ketiganya, menggunakan spektrofotometer inframerah. Analisis titik lebur dan energi termal dari mikropartikel dilakukan menggunakan instrumen *Differential Scanning Calorimetric* (DSC). Analisis termal pada mikropartikel asiklovir dilakukan pada suhu 10 °C/menit dengan tekanan atmosfer nitrogen dinamik.

Karakterisasi ukuran mikropartikel dilakukan menggunakan mikroskop binokuler pada perbesaran 40 kali dan diamati sejumlah 250 partikel. Pengamatan morfologi bentuk dan permukaan mikropartikel dilakukan menggunakan *Scanning Elektron Microscope* (SEM) pada tegangan eksitasi sebesar 20,00 kV dan *working distance* 7,5 mm dengan perbesaran 5000 kali. Pengujian *swelling index* (SI) mikropartikel dilakukan dengan metode penimbangan. Pada tahap awal, bobot wadah kosong (W_o) diamati dan dicatat. Tahapan selanjutnya mikropartikel direndam dalam HCl dan didiamkan pada interval waktu 0,5; 1; 2; 4 jam. Bobot total mikropartikel setelah penyerapan beserta wadah (W_t) diamati dan dicatat kembali. Selisih W_t dan W_o dibandingkan terhadap W_o dan dihitung persentasenya, selanjutnya diperoleh nilai SI. Perolehan kembali mikropartikel ditentukan dengan melakukan penimbangan bobot mikropartikel yang diperoleh, selanjutnya dipersentasekan terhadap bobot bahan keseluruhan yang digunakan dalam formulasi mikropartikel. Nilai kandungan lembap mikropartikel diukur menggunakan *Moisture Analyzer Balance*. Bobot kering ditentukan saat diperoleh bobot tetap dari mikropartikel setelah pemanasan.

Pengujian efisiensi enkapsulasi mikropartikel asiklovir diawali dengan tahap penentuan panjang gelombang maksimum larutan standar asiklovir 100 ppm, dilanjutkan dengan

pembuatan kurva kalibrasi standar asiklovir pada kadar 2; 4; 6; 8; 10; dan 12 ppm. Penentuan prosentase asiklovir yang terjerap dalam mikropartikel terdiri atas preparasi larutan sampel mikropartikel, pengukuran serapan larutan sampel pada panjang gelombang maksimum, serta perhitungan rasio konsentrasi asiklovir aktual terhadap teoritisnya dalam persen. Pelepasan asiklovir dari mikropartikel dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe 2. Sejumlah mikropartikel yang ekuivalen dengan kandungan asiklovir 10 mg ditimbang seksama, kemudian dimasukkan dalam wadah. Pengujian dilakukan menggunakan media HCl 0,1 N pH 1,2 sebanyak 900 mL, pada suhu 37 °C, dan kecepatan pengadukan 50 rpm. 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, kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 254 nm dengan spektrofotometer UV-Vis.

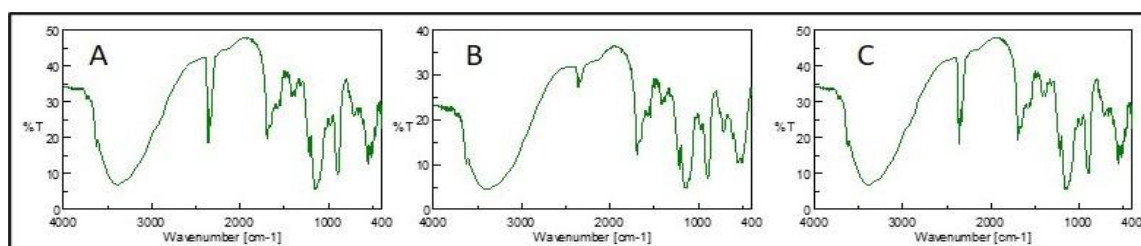
Parameter karakteristik mikropartikel asiklovir antara lain ukuran partikel, *swelling index*, perolehan kembali, kandungan lembab, efisiensi enkapsulasi, pelepasan bahan aktif dianalisis dengan metode anava satu arah. Analisis ini dilakukan untuk melihat pengaruh variasi laju alir 7,5 mL/menit (L1); 6,5 mL/menit (L2); dan 5,5 mL/menit (L3) terhadap karakteristik yang diperoleh. Parameter lain yaitu gugus fungsi, titik lebur, energi termal, morfologi bentuk dan permukaan mikropartikel asiklovir dianalisis secara deskriptif.

HASIL

Mikropartikel yang diperoleh dari proses formulasi memiliki karakteristik penampilan serbuk yang berwarna putih dan tidak berbau. Mikropartikel ini selanjutnya dilakukan identifikasi kualitatif serta evaluasi parameter karakteristik fisikokimianya. Parameter tersebut dianalisis untuk memperoleh karakteristik terbaik mikropartikel dengan variasi laju alir.

Gugus Fungsi dalam Mikropartikel Asiklovir

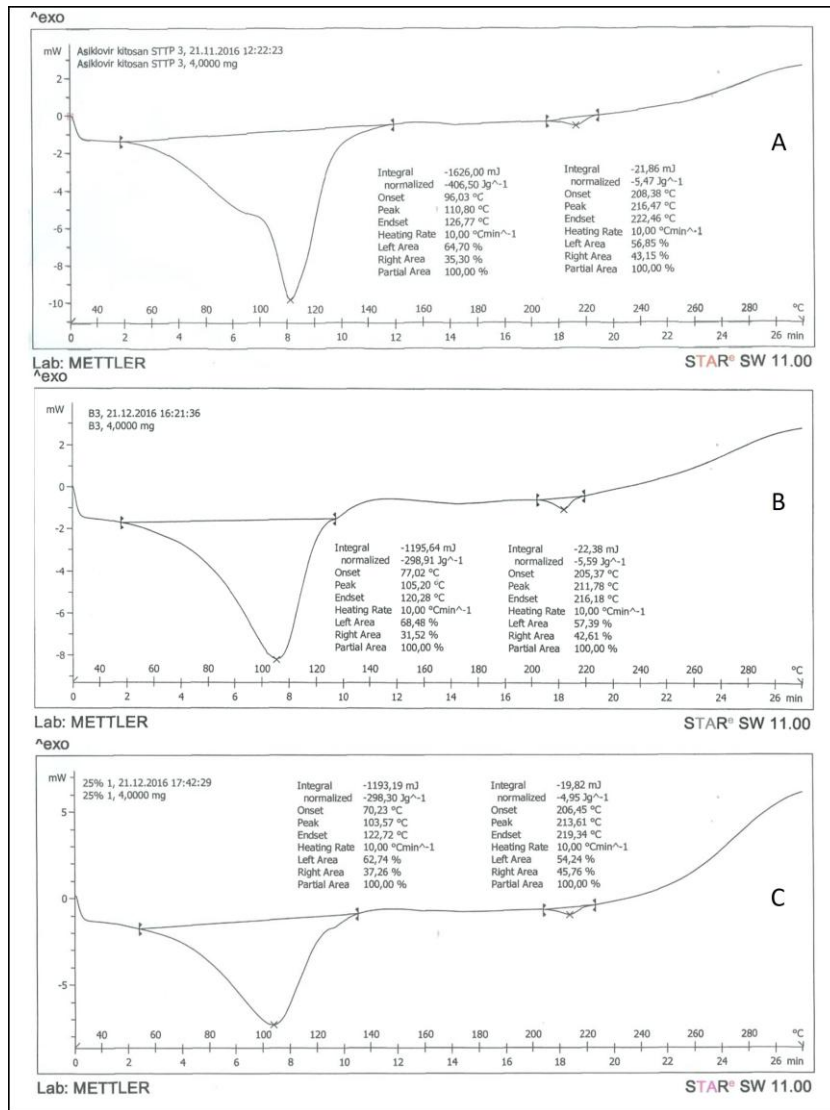
Analisis mikropartikel pada spektrofotometer infra merah menunjukkan puncak-puncak spesifik pada panjang gelombang khas dari gugus fungsi yang dimiliki. Hasil identifikasi gugus fungsi dalam mikropartikel terdiri atas spektra puncak gugus fungsi mikropartikel. Spektra tersebut dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Spektra infra merah gugus fungsi mikropartikel asiklovir pada variasi laju alir L1 (A), L2 (B) dan L3 (C).

Titik Lebur dan Energi Termal Mikropartikel Asiklovir

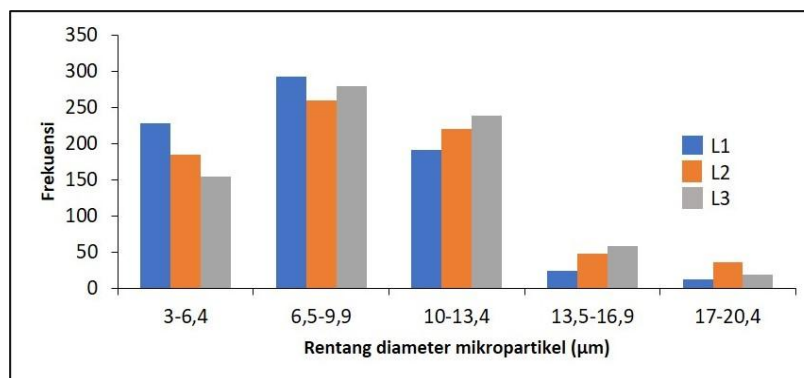
Identifikasi titik lebur dan energi termal mikropartikel asiklovir dengan variasi laju alir 7,5 mL/menit (L1); 6,5 mL/menit (L2); dan 5,5 mL/menit (L3) dilakukan menggunakan instrumen DSC. Hasil ditampilkan dalam termogram yang dapat dilihat pada gambar 2. Spektra menunjukkan reaksi endotherm atau eksoterm yang dihasilkan.



Gambar 2. Termogram mikropartikel asiklovir pada variasi laju alir L1 (A), L2 (B) dan L3 (C).

Distribusi Ukuran Mikropartikel Asiklovir

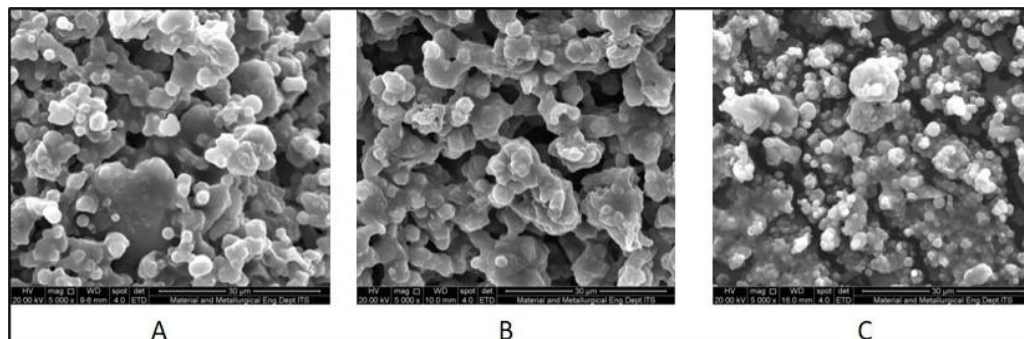
Ukuran mikropartikel asiklovir secara keseluruhan baik inti dan matriksnya diamati dengan mikroskop binokuler dan distribusinya ditampilkan dalam bentuk histogram seperti yang dapat dilihat pada gambar 3. Mikropartikel asiklovir dengan variasi laju alir L1, L2, dan L3 memperoleh distribusi diameter partikel dalam rentang 3 µm–20 µm.



Gambar 3. Histogram distribusi diameter mikropartikel asiklovir pada variasi laju alir.

Bentuk dan Morfologi Permukaan Mikropartikel Asiklovir

Karakteristik morfologi permukaan mikropartikel asiklovir menunjukkan bentuk sferis dengan permukaan kasar. Mikrograf permukaan partikel dengan perbesaran 5000 kali dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Bentuk dan morfologi permukaan mikropartikel asiklovir pada variasi laju alir L1 (A), L2 (B) dan L3 (C).

Swelling Index Mikropartikel Asiklovir

Pengukuran *swelling* index mikropartikel asiklovir setelah 30 menit menunjukkan prosentase berkisar antara 173,67 %-178,67 %. Prosentase terbesar diperoleh pada mikropartikel yang diformulasi dengan laju alir 7,5 mL/menit.

Perolehan Kembali Mikropartikel Asiklovir

Perolehan kembali mikropartikel asiklovir ditentukan dengan menimbang rendemen yang diperoleh dari proses formulasi. Prosentase perolehan kembali mikropartikel asiklovir berkisar antara 33,92 %-47,97 %. Rendemen mikropartikel yang terbesar diperoleh dari laju alir 6,5 mL/menit.

Kandungan Lembap Mikropartikel Asiklovir

Kandungan lembap dalam mikropartikel asiklovir ditentukan dengan membandingkan selisih bobot sampel setelah pemanasan terhadap bobot kering mikropartikel. Nilai kandungan lembap mikropartikel berkisar antara 3,22 %-5,53 %, seperti yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1

Prosentase Kandungan Lembap Mikropartikel Asiklovir

Sampel	Kandungan Lembap (%)	Koefisien Variansi (%)	Nilai p
L1	4,75 ± 0,12	2,60	0,000
L2	3,27 ± 0,05	1,57	
L3	5,43 ± 0,10	1,81	

Efisiensi Enkapsulasi Mikropartikel Asiklovir

Efisiensi enkapsulasi mikropartikel asiklovir berkisar antara 116,38 %-125,90 %, seperti dapat dilihat pada tabel 2. Analisis statistik dengan metode anava memperoleh nilai $p = 0,001$, menunjukkan adanya signifikansi efisiensi enkapsulasi dengan adanya variasi laju alir.

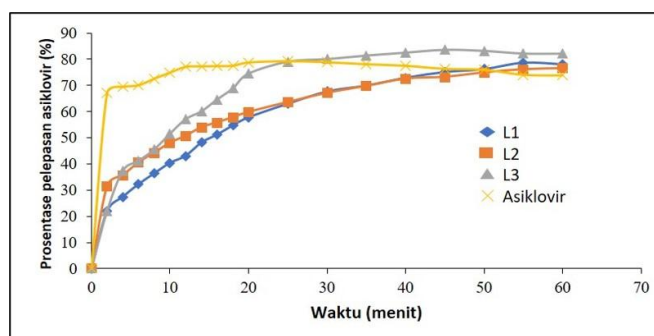
Tabel 2

Efisiensi Enkapsulasi Mikropartikel Asiklovir

Sampel	Efisiensi Enkapsulasi (%)	Koefisien Variansi (%)	Nilai p
L1	118,25 ± 2,07	1,75	0,001
L2	122,79 ± 3,00	2,44	
L3	119,99 ± 2,31	1,92	

Pelepasan Asiklovir dari Mikropartikel Asiklovir

Pelepasan asiklovir dihitung terhadap prosentase disolusi atau terlarut (%Q), kemudian digambarkan pola kurva atau profil pelepasannya. Profil pelepasan asiklovir maupun mikropartikel menunjukkan pelepasan bertahap, yang dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Profil pelepasan asiklovir dan mikropartikel asiklovir pada variasi laju alir.

BAHASAN

Dispersi asiklovir-kitosan-natrium tripolifosfat (NT) dikondisikan pada pH ± 5 bertujuan agar proses sambung silang antara molekul-molekul kitosan dan NT dapat berjalan dengan baik. Pada kondisi lingkungan yang asam, gugus amin pada kitosan terprotonasi dan menjadi bermuatan positif sehingga akan mampu berikatan sambung silang dengan muatan negatif pada senyawa-senyawa yang melepas anion yaitu ion fosfat pada NT [11]. Keasaman pada pH ± 5 dipilih karena ikatan sambung silang antara kitosan dengan NT optimal pada pH 3 [12].

Pada hasil identifikasi kualitatif gugus fungsi kitosan dengan spektrofotometer infra merah (IR), terdapat puncak pada bilangan gelombang $3390,24 \text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan gugus NH_2 dan OH dan bilangan gelombang $1696,09 \text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan gugus amida primer [13]. Pada spektra IR mikropartikel dengan variasi laju alir 7,5 (L1); 6,5 (L2); dan 5,5 (L3) mL/menit, masing-masing tetap memiliki bilangan gelombang $3285,14 \text{ cm}^{-1}$; $3391,21 \text{ cm}^{-1}$; dan $3390,24 \text{ cm}^{-1}$, berturut-turut, yang menunjukkan adanya gugus NH_2 dan OH. Hal ini menunjukkan bahwa gugus NH_2 dan OH tetap terdeteksi pada semua mikropartikel, dengan sedikit pergeseran bilangan gelombang dibandingkan kitosan murni. Ketiga sampel mikropartikel juga menunjukkan hilangnya puncak dengan bilangan gelombang $1696,09 \text{ cm}^{-1}$ dan digantikan dengan 2 puncak baru masing-masing pada bilangan gelombang $1695,12 \text{ cm}^{-1}$ dan $1664,27 \text{ cm}^{-1}$; $1697,05 \text{ cm}^{-1}$ dan $1585,2 \text{ cm}^{-1}$; dan $1695,12 \text{ cm}^{-1}$ dan $1668,12 \text{ cm}^{-1}$; berturut-turut untuk L1-L3. Hilangnya puncak amida primer pada $1696,09 \text{ cm}^{-1}$ dan munculnya dua puncak baru pada setiap variasi laju alir mengindikasikan terbentuknya ikatan ionik antara gugus fosfat dari NT dan ion amonium dari kitosan [14]. Puncak dengan bilangan gelombang $1213,01 \text{ cm}^{-1}$ pada NT murni yang menunjukkan serapan vibrasi gugus P=O masing-masing bergeser menjadi $1312,32 \text{ cm}^{-1}$; $1347,03 \text{ cm}^{-1}$; dan $1316,88 \text{ cm}^{-1}$; berturut-turut untuk L1-L3. Pergeseran serapan vibrasi P=O dari NT murni ke bilangan gelombang yang lebih tinggi pada mikropartikel menunjukkan interaksi kimia yang terjadi selama pembentukan mikropartikel. Puncak pada bilangan gelombang $892,88 \text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan serapan vibrasi gugus P-O tetap ditemukan. Selain itu, keberadaan asiklovir dalam seluruh mikropartikel L1-L3

dikonfirmasi dengan munculnya semua puncak karakteristik asiklovir pada spektra IR [15]. Hasil ini juga sejalan dengan penelitian terdahulu yang juga menggunakan bahan aktif dan excipien sama namun dengan variabel proses yang berbeda yaitu suhu inlet [7]. Demikian pula pada penelitian lain yang juga mengeksplorasi laju alir namun pada mikrosfer glibenklamid, mendapatkan hasil identifikasi yang serupa [16].

Hasil identifikasi kualitatif melting point dan energi termal kitosan dan NT dengan *Differential Scanning Calorimetric* (DSC), kitosan dan NT menunjukkan adanya puncak endotherm. Puncak tersebut masing-masing teramati pada 94,97 °C untuk kitosan dan 117,76 °C untuk NT dengan nilai entalpy 261,08 J/g dan 5,25 J/g. Difraktogram mikropartikel L1-L3 masing-masing menunjukkan puncak endotherm pertama bergeser pada 110,80 °C; 105,20 °C; 103,57 °C dengan nilai entalpy 406,50 J/g; 298,91 J/g; dan 298,30 J/g, berturut-turut untuk L1-L3. Analisis DSC ini menunjukkan adanya pergeseran puncak endotherm kitosan dan NT pada mikropartikel L1-L3, yang mengindikasikan terbentuknya ikatan silang antara kitosan dan NT serta perubahan struktur kristalin kitosan. Peningkatan nilai entalpi pada puncak endotherm pertama mikropartikel dibandingkan dengan kitosan murni menunjukkan adanya interaksi yang meningkatkan stabilitas termal sistem [17]. Puncak ke 2 pada difraktogram mikropartikel L1-L3, masing-masing menunjukkan puncak endotherm pada 216,47 °C dengan nilai entalpy 5,47 J/g; 211,78 °C dengan nilai entalpy 5,59 J/g; dan 213,16 °C dengan nilai entalpy 4,95 J/g, berturut-turut. Munculnya puncak endotherm kedua dengan nilai entalpi yang lebih rendah ini menunjukkan keberadaan kitosan yang belum sepenuhnya tersambung silang dengan NT. Selain itu, tidak terdeteksinya puncak asiklovir pada spektra DSC mikropartikel L1-L3 mengonfirmasi bahwa asiklovir telah sepenuhnya terselubungi dalam matriks kitosan-NT [18]. Hasil identifikasi tersebut juga sejalan dengan penelitian sebelumnya yang juga menggunakan excipien sama pada mikrosfer asiklovir [7] dan glibenklamid [16].

Karakterisasi fisik diameter mikropartikel dengan mikroskop optik binokuler, ukuran partikel rata-rata untuk mikropartikel L1-L3 masing-masing adalah 8,03 µm, 8,78 µm; 8,57 µm, berturut-turut. Hal ini menunjukkan bahwa mikropartikel yang dihasilkan telah sesuai dengan kriteria ukuran mikropartikel pada rentang 1-1000 µm [19]. Berdasarkan analisis statistik dengan metode anava satu arah diperoleh nilai signifikansi $0,000 < 0,05$, yang menunjukkan perbedaan bermakna antara diameter mikropartikel dengan adanya variasi laju alir. Ukuran partikel mikropartikel dipengaruhi oleh besarnya konsentrasi agen penyambung silang yaitu kitosan dan NT serta ukuran *nozzle* yang digunakan. Semakin besar konsentrasi agen penaut silang maka dihasilkan ukuran mikropartikel yang semakin kecil [20]. Selain itu lamanya waktu sambung silang juga mempengaruhi aspek morfologi dan ukuran partikel mikropartikel [21]. Pada penelitian ini tidak dilakukan variasi konsentrasi kitosan, NT, waktu sambung silang serta hanya digunakan satu ukuran *nozzle*. Untuk pengamatan distribusi ukuran partikel, hasil yang diperoleh mempunyai rentang yang cukup sempit yaitu 3 µm-20 µm. Hal ini sesuai dengan keunggulan metode pengeringan semprot (SD) yang menghasilkan mikropartikel dengan distribusi ukuran partikel yang sempit [22]. Karakteristik tersebut juga dikonfirmasi oleh hasil penelitian terdahulu pada mikrosfer dengan penyambung silang yang sama [7,16].

Karakteristik fisik mikropartikel L1-L3 dengan *Scanning Electron Microscope* (SEM) menunjukkan bentuk partikel yang sferis dengan sebagian partikel bergabung dengan partikel yang lain sehingga memperlihatkan penumpukan antar partikel (aglomerat). Morfologi bentuk ini terutama dipengaruhi oleh parameter proses atomisasi dispersi melalui *nozzle* [23]. Proses atomisasi atau penyemprotan ini akan menghasilkan droplet cairan yang berkontribusi pada terbentuknya partikel yang bulat atau sferis. Selain itu bentuk partikel dapat dipengaruhi oleh konsentrasi NT, dimana semakin tinggi konsentrasi NT maka bentuk mikropartikel yang dihasilkan akan lebih sferis dan halus [24]. Konsentrasi NT yang cukup besar dapat mengakibatkan mikropartikel menempel satu sama lain sehingga membentuk aglomerat. Waktu sambung silang juga dapat mempengaruhi morfologi mikropartikel, dimana penurunan waktu sambung silang menyebabkan mikropartikel kehilangan kemampuan membentuk struktur yang stabil dan bulat. Waktu sambung silang yang terlalu lama juga mengakibatkan

mikropartikel membentuk aglomerat [25]. Kitosan yang bersifat higroskopis juga dapat mengakibatkan mikropartikel menarik lembab dari sekitar sehingga membentuk ikatan sambung silang satu sama lain [26]. Selain itu pH larutan juga dapat mempengaruhi morfologi mikropartikel. Larutan dengan pH rendah (pH=2,5) mempunyai bentuk lebih sferis dan permukaan yang lebih halus dibandingkan pH 8,6 karena adanya kepadatan matriks yang tinggi. Morfologi permukaan yang kasar pada mikropartikel biasanya juga dikaitkan dengan parameter proses seperti waktu sambung silang [24-26] yang pada penelitian ini merupakan variabel yang dikendalikan.

Analisis karakteristik fisik *swelling index* mikropartikel dengan metode anava satu arah memperoleh harga signifikansi $0,000 < 0,05$. Berdasarkan hasil ini, mikropartikel menunjukkan perbedaan bermakna *swelling index* karena adanya variasi laju alir. Prosentase *swelling index* terbesar ditunjukkan oleh mikropartikel L1 setelah 30 menit sebesar 178,67% disusul oleh mikropartikel L2 dan L3. Perbedaan ini disebabkan karena mikropartikel L1 memiliki kelembapan yang paling tinggi sehingga mikropartikel L1 dapat menarik air dengan lebih cepat dan besar [26]. Hal ini selanjutnya berkontribusi pada besarnya nilai *swelling index* [25].

Perolehan kembali hasil rendemen mikropartikel L1, L2, dan L3, masing-masing adalah 34,41 %, 47,26 % dan 35,55 %. Berdasarkan analisis statistik dengan metode anava satu arah diperoleh harga signifikansi $0,000 < 0,05$, yang menunjukkan perbedaan bermakna antara hasil rendemen mikropartikel dengan variasi laju alir. Semakin tinggi laju alir yang digunakan, mengakibatkan penurunan hasil rendemen. Hal ini disebabkan karena banyak mikropartikel yang menempel pada dinding *chamber* dan *cyclone* pada *spray dryer* [27]. Meskipun begitu, pada mikropartikel L3 yang menggunakan laju alir paling rendah, hasil rendemennya juga tidak cukup baik. Hasil ini dapat dihubungkan dengan laju alir yang terlalu rendah juga mengakibatkan banyak mikropartikel yang menempel pada dinding *chamber* dan *cyclone* pada *spray dryer*. Mikropartikel yang dibuat dengan metode SD umumnya memiliki sifat *porous* yang disebabkan adanya pengeringan yang terjadi secara cepat. Sifat *porous* ini selanjutnya dapat cenderung lengket pada dinding *cyclone* [26]. Hal ini disebabkan karena sifat *porous* tersebut cenderung menarik lembab dari sekitarnya agar dapat terbentuk kondisi yang stabil/utuh. Kondisi tersebut menyebabkan mikropartikel memiliki kandungan lembab yang tinggi dan dapat terjadi ikatan antara partikel yang satu dengan partikel yang lainnya [25]. Hal inilah yang menyebabkan sebagian mikropartikel yang dihasilkan masih tertinggal di dalam *cyclone* dan tidak dapat terpindahkan ke *dry particle collector* sehingga menurunkan hasil rendemen mikropartikel yang dihasilkan [25-27].

Hasil pengamatan karakteristik fisik kandungan lembab mikropartikel L1, L2, dan L3 diperoleh kandungan lembab sebesar 4,75%, 3,27 %, dan 5,43%, berturut-turut. Berdasarkan analisis statistik dengan metode anava satu arah diperoleh harga signifikansi $0,000 < 0,05$ yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kandungan lembab mikropartikel dengan variasi laju alir. Kandungan lembab dari mikropartikel dengan metode pengeringan SD bersifat *porous* sehingga menarik lembab yang tinggi dan berkontribusi pada tingginya kandungan lembab mikropartikel [28]. Perbedaan kandungan lembab dapat dipengaruhi parameter proses seperti laju alir. Semakin rendah laju alir maka suhu outlet semakin tinggi sehingga kelembapannya menjadi semakin rendah [28,29]. Hal ini yang dapat berkontribusi pada rendahnya kandungan lembab mikropartikel L2 dibandingkan L1.

Hasil pengujian efisiensi enkapsulasi mikropartikel dalam penelitian ini menunjukkan mikropartikel L2 memperoleh efisiensi terbesar yaitu 122,79 %, disusul dengan mikropartikel L3 sebesar 119,99 %, dan mikropartikel L1 sebesar 118,25 %. Berdasarkan analisis statistik dengan metode anava satu arah diperoleh harga signifikansi $0,001 < 0,05$, menunjukkan adanya perbedaan bermakna efisiensi enkapsulasi mikropartikel dengan variasi laju alir. Efisiensi penyerapan bahan aktif yang lebih tinggi terlihat pada mikropartikel L2 karena kandungan lembab mikropartikel tersebut paling rendah sehingga mikropartikel yang menempel di dinding *cyclone* dan *chamber* [25,28] termasuk di dalamnya mengandung partikel asiklovir yang tidak terjerap lebih sedikit dibandingkan mikropartikel L1 dan L3. Hal ini

selanjutnya berkontribusi pada nilai efisiensi enkapsulasi mikropartikel L2 yang lebih tinggi daripada mikropartikel L1 dan L3. Hasil ini juga dikonfirmasi oleh penelitian sebelumnya yang mendapati adanya hubungan antara kandungan lembap dan perolehan kembali rendemen terhadap efisiensi enkapsulasi mikropartikel [16,25,28].

Karakterisasi pelepasan asiklovir dari mikropartikel diamati menggunakan pengujian disolusi dengan mengukur nilai prosentase kumulatif asiklovir yang terlarut atau dilepaskan (%Q) pada berbagai waktu. Hubungan antara %Q terhadap waktu digambarkan dalam pola kurva profil pelepasan mikropartikel asiklovir. Ketiga mikropartikel L1-L3 menunjukkan pelepasan yang bertahap jika dibandingkan dengan profil pelepasan asiklovir. Berdasarkan analisis statistik dengan metode anava satu arah diperoleh harga signifikansi $0,000 < 0,05$, yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara pelepasan bahan aktif dari mikropartikel dengan variasi laju alir. Pada awal pelepasan dapat dilihat %Q terbesar adalah mikropartikel L2. Hal ini berhubungan dengan nilai efisiensi enkapsulasi yang tertinggi pada L2 sehingga pelepasannya juga lebih cepat dibandingkan mikropartikel L1 dan L3. Nilai %Q terbesar dari mikropartikel L1 tercapai pada menit ke 55 sebesar 78,61%, sedangkan pada mikropartikel L3 tercapai pada menit ke 45 sebesar 83,54%. Pada mikropartikel L2 nilai %Q terbesar tercapai pada menit ke 60 sebesar 76,45%. Akan tetapi, nilai %Q L2 ini masih terus mengalami kenaikan sehingga direkomendasikan pada penelitian selanjutnya untuk memberikan waktu sampling lebih dari 60 menit karena adanya pelepasan yang bertahap [30]. Demikian pula dengan mikropartikel L1 dan L3 yang juga menunjukkan profil serupa. Hasil ini juga dikonfirmasi oleh penelitian terdahulu tentang mikropartikel yang diformulasi dengan mekanisme sambung silang dapat menghasilkan pelepasan bertahap dari bahan aktif yang dikandungnya [7,16,30].

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dipaparkan sebelumnya, maka dapat disimpulkan bahwa keseluruhan karakteristik fisikokimia mikropartikel yang diperoleh dari semua variasi laju alir yang diteliti yaitu 7,5 mL/menit (L1), 6,5 mL/menit (L2), dan 5,5 mL/menit (L3) telah memenuhi spesifikasi mikropartikel. Selain itu, adanya variasi laju alir sebagai salah satu parameter proses pengeringan semprot, mempengaruhi ukuran partikel, *swelling index*, kandungan lembap, perolehan kembali, efisiensi enkapsulasi, dan pelepasan asiklovir. Secara keseluruhan karakteristik mikropartikel asiklovir terbaik diperoleh dari laju alir 6,5 mL/menit, disusul oleh laju alir 5,5 mL/menit, dan 7,5 mL/menit.

PUSTAKA ACUAN

1. Pott JH, Bocchi de Oliveira MF, Gambero S, Amazonas RB. Randomized clinical trial of famciclovir or acyclovir for the treatment of herpes zoster in adults. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;72:11-5. doi:10.1016/j.ijid.2018.04.4324.
2. Turner RB, Cumpston A, Sweet M, Briggs F, Slain D, Wen S, Craig M, Hamadani M, Petros W. Prospective, controlled study of acyclovir pharmacokinetics in obese patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60(3):xx-xx. doi:10.1128/aac.02010-15.
3. Khadka P, Ro J, Kim H, Kim I, Kim JT, Kim H, Cho JM, Yun G, Lee J. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;9(6):304-16. doi:10.1016/j.ajps.2014.05.005.
4. Nart V, França MT, Anzilago D, Riekes MK, Kratz JM, de Campos CEM, Simões CMO, Stulzer HK. Ball-milled solid dispersions of BCS Class IV drugs: Impact on the dissolution rate and intestinal permeability of acyclovir. *Materials Science and Engineering: C*. 2015;53:229-38. doi:10.1016/j.msec.2015.04.028.
5. Sharma V, Sharma S, Khokra SL, Sahu RK, Jangde R, Singh J. Formulation, development and evaluation of pregabalin sustained release matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences, Der Pharmacia Lettre*. 2011;3(5):326-31.
6. Wiggers HJ, Chevallier P, Copes F, Simch FH, da Silva Veloso F, Genevro GM, Mantovani D. Quercetin-Crosslinked Chitosan Films for Controlled Release of Antimicrobial Drugs.

- Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2022;10:814162. doi:10.3389/fbioe.2022.814162.
7. Muntu CM, Sadono, Suwito MN. Pengembangan Mikrosfer Asiklovir menggunakan Kitosan dan Natrium Tripolifosfat: Faktor Suhu Inlet. *Keluwih: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*. 2022;4(1):1-10. <https://doi.org/10.24123/kesdok.V4i1.5451>
 8. Babakhani A, Sartaj M. Synthesis, characterization, and performance evaluation of ion-imprinted crosslinked chitosan (with sodium tripolyphosphate) for cadmium biosorption. *Journal of Environmental Chemical Engineering*. 2022;10(2):107147. doi:10.1016/j.jece.2022.107147.
 9. Zhang ZL, Li LJ, Sun D, Wang M, Shi JR, Yang D, Wang LH, Zou SC. Preparation and properties of chitosan-based microspheres by spray drying. *Food Science and Nutrition*. 2020;8(4):1933-41. doi:10.1002/fsn3.1479.
 10. Katsarov PD, Pilicheva BA, Manev HM, Lukova PK, Kassarova MI. Optimization of chitosan microspheres spray drying via 3² full factorial design. *Folia Medica*. 2017;59(3):310-7. doi:10.1515/folmed-2017-0037.
 11. Kamali ND, Alishahi A, Heidarieh M, Rajabifar S, Mirsadeghi H, Kordjazi M. Effect of pH variation on cross-linking of water-soluble and acid-soluble chitosan with sodium tripolyphosphate and gallium-67. *Current Radiopharmaceuticals*. 2022;15(3):249-55. doi:10.2174/1874471015666211220094433.
 12. Vaziri AS, Alemzadeh I, Vossoughi M. Improving survivability of *Lactobacillus plantarum* in alginate-chitosan beads reinforced by Na-tripolyphosphate dual cross-linking. *LWT*. 2018;97:440-7. doi:10.1016/j.lwt.2018.07.037.
 13. Aranaz I, Paños I, Peniche C, Heras Á, Acosta N. Chitosan spray-dried microparticles for controlled delivery of venlafaxine hydrochloride. *Molecules*. 2017;22(11):1980. doi:10.3390/molecules22111980.
 14. França D, Medina ÁF, Messa LL, Souza CF, Faez R. Chitosan spray-dried microcapsule and microsphere as fertilizer host for swellable-controlled release materials. *Carbohydrate Polymers*. 2018;196:47-55. doi:10.1016/j.carbpol.2018.05.014.
 15. Fang S, Zhao X, Liu Y, Liang X, Yang Y. Fabricating multilayer emulsions by using OSA starch and chitosan suitable for spray drying: Application in the encapsulation of β -carotene. *Food Hydrocolloids*. 2019;93:102-10. doi:10.1016/j.foodhyd.2019.02.024.
 16. Muntu CM, Tenderan IP. Pengaruh laju alir pada proses spray drying terhadap karakteristik fisiko-kimia mikrosfer glibenklamid menggunakan polimer kitosan dan penyambung silang natrium tripolifosfat. *Media Pharmaceutica Indonesiana*. 2022;4(1):13-22.
 17. Roy H, Nayak BS. Formulation and design of microparticles-based drug delivery system of selective anti-retroviral drug by chitosan. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*. 2017;6(1):34-9.
 18. Antoniraj MG, Leena MM, Moses JA, Anandharamakrishnan C. Cross-linked chitosan microparticles preparation by modified three-fluid nozzle spray drying approach. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;147:1268-77. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.09.254.
 19. Kašpar O, Jakubec M, Štěpánek F. Characterization of spray dried chitosan-TPP microparticles formed by two- and three-fluid nozzles. *Powder Technology*. 2013;240:31-40. doi:10.1016/j.powtec.2012.07.010.
 20. Wei Y, Huang YH, Cheng KC, et al. Investigations of the influences of processing conditions on the properties of spray dried chitosan-tripolyphosphate particles loaded with theophylline. *Scientific Reports*. 2020;10:1155. doi:10.1038/s41598-020-58184-3.
 21. Zhou J, Chen Y, Luo M, Deng F, Lin S, Wu W, Nan K. Dual cross-linked chitosan microspheres formulated with spray-drying technique for the sustained release of levofloxacin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2019;45(4):568-76. doi:10.1080/03639045.2019.1569025.

22. Helbling IM, Busatto CA, Fioramonti SA, Pesoa JI, Santiago L, Estenoz DA, Luna JA. Preparation of TPP-crosslinked chitosan microparticles by spray drying for the controlled delivery of progesterone intended for estrus synchronization in cattle. *Pharmaceutical Research*. 2018;35:66. doi:10.1007/s11095-018-2363-z.
23. Rodriguez LB, Avalos A, Chiaia N, Nadarajah A. Effect of formulation and process parameters on chitosan microparticles prepared by an emulsion crosslinking technique. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18:1084-94. doi:10.1208/s12249-016-0677-x.
24. Correa RF, Colucci G, Halla N, Pinto JA, Santamaria-Echart A, Blanco SP, Fernandes IP, Barreiro MF. Development of chitosan microspheres through a green dual crosslinking strategy based on tripolyphosphate and vanillin. *Molecules*. 2021;26(8):2325. doi:10.3390/molecules26082325.
25. Kozłowska J, Prus W, Stachowiak N. Microparticles based on natural and synthetic polymers for cosmetic applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019;129:952-6. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.02.059.
26. Estevinho BN, Rocha F. Application of biopolymers in microencapsulation processes. In: *Biopolymers for Food Design*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Inc.; 2018. p. 191-222. ISBN 9780128114490.
27. Safdar R, Gnanasundaram N, Iyyasami R, Appusamy A, Papadimitriou S, Thanabalan M. Preparation, characterization and stability evaluation of ionic liquid blended chitosan tripolyphosphate microparticles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019;50:217-225.
28. Klein MP, Hackenhaar CR, Lorenzoni ASG, Rodrigues RC, Costa TMH, Ninow JL, Hertz PF. Chitosan crosslinked with genipin as support matrix for application in food process: Support characterization and β -D-galactosidase immobilization. *Carbohydrate Polymers*. 2016;137:184-190.
29. Mauricio-Sánchez RA, Salazar R, Luna-Bárcenas JG, Mendoza-Galván A. FTIR spectroscopy studies on the spontaneous neutralization of chitosan acetate films by moisture conditioning. *Vibrational Spectroscopy*. 2018;94:1-6.
30. Jayanudin, Fahrurrozi M, Wirawan SK, Rochmadi. Antioxidant activity and controlled release analysis of red ginger oleoresin (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) encapsulated in chitosan cross-linked by glutaraldehyde saturated toluene. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2019;12:100132.