

**PENGARUH KONSENTRASI KITOSAN-TRIPOLIFOSFAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK NANOGEL ASIKLOVIR YANG DIBUAT
DENGAN METODE GELASI IONIK**



Oleh:

**Amaliah Citra Khotimah
20144308A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

**PENGARUH KONSENTRASI KITOSAN-TRIPOLIFOSFAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK NANOGEL ASIKLOVIR YANG DIBUAT
DENGAN METODE GELASI IONIK**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.F)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Amaliah Citra Khotimah
20144308A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

PENGESAHAN SKRIPSI
berjudul

**PENGARUH KONSENTRASI KITOSAN-TRIPOLIFOSFAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK NANOSEL ASIKLOVIR YANG DIBUAT
DENGAN METODE GELASI IONIK**

Oleh:
Amaliah Citra Khotimah
20144308A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 3 Juli 2018

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,


Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing,


Ilham Kuncahyo, S.Si., M.Sc., Apt.

Pembimbing pendamping


Nur Aini Dewi Purnamasari, M.Sc., Apt.
Penguji

1. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt.
2. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.
3. Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si.
4. Ilham Kuncahyo, S.Si., M.Sc., Apt.


1.
2.
3.
4.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan kepada :

"SEMUA BANTUAN"

MOTTO

مَنْ يُرِدِ اللَّهُ بِهِ خَيْرًا يُصِيبْ مِنْهُ

“Barangsiapa yang dikehendaki oleh Allah menjadi orang baik, maka ditimpakan musibah (ujian) kepadanya”. (HR. Bukhari).

إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan”. (QS. Al-Insyiroh : 6)

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 28 Mei 2018


Amaliah Citra Khotimah

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan dan menyusun skripsi ini untuk memenuhi persyaratan guna mencapai derajat sarjana S-1 Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang berjudul **PENGARUH KONSENTRASI KITOSAN-TRIPOLIFOSFAT TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK NANOGEL ASIKLOVIR YANG DIBUAT DENGAN METODE GELASI IONIK**. Penulis berharap dapat bermanfaat bagi pembaca dan memberikan pengetahuan di bidang farmasi khususnya dalam teknologi formulasi.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, dukungan, bimbingan serta do'a dari berbagai pihak, sehingga penulis menyampaikan terimakasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
3. Ilham Kunchahyo, S.Si., M.Sc., Apt., selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, dan dorongan semangat selama penyusunan skripsi.
4. Nur Aini Dewi Purnamasari, M.Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, dan dorongan semangat selama penyusunan skripsi.
5. Segenap dosen, staff, laboran dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan kepada penulis selama penelitian berlangsung.
6. Kedua orang tua, adik, dan keluarga besar yang selalu memberikan dukungan moral maupun materil, sehingga penulis dapat segera menyelesaikan skripsi.
7. Sahabat-sahabat yang selalu memberikan bantuan, dukungan, serta mendo'akan.

8. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak memberikan bantuan kepada penulis sampai selesainya skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi penulis khususnya dan bagi pembaca umumnya.

Surakarta, Juni 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
MOTTO	iv
PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
INTISARI	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Kegunaan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Kulit	6
1. Epidermis	6
1.1 Lapisan tanduk (<i>stratum corneum</i>)	6
1.2 Lapisan bening (<i>stratum lucidum</i>)	7
1.3 Lapisan berbutir (<i>stratum granulosum</i>)	7
1.4 Lapisan bertaju (<i>stratum spinosum</i>)	7
1.5 Lapisan benih (<i>stratum germinativum</i> atau <i>stratum basale</i>)	7
2. Dermis	8
3. Endodermis (hipodermis)	9
B. Penetrasi Perkulatan	9

C.	Asiklovir	10
1.	Mekanisme kerja	10
2.	Indikasi.....	11
3.	Dosis	11
4.	Efek samping.....	11
D.	Nanopartikel	12
E.	Gel.....	13
1.	Klasifikasi gel.....	15
2.	Parameter uji gel.....	15
2.1	Uji organoleptis	15
2.2	Uji homogenitas.....	15
2.3	Uji pH.....	15
2.4	Uji daya sebar	16
2.6	Uji viskositas	16
2.7	Uji stabilitas fisik.....	16
3.	Komponen Sediaan Gel	16
3.1	Bahan pembentuk gel.....	16
3.2	Pengawet	17
3.3	Humektan	17
3.4	Basis gel	17
F.	Monografi Bahan	17
1.	Hidroksi propil metil selulosa	17
2.	Gliserin.....	18
3.	Propilen glikol	19
4.	Metil paraben.....	20
5.	Propil paraben	20
6.	Kitosan	21
7.	Tripolifosfat.....	22
G.	Metode Gelasi Ionik	23
H.	Karakteristik Nanopartikel	24
1.	Ukuran partikel.....	24
2.	Indeks polidispersitas.....	25
3.	Potensial zeta.....	25
4.	Efisiensi penjerapan.....	26
I.	Validasi Metode Analisis	27
1.	Linearitas.....	27
2.	Akurasi (kecermatan).....	28
3.	Presisi (ketepatan)	28
4.	<i>Limit deteksi (LOD) dan limit kuantitasi (LOQ)</i>	28
J.	Landasan Teori.....	29
K.	Hipotesis	31
BAB III METODE PENELITIAN		32
A.	Populasi dan Sampel	32
B.	Variabel Penelitian	32
1.	Identifikasi variabel utama.....	32

2.	Klasifikasi variabel utama.....	32
3.	Definisi operasional variabel utama	33
C.	Bahan dan alat.....	34
1.	Bahan	34
2.	Alat	34
D.	Jalannya Penelitian.....	35
1.	Tempat penelitian	35
2.	Pembuatan kurva kalibrasi	35
2.1	Pembuatan larutan induk.....	35
2.2	Penetapan panjang gelombang maksimum (λ max).	35
2.3	Penetapan <i>operating time</i>	35
2.4	Kurva baku	35
3.	Validasi metode analisis	36
3.1	Linearitas (<i>Linearity</i>).	36
3.2	Uji akurasi	36
3.3	Uji presisi	36
3.4	Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ).	36
4.	Pembuatan nanopartikel.....	37
4.1	Preparasi larutan kitosan	37
4.2	Preparasi larutan tripolifosfat	37
4.3	Pembuatan nanopartikel asiklovir kitosan-tripolifosfat metode gelas ionik	37
5.	Rancangan formula nanopartikel asiklovir	37
6.	Karakterisasi nanopartikel asiklovir	37
6.1	Penetapan ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta.	37
6.2	Penetapan efisiensi penjerapan.....	37
7.	Pembuatan sediaan gel.....	38
8.	Uji Identifikasi nanogel asiklovir	38
8.1	Uji organoleptis	38
8.2	Uji homogenitas.....	38
8.3	Uji pH.....	38
8.4	Uji daya lekat.....	38
8.5	Uji daya sebar	38
8.6	Uji viskositas	39
8.7	Uji stabilitas.....	39
E.	Analisis Data.....	39
F.	Skema Penelitian.....	40
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		41
A.	Pembuatan Kurva Kalibrasi.....	41
1.	Penetapan panjang gelombang maksimum asiklovir.....	41
2.	Penetapan <i>operating time</i>	41
3.	Kurva kalibrasi	41
B.	Validasi Metode Analisis	42
4.	Linearitas.....	43

5. Penetapan akurasi	43
6. Penetapan presisi	43
7. Penetapan LOD dan LOQ	44
C. Uji Karakterisasi Nanosuspensi	44
1. Ukuran partikel.....	44
2. Indeks polidispersitas.....	47
3. Potensial zeta.....	47
4. Efisiensi penjerapan.....	48
D. Uji Karakterisasi Nanogel	49
1. Uji organoleptis	50
2. Uji homogenitas	50
3. Uji pH	50
4. Uji daya lekat	51
5. Uji daya sebar.....	51
6. Uji viskositas	52
7. Uji stabilitas fisik.....	52
7.1 Uji organoleptis	53
7.2 Uji homogenitas.....	53
7.3 Uji pH.....	54
7.4 Uji daya lekat.....	53
7.5 Uji daya sebar	54
7.6 Uji viskositas	54
E. <i>One Sample T-Test</i>	55
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	 56
A. Kesimpulan.....	56
B. Saran.....	56
 DAFTAR PUSTAKA	 57
 LAMPIRAN	 65

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur asiklovir	10
Gambar 2. Struktur HPMC.....	17
Gambar 3. Struktur gliserin	18
Gambar 4. Struktur propilen glikol.....	19
Gambar 5. Struktur metil paraben	20
Gambar 6. Struktur propil paraben	20
Gambar 7. Struktur kitosan	21
Gambar 8. Struktur natrium tripolifosfat	22
Gambar 9. Ilustrasi matriks nanopartikel dengan metode gelasi ionik.....	24
Gambar 10. Skema penelitian.....	40
Gambar 11. Kurva kalibrasi	42

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula nanopartikel yang dibuat dengan metode gelasi ionik	37
Tabel 2. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi asiklovir	42
Tabel 3. Hasil ukuran partikel	45
Tabel 4. Hasil indeks polidispersitas	47
Tabel 5. Hasil potensial zeta	47
Tabel 6. Hasil uji daya lekat	51
Tabel 7. Hasil uji daya sebar	51
Tabel 8. Hasil uji viskositas	52
Tabel 9. Hasil uji daya lekat selama 4 minggu	53
Tabel 10. Hasil uji daya sebar selama 4 minggu	54
Tabel 11. Hasil uji viskositas selama 4 minggu	54

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis	66
Lampiran 2. Sediaan nanopartikel asiklovir	75
Lampiran 3. Karakterisasi nanopartikel asiklovir	76
Lampiran 4. Sediaan nanogel asiklovir	103
Lampiran 5. Uji T (<i>One sample t-test</i>)	104
Lampiran 6. Alat dan bahan.....	106
Lampiran 7. <i>Certificate of Analysis</i>	109

DAFTAR SINGKATAN

BB	Berat Badan
BCS	<i>Biopharmaceutical Classification System</i>
DLS	<i>Dynamic Light Scattering</i>
DNA	<i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
EP	Efisiensi penyerapan
HCl	<i>Hidro Cloride</i>
HPMC	<i>Hidroxy Propil Metil Celulose</i>
LAS	<i>Light Diffraction</i>
HSV	<i>Herpes Simplex Virus</i>
LOD	<i>Limit of Detection</i>
LOQ	<i>Limit of Quantification</i>
N	Normalitas
PCS	<i>Photon Correlation Spectroscopy</i>
PDI	Polidispers index
PSA	<i>Particle Size Analyzer</i>
QELS	<i>Quasi-Elastic Light Scattering</i>
TEM	<i>Transmission Electron Microscope</i>
UV-Vis	<i>Ultra Violet-Visible</i>
VZV	<i>Varizela Herpes Zoster</i>
cm	centimeter
et al	et alii
g	gram
kg	kilogram
mg	milligram
ml	milliliter
mV	mili volt
nm	nanometer
ppm	<i>part per million</i>
rpm	rotasi per menit

INTISARI

KHOTIMAH, AC. 2018. PENGARUH KONSENTRASI KITOSAN-TRIPOLIFOSFAT TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK NANOGEL ASIKLOVIR YANG DIBUAT DENGAN METODE GELASI IONIK. SKRIPSI. FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI. SURAKARTA.

Asiklovir digunakan dalam pengobatan dan pencegahan penyakit infeksi akibat HSV dan VHZ yang termasuk BCS kelas III di mana memiliki kelarutan tinggi, namun permeabilitas rendah, maka dari itu dilakukan modifikasi sediaan berukuran nanometer. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui karakteristik nanopartikel dan didapatkan formula terbaik, serta untuk mengetahui formula terpilih dapat dibuat sediaan gel yang memenuhi sifat fisik yang baik atau tidak.

Penelitian ini digunakan asiklovir sebagai zat aktif sebanyak 5%. Kitosan : tripolifosfat F1 (0,1% : 0,2%), F2 (0,2% : 0,2%), F3 (0,3% : 0,1%). Serbuk asiklovir dibuat ukuran nanometer dengan metode gelasi ionik, kemudian dibuat sediaan gel menggunakan *gelling agent* HPMC.

Hasil karakterisasi diperoleh ukuran partikel pada formula 1, 2, 3 berturut-turut 1708 nm \pm 491,43; 572,2 nm \pm 491,43; 794,8 nm \pm 491,43. Indeks polidispersitas 0,769 \pm 0,026; 0,714 \pm 0,026; 0,712 \pm 0,026. Potensial zeta +25,6 \pm 3,226; +33,4 \pm 3,226; +30,6 \pm 3,226. Efisiensi penjerapan 99,87% \pm 0,03; 99,93% \pm 0,03; 99,88% \pm 0,03. Hasil tersebut menunjukkan bahwa formula 2 merupakan formula terbaik dengan konsentrasi kitosan 0,2% dan tripolifosfat 0,2%. Formula 2 dibuat sediaan gel menghasilkan sifat fisik yang baik dengan hasil uji *one sample t-test* viskositas, daya lekat dan daya sebar menunjukkan tidak berbeda signifikan antara prediksi dengan hasil percobaan sesungguhnya.

Kata kunci : Asiklovir, Kitosan, Tripolifosfat, Metode Gelasi Ionik, Nanogel

ABSTRACT

KHOTIMAH, AC. 2018. EFFECT OF THE CONCENTRATION CHITOSAN-TRIPOLYPHOSPHATE TO THE PHYSICAL CHARACTERISTIC OF NANOGEL ACYCLOVIR USING IONIC GELATION METHOD. UNDERGRADUATE THESIS. PHARMACY FACULTY, SETIA BUDI UNIVERSITY. SURAKARTA.

Acyclovir used in the treatment and prevention of infectious diseases caused by HSV and VHZ are included BCS Class III which has high solubility, but low permeability therefore modification of the nanometer sized preparations. The purpose of this research is to know the characteristics of nanoparticles and get the best formula based on the particle size, and to know whether the formula is selected can be made gel preparations that meet the good physical properties.

In this research were used 5% powder of acyclovir as an active ingredient. Chitosan : tripolyphosphate F1 (0,1% : 0,2%), F2 (0,2% : 0,2%), F3 (0,3% : 0,1%). Acyclovir have been made nanometer use ionic gelation method, then formulated to gel form using HPMC as gelling agent.

The result have been characterized for particle size continued formula 1, 2, 3 is 1708 nm \pm 491,43; 572,2 nm \pm 491,43; 794,8 nm \pm 491,43. Polydispersity index 0,769 \pm 0,026; 0,714 \pm 0,026; 0,712 \pm 0,026. Zeta potensial +25,6 \pm 3,226; +33,4 \pm 3,226; +30,6 \pm 3,226; entrapment efficiency 99,87% \pm 0,03; 99,93% \pm 0,03; 99,88% \pm 0,03. The results of the characterization, formula 2 showed better results with concentration variations chitosan 0,2% and tripolyphosphate 0,2%. Formula 2 formulated to gel and result the best quality of gel with the result of one sample t-test of viscosity, adhesiveness, and distribution showed that there was no significant difference between prediction and the result of real test.

Keywords : Acyclovir, Chitosan, Tripolyphosphate, Ionic Gelation Method, Nanogel

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Beberapa penyakit kulit yang menyerang manusia faktor penyebabnya dapat berupa alergi, virus, bakteri, maupun gigitan binatang. Hal ini akan membahas mengenai virus. Salah satu penyakit kulit yang disebabkan oleh virus adalah herpes. Herpes ada dua macam, yaitu herpes simplek yang disebabkan oleh *Herpes Simplex Virus* (HSV) dan herpes zoster yang disebabkan oleh *Varicella Herpes Zoster* (VHZ). HSV merupakan penyebab penyakit kulit yang biasa menyerang bibir dan kemaluan, sedangkan VHZ merupakan penyakit kulit yang bercirikan timbulnya ruam kulit dengan distribusi dermatomal dan disertai rasa nyeri yang hebat atau biasa disebut dengan cacar air (Christo 2007). Terdapat 2 serotipe pada HSV, yakni HSV-1 dan HSV-2 Umumnya HSV-1 dikaitkan dengan penyakit orofasial, sedangkan HSV-2 dikaitkan dengan penyakit genital. HSV-1 ditularkan terutama melalui kontak dengan saliva terinfeksi, sedangkan HSV-2 ditularkan secara seksual atau dari infeksi genital ibu ke bayinya (Salvaggio *et al.* 2016; Azwa *et al.* 2009).

Pengobatan dan pencegahan penyakit infeksi akibat HSV dan VHZ dapat menggunakan obat asiklovir. Asiklovir merupakan analog sintetik dari guanin yang bekerja spesifik terhadap virus herpes dengan mekanisme kerja mengganggu sintesis DNA dan menghambat replikasi virus (Louisa & Rianto 2007). Asiklovir termasuk dalam BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas III yang memiliki kelarutan tinggi, namun permeabilitas rendah yang dapat mempengaruhi penyerapan obat dalam usus. Bioavailabilitas asiklovir oral sekitar 10% sampai 20%. Asiklovir diekskresikan sebagian besar tidak berubah dalam urin, dengan filtrasi glomerulus dan beberapa sekresi tubular aktif, sampai dengan 14% dalam urin sebagai metabolit tidak aktif (Sweetman 2009). Asiklovir memiliki waktu paruh eliminasi sekitar 2,5-3 jam, sehingga pada pasien dengan fungsi ginjal normal untuk mendapatkan efek yang optimal asiklovir digunakan 4-5 kali sehari (Louisa & Rianto 2007).

Hal tersebut dapat menyebabkan ketidaknyamanan pasien dalam menggunakan obat karena penggunaan yang terlalu sering dan kemungkinan tidak menggunakan obat dapat terjadi, sehingga dapat berdampak adanya fluktuasi kadar obat dalam darah (Louisa & Rianto 2007). Untuk menghindari ketidakefektifan dalam penggunaan obat dan obat dapat langsung menuju daerah yang spesifik yang dapat mengurangi ketidaknyamanan pasien dan meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan, maka dilakukan modifikasi sediaan asiklovir dalam sediaan gel berukuran nanometer.

Partikel dengan ukuran nanometer atau dapat disebut nanopartikel didefinisikan sebagai partikel dispersi atau partikel padat dengan ukuran 10-1000 nm. Obat ini dilarutkan, dijerap, dienkapsulasi atau menempel pada matriks nanopartikel. Tergantung pada metode persiapan nanopartikel, nanosfer atau nanokapsul dapat diperoleh (Mohanraj & Chen 2006).

Nanopartikel bertujuan untuk mengatasi kelarutan zat aktif yang sukar larut, memperbaiki bioavailabilitas yang buruk, memodifikasi sistem penghantaran obat, sehingga obat dapat langsung menuju daerah yang spesifik, meningkatkan stabilitas zat aktif dari degradasi lingkungan (penguraian enzimatis, oksidasi, hidrolisis), memperbaiki absorpsi suatu senyawa makromolekul, dan mengurangi efek iritasi zat aktif pada saluran cerna (Mohanraj & Chen 2006) dan sebagai sistem penghantaran obat telah dilaporkan dapat meningkatkan khasiat obat, mengurangi toksisitas, dan meningkatkan kepatuhan pasien dengan menargetkan sel-sel dan jaringan untuk menghasilkan tindakan farmakologis yang diinginkan. Dengan demikian, mereka dapat merangsang, merespon, dan berinteraksi dengan sel target dan jaringan dalam menginduksi respon fisiologis yang diinginkan serta meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan (Kaur *et al.* 2011).

Pembuatan nanopartikel dapat digunakan beberapa metode seperti metode penguapan pelarut, metode emulsifikasi spontan, metode gelasi ionik, dan metode *spray drying*. Berbagai metode dalam pembuatan nanopartikel, Mardliyati *et al.* (2012) mengemukakan bahwa metode gelasi ionik merupakan metode yang

mudah dilakukan karena memiliki beberapa keuntungan, antara lain preparasi yang sederhana dan ringan, tanpa menggunakan pelarut organik yang berbahaya, dan tanpa pemanasan yang dapat merusak bahan aktif, sehingga dapat digunakan untuk obat dengan kategori tidak stabil (Dounighi *et al.* 2012). Prinsip pembentukan partikel pada metode ini adalah terjadinya interaksi ionik antara gugus amino pada kitosan yang bermuatan positif dengan polianion yang bermuatan negatif membentuk struktur intramolekul tiga dimensi (Agnihotri 2004). Kitosan mempunyai banyak kegunaan, antara lain untuk flokulasi, menyembuhkan luka, sarana penghantar obat, dan biomaterial untuk imobilisasi, seperti biomolekul. Kitosan memiliki karakteristik biokompatibilitas yang diinginkan serta kemampuan untuk meningkatkan permeabilitas membran. Hal tersebut menjadikan kitosan sebagai salah satu matriks imobilisasi yang paling menjanjikan karena memiliki kemampuan membentuk membran, sifat adhesi yang baik, harga murah, tidak beracun, kekuatan mekanis dan hidrofilitas yang tinggi serta perbaikan stabilitas (Nakorn & Erdawati 2008). *Crosslinker* polianion yang paling banyak digunakan adalah tripolifosfat. Tripolifosfat merupakan suatu garam nontoksik, tidak reaktif, dan memiliki multivalen, sehingga dianggap sebagai zat pengikat silang yang paling baik (Wahyono 2010), aman, dan sudah banyak digunakan untuk produk pangan (Phaechamud 2008). Proses *crosslinking* secara fisika ini tidak hanya menghindari penggunaan pelarut organik, namun juga mencegah kemungkinan rusaknya bahan aktif yang akan dienkapsulasi dalam nanopartikel kitosan. Pembentukan ikatan silang ionik antara polikationik kitosan dengan senyawa polianion akan lebih disukai dibandingkan dengan penambahan ikatan kimia yang kuat antar polimer (Fan 2012).

Adapun penelitian yang telah dilakukan menggunakan metode gelasi ionik adalah formulasi gel menggunakan serbuk daging ikan haruan (*Channa striatus*) (Rahmawanty *et al.* 2014), formulasi gel menggunakan fluconazole (Helal *et al.* 2012), formulasi gel menggunakan verapamil hidroklorida (Iswandana 2012). Berdasarkan hal tersebut, maka dapat dibuat nanogel asiklovir dengan metode gelasi ionik menggunakan berbagai variasi konsentrasi kitosan dan tripolifosfat untuk mengetahui pengaruhnya terhadap karakterisasi sediaan.

Metode gelasi ionik dilakukan pencampuran bahan menggunakan alat *magnetic stirrer*. *Magnetic stirrer* adalah alat untuk menghomogenkan suatu larutan dengan pengadukan yang dibantu oleh *stir bar*. *Plate* yang terdapat pada alat ini dapat dipanaskan, sehingga mampu mempercepat proses homogenisasi. Begitu juga dengan pembentukan gel yang dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* menggunakan basis tunggal, yaitu dengan HPMC. HPMC merupakan *gelling agent* yang tahan terhadap fenol dan dapat membentuk gel yang jernih serta mempunyai viskositas yang lebih baik. HPMC umumnya tidak toksik dan tidak menyebabkan iritasi. Keunggulannya dapat membentuk gel yang bening dan mudah larut dalam air (Rowe 2006).

Parameter yang digunakan dalam penelitian ini adalah ukuran partikel, untuk menentukan keseragaman ukuran adalah nilai indeks polidispersitas, untuk menentukan stabilitas adalah nilai potensial zeta, dan untuk menentukan % obat terjerap adalah efisiensi penjerapan. Perbedaan hasil uji karakterisasi gel asiklovir dianalisis menggunakan uji statistik dengan metode *one sample t-test* menggunakan program SPSS 17 dengan taraf kepercayaan 95% dan taraf kesalahan 5%.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut :

Pertama, bagaimana pengaruh variasi konsentrasi kitosan dan tripolifosfat dalam formulasi sediaan nanogel asiklovir terhadap ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan efisiensi penjerapan?

Kedua, manakah yang merupakan formula terbaik dari variasi konsentrasi kitosan dan tripolifosfat dalam formulasi sediaan nanogel asiklovir berdasarkan ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan efisiensi penjerapan?

Ketiga, apakah formula terpilih dapat dibuat sediaan gel yang memenuhi sifat fisik yang baik?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini sebagai berikut :

Pertama, untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi kitosan dan tripolifosfat dalam formulasi nanogel asiklovir terhadap ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan efisiensi penjerapan.

Kedua, untuk mengetahui formula terbaik dari variasi konsentrasi kitosan dan tripolifosfat dalam formulasi nanogel asiklovir berdasarkan ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan efisiensi penjerapan.

Ketiga, untuk mengetahui formula terpilih dapat dibuat sediaan gel yang memenuhi sifat fisik yang baik atau tidak.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan oleh pihak peneliti dan lainnya yang berminat di bidang penelitian yang sama sebagai dasar untuk melakukan penelitian lanjutan tentang pengaruh konsentrasi kitosan-tripolifosfat terhadap karakteristik fisik nanogel asiklovir yang dibuat dengan metode gelasi ionik serta dapat dimanfaatkan oleh masyarakat dan industri dalam pengembangan obat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kulit

Kulit manusia, merupakan organ terluas dari tubuh. Berat total kulit manusia adalah 3 kg dengan luas permukaan 1,5-2 m² yang memiliki rentang pH 4,5-6,5 (Grassi & Mario *et al.* 2007). Kulit terdiri dari lapisan epidermis, dermis, dan jaringan subkutan. Terdapat juga komponen kulit seperti folikel rambut, saluran keringat, kelenjar apokrin, dan kuku (Walter 2002). Kulit sebagai organ tubuh terluar mempunyai banyak fungsi. Fungsi utamanya adalah perlindungan, absorpsi, ekskresi, penerima rangsang, pengatur suhu, dan pembentuk vitamin D (Primadiati 2001).

1. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit yang mempunyai ketebalan sekitar 50 µm-1,5 mm, umumnya berfungsi sebagai penghalang terpenting dari hilangnya air, elektrolit, dan nutrien tubuh, serta menahan masuknya senyawa asing dari luar. Epidermis merupakan bagian yang paling tipis (1-10% dari kulit) tetapi memberikan kontribusi sekitar 80% terhadap permeabilitas kulit. Lapisan ini sangat kering ($\leq 15\%$ air) dan terdiri dari ribuan sel-sel gepeng yang saling berkesinambungan dan kebanyakan adalah sel yang mati, disebut dengan korneosit. Sel-sel tersebut merupakan diferensiasi akhir dari kulit yang dimulai pada stratum basal. Epidermis merupakan bagian kulit paling luar yang paling menarik untuk diperhatikan dalam perawatan kulit. Epidermis melekat erat pada dermis karena secara fungsional epidermis memperoleh zat-zat makanan dan cairan antar sel dari plasma yang merembes melalui dinding-dinding kapiler dermis ke dalam epidermis (Grassi & Mario *et al.* 2007).

1.1 Lapisan tanduk (*stratum corneum*). Merupakan lapisan epidermis yang paling atas. Lapisan tanduk terdiri atas beberapa lapis sel pipih, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak berwarna, dan sangat sedikit mengandung air. Lapisan ini sebagian besar terdiri atas keratin yaitu

sejenis protein yang tidak larut dalam air dan sangat resisten terhadap bahan-bahan kimia (Grassi & Mario *et al.* 2007).

1.2 Lapisan bening (*stratum lucidum*). Lapisan bening disebut juga lapisan *barrier*, terletak tepat di bawah lapisan tanduk, dan dianggap sebagai penyambung lapisan tanduk dengan lapisan berbutir (*stratum graulosum*). Lapisan bening terdiri dari protoplasma sel-sel jernih yang kecil-kecil, tipis, dan bersifat translusen, sehingga dapat dilewati sinar (tembus cahaya). Lapisan ini sangat tampak jelas pada telapak tangan dan telapak kaki. Proses keratinisasi bermula dari lapisan bening (Grassi & Mario *et al.* 2007).

1.3 Lapisan berbutir (*stratum granulosum*). Lapisan berbutir terdiri dari 1-4 lapis sel dan tersusun oleh sel-sel keratinosit berbentuk kumparan yang mengandung butir-butir di dalam protoplasmanya, berbutir kasar, dan berinti mengkerut. Merupakan daerah transisi antara *stratum spinosum*. Lapisan ini tampak lebih jelas pada kulit telapak tangan dan telapak kaki (Grassi & Mario *et al.* 2007).

1.4 Lapisan bertaju (*stratum spinosum*). Lapisan ini disebut juga lapisan *malphigi* terdiri atas sel-sel yang saling berhubungan dengan perantara jembatan-jembatan protoplasma berbentuk kubus. Jika sel-sel lapisan saling berlepasan, maka seakan-akan selnya bertaju. Setiap sel berisi filamen-filamen kecil yang terdiri atas serabut protein (Grassi & Mario *et al.* 2007). Bentuk sel berkisar antara bulat ke bersudut banyak (*polygonal*) dan makin ke arah permukaan kulit makin besar ukurannya. Di antara sel-sel taju terdapat celah antar sel halus yang berguna untuk peredaran cairan jaringan ekstraseluler dan pengantaran butir-butir melanin. Sel-sel di bagian lapis taju yang lebih dalam, banyak yang berada dalam salah satu tahap mitosis. Kesatuan-kesatuan lapisan taju mempunyai susunan kimiawi yang khas, inti-inti sel dalam bagian basal taju mengandung kolesterol, asam amino, dan *glutation* (Grassi & Mario *et al.* 2007).

1.5 Lapisan benih (*stratum germinativum* atau *stratum basale*). Lapisan ini merupakan lapisan terbawah epidermis, dibentuk oleh satu baris sel torak (silinder) dengan kedudukan tegak lurus terhadap permukaan dermis. Alas sel-sel torak ini bergerigi dan bersatu dengan lamina basalis di bawahnya. *Lamina*

basalis adalah struktur halus yang membatasi epidermis dengan dermis. Pengaruh lamina basalis cukup besar terhadap pengaturan metabolisme dermoepidermal dan fungsi-fungsi vital kulit. Di dalam lapisan ini sel-sel epidermis bertambah banyak melalui mitosis dan sel-sel tadi bergeser ke lapisan-lapisan lebih atas, akhirnya menjadi sel tanduk. Di dalam lapisan benih terdapat pula sel-sel bening (*clear cells*, melanoblas atau melanosit) pembuat pigmen melanin kulit. *Stratum basale* dipertimbangkan sebagai penghasil utama dari keratinosit yang bermigrasi ke lapisan yang paling luar. Sel-sel tersebut memiliki bentuk prisma dan terhubung dengan lainnya oleh desmosom. Sebagai tambahan keratinosit, epidermis mengandung dua sel utama yaitu melanosit dan sel langerhans (Walter 2002).

2. Dermis

Lapisan ini disebut juga korium, terletak lapisan kulit yang terletak antara epidermis dan jaringan lemak subkutan. Tebal lapisan sekitar 0,3-4 mm, tergantung bagian tubuh. Dermis ini mengandung jaringan padat dari serabut protein, seperti kolagen, retikulum, dan elastin yang disimpan dalam kelenjar dasar *amorf* dari mukopolisakarida (Walter 2002; Grassi & Mario *et al* 2007). Fungsi dermis ini terutama melindungi tubuh dari luka, menjadikan epidermis lebih fleksibel, penghalang terhadap infeksi dan sebagai organ penyimpan air. Dalam dermis terdapat kapiler darah, ujung-ujung saraf, pembuluh limfa, kelenjar keringat, folikel rambut, dan kelenjar sebacea. Kelenjar keringat ditemukan diseluruh permukaan tubuh dan mensekresikan suatu larutan encer garam dan beberapa komponen lain (95% keringat berupa air). Keringat mempunyai pH 4,5-5,5. Fungsi utama kelenjar ini untuk mengontrol panas dan sekresinya dirangsang oleh temperatur luar yang tinggi dan atau proses dalam tubuh yang menghasilkan panas lemak (Walter 2002; Grassi & Mario *et al*. 2007).

Kelenjar sebacea terdapat pada bagian leher tiap folikel. Kelenjar ini mensekresikan material minyak dengan komposisi trigliserida 57,5%; ester-ester lilin 26%; squalene 12%; ester-ester kolesterol 3%; kolesterol 1,5%. Komposisi sebum ini bervariasi tergantung umur, jenis kelamin, dan bangsa. Sebum ini menyebabkan terbentuknya lapisan tipis diskontinyu bahan lipofil pada beberapa

permukaan kulit, karenanya sebum dapat merupakan rute absorpsi obat untuk obat-obat yang larut lemak (Walter 2002; Grassi & Mario *et al.* 2007).

3. Endodermis (Hipodermis)

Hipodermis adalah lapisan terdalam dari kulit, tebalnya 0,5-2 cm tergantung pada umur, ras, dan daerah tubuh, merupakan kelanjutan dari dermis, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak, penghubung antara dermis dengan jaringan lain di bawahnya seperti otot. Hipodermis kaya akan jaringan penghubung yang mengandung beberapa serat elastik. Pada beberapa bagian tubuh tertentu terdapat otot polos (Walter 2002; Grassi & Mario *et al.* 2007).

B. Penetrasi Perkutan

Penetrasi perkutan adalah suatu proses penembusan membran kulit oleh obat dan bahan kimia. Proses tersebut terjadi pada saat pemakaian sediaan topikal baik ditujukan sebagai antimikroba, pengobatan penyakit kulit, pemakaian sistemik, maupun untuk nutrisi kulit (Lachman *et al.* 1986).

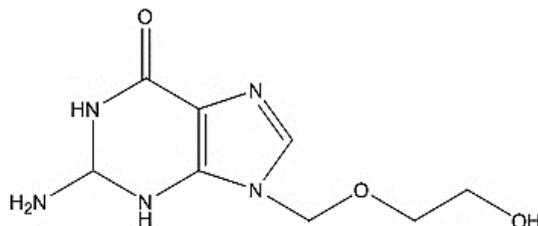
Bila suatu obat digunakan secara topikal, maka obat akan keluar dari pembawa dan berpenetrasi melalui stratum korneum (Lachman *et al.* 1994). Penetrasi bahan melewati kulit dapat terjadi melewati tiga rute, yaitu melewati folikel rambut dengan kelenjar sebaceous, melewati kelenjar keringat atau menembus stratum korneum (Barry 1983).

Penetrasi perkutan meliputi disolusi obat dalam pembawanya, difusi obat terlarut (solut) dari pembawa menuju permukaan kulit, dan penetrasi obat melalui lapisan kulit, yaitu *stratum korneum*. Dari ketiga proses tersebut, proses melewati *stratum korneum* adalah proses yang paling lambat. Oleh sebab itu, proses yang ketiga merupakan *rate limiting step* yang mengontrol permeasi (Martin 1993).

Partikel obat harus terlarut, sehingga partikel obat dapat berdifusi ke dalam pembawa untuk mencapai permukaan antara *stratum korneum* dan pembawa. Kemudian obat mengalami partisi dalam *stratum korneum* dan berdifusi ke lapisan epidermis berikutnya. Sebagian obat terikat pada tempat depo, sisanya berpartisi dan kemudian berdifusi ke bagian *viable* epidermis. Selanjutnya molekul obat berpartisi ke dermis dan mengalami berbagai proses, antara lain

berinteraksi dengan reseptor atau mengalami partisi ke dalam lapisan lemak subkutan untuk disimpan dalam depo lemak (Barry 1983).

C. Asiklovir



Gambar 1. Struktur asiklovir

Asiklovir, 9-[2Hidroksietoksi] metil guanin, adalah derivat guanosin asiklik yang menunjukkan penghambatan selektif terhadap replikasi virus herpes dengan aktivitas antivirus yang poten secara klinis terhadap HSV dan VHZ. Asiklovir merupakan senyawa polar dan larut dalam media berair dan praktis tidak larut dalam kebanyakan pelarut organik (Bahrami *et al.* 2005).

Asiklovir merupakan obat sintetis jenis analog nukleosida purin. Sifat antivirus asiklovir terbatas pada kelompok virus herpes (Ganiswarna & Sulistia 1995). Asiklovir merupakan obat pilihan pada ensefalitis herpes simpleks pada peningkatan kesembuhan dan penggunaan paling banyak pada pengobatan infeksi herpes genital (Mycek *et al.* 2001).

Asiklovir dapat diberikan secara intra vena, oral, ataupun topikal. Efektifitas pemberian topikal diragukan. Obat tersebar keseluruh tubuh, termasuk cairan serebrospinal. Kadar di cairan serebrospinal mencapai setengah kadar plasma, lebih dari 80% dosis obat dieliminasi melalui filtrasi glomerulus ginjal dan sebagian kecil melalui sekresi tubuli. Hanya sekitar 15% dosis obat yang diberikan dapat ditemukan kembali di urin sebagai metabolik inaktif (Ganiswarna & Sulistia 1995).

1. Mekanisme Kerja

Asiklovir merupakan analog 2-deoksiguanosin. Asiklovir adalah suatu *prodrug* yang baru memiliki efek antivirus setelah dimetabolisme menjadi asiklovir trifosfat. Langkah yang penting dari proses ini adalah pembentukan

asiklovir monofosfat yang dikatalisis oleh timidin kinase pada sel hospes yang terinfeksi oleh HSV atau VHZ atau oleh fosfotransferase yang dihasilkan oleh sitomegalovirus. Kemudian enzim seluler menambahkan gugus fosfat untuk membentuk asiklovir difosfat dan asiklovir trifosfat. Asiklovir trifosfat menghambat sintesis DNA virus dengan cara berkompetisi dengan 2-deoksiganosin trifosfat sebagai substrat DNA polimerase virus. Jika asiklovir (bukan 2-deoksiganosin) yang masuk ke tahap replikasi DNA virus, maka sintesis akan terhenti. Inkorporasi asiklovir monofosfat ke DNA virus bersifat irreversibel karena enzim eksonuklease tidak dapat memperbaikinya. Pada proses ini, DNA polimerase virus menjadi inaktif (Setiawati & Nafrialdi 2007).

2. Indikasi

Infeksi HSV-1 dan HSV-2 baik lokal maupun sistemik (termasuk keratitis herpetik, herpes ensefalitis, herpes genitalia, herpes neonatal dan herpes labialis) dan infeksi VHZ. Karena kepekaan asiklovir terhadap VHZ kurang dibandingkan dengan HSV, maka dosis yang diperlukan untuk terapi kasus VHZ jauh lebih tinggi daripada terapi infeksi HSV (Istiantoro *et al.* 2007).

3. Dosis

Untuk herpes genital adalah lima kali sehari 200 mg tablet, sedangkan untuk herpes zoster adalah empat kali sehari 400 mg sehari. Penggunaan topikal untuk keratitis herpetik adalah dalam bentuk krim ophtalmik 3% dan krim 5% untuk herpes labialis. Untuk herpes ensefalitis, HSV berat lainnya dan infeksi VHZ digunakan asiklovir intravena 30 mg/kgBB per hari (Istiantoro *et al.* 2007).

4. Efek samping

Asiklovir pada umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Asiklovir topikal dalam pembawa polietilen glikol dapat menyebabkan iritasi mukosa dan rasa terbakar yang sifatnya sementara jika dipakai pada luka genitalia. Asiklovir oral, walaupun jarang, dapat menyebabkan mual, diare, ruam atau sakit kepala, dan sangat jarang dapat menyebabkan insufisiensi renal dan neurotoksisitas (Istiantoro *et al.* 2007).

D. Nanopartikel

Nanopartikel adalah partikel koloid atau padatan dengan diameter berkisar dari 10-1000 nm. Nanopartikel dengan menggunakan polimer dapat dimanfaatkan untuk sistem penghantaran tertarget, meningkatkan bioavailabilitas, pelepasan obat terkendali, atau melarutkan obat untuk penghantaran sistemik. Juga dapat digunakan untuk melindungi agen terapeutik akibat adanya degradasi enzim (nuklease dan protease) (Rauhatun & Iis 2013). Secara sederhana nanopartikel yang terbuat dari suatu polimer dapat dibedakan menjadi dua tipe yaitu nanosfer dan nanokapsul. Nanosfer merupakan nanopartikel dengan sistem matriks dan obat terdispersi seluruhnya di dalam matriks tersebut, sedangkan nanokapsul merupakan nanopartikel dengan sistem reservoir yang terbuat dari membran polimer yang mengelilingi intinya. Pada awalnya, nanopartikel dibuat menggunakan polimer *nonbiodegradable*, namun jenis polimer ini segera tergantikan oleh polimer yang *biodegradable*. Nanopartikel yang terbuat dari polimer *biodegradable* banyak dikembangkan sebagai sistem penghantaran obat (Tiyaboonchai 2003).

Kekurangan dari nanopartikel adalah memerlukan waktu yang lama untuk pembentukan nanopartikel, mendapatkan hasil yang tidak stabil, dan tidak tersalut. Namun, dibalik itu semua nanopartikel memiliki kelebihan, antara lain kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal (Buzea *et al.* 2007), kemampuan untuk menembus dinding sel yang lebih tinggi, baik melalui difusi maupun osmosis, dan fleksibilitasnya untuk dikombinasi dengan berbagai teknologi lain, sehingga membuka potensi yang luas untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target. Kelebihan lain dari nanopartikel adalah adanya peningkatan afinitas dari sistem karena peningkatan luas permukaan kontak pada jumlah yang sama. Pembentukan nanopartikel dapat dicapai dengan berbagai teknik yang sederhana. Nanopartikel pada sediaan farmasi dapat berupa sistem obat dalam matriks seperti nanosfer, nanokapsul, nanoliposom, nanoemulsi, dan sebagai sistem yang dikombinasikan dalam perancah (*scaffold*) dan penghantaran transdermal (Wu *et al.* 2005; Bhatia *et al.* 2011).

Kemampuan nanopartikel untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat dengan kelarutan yang rendah dalam sirkulasi sistemik telah banyak dibuktikan (Wu *et al.* 2005; Bhatia *et al.* 2011). Kemampuan ini berlaku umum pada berbagai aplikasi penghantaran (Gelperina *et al.* 2005) oral (Martien *et al.* 2006), intravena (Li *et al.* 2009), pulmonar (Muttill *et al.* 2010; Tonnis *et al.* 2012), dan transdermal (Ravichandran 2009). Nanopartikel juga diyakini mampu melindungi obat agar tidak mengalami degradasi baik secara kimia maupun enzimatik, mampu mengurangi efek samping yang mungkin ditimbulkan dari beberapa zat aktif. Nanopartikel yang digunakan sebagai sistem penghantaran obat memiliki banyak keuntungan. Salah satu keuntungannya yaitu, ukuran partikel dan sifat permukaannya dapat diatur dengan mudah. Nanopartikel dapat mengontrol pelepasan zat aktif selama perjalanannya menuju lokasi obat tersebut bekerja, sehingga dapat meningkatkan efek terapi obat dan mengurangi efek sampingnya. Sistem pelepasan obat dalam bentuk nanopartikel dapat diatur dengan jalan memilih matriks yang tepat, sehingga nantinya dapat dihasilkan sistem pelepasan obat yang berbeda-beda. Nanopartikel dapat digunakan untuk banyak rute pemberian obat, seperti oral, nasal, parenteral, intraokular, dan lainnya (Rawat *et al.* 2006).

E. Gel

Gel adalah suatu sistem semipadat dimana pergerakan dari medium pendispersi terbatas oleh jalinan tiga dimensi dari partikel atau molekul dari fase terdispersi (Gennaro 2001). Gel umumnya merupakan suatu sediaan semipadat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif, merupakan dispersi koloid mempunyai kekuatan yang disebabkan oleh jaringan yang saling berikatan pada fase terdispersi (Ansel 1989).

Sediaan gel mempunyai kelebihan diantaranya adalah memiliki viskositas dan daya lekat tinggi, sehingga tidak mudah mengalir pada permukaan kulit, memiliki sifat tiksotropi sehingga mudah merata bila dioles, tidak meninggalkan bekas, hanya berupa lapisan tipis seperti *film* saat pemakaian, mudah tercucikan dengan air, dan memberikan sensasi dingin setelah digunakan, mampu

berpenetrasi lebih jauh dari krim, sangat baik dipakai untuk area berambut dan lebih disukai secara kosmetika, gel segera mencair jika berkontak dengan kulit dan membentuk satu lapisan dan absorpsinya pada kulit lebih baik daripada krim (Sharma 2008).

Polimer-polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel-gel farmasetik meliputi gom alam tragakan, pektin, karagenan, agar, asam alginat, serta bahan-bahan sintesis dan semi sintesis seperti metil selulosa, hidroksi etil selulosa, karboksi metil selulosa, dan karbopol yang merupakan polimer vinil sintesis dengan gugus karboksil yang terionisasi. Gel dibuat dengan proses peleburan, atau diperlukan suatu prosedur khusus berkenaan dengan sifat mengembang dari gel (Lachman *et al.* 2008). Bahan pembentuk gel untuk farmasi dan kosmetik idealnya harus bersifat inert, aman, dan tidak bereaksi dengan bahan-bahan lain dalam formula, tidak menunjukkan perubahan viskositas yang berarti pada penyimpanan normal (Zats & Gregory 1996).

Konsistensi gel disebabkan oleh bahan pembentuk gel yang pada umumnya akan membentuk struktur tiga dimensi setelah mengabsorpsi air. Gel dapat mengembang, mengabsorpsi larutan dengan peningkatan volume. Pengembangan dapat terlihat sebagai tahap awal dari dispersi dimana fase luar terpenetrasi ke dalam matriks gel dan menyebabkan adanya interaksi antara pembentuk gel dan solven, sehingga gel merupakan interaksi antara unit-unit pada fase koloidal dari senyawa organik maupun anorganik yang membentuk *structural viscosity* yang tidak memisah dari fase luar (Zats & Gregory 1996).

Karakteristik gel yang digunakan harus sesuai dengan tujuan penggunaan. Tidak boleh terlalu liat, konsentrasi bahan pembentuk gel yang terlalu tinggi atau penggunaan bahan pembentuk gel dengan berat molekul yang terlalu besar dapat mengakibatkan sediaan sulit dioleskan dan didispersikan (Zats & Gregory 1996). Nilai *pH* dari suatu sediaan topikal harus berada dalam kisaran *pH balance* yang sesuai dengan *pH* kulit, yaitu 4,5-6,5. Nilai *pH* tidak boleh terlalu asam karena dapat menyebabkan iritasi kulit dan juga tidak boleh terlalu basa karena dapat menyebabkan kulit bersisik (Kuncari 2014).

1. Klasifikasi Gel

Gel berdasarkan sistem dibagi dua, yaitu gel sistem satu fase dan gel sistem dua fase. Gel sistem satu fase terdiri dari makromolekul organik atau senyawa-senyawa polimer yang tersebar merata dalam suatu cairan sedemikian rupa, sehingga tidak terlihat adanya batas-batas yang jelas antara makromolekul terdispersi oleh cairan (Depkes RI 1995).

Gel sistem satu fase ini dapat dibuat dari makromolekul alam dan makromolekul semisintetik. Makromolekul alam, misalnya asam alginat, gelatin, agar, tragakan, karagenan, dan gum xanthan. Makromolekul semisintetik, misalnya metilselulosa, karboksimetil selulosa, hidroksietil selulosa, hidroksipropil selulosa, hidroksipropil metilselulosa, dan natrium alginat. makromolekul sintetik, misalnya karbomer dan polivinil alkohol (Depkes RI 1995).

Gel sistem dua fase terdiri dari senyawa anorganik yang tidak larut dan terdispersi homogen dalam bentuk flokulat-flokulat. Dalam sistem dua fase, jika urutan partikel dari fase terdispersi relatif besar, maka massa gel kadang dinyatakan sebagai massa setengah padat pada pendiaman adalah gel alumunium hidroksida, gel alumunium fosfat, dan gel alumunium karbonat (Martin *et al.* 1993; Depkes RI 1995).

2. Parameter Uji Gel

2.1 Uji organoleptis. Uji organoleptis dilakukan untuk melihat tampilan fisik sediaan dengan cara melakukan pengamatan terhadap bentuk, warna dan bau dari sediaan yang telah dibuat (Anief 1997).

2.2 Uji homogenitas. Uji homogenitas dilakukan untuk melihat sediaan yang telah dibuat homogen atau tidak. Homogenitas ditunjukkan dengan tidak adanya butiran kasar dan warna gel merata. Homogenitas penting dalam sediaan berkaitan dengan keseragaman kandungan jumlah zat aktif dalam setiap penggunaan (Dirjen POM, 1995).

2.3 Uji pH. Uji pH dilakukan untuk melihat tingkat keasaman sediaan gel untuk menjamin sediaan gel tidak menyebabkan iritasi pada kulit. pH sediaan yang memenuhi kriteria pH kulit yaitu dalam interval 4,5-6,5 (Tranggono &

Latifah 2007). Menurut Alberts *et al.* (2008) *pH* yang terlalu asam dapat mengiritasi kulit dan *pH* yang terlalu basa akan membuat kulit kering.

2.4 Uji daya sebar. Uji daya sebar dilakukan untuk menjamin pemerataan gel saat diaplikasikan pada kulit yang dilakukan segera setelah gel dibuat. Hal ini berhubungan dengan sudut kontak dari sediaan dengan tempat aplikasinya. Daya sebar merupakan karakteristik yang bertanggung jawab dalam keefektifan dalam pelepasan zat aktif dan penerimaan konsumen dalam penggunaan sediaan semisolid. Faktor-faktor yang mempengaruhi daya sebar yaitu viskositas sediaan, lama tekanan, temperatur tempat aksi. Daya sebar gel yang baik antara 5-7 cm (Garg *et al.* 2002).

2.5 Uji daya lekat. Dilakukan uji daya lekat gel untuk mampu menggambarkan sediaan melekat pada kulit. Daya lekat merupakan salah satu karakteristik yang bertanggung jawab terhadap keefektifan sediaan dalam memberikan efek farmakologis. Semakin lama daya lekat sediaan gel maka semakin baik sediaan gel tersebut (Garg *et al.* 2012).

2.6 Uji Viskositas. Uji viskositas bertujuan untuk mengetahui kekentalan dari sediaan gel dengan alat viskotester. Semakin kental suatu cairan, maka semakin besar kekuatan yang diperlukan untuk cairan tersebut dapat mengalir dengan laju tertentu (Martin *et al.* 1993). Peningkatan viskositas akan meningkatkan waktu retensi pada tempat aplikasi, tapi menurunkan daya sebar (Garg *et al.* 2012).

2.7 Uji Stabilitas Fisik. Uji stabilitas fisik dilakukan untuk mengetahui sediaan gel yang dibuat mengalami perubahan sifat fisik, dengan cara gel disimpan selama 4 minggu, kemudian diamati ada tidaknya perubahan sifat fisik pada sediaan gel meliputi uji organoleptis, homogenitas, *pH*, daya lekat, daya sebar, dan viskositas (Garg *et al.* 2012).

3. Komponen Sediaan Gel

3.1 Bahan pembentuk gel. Bahan-bahan yang dapat membentuk gel adalah bahan alam seperti tragakan, karagenan, pektin, bahan semi sintetik seperti metil selulosa, hidroksi propil selulosa, serta bahan polimer sintetik seperti karbomer (Barry 1983).

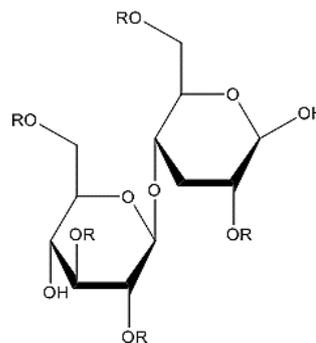
3.2 Pengawet. Pengawet perlu ditambahkan karena bahan dasar yang digunakan untuk membuat gel merupakan media yang baik bagi pertumbuhan mikroba (Depkes RI 1995).

3.3 Humektan. Humektan berfungsi untuk menjaga sediaan tidak menjadi kering akibat menguapnya fase air. Humektan juga dapat berfungsi memperbaiki permeabilitas kulit melalui mekanisme *sponge effect*, sehingga dapat meningkatkan penetrasi bahan obat. Untuk mencegah terjadinya kerak sisa gel karena menguapnya air dari sediaan gel, sering ditambahkan bahan yang bersifat higroskopik seperti gliserin atau propilenglikol (Allen 1997).

3.4 Basis Gel. Basis gel dapat dibedakan menjadi dua, yaitu basis gel hidrofobik dan hidrofilik (Allen 1997). Basis gel hidrofobik (organel) meliputi hidrokarbon, lemak nabati/hewani, dan *carb Wax base* (Allen 1997). Sedangkan, basis gel hidrofilik (hidrogel) merupakan bahan-bahan yang dapat terdispersi sebagai koloid atau larut dalam air, meliputi hidrogel organik, gum alam, dan sintetik. Contoh bahan-bahan pembentuk gel yang termasuk golongan ini antara lain bentonit maupun bahan pembentuk gel organik seperti turunan selulosa dan karbomer. Senyawa polimer yang bersifat hidrofil atau hidrokoloid didispersikan ke dalam air maka akan mengembang, kemudian terjadi proses hidrasi molekul air melalui pembentukan ikatan hidrogen dengan molekul-molekul air akan terjebak dalam struktur molekul kompleks tersebut dan akan membentuk massa gel yang kenyal (Lieberman *et al.* 1996).

F. Monografi Bahan

1. Hidroksi Propil Metil Selulosa



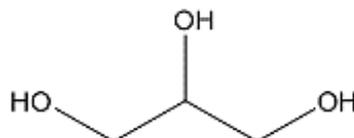
Gambar 2. Struktur HPMC

Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) merupakan polimer semi sintetik turunan selulosa yang bersifat hidrofilik. Nama lain HPMC adalah *benecel MHPC E464, hydroxy propyl methyl cellulose, metochel, methylcellulose propylene glycol ether, methyl hydroxypropylcellulose, metholose, pharmacoat, thylopur*. Nama kimianya *cellulose 2-hydroxypropyl methyl ether* (Rowe *et al.* 2006).

HPMC merupakan campuran eter selulosa yang terdiri dari 16,5-30% gugus hidroksi propil, tergantung dari tipe substitusinya masing-masing. Tipe substitusi tersebut akan berpengaruh pada kecepatan hidrasi dari partikel-partikel HPMC serta kekuatan gelnya yang akhirnya akan mempengaruhi profil disolusinya (Leuner & Dressman 2000).

HPMC memiliki pemerian berupa serbuk granul berwarna putih, praktis tidak berbau dan tidak berasa. HPMC mempunyai berat molekul dengan rentang 10.000-1.500.000. HPMC larut dalam air, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol, dan eter tetapi larut dalam campuran etanol dengan diklormetan, dan campuran metanol dengan diklormetan. HPMC telah banyak digunakan sebagai sistem pembawa untuk memperbaiki laju pelepasan dan bioavailabilitas obat yang sukar larut dalam air. HPMC dapat digunakan untuk menghambat rekristalisasi obat (Rowe *et al.* 2006; Leuner & Dressman 2000). Keuntungan digunakan HPMC adalah menghasilkan larutan yang jernih, netral, dan stabil (Rowe *et al.* 2009).

2. Gliserin

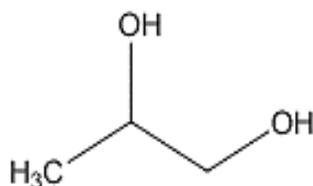


Gambar 3. Struktur gliserin

Gliserin adalah cairan seperti sirup jernih dengan rasa manis.. Dapat bercampur dengan air dan etanol. Sebagai suatu pelarut, dapat disamakan dengan etanol, tapi karena kekentalannya zat terlarut dapat larut perlahan-lahan di dalamnya kecuali kala dibuat kurang kental dengan pemanasan. Gliserin bersifat sebagai bahan pengawet dan sering digunakan sebagai stabilisator dan sebagai

suatu pelarut pembantu dalam hubungannya dengan air dan etanol (Ansel 1989). Gliserin digunakan sebagai emolien dan humektan dalam sediaan topikal dengan rentang konsentrasi 10-20%. Gliserin pada konsentrasi tinggi menimbulkan efek iritasi pada kulit (Jellinek 1970).

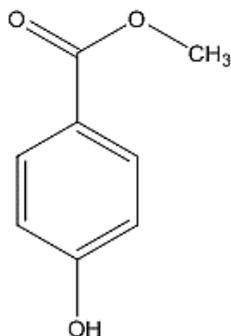
3. Propilen glikol



Gambar 4. Struktur propilen glikol

Propilen glikol merupakan salah satu cairan kental yang sering digunakan dalam pembuatan sediaan semi solid. Propilen glikol dalam sediaan semi solid dapat berfungsi sebagai pengawet (15-30%), sebagai humektan (15%), sebagai solven atau kosolven (5-80%). Nama kimia dari propilen glikol adalah 1,2-propanadiol, (-)-1,2-propanadiol, (+)-1,2-propanadiol, sedangkan sinonimnya antara lain 1,2-dihidroksipropana, E1520, 2-hidroksipropanol, metil etilen glikol, metil glikol, propan-1,2-diol. Propilenglikol memiliki berat molekul 76,09 dengan pemerian cairan jernih, tidak berwarna, kental, tidak berbau dengan rasa yang manis dan berasa sedikit pahit seperti gliserin. Propilen glikol dapat campur dengan aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air, 1 bagian propilen glikol larut dalam 6 bagian eter, tidak campur dengan minyak mineral atau *fixed oils*, tetapi dapat larut dalam minyak esensial. Propilen glikol mempunyai titik didih 188°C dan titik lebur -59°C. Propilen glikol bersifat higroskopis, sehingga harus disimpan dalam wadah yang tertutup dengan baik, terlindung dari cahaya di tempat yang sejuk dan kering (Rowe *et al.* 2006). Pada suhu ruangan dan suhu dingin propilen glikol akan stabil, namun jika dipanaskan pada suhu yang tinggi akan teroksidasi menjadi propionaldehid, asam laktat, asam piruvat, dan asam asetat (Rowe *et al.* 2009).

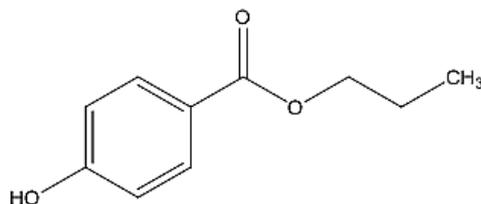
4. Metil Paraben



Gambar 5. Struktur metil paraben

Metil paraben merupakan pengawet berbentuk padat, kristal tidak berwarna, dan tidak berbau. Metil paraben termasuk dalam anti mikroba spektrum luas, tetapi lebih efektif terhadap kapang atau khamir. Aktifitas anti mikroba metil paraben berada pada rentang *pH* 4-8. Semakin tinggi sistem *pH*, maka aktifitas antimikroba akan menurun (Haley 2009). Dalam sediaan topikal, konsentrasi yang umum digunakan adalah 0,02-0,3% (Rowe *et al.* 2009).

5. Propil Paraben

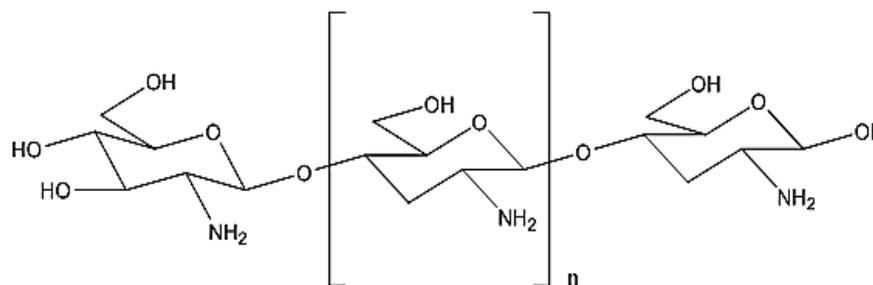


Gambar 6. Struktur propil paraben

Propil paraben merupakan serbuk kristalin putih, tidak berbau, dan tidak berasa serta berfungsi sebagai pengawet. Propil paraben memiliki titik didih 295°C, pKa 8,4 pada 22°C. Larut bebas dalam aseton dan eter. Larut dalam etanol, gliserin, minyak mineral, propilen glikol, dan air. Propil paraben efektif sebagai pengawet pada rentang *pH* 4-8, peningkatan *pH* dapat menyebabkan penurunan aktivitas anti mikroba. Larutan propil paraben dalam air dengan *pH* 3-6, stabil dalam penyimpanan selama 4 tahun pada suhu kamar, sedangkan pada *pH* lebih dari 8 akan cepat terhidrolisis. Konsentrasi propil paraben yang digunakan pada sediaan topikal adalah 0,01-0,6%. Propil paraben inkompatibel dengan surfaktan nonionik. Plastik, magnesium silikat, magnesium trisilikat, dan pewarna *ultramarine blue* dapat mengabsorpsi propil paraben, sehingga mengurangi efek

antimikrobanya. Propil paraben akan berubah warna apabila terjadi kontak dengan besi dan hidrolisis terjadi apabila ada basa lemah dan asam kuat (Rowe *et al.* 2006).

6. Kitosan



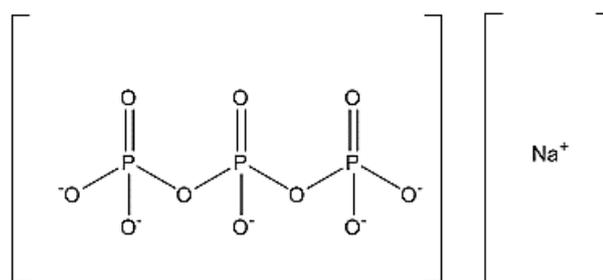
Gambar 7. Struktur kitosan

Kitosan merupakan suatu polimer alam hasil dealkilasi dari kitin, berupa polisakarida yang memiliki struktur mirip dengan selulosa. Kitin merupakan komponen dasar dari kutikula pelindung golongan *Crustacea*, seperti kepiting, udang, lobster, dan dinding sel beberapa jamur golongan aspergillus dan mucor. Kitin memiliki struktur homopolimer yaitu β -(1,4)-linked N-acetyl-glucosamine, sedangkan kitosan merupakan kopolimer yang terdiri atas glukosamin dan N-asetil glukosamin (Agnihotri *et al.* 2004; Sinha *et al.* 2004).

Kitosan berbentuk serbuk putih atau kuning, tidak berbau, dan tidak berasa (bersifat basa lemah yang tidak larut dalam air tetapi larut dalam larutan asam organik seperti asam formiat, asam asetat, asam tartarik, dan asam sitrat pada $pH \pm 6,5$). Dalam keadaan asam dapat mengubah glukosamin menjadi gugus $R-NH_3^+$ yang larut (Tiyaboonchai *et al.* 2003; Sinha *et al.* 2004). Kitosan mempunyai satu gugus amino primer dan 2 gugus hidroksil bebas. Gugus amino bebas dari kitosan menyebabkan kitosan bermuatan positif, sehingga dapat bereaksi dengan beberapa polimer yang bermuatan negatif dan polianion. Secara komersial, kitosan tersedia dalam bentuk serpihan kering, larutan, dan serbuk halus (Agnihotri *et al.* 2004; Prashanth & Tharanathan 2007). Berat molekul kitosan bervariasi, yaitu *low*, *medium*, dan *high*. Berat molekul kitosan dapat berpengaruh terhadap viskositas dari larutan polimer kitosan dan bentuk mikropartikel serta memengaruhi pelepasan bahan aktif dari nanopartikel (Ko *et al.* 2002).

Kitosan bersifat *biodegradable*, sehingga mudah terdegradasi dalam tubuh, biokompatibilitas dengan jaringan, mukoadesif, tidak toksik, dan mampu mengatur pelepasan bahan obat. Kitosan banyak digunakan dalam bidang farmasetika karena adanya pemberian dari gugus amina primer dari kitosan. Dalam aplikasinya kitosan banyak digunakan sebagai pembawa sediaan tablet, disintegrasi, pengikat, agen granulasi, dan pembawa sediaan *sustained release* (Sinha *et al.* 2004; Fan *et al.* 2012).

7. Tripolifosfat



Gambar 8. Struktur natrium tripolifosfat

Penyambung silang tripolifosfat atau natrium tripolifosfat merupakan polianion yang dapat digunakan sebagai penyambung silang kitosan (Bhumkar & Pokharkar 2006). Tripolifosfat granul memiliki sifat higroskopis, agak larut dalam air (100 g/mL) pada suhu 25°C. Tripolifosfat memiliki 4 nilai pKa yaitu, 1,1; 2,3; 6,3; dan 8,9 (Budavari 2001). Penyambung silang tripolifosfat merupakan polianion non toksik yang dapat berinteraksi dengan gugus kationik kitosan dengan gaya elektrostatik. Penggunaan penyambung silang tripolifosfat dapat mengendalikan pelepasan obat dan dapat meningkatkan kestabilan pada matriks nanopartikel (Shu 2002; Ko *et al.* 2002; Rodrigues 2012).

pH asam, gugus amino bebas dari kitosan berikatan dengan ion $-P_3O_{10}^{5-}$ dengan mekanisme sambung silang ionik, sedangkan pada pH yang lebih basa, gugus amina bebas dapat berikatan dengan ion $-OH^-$ maupun $-P_3O_{10}^{5-}$ dengan mekanisme deprotonasi (Bhumkar & Pokharkar 2006).

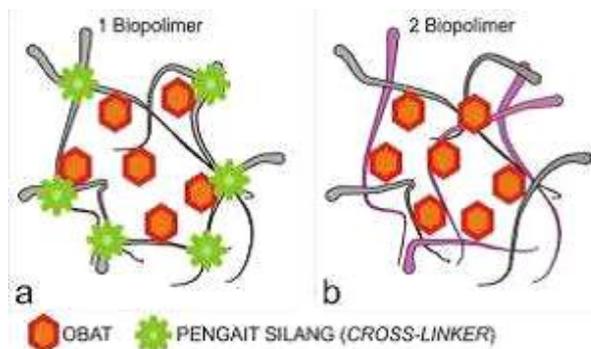
Pembentukan nanopartikel hanya mungkin dalam perbandingan tertentu antara polimer dengan penyambung silang (Wu *et al.* 2005). Dalam pembuatan koloid nanopartikel, dipengaruhi oleh jumlah kitosan, jumlah penyambung silang, pH larutan kitosan, suhu larutan kitosan, konsentrasi asam asetat, dan kecepatan

pengadukan (Fan *et al.* 2012). Peningkatan jumlah penyambung silang menyebabkan jumlah gugus penyambung silang lebih banyak yang akan berinteraksi dengan gugus positif dari kitosan, sehingga menyebabkan bahan obat sulit lepas (Ko *et al.* 2002).

G. Metode Gelasi Ionik

Salah satu metode sederhana pembuatan nanopartikel dilakukan dengan metode gelasi ionik. Metode tersebut merupakan penggabungan atau pengikatan rantai-rantai polimer membentuk jaringan tiga dimensi dan dapat merangkap air di dalamnya menjadi suatu struktur yang kompak dan kaku. Metode gelasi ionik didasarkan pada kemampuan makromolekul untuk bertaut silang dengan adanya ion yang bermuatan berlawanan untuk membentuk hirogel. Metode gelasi ionik telah banyak digunakan pada proses enkapsulasi polisakarida alam seperti alginat, pektin, kitosan, dan karboksi metil selulosa (Patil *et al.* 2010). Kitosan dilarutkan pada larutan dengan *pH* asam untuk mengubah gugus amina ($-NH_2$) menjadi terionisasi positif ($-NH_3^+$). Gugus yang telah terionisasi positif ini selanjutnya mampu membentuk interaksi ionik dengan obat yang bermuatan negatif (Bhumkar & Pokharkar 2006). Secara keseluruhan, sistem yang terbentuk cenderung menyisakan gugus amonium bebas yang akan saling tolak-menolak, sehingga melemahkan kompleks nanopartikel yang telah terbentuk. Oleh karena itu, perlu ditambahkan adanya suatu pengikat silang (*crosslinker*) yang mampu menstabilkan muatan positif yang tersisa. Pengikat silang ini harus berupa polianion, dan salah satu yang banyak digunakan adalah anion tripolifosfat (Bhumkar & Pokharkar 2006; Kafshgari *et al.* 2011).

Mekanisme dari pembentukan nanopartikel kitosan didasarkan pada interaksi elektrostatik antara kelompok amina dari kitosan dan muatan negatif dari kelompok polianion tripolifosfat. Polianion atau polimer anionik ditambahkan dari nanopartikel dapat terbentuk secara spontan dibawah kondisi pengadukan secara mekanik pada suhu ruang. Ukuran dan muatan partikel permukaan dapat dimodifikasi dengan variasi perbandingan kitosan dan stabilisator (Kumar 2000).



Gambar 9. Ilustrasi matriks nanopartikel dengan metode gelasi ionik (Martien 2012)

Pembentukan nanopartikel hanya mungkin dalam perbandingan tertentu antara polimer dengan penyambung silang (Wu *et al.* 2005). Dalam pembuatan koloid nanopartikel, dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain jumlah kitosan jumlah penyambung silang, *pH*, suhu, dan kecepatan pengadukan (Fan *et al.* 2012).

H. Karakteristik Nanopartikel

1. Ukuran Partikel

Particle Size Analyzer (PSA) merupakan alat yang menggunakan metode LAS (*Light Diffraction*) yang dapat menganalisis partikel suatu sampel yang bertujuan menentukan ukuran partikel dan distribusinya dari sampel yang representatif. Alat ini menggunakan prinsip *Dynamic Light Scattering* (DLS). Metode ini juga dikenal sebagai *Quasi-Elastic Light Scattering* (QELS) yang berbasis *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS) (Etzler *et al.* 2004).

Distribusi ukuran partikel dapat diketahui melalui gambar yang dihasilkan. Ukuran tersebut dinyatakan dalam jari-jari untuk partikel yang berbentuk bola. Penentuan ukuran dan distribusi partikel menggunakan PSA dapat dilakukan dengan difraksi sinar laser untuk partikel dari ukuran submikron sampai dengan milimeter, *counter principle* untuk mengukur dan menghitung partikel yang berukuran mikron sampai dengan milimeter, dan penghamburan sinar untuk mengukur partikel yang berukuran mikron sampai dengan nanometer (Etzler *et al.* 2004). Persyaratan parameter ini adalah partikel mempunyai ukuran 10-1000 nm dan stabil pada periode waktu tertentu. Semakin kecil ukuran partikel dapat

memberikan pelepasan obat yang lebih baik. Sementara itu, ukuran partikel yang semakin kecil biasanya menunjukkan kestabilan yang semakin rendah. Ukuran partikel digunakan untuk memperkirakan farmakodinamika obat di dalam tubuh dan pelepasannya. Partikel berukuran kecil memiliki luas permukaan yang besar, sehingga pelepasan obat di dalam tubuh terjadi dengan cepat (Jonassen *et al.* 2014).

Pengukuran partikel dengan menggunakan PSA biasanya menggunakan metode basah. Metode ini dinilai lebih akurat jika dibandingkan dengan metode kering ataupun pengukuran partikel dengan metode ayakan dan analisis gambar. Terutama untuk sampel-sampel dalam orde nanometer dan submikron yang biasanya memiliki kecenderungan aglomerasi yang tinggi. Hal ini dikarenakan partikel didispersikan ke dalam media, sehingga partikel tidak saling beraglomerasi (menggumpal). Dengan demikian ukuran partikel yang terukur adalah ukuran dari *single particle*. Selain itu hasil pengukuran dalam bentuk distribusi, sehingga hasil pengukuran dapat diasumsikan sudah menggambarkan keseluruhan kondisi sampel (Lalatendu *et al.* 2004).

2. Indeks Polidispersitas

Indeks polidispersitas (IP) adalah nilai yang menyatakan lebarnya distribusi ukuran partikel di dalam suatu sediaan atau adalah ukuran dari distribusi massa molekul dalam sampel tertentu. Rentang IP berada diantara 0 sampai dengan 1. Nilai indeks polidispersitas kurang dari 0,5 bersifat monodispersi sedangkan indeks polidispersitas dengan nilai lebih dari 0,5 bersifat polidispersi. Nilai ini menunjukkan hasil perhitungan dari berat rata-rata berat molekul dibagi dengan jumlah rata-rata berat molekul. Semakin mendekati nol berarti distribusinya semakin baik (Harmami 2012).

3. Potensial Zeta

Potensial zeta adalah ukuran umum dari besarnya muatan elektrostatik partikel dalam dispersi, dan sangat sesuai dalam studi stabilitas suspensi nanopartikel. Umumnya, potensial zeta di luar rentang ± 30 mV dianggap perlu untuk menjamin stabilitas koloid yang baik. Partikel bermuatan dalam dispersi cair dikelilingi oleh ion dalam lapisan ganda listrik. Lapisan ganda cair ini terdiri

dari bagian dalam (*stern layer*) dengan ion berlawanan (dari permukaan partikel) yang terikat relatif kuat, dan wilayah luar dengan ion yang terikat kurang kuat. Potensial zeta adalah potensial listrik di bidang terluar (*slipping plane*), yaitu pada permukaan lapisan cair ganda *stationer* (Astika 2015).

Selain berperan dalam stabilitas fisik, potensial zeta nanopartikel juga mempengaruhi efektivitasnya sebagai sistem penghantaran obat. Partikel bermuatan negatif dapat dengan cepat dibersihkan oleh makrofag. Selain itu sistem retikuloendotelial, terutama di hati dan limpa, menjadi kendala utama untuk pentargetan aktif karena kemampuannya untuk mengenali sistem ini, menghapusnya dari sirkulasi sistemik, dan akibatnya menghindari pengiriman efektif obat nanopartikel ke organ lain (Honary & Zahir 2013).

Perlekatan antara nanopartikel dengan membran sel juga terpengaruh oleh muatan permukaan partikel. Nanopartikel dengan muatan permukaan tinggi sangat terikat pada membran sel dan menunjukkan serapan seluler tinggi, di mana interaksi elektrostatik antara membran anionik dan nanopartikel kationik memfasilitasi penyerapan tersebut. Setelah adsorpsi nanopartikel pada membran sel, penyerapan terjadi melalui beberapa mekanisme yang mungkin seperti pinositosis, endositosis, dan fagositosis. Senyawa kationik juga dapat memiliki efek positif pada permeasi kulit, dimana komponen penyusun jaringan kulit yang ditemukan di sel mamalia mengandung gugus bermuatan negatif (Honary & Zahir 2013).

4. Efisiensi Penjerapan

Bergantung pada afinitas obat terhadap polimer pembentuk nanopartikel, obat dapat terabsorpsi pada permukaan, atau terdispersi di dalam partikel polimer matriks pada saat pembuatan nanopartikel (Jahanshahi & Babaei 2008). Efisiensi penjerapan dipengaruhi oleh komposisi polimer, bobot molekul, interaksi antara obat dan polimer. Untuk molekul berukuran kecil, penelitian menunjukkan bahwa pembuatan nanopartikel dengan menggunakan interaksi ionik dapat meningkatkan penjerapan obat. Efisiensi penjerapan obat dapat dilakukan dengan metode sentrifugasi. Suspensi nanopartikel disentrifugasi dengan kecepatan tinggi. Supernatan kemudian diukur dengan menggunakan spektrofotometri sebagai

kadar obat bebas (FD). Kemudian jumlah kadar obat teoritis (TD) dikurangi dengan kadar obat bebas akan menunjukkan jumlah obat yang terjerap (Mohanraj & Chen 2006).

Efisiensi penjerapan (% EE) dihitung dengan rumus :

$$\% EE = \frac{TD-FD}{TD} \times 100\% \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan :

TD = Total senyawa yang terdapat dalam formula

FD = Jumlah senyawa yang terdeteksi pada supernatan (tidak terjerap).

I. Validasi Metode Analisis

Kegiatan analisis kimia bertujuan untuk menghasilkan data hasil uji yang valid. Data yang valid tersebut diperoleh dari metode yang valid. Validasi metode analisis merupakan suatu proses penilaian terhadap metode analisis tertentu berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa metode tersebut memenuhi persyaratan untuk digunakan. Selain itu, validasi metode memiliki beberapa manfaat lain yaitu untuk mengevaluasi kerja suatu metode analisis, menjamin prosedur analisis, menjamin keakuratan dan mengurangi risiko kesalahan yang mungkin terjadi (Chan *et al.* 2004).

Dalam proses validasi metode, parameter-parameter ditentukan dengan menggunakan peralatan yang memenuhi spesifikasi, bekerja dengan baik dan terkalibrasi. Ada beberapa parameter validasi metode analisis yaitu linearitas, presisi, akurasi, limit deteksi serta limit kuantitasi (Harmita 2004)..

1. Linearitas

Linearitas adalah kemampuan metode analisis memberikan respon secara langsung atau dengan matematik, untuk mendapatkan hasil dari variabel data (absorbansi dan kurva kalibrasi) dimana secara langsung proporsional dengan konsentrasi, serta untuk mengetahui kemampuan standar dalam mendeteksi analit (Chan *et al.* 2004).

Penentuan uji linearitas dilakukan dengan larutan baku yang terdiri dari 5 konsentrasi yang naik dengan rentang 50-100% dari rentang komponen uji.

Kemudian data diolah dengan regresi linear, sehingga dapat diperoleh respon linier terhadap konsentrasi larutan baku dengan nilai koefisien korelasi yang diharapkan mendekati angka 1 untuk suatu metode analisis yang baik. Sebagai parameter adanya hubungan linier, digunakan koefisien korelasi pada analisis regresi linear $y=bx+a$. Nilai a pada regresi linear menunjukkan kepekaan analisis terutama instrumen yang digunakan (Harmita 2004).

2. Akurasi (Kecermatan)

Akurasi merupakan kedekatan hasil uji antara hasil yang diperoleh dengan nilai sebenarnya atau dengan nilai referensinya (Harmita 2004). Akurasi menggambarkan kesalahan sistematik dari suatu hasil pengukuran. Berbagai macam kesalahan yang mungkin terjadi meliputi kelembaban, bahan referensi, serta metode analisis. Akurasi dapat dinyatakan sebagai persen kembali analit yang ditambahkan sedangkan nilai akurasi dapat dinyatakan dengan persen perolehan kembali (% *recovery*) (Chan *et al.* 2004).

$$\% \text{ Perolehan kembali} = \frac{\text{Kadar hasil analisis}}{\text{Kadar sesungguhnya}} \times 100 \% \dots\dots\dots (2)$$

3. Presisi (Ketepatan)

Presisi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji dengan cara memperoleh pengukuran dari penyebaran hasil uji jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran homogen. Diukur sebagai simpangan baku atau simpangan relatif (koefisien variasi). Presisi dapat dinyatakan sebagai keterulangan (*repeatability*) atau ketertiruan (*reproducibility*). Dikatakan seksama jika metode memberikan simpangan baku relatif yaitu $\leq 2 \%$ (Chan *et al.* 2004).

4. Limit deteksi (LOD) dan limit kuantitasi (LOQ)

Batas deteksi merupakan jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi dan masih memberikan respon signifikan dibanding dengan blanko (Harmita, 2004). Batas deteksi dinyatakan dalam konsentrasi analit dalam sampel dan dapat dihitung secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi dengan rumus :

$$\text{LOD} = \frac{3,3 Sb}{b} \dots\dots\dots (3)$$

Batas kuantitasi merupakan kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama serta dapat dikuantifikasi dengan penentuan kuantitatif senyawa yang terdapat dalam konsentrasi rendah dalam matriks (Harmita 2004). Limit ini dapat diukur secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi dengan rumus :

$$\text{LOQ} = \frac{10 Sb}{b} \dots\dots\dots (4)$$

J. Landasan Teori

Asiklovir merupakan analog sintetik dari guanin yang digunakan dalam pengobatan dan pencegahan penyakit infeksi akibat *herpes simplex virus* atau *varicella zoster*. Asiklovir termasuk dalam BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas III yang memiliki kelarutan tinggi, namun permeabilitas rendah yang dapat mempengaruhi penyerapan obat dalam usus. Sehingga, dalam sediaan oral cenderung tidak stabil (Sweetman 2009). Maka dari itu, untuk menghindari ketidakefektifan dalam penggunaan obat dilakukan modifikasi sediaan asiklovir dalam sediaan gel berukuran nanometer. Teknologi formulasi nanopartikel memberikan keuntungan seperti mampu melindungi obat agar tidak mengalami degradasi baik secara kimia maupun, mampu mengurangi efek samping yang mungkin ditimbulkan dari beberapa zat aktif, ukuran partikel, dan sifat permukaannya dapat diatur dengan mudah (Rawat *et al.* 2006). Salah satu metode sederhana pembuatan nanopartikel kitosan dilakukan dengan metode gelasi ionik. Prinsip dari metode gelasi ionik yaitu terjadinya interaksi ionik antara gugus amino pada kitosan yang bermuatan positif dengan polianion yang bermuatan negatif membentuk struktur intramolekul tiga dimensi (Agnihotri 2004). Suatu pengikat silang (*crosslinker*) polianion yang biasa digunakan yaitu anion tripolifosfat (Bhumkar & Pokharkar 2006; Kafshgari *et al.* 2011). Keuntungan dari metode ini antara lain preparasi yang sederhana dan ringan tanpa menggunakan pelarut organik yang berbahaya dan tanpa pemanasan yang dapat merusak bahan aktif, sehingga dapat digunakan untuk obat dengan kategori tidak stabil (Dounighi *et al.* 2012). Dari metode gelasi ionik tersebut, dapat dikembangkan menjadi sediaan gel. Hasil penelitian yang telah dilakukan oleh

Raditya *et al.* (2013) formulasi nanopartikel verapamil hidroklorida dari kitosan dan tripolifosfat dengan metode gelasi ionik menghasilkan ukuran partikel 62,8 nm, potensial zeta +25,46 mV, memiliki efisiensi penjerapan sebesar $60,25 \pm 1,55\%$, memiliki morfologi yang sferis (baik), serta pada konfirmasi dengan FT-IR menunjukkan terjadinya tautan silang setelah 30 menit di bawah putaran homogenizer dengan kecepatan 3000 rpm pada temperatur kamar (25°C).

Gel dibuat dengan *gelling agent* berupa hidroksi propil metil selulosa yang merupakan semi sintetik turunan selulosa yang bersifat hidrofilik. Keuntungan digunakan HPMC adalah menghasilkan larutan yang jernih, netral, dan stabil (Rowe *et al.* 2009). Gliserin juga dapat digunakan sebagai bahan pengawet, stabilisator, dan sebagai suatu pelarut pembantu dalam hubungannya dengan air dan etanol (Ansel 1989). Gliserin juga digunakan sebagai emolien dan humektan dalam sediaan topikal dengan rentang konsentrasi 0,2-65,7% (Smolinske 1992). Propilen glikol merupakan salah satu cairan kental yang sering digunakan dalam pembuatan sediaan semisolid. Propilen glikol dalam sediaan semisolid dapat berfungsi sebagai sebagai pengawet pada (15-30%), sebagai humektan (15%), sebagai solven atau kosolven (5-80%). Pengawet yang digunakan adalah metil paraben dengan konsentrasi 0,02-0,3% (Rowe *et al.* 2009) dan propil paraben dengan konsentrasi 0,01-0,6% (Rowe *et al.* 2006). Nanopartikel asiklovir dapat dibuat dengan *magnetic stirrer*, yaitu alat untuk menghomogenkan suatu larutan dengan pengadukan yang dibantu oleh *stir bar*. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Helal *et al.* (2012) komposisi HPMC 1,5% v/v, gliserin 10% v/v, propilen glikol 20% v/v, metal paraben 0,03% v/v, propil paraben 0,01% v/v dengan volume total 100 mL mampu menghasilkan daya sebar, viskositas, dan pelepasan obat yang baik.

Pengukuran partikel dilakukan dengan PSA. Persyaratan parameter ini adalah partikel mempunyai ukuran 10-1000 nm dan stabil pada periode waktu tertentu (Jonasen *et al.* 2014). Potensial zeta diukur dengan menggunakan *Zetasizer*. Potensial zeta mempunyai aplikasi praktis dalam stabilitas sistem yang mengandung partikel-partikel terdispersi, karena potensial ini mengatur derajat tolak-menolak antara partikel-partikel terdispersi yang bermuatan sama dan saling

berdekatan (Sinko 2012). Besarnya potensi zeta dapat memprediksi stabilitas koloid. Nanopartikel dengan nilai potensial zeta lebih dari ± 30 mV telah terbukti stabil dalam suspensi sebagai muatan permukaan yang mencegah agregasi (Mohanraj & Chen, 2006). Dispersi dengan nilai potensial zeta rendah akan menghasilkan agregat karena atraksi *Van Der Waals* antar partikel (Ronson 2012). Nilai indeks polidispersitas menunjukkan hasil perhitungan dari berat rata-rata berat molekul dibagi dengan jumlah rata-rata berat molekul. Semakin mendekati nol berarti distribusinya semakin baik (Harmami 2012).

Berkurangnya ukuran partikel akan meningkatkan kelarutan obat, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh. Berkurangnya ukuran partikel dapat mempengaruhi distribusi obat dalam tubuh. Berkurangnya ukuran partikel juga meningkatkan kestabilan dari sediaan. Sifat-sifat nanopartikel secara umum tidak sama dengan senyawa obat tersebut dalam ukuran partikel yang lebih besar.

K. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini sebagai berikut :

Pertama, formula 1, 2, dan 3 memiliki hasil ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan efisiensi penjerapan yang berbeda pada masing-masing formula.

Kedua, hasil dari ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan efisiensi penjerapan menunjukkan formula 2 sebagai formula terbaik.

Ketiga, formula 2 dapat dibuat sediaan gel dan memenuhi sifat fisik yang baik.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi adalah semua objek yang menjadi sasaran untuk penelitian. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah formulasi sediaan nanogel asiklovir dengan polimer kitosan dan penaut silang tripolifosfat yang dibuat dengan metode gelasi ionik.

Sampel adalah bagian dari populasi yang diteliti berdasarkan ciri dan sifatnya, serta keberadaannya mampu mendeskripsikan populasi. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah formulasi sediaan nanogel asiklovir dengan menggunakan perbandingan konsentrasi kitosan dan tripolifosfat.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi Variabel Utama

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel terkontrol dan variabel tergantung. Variabel dalam penelitian ini adalah formula dari nanogel asiklovir yang dibuat dengan *gelling agent*, humektan, pengawet, konsentrasi polimer dan penaut silang yang berbeda, dan karakterisasi nanopartikel pengujian meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan efisiensi penjerapan.

2. Klasifikasi Variabel Utama

Variabel utama dalam penelitian ini diklasifikasikan dalam berbagai variabel, antara lain variabel bebas, variabel terkontrol, dan variabel tergantung.

Variabel bebas yaitu variabel yang sengaja diubah-ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung yaitu polimer dan penaut silang yang berbeda konsentrasi kitosan dan tripolifosfat.

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah pusat persoalan yang merupakan kriteria penilaian ini yaitu karakterisasi nanopartikel, yaitu ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan efisiensi penjerapan. Variabel terkontrol adalah variabel yang mempengaruhi variabel tergantung, sehingga

perlu dinetralisir atau ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang didapat tidak tersebar dan dapat diulangi oleh peneliti lain secara tepat yaitu proses pembuatan nanogel asiklovir yang dibuat dengan metode gelas ionik.

3. Definisi Operasional Variabel Utama

Nanogel asiklovir merupakan pengembangan formulasi untuk mengatasi masalah obat asiklovir yang memiliki permeabilitas buruk dengan membuat suatu formula yang dibuat dengan metode gelas ionik dengan berbagai variasi konsentrasi kitosan dan tripolifosfat, sehingga obat diharapkan mampu memberikan efek farmakologis.

Zat aktif asiklovir dengan polimer kitosan dan penaut silang tripolifosfat. Ukuran partikel dapat mempengaruhi muatan obat, pelepasan obat, dan stabilitas dari nanopartikel dapat mempengaruhi muatan obat, pelepasan obat, dan stabilitas dari nanopartikel. Pengukuran partikel dilakukan dengan alat *particle size analyzer* (PSA).

Indeks polidispersitas adalah ukuran dari distribusi massa molekul dalam sampel tertentu. Distribusi ukuran partikel merupakan faktor penting dalam nanopartikel, di mana nanopartikel dengan distribusi ukuran partikel luas menunjukkan variasi yang signifikan dalam pemuatan, pelepasan obat, bioavailabilitas, dan efikasi. Nilai ini menunjukkan hasil perhitungan dari berat rata-rata berat molekul dibagi dengan jumlah rata-rata berat molekul. Semakin mendekati nol berarti distribusinya semakin baik. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *particle size analyzer* (PSA).

Potensial zeta mengatur derajat tolak-menolak antara partikel-partikel yang terdispersi yang bermuatan sama dan saling berdekatan. potensial zeta merupakan uji untuk mengetahui dan mengkarakterisasi sifat muatan permukaan partikel yang berkaitan dengan interaksi elektrostatik nanopartikel. Potensial zeta mencerminkan potensi muatan dari partikel dan dipengaruhi oleh komposisi dari partikel dan medium tempat nanopartikel terdispersi. Dengan mengendalikan potensial zeta akan didapatkan kondisi yang ideal untuk terjadi agregasi. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *zetasizer*.

Efisiensi penyerapan merupakan langkah yang digunakan untuk mengetahui seberapa besar presentase zat aktif terjerap di dalam polimer.

Gel adalah suatu sistem semi padat di mana pergerakan dari medium pendispersi terbatas oleh jalinan tiga dimensi dari partikel atau molekul dari fase terdispersi. Beberapa uji gel di antaranya uji organoleptis yang meliputi bentuk, warna, dan bau. Kemudian uji homogenitas untuk mengetahui sediaan gel homogen atau tidak, uji *pH* dilakukan untuk mengetahui tingkat keasaman sediaan, uji daya sebar untuk menjamin pemerataan gel saat diaplikasikan pada kulit yang dilakukan segera setelah gel dibuat, uji daya lekat untuk mengetahui kemampuan sediaan melekat pada kulit, uji viskositas untuk mengetahui daya kekentalan suatu sediaan, uji stabilitas fisik untuk mengetahui tingkat kestabilan suatu sediaan apakah terdapat perubahan selama penyimpanan atau tidak.

C. Bahan dan alat

1. Bahan

Bahan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah asiklovir *Pharmaceutical Grade* (PT. Nufarindo, Tbk), HPMC (Merck, Jerman), propilen glikol (Merck, Jerman), gliserin (Merck, Jerman), propil paraben (BASF, Jerman), metil paraben (BASF, Jerman), kitosan (PT. Biotech Surindo), tripolifosfat (Wako, Jepang), asam asetat glasial (Merck, Jerman), HCl (Merck, Jerman), dan aquadest (PT. Bratachem, Indonesia),

2. Alat

Particle Size Analyzer (Malvern Instrumen Ltd Malvern, UK), Zetasizer (Malvern Instrumen Ltd Malvern, UK), pengaduk magnetik (Thermo Scientific, China), neraca analitik (Ohaus), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1600, Jepang), sentrifugator (Kubota 5100, Jepang), *pH* meter (Eutech Instrument *pH* 510, Singapura), Viskometer Cup and Bob (USA), mortir, stamper, dan alat-alat gelas alat (Pyrex, Jepang) dan non gelas yang terdapat di laboratorium.

D. Jalannya Penelitian

1. Tempat Penelitian

Penelitian ilmiah dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta, Laboratorium Instrumen Universitas Setia Budi Surakarta, Laboratorium FMIPA Institut Teknologi Sepuluh November.

2. Pembuatan Kurva Kalibrasi

2.1 Pembuatan larutan induk. Pembuatan larutan induk asiklovir dengan menimbang secara seksama 10 mg, kemudian dilarutkan HCl 1 N dalam labu takar 100 ml untuk memperoleh konsentrasi 100 ppm. Larutan tersebut dipipet 5 ml dan diencerkan dengan HCl 1 N dalam labu takar 100 ml, untuk memperoleh konsentrasi 50 ppm.

2.2 Penetapan panjang gelombang maksimum (λ max). Penentuan panjang gelombang optimum dilakukan dengan mengukur absorbansi larutan induk pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis, sehingga dapat diperoleh panjang gelombang maksimum ditunjukkan dengan nilai serapan paling tinggi pada pelarut HCl 1 N.

2.3 Penetapan *operating time*. Larutan induk asiklovir dibaca pada panjang gelombang maksimum dimulai dari menit 0 sampai menit tertentu (30 menit) hingga didapatkan nilai absorbansi yang stabil.

2.4 Kurva baku. Larutan induk asiklovir dengan konsentrasi 100 ppm dipipet masing-masing 0,4 ml; 0,5 ml; 0,6 ml; 0,7 ml; 0,8 ml kemudian diencerkan dalam HCl 1 N masing-masing dalam labu takar 10 ml, sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 4 ppm, 5 ppm, 6 ppm, 7 ppm, 8 ppm. Pengukuran serapan kurva baku pada spektrofotometer UV-Vis dilakukan dengan menggunakan panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh. Serapan yang diperoleh dibuat kurva regresi linear antara konsentrasi larutan induk asiklovir dan serapannya, sehingga diperoleh persamaan regresi linear. Penentuan konsentrasi (x) untuk setiap pengukuran diperoleh dengan cara menghitung nilai x yang diperoleh pada persamaan regresi linear kurva standar yang diperoleh, di mana y adalah nilai absorbansi larutan.

3. Validasi Metode Analisis

Validasi metode UV untuk metode validasi berdasarkan berbagai parameter seperti linearitas, akurasi, presisi, batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ).

3.1 Linearitas (*Linearity*). Penentuan linearitas dilakukan dengan mengukur absorbansi suatu seri konsentrasi larutan induk asiklovir dalam pelarut HCl 1 N yang terdiri 5 konsentrasi yaitu 4 ppm, 5 ppm, 6 ppm, 7 ppm dan 8 ppm pada panjang gelombang maksimum. Hasil absorbansi yang diperoleh kemudian dianalisis dengan membuat persamaan garis regresi linear antara absorbansi terhadap konsentrasi larutan induk asiklovir dan ditentukan koefisien korelasi (nilai r). Hasil ini selanjutnya digunakan untuk menentukan linearitas yaitu dengan membandingkan nilai r hitung dengan nilai r tabel pada taraf kepercayaan 95%. Nilai linearitas dikatakan baik dan dapat digunakan untuk menghitung akurasi serta presisi bila r hitung $>$ r tabel (Harmita *et al.* 2004).

3.2 Uji akurasi. Pengujian akurasi dilakukan dengan membuat larutan asiklovir dalam HCl 1 N dengan jumlah yang sesuai 80%, 100%, 120%, dimana jumlah jumlah 500 mg asiklovir dan jumlah obat bervariasi yaitu 400 mg, 500 mg dan 600 mg. Diulang sebanyak 3 kali untuk masing-masing konsentrasi. Dihitung nilai % akurasi dan simpangan baku relatif (SBR) dari masing-masing larutan tersebut. Kemudian dihitung nilai % perolehan kembali (% *recovery*), nilai % perolehan kembali disyaratkan berada pada rentang 80-100% (Harmita *et al.* 2004).

3.3 Uji presisi. Penentuan uji presisi dilakukan dengan membuat larutan standar asiklovir dengan konsentrasi 80%, 100% dan 120% dari dosis asiklovir 500 mg dalam HCl 1 N. Kemudian dibaca serapannya pada panjang gelombang 255 nm Diulang sebanyak 3 kali untuk masing-masing konsentrasi, kemudian dihitung nilai SD dengan syarat $<$ 2 (Harmita 2004).

3.4 Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). Dibuat larutan baku asiklovir yang mengacu pada kurva kalibrasi dari larutan baku asiklovir, didapatkan kurva kalibrasi kemudian pengukuran dilakukan dari konsentrasi tertinggi sampai dengan konsentrasi yang terendah sampai didapatkan batas

dimana alat spektrofotometri UV-Vis tidak memberikan respon lagi terhadap baku.

4. Pembuatan Nanopartikel

4.1 Preparasi Larutan Kitosan. Masing-masing kitosan 0,1%; 0,2%; 0,3% dilarutkan dalam larutan asam asetat 1% dengan menggunakan *magnetic stirrer*. Cara pembuatan asam asetat 1% adalah dengan mencampurkan 1,0 mL asam asetat glasial dalam aquadest hingga 100,0 mL.

4.2 Preparasi Larutan Tripolifosfat. Tripolifosfat 0,1%; 0,2%; 0,3% dilarutkan dalam aquadest dengan menggunakan *magnetic stirrer*.

4.3 Pembuatan Nanopartikel Asiklovir Kitosan-Tripolifosfat Metode Gelasi Ionik. 5% serbuk asiklovir ditimbang, dan dilarutkan dalam HCl 1 N, kemudian dituangkan langsung dalam larutan kitosan dan dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer*. Selanjutnya larutan tripolifosfat dituangkan langsung ke dalam larutan tersebut pada temperatur kamar (25°C) di bawah putaran *homogenizer* dengan kecepatan 1500 rpm selama 30 menit.

5. Rancangan Formula Nanopartikel Asiklovir

Tabel 1. Formula nanopartikel yang dibuat dengan metode gelasi ionik

Formula	Komposisi		
	Asiklovir	Kitosan	Tripolifosfat
F1	5%	0,1%	0,3%
F2	5%	0,2%	0,2%
F3	5%	0,3%	0,1%

Keterangan : Asiklovir sebagai zat aktif, kitosan sebagai polimer kation dan tripolifosfat sebagai penaut silang polianion.

6. Karakterisasi Nanopartikel Asiklovir

6.1 Penetapan ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta. Penetapan ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta dilakukan dengan cara mendispersikan nanopartikel asiklovir pada suhu 25°C dengan cara pengenceran 1 ml dari formulasi nanopartikel diencerkan dengan 10 ml dengan asam asetat glasial 1%.

6.2 Penetapan efisiensi penjerapan. 5 ml nanopartikel asiklovir ditambahkan 5 ml HCl 1 N, selanjutnya disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 30 menit, supernatan diambil sebanyak 1 ml dan diencerkan dalam

labu takar menggunakan aquadest hingga 25 ml, kemudian 1,0 ml dari larutan sebelumnya diencerkan kembali dengan aquadest hingga 25,0 ml. serapan larutan tersebut diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dan dihitung kadarnya dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi. Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali.

7. Pembuatan Sediaan Gel

1,5% b/b HPMC terlebih dahulu dikembangkan dalam aquadest suhu 70°C sambil dilakukan pengadukan menggunakan mortir.

20% b/b propilen glikol dan 10% b/b gliserin ditambahkan ke dalam basis gel yang telah dilarutkan. 0,03% b/b; metil paraben dan 0,01% b/b; propil paraben sebagai pengawet ditambahkan perlahan dengan pengadukan konstan sampai pembentukan gel yang homogen.

Nanopartikel asiklovir kitosan-tripolifosfat ditambahkan ke dalam sediaan gel tersebut sambil melakukan pengadukan hingga terbentuk gel yang homogen.

8. Uji Identifikasi Nanogel Asiklovir

8.1 Uji organoleptis. Uji organoleptis dilakukan pengujian bentuk, warna, dan bau.

8.2 Uji homogenitas. Uji homogenitas gel dilakukan pengamatan, yaitu sampel gel dioleskan pada sekeping kaca. Jika warna gel merata dan tidak ada butiran kasar, maka diasumsikan gel tersebut homogen.

8.3 Uji pH. Uji pH dilakukan dengan elektroda yang dicelupkan pada sediaan, kemudian ditunggu hingga pH konstan.

8.4 Uji daya lekat. Uji ini dilakukan dengan alat-alat seperti alat tes melekat gel. Dua objek glass, *stopwatch*, anak timbangan (gram) dan dilakukan dengan cara melekatkan gel secukupnya di atas objek glass yang lain di atas gel tersebut, kemudian kemudian pasang objek gelas pada alat tes dan ditekan dengan beban 500 g selama 5 menit, setelah itu lepaskan beban seberat 20 g dan dicatat waktunya hingga kedua obyek tersebut terlepas.

8.5 Uji daya sebar. Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat seperti sepasang cawan petri, anak timbang gram dan *stop watch* kemudian dilakukan dengan cara menimbang 0,5 g gel, diletakkan dengan kaca yang lainnya, kaca

tersebut diletakkan di atas massa gel dan dibiarkan 1 menit. Diameter gel yang menyebar (dengan mengambil panjang rata-rata diameter dari beberapa sisi) diukur, kemudian ditambahkan 50 g, 100 g, 150 g, sebagai beban tambahan, setiap penambahan beban didiamkan selama 1 menit sesudah itu dicatat diameter gel yang menyebar seperti sebelumnya.

8.6 Uji viskositas. Uji viskositas gel dilakukan dengan menggunakan alat viskometer *Cup and Bob*. Mangkuk diisi sampel gel yang akan diuji setelah itu tempatkan rotor tepat berada di tengah-tengah mangkuk yang berisi gel, kemudian alat dihidupkan. Rotor mulai berputar dan jarum penunjuk viskositas secara otomatis akan bergerak menuju ke kanan kemudian setelah stabil, viskositas dibaca pada skala dari rotor yang digunakan. Satuan yang digunakan adalah *desipaskal-second* (dPa.s).

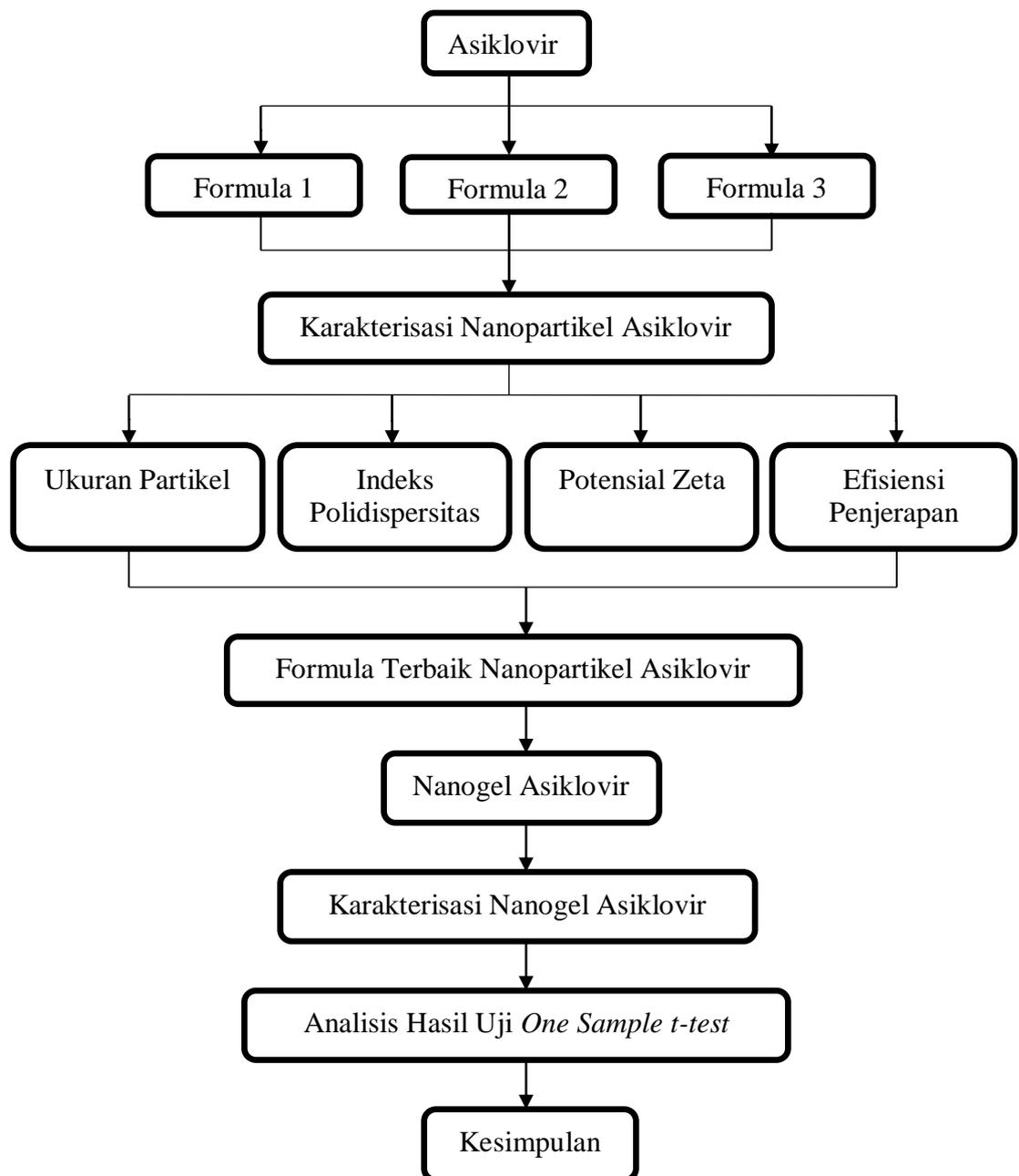
8.7 Uji Stabilitas. Uji stabilitas dilakukan dengan mendiamkan gel pada suhu kamar selama 4 minggu dengan pengamatan setiap 1 minggu sekali, apabila tidak terjadi perubahan organoleptis, homogenitas, pH, daya lekat, daya sebar, viskositas, dan hasil uji *one sample t-test* menunjukkan nilai signifikansi $>0,05$ maka gel diasumsikan stabil.

E. Analisis Data

Analisis data dilakukan untuk mengetahui suatu data terhadap terjadinya kesalahan dalam penelitian, penyimpangan dari aturan baku yang sudah ditentukan. Analisis hasil suatu pengujian yang mengacu pada parameter dapat dilakukan dengan cara, data yang diperoleh dari penelitian dilakukan analisis dan dilihat kesesuaian dengan persyaratan baku yang telah menjadi ketentuan dari sediaan asiklovir nanogel, misalnya pengacuan data hasil pengujian dengan referensi secara teori yang ada, dengan demikian hasil penelitian dengan referensi teori tersebut dibandingkan satu sama lainnya. Pengacuan terhadap referensi teori dilakukan untuk menghindari adanya kesalahan dalam penelitian. Data hasil uji sifat fisik nanogel asiklovir yang meliputi daya lekat, daya sebar, dan viskositas

masing-masing dibandingkan dengan persyaratan yang terdapat pada pustaka. Perbedaan hasil uji karakterisasi nanogel asiklovir dianalisis menggunakan uji statistik dengan metode *one sample t-test* menggunakan program SPSS 17 dengan taraf kepercayaan 95% dan taraf kesalahan 5%.

F. Skema Penelitian



Gambar 10. Skema penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pembuatan Kurva Kalibrasi

1. Penetapan panjang gelombang maksimum asiklovir.

Panjang gelombang maksimum asiklovir dilakukan dengan konsentrasi 100 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum diperoleh dari panjang gelombang yang memiliki serapan terbesar. Hasil panjang gelombang maksimum asiklovir diperoleh pada panjang gelombang 255 nm dengan nilai serapan sebesar 0,3792. Hampir sama dengan literatur *United States Pharmacopeia* 30 yaitu pada Panjang gelombang 258 nm. Dapat dilihat pada lampiran 1.

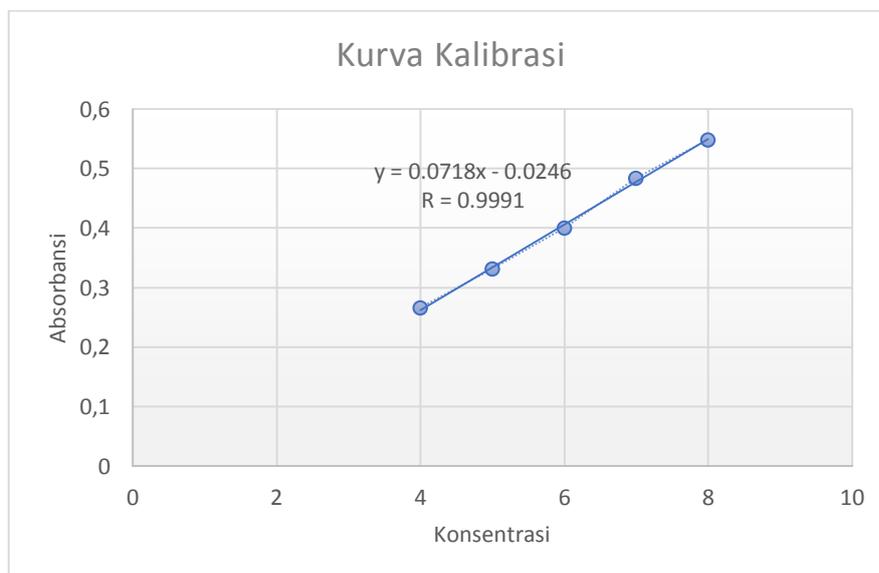
2. Penetapan *operating time*

Penentuan *operating time* bertujuan untuk memudahkan dalam melihat kestabilan reaksi larutan dari suatu senyawa yang dianalisis. Kestabilan dari larutan yang dianalisis ditunjukkan dengan serapan yang tidak berubah selama waktu tertentu. *Operating time* ditentukan dengan menggunakan asiklovir dengan konsentrasi 100 ppm selama 30 menit, karena pada konsentrasi tersebut panjang gelombang maksimum obat asiklovir dapat terbaca. Hasil penentuan *operating time* selama 30 menit menunjukkan bahwa larutan asiklovir stabil pada menit ke 20-30. Dapat dilihat pada lampiran 1.

3. Kurva kalibrasi

Pembuatan lima seri konsentrasi asiklovir yaitu 4 ppm, 5 ppm, 6 ppm, 7 ppm, dan 8 ppm dari larutan baku 100 ppm pengukuran serapan menggunakan spektrofotometer UV-VIS sebanyak tiga kali repitasi. Penentuan persamaan regresi linear dengan nilai x yaitu konsentrasi, y adalah absorbansi. Dapat dilihat pada lampiran 1.

Hasil serapan yang diperoleh dibuat plot antara konsentrasi (ppm) dengan serapan yang dihasilkan. Grafik antara konsentrasi asiklovir (ppm) dan serapan ditunjukkan pada gambar 10.



Gambar 11. Kurva kalibrasi

Persamaan regresi linier antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh persamaan regresi linier yaitu $y = -0,00245 + 0,0718x$. x adalah konsentrasi (ppm) dan y adalah serapan, dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,9991. Nilai koefisien korelasi yang lebih besar dari nilai r tabel maka persamaan regresi linier tersebut memiliki hubungan yang kuat. Sehingga, data tersebut dapat dipakai.

B. Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis bertujuan untuk melakukan penilaian terhadap metode analisis tertentu berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa metode tersebut memenuhi persyaratan untuk digunakan (Harmita 2004). Validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduibel, dan tahan pada kisaran analit yang dianalisis (Gandjar & Rohman 2012).

Tabel 2. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi asiklovir

Parameter	Hasil
Koefisien determinasi (R^2)	0,9982
Koefisien relasi (R)	0,9991
Perolehan kembali (<i>Recovery</i>)	94,51%±0,61
Simpangan Baku Relatif (RSD)	0,65%
Batas deteksi (LOD)	0,2758 µg/ml
Batas kuantifikasi (LOQ)	0,8357 µg/ml

4. Linearitas

Linearitas merupakan kemampuan metode analisis memberikan respon secara langsung atau dengan matematik, untuk mendapatkan hasil dari variabel data (absorbansi dan kurva kalibrasi) dimana secara langsung proporsional dengan konsentrasi, serta untuk mengetahui kemampuan standar dalam mendeteksi analit (Chan *et al.* 2004).

Sesuai dengan pernyataan Aranaz *et al.* (2010), kurva standar dikatakan linear apabila r lebih dari atau sama dengan 0,995. Nilai r dari kurva standar menunjukkan reliabilitas dari suatu metode analisis, semakin nilai r mendekati 1 maka metode analisis semakin reliabel. Berdasarkan nilai koefisien korelasi kurva kalibrasi asiklovir pada HCl 1 N sebesar 0,9991. Hal ini menunjukkan bahwa hasil koefisien relasi memenuhi syarat.

5. Penetapan akurasi

Akurasi merupakan kedekatan hasil uji antara hasil yang diperoleh dengan nilai sebenarnya atau dengan nilai referensinya, selain itu akurasi juga dapat menggambarkan kesalahan sistematik dari suatu hasil pengukuran (Chan *et al.* 2004). Nilai *recovery* yang diperoleh pada rentang % *recovery*, yaitu antara 80-120% untuk menyatakan bahwa metode analisis yang digunakan memiliki akurasi yang baik. Berdasarkan hasil yang diperoleh, nilai *recovery* asiklovir dalam HCl 1 N sebesar 94,51% yang berarti memenuhi standar % *recovery*. Penentuan akurasi suatu metode biasanya terdapat kesalahan-kesalahan yang menyebabkan nilai akurasi yang diperoleh kecil. Kesalahan ini disebabkan karena adanya kesalahan personal seperti pemipetan dan kesalahan sistematis seperti peralatan atau pereaksi yang digunakan.

6. Penetapan presisi

Presisi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji dengan cara memperoleh pengukuran dari penyebaran hasil uji jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran homogen. Hasil perhitungan nilai simpangan baku relatif (RSD) untuk validasi metode analisis kurva kalibrasi asiklovir dalam HCl 1 N sebesar 0,65% , nilai tersebut menunjukkan bahwa metode analisis yang digunakan memiliki presisi yang baik karena nilai yang didapat $\leq 2\%$ (Chan *et al.* 2004).

7. Penetapan LOD dan LOQ

Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) menggunakan metode perhitungan berdasarkan simpangan baku respon dan kemiringan (*slope*) kurva baku. Batas deteksi (LOD) merupakan jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi serta memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blanko, sedangkan batas kuantifikasi (LOQ) merupakan parameter yang diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi cermat dan seksama (Harmita 2004).

Penentuan LOD dihitung berdasarkan standar deviasi (SD) respon dan kemiringan (*slope*, *S*) kurva baku pada level yang mendekati LOD sesuai dengan rumus, standar deviasi dapat ditentukan berdasarkan intersep *y* pada garis regresi (Gandjar & Rohman 2012). Berdasarkan nilai LOD dan LOQ yang dihasilkan tertera pada (tabel) diketahui bahwa keberadaan asiklovir dalam HCl 1 N dapat dideteksi apabila kadar yang terkandung lebih dari atau sama dengan 0,2758 µg/ml dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = -0,0246 + 0,0718x$ diperoleh nilai serapan 0,048 yang berarti bahwa nilai respon dibawah batas deteksi tidak dapat diterima dalam analisis analit, sedangkan asiklovir terendah dalam HCl 1 N yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode ini adalah 0,8357 µg/ml dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = -0,0246 + 0,0718x$ diperoleh nilai serapan 0,0354 yang menunjukkan nilai serapan terendah yang dapat diterima dalam analisis analit.

C. Uji Karakterisasi Nanosuspensi

Pengujian karakteristik nanopartikel bertujuan untuk mengetahui sediaan yang memenuhi syarat. Parameter uji karakteristik nanopartikel meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan efisiensi penjerapan.

1. Ukuran partikel

Ukuran partikel merupakan titik kritis dalam nanopartikel karena menentukan kecepatan dan kemudahan obat untuk terabsorpsi secara optimal

(Benita 2006). Menurut Jonassen (2014), suatu partikel dapat disebut nanopartikel jika memiliki kisaran ukuran 10-1000 nm.

Tabel 3. Hasil ukuran partikel

Ukuran partikel	Formula		
	1	2	3
Repitasi 1	1180 nm	569,4 nm	773,1 nm
Repitasi 2	1097 nm	576,1 nm	888,1 nm
Repitasi 3	2474 nm	626,8 nm	793,6 nm
Repitasi 4	1528 nm	526,6 nm	786,0 nm
Repitasi 5	2261 nm	562,3 nm	733,4 nm
Rata-rata±SD	1708 nm±491,43	572,2 nm±491,43	794,8 nm±491,43

Ukuran partikel yang dihasilkan pada formula 1, 2, dan 3 berturut-turut, yaitu 1708 nm±491,43; 572,2 nm±491,43; 794,8 nm±491,43. Dari penetapan ukuran partikel dengan PSA dapat diketahui bahwa formula 2 dan formula 3 telah memasuki rentang ukuran nanopartikel. Dari hasil tersebut, formula yang memiliki ukuran partikel paling kecil adalah formula 2. Dapat dilihat pada lampiran 3.

Pada penelitian ini diketahui bahwa untuk mencegah terbentuknya partikel pada ukuran mikro, konsentrasi kitosan yang digunakan paling tidak $\leq 0,3\%$ (hal ini selaras dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Mardliyati *et al.* (2012). Pada pembuatan nanopartikel menggunakan metode gelasi ionik dapat dipengaruhi oleh konsentrasi polimer yang digunakan, konsentrasi penaut silang, dan kecepatan pemutaran saat pembuatan. Pada konsentrasi kitosan 0,3% ke bawah, pembuatan partikel berukuran nanometer relatif lebih mudah dilakukan. Maka dari itu, penulis memilih menggunakan kitosan pada konsentrasi 0,1%; 0,2%; 0,3%. Konsentrasi polimer yang meningkat, menyebabkan partikel yang terbentuk memiliki ukuran semakin besar. Hal tersebut diperkuat dengan penelitian Santoso (2011) menyatakan semakin banyak jumlah polimer yang ditambahkan, ukuran partikel semakin besar. Hasil penelitian Santoso (2011) menunjukkan jumlah polimer 0,5 g; 1,0 g; 1,5 g menghasilkan diameter rata-rata 1138,36 nm; 1517,27 nm; dan 1611,35 nm. penelitian pengaruh konsentrasi polimer lainnya dilakukan oleh Rosyidah (2011) dengan meningkatnya konsentrasi larutan polimer yaitu 3%, 4%, 5% berturut-turut didapatkan ukuran

sebesar 1238,50 nm, 1356,05 nm, dan 1320,51 nm. Jika konsentrasi polimer yang digunakan terlalu kecil, akan menghasilkan ukuran partikel yang sangat kecil yang mudah beragregasi dan menyebabkan ukuran partikel semakin besar (Wu *et al.* 2005). Penyambung silang berguna untuk mencegah butiran-butiran mengembang yang akhirnya akan hancur. Mekanisme dari penyambung silang dengan menghubungkan rantai-rantai polimer, sehingga menjadi bentuk 3 dimensi melalui pembentukan kompleks dengan polimer lain, ikatan ionik, atau dengan agregasi polimer (Prashanth & Tharanathan 2006). Semakin meningkatnya jumlah penyambung silang dapat menyebabkan ukuran partikel semakin meningkat. Untuk mencegah terbentuknya partikel pada ukuran mikro, konsentrasi tripolifosfat yang digunakan haruslah serendah mungkin guna mencegah terjadinya solidifikasi *droplet* secara cepat ketika proses reaksi gelasi ionik berlangsung. Peran tripolifosfat sebagai zat pengikat silang akan memperkuat matriks nanopartikel kitosan (Yongmei & Yumin 2003). Dengan semakin banyaknya ikatan silang yang terbentuk antara kitosan dan tripolifosfat, maka kekuatan mekanik matriks kitosan akan meningkat, sehingga partikel kitosan menjadi semakin kuat dan keras, serta semakin sulit untuk terpecah menjadi bagian-bagian yang lebih kecil (Wahyono 2010). Hal ini berkaitan dengan hasil pada formula 1 yang memiliki ukuran partikel lebih besar daripada formula 2 dan formula 3 karena walaupun kitosan yang digunakan merupakan konsentrasi terkecil, namun tripolifosfat yang digunakan merupakan konsentrasi tertinggi, sehingga dapat meningkatkan kekuatan mekanik dari kitosan dan sulit dipecah. Formula 2 memiliki ukuran partikel yang paling rendah karena kitosan dan tripolifosfat yang digunakan seimbang (tidak ada yang dominan), sehingga kitosan dapat menyalut asiklovir dengan baik dan mudah berinteraksi dengan tripolifosfat. Formula 3 memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dari formula 1, namun lebih besar dari formula 2. Hal ini dapat disebabkan karena konsentrasi kitosan yang digunakan merupakan konsentrasi tertinggi, sehingga partikel menjadi kuat dan keras, serta semakin sulit untuk terpecah menjadi bagian-bagian yang lebih kecil.

2. Indeks polidispersitas

IP adalah nilai yang menyatakan lebarnya distribusi ukuran partikel di dalam suatu sediaan. IP bernilai $\leq 0,5$ untuk partikel monodispersi, sedangkan IP $> 0,5$ menyatakan sistem nanopartikel dengan distribusi ukuran partikel yang sangat luas (polidispersi).

Tabel 4. Hasil indeks polidispersitas

Indeks polidispersitas	Formula		
	1	2	3
Repitasi 1	1,000	0,632	0,698
Repitasi 2	1,000	0,768	0,728
Repitasi 3	0,571	0,651	0,727
Repitasi 4	0,799	0,675	0,635
Repitasi 5	0,473	0,843	0,773
Rata-rata \pm SD	0,769 \pm 0,026	0,714 \pm 0,026	0,712 \pm 0,026

Pada formula 1 memiliki nilai IP 0,769 \pm 0,026; formula 2 memiliki nilai IP 0,714 \pm 0,026; pada formula 3 memiliki nilai IP 0,712 \pm 0,026. Hasil dari ketiga formula tersebut menunjukkan dispersi ukuran yang polidispersi atau beragam karena memiliki nilai IP $\geq 0,5$. Distribusi ukuran partikel yang kurang seragam diduga karena asiklovir tidak hanya masuk ke dalam matriks nanopartikel, tetapi menempel pada permukaan nanopartikel. Dapat dilihat pada lampiran 3.

3. Potensial zeta

Potensial zeta diukur untuk mengetahui kestabilan dari koloid. Potensial zeta merupakan ukuran kekuatan tolak-menolak antarpartikel. Interaksi antara partikel memegang peranan penting dalam kestabilan larutan koloid. Sistem larutan koloid distabilkan oleh gaya tolak-menolak elektrostatis, di mana semakin besar gaya tolak-menolak antara partikel akan menyebabkan partikel akan sulit berdekatan untuk membentuk agregat. Suatu partikel dinyatakan stabil bila memiliki nilai potensial zeta diluar rentang ± 30 mV.

Tabel 5. Hasil potensial zeta

Potensial zeta	Formula		
	1	2	3
Repitasi 1	+72,5	+33,1	+31,6
Repitasi 2	+20,7	+33,1	+31,5
Repitasi 3	+16,4	+33,9	+28,7
Rata-rata \pm SD	+25,6 \pm 3,226	+33,4 \pm 3,226	+30,6 \pm 3,226

Nilai zeta potensial formula 1, 2, 3 berturut-turut sebesar $+25,6 \text{ mV} \pm 3,226$; $+33,4 \text{ mV} \pm 3,226$; dan $+30,6 \text{ mV} \pm 3,226$. Dari hasil tersebut formula 2 dan formula 3 yang telah terbukti stabil dalam nanopartikel sebagai muatan permukaan yang mencegah agregasi, sedangkan formula 1 tidak stabil. Dapat dilihat pada lampiran 3.

Apabila nilai zeta potensial semakin tinggi, maka semakin stabil koloid nanopartikel yang terbentuk. Hal ini berhubungan dengan pengikatan gugus anionik oleh gugus amina yang panjang dari kitosan untuk menjaga elektrik yang tinggi, sehingga dapat mencegah terjadinya agregasi (Dounighi *et al.* 2012). Formula 1, 2, dan 3 memiliki potensial zeta bermuatan positif. Hal ini berhubungan dengan tipe mekanisme pembentukan nanopartikel secara gelasi ionik, dimana muatan positif dari gugus amin kitosan dinetralisasi melalui interaksi dengan muatan negatif dari polianion tripolifosfat. Residual gugus amin dari kitosan yang bermuatan positif menimbulkan nilai potensial zeta yang positif (Dounighi *et al.* 2012). Dalam penelitian ini, gugus tripolifosfat dari tripolifosfat ketika terionisasi bermuatan negatif, serta gugus NH_2 yang ketika terionisasi bermuatan positif. Semua sistem nanopartikel yang dibuat memiliki pH rendah yang menyebabkan ionisasi gugus TPP ditekan (Sriamornsak 2003).

4. Efisiensi penjerapan

Efisiensi penjerapan merupakan langkah yang digunakan untuk mengetahui seberapa besar presentase zat aktif terjerap di dalam kitosan-tripolifosfat. Efisiensi penjerapan dilakukan dengan cara membandingkan jumlah asiklovir bebas dalam larutan dan asiklovir total yang digunakan pada saat preparasi.

Dengan adanya nilai efisiensi penjerapan, maka dapat dilihat kemampuan nanopartikel kitosan dalam membawa asiklovir ke target sasaran. Dalam penelitian ini dihasilkan %EP pada formula 1 sebesar $99,87\% \pm 0,03$ yang berarti asiklovir sebanyak $99,87\% \pm 0,03$ terjerap di dalam nanopartikel kitosan-tripolifosfat, pada formula 2 sebesar $99,93\% \pm 0,03$ yang berarti asiklovir sebanyak $99,93\% \pm 0,03$ terjerap di dalam nanopartikel kitosan-tripolifosfat, pada formula 3 sebesar $99,88\% \pm 0,03$ yang berarti asiklovir sebanyak $99,88\% \pm 0,03$ terjerap di

dalam nanopartikel kitosan-tripolifosfat. Dari hasil tersebut, memasuki rentang efisiensi penjerapan yang baik, dimana hasil efisiensi penjerapan yang baik adalah lebih dari 60%. Dapat dilihat pada lampiran 3.

Perbedaan efisiensi penjerapan dari tiap formula disebabkan karena perbedaan penyalut yang digunakan. Formula 1 memiliki efisiensi penjerapan lebih kecil daripada formula 2 dan formula 3 karena konsentrasi kitosan yang rendah menyebabkan membran kitosan pada permukaan nanopartikel tipis, sehingga efisiensi penjerapan juga rendah. Dalam bentuk hidrogel, konsentrasi tripolifosfat yang tinggi bertindak sebagai penghalang difusi obat ke dalam penyalut (Jin *et al.* 2009). Formula 3 memiliki efisiensi penjerapan yang lebih tinggi dari formula 1, namun lebih rendah dibandingkan dengan formula 2 karena konsentrasi kitosan yang digunakan tinggi menghasilkan gel yang sulit ditembus oleh asiklovir, sehingga beberapa asiklovir tidak terjerap dalam inti melainkan hanya dapat menempel pada dinding matriks, sehingga sangat mudah terlepas dalam cairan. Konsentrasi kitosan dan tripolifosfat yang tinggi mempunyai sifat sangat kental dalam media gelas, sehingga menghalangi proses enkapsulasi. Pembentukan nanopartikel pada beberapa produk hanya mungkin terjadi pada konsentrasi kitosan dan tripolifosfat tertentu (Xu *et al.* 2003). Seperti pada formula 2 yang memiliki efisiensi penjerapan paling tinggi, hal ini kemungkinan disebabkan karena kitosan dan tripolifosfat yang digunakan seimbang (tidak ada yang dominan), sehingga gugus karboksil yang terdapat pada kitosan mampu berikatan kuat dengan bahan obat dan tripolifosfat, sehingga berdampak pada meningkatnya efisiensi penjerapan (Shi *et al.* 2006).

D. Uji Karakterisasi Nanogel

Formula yang digunakan untuk pembuatan sediaan gel merupakan formula terbaik dari penelitian Helal *et al.* (2010) dan formula 2 yang merupakan formula terbaik dari pembuatan nanopartikel asiklovir yang dibuat dengan metode gelasi ionik dengan konsentrasi kitosan 0,2% dan tripolifosfat 0,2%.

1. Uji organoleptis

Uji organoleptis dilakukan terhadap bau, warna, dan konsistensi. Hasil uji organoleptis menunjukkan sediaan gel tidak berbau, warna transparan, dan konsistensi lunak. Konsistensi gel berkaitan dengan kenyamanan pemakaian, konsistensi gel yang lunak menyebabkan gel lebih mudah merata, mudah terserap di kulit dan berkesan lembut daripada gel yang kaku. Konsistensi gel berhubungan dengan daya lekat, daya sebar, dan viskositasnya. Sediaan tidak menunjukkan adanya gelembung udara, walaupun pada saat pembuatan dihasilkan gelembung udara akibat pengadukan, namun gelembung udara hilang setelah dilakukan penyimpanan sediaan.

2. Uji homogenitas

Homogenitas merupakan faktor yang penting karena dapat berpengaruh terhadap distribusi obat sediaan gel dikatakan homogen bila terdapat persamaan warna dan tidak adanya partikel atau bahan kasar yang dapat diraba (Syamsuni 2005). Hasil uji yang dilakukan menunjukkan bahwa terdapat persamaan warna dan tidak ada partikel kasar, sehingga sediaan gel dapat dikatakan homogen. Homogenitas juga dapat dipengaruhi oleh kesesuaian pelarut yang digunakan.

3. Uji pH

Sediaan gel menunjukkan pH 5,8 setelah diuji menggunakan alat pH meter dengan repetisi sebanyak 3 kali. Hal ini dapat dikatakan bahwa sediaan gel telah memenuhi kriteria pH kulit, yaitu dalam interval 4,5-6,5 (Tranggono & Latifah 2007).

Sediaan topikal dengan pH antara 4,5-6,5 tidak akan memberikan dampak yang buruk bagi kulit, namun jika pH terlalu asam akan menimbulkan iritasi pada kulit dan jika pH terlalu basa akan menimbulkan kekeringan pada kulit. Walaupun pada pembuatan nanopartikel melibatkan penggunaan asam asetat 1% dan HCl 1 N yang mempunyai pH 3, namun pH sediaan dapat naik dengan adanya tripolifosfat dan juga bahan tambahan gel yang digunakan. Bahan-bahan gel yang digunakan telah masuk dalam rentang pH normal kulit, maka dari itu tidak ada perubahan hingga diluar pH normal kulit.

4. Uji daya lekat

Daya lekat merupakan kemampuan gel dalam melapisi permukaan kulit secara kedap, tidak menyumbat pori-pori, dan tidak menyumbat fungsi secara fisiologis kulit. Semakin lama gel melekat pada kulit, maka semakin banyak zat aktif yang diabsorpsi dan berdifusi ke dalam kulit, sehingga semakin efektif dan optimal kerja obat (Voight 1984).

Hasil uji daya lekat menunjukkan sediaan gel melekat pada tempat aplikasi kurang lebih 18 menit yang telah direpitasi sebanyak 3 kali.

Tabel 6. Hasil uji daya lekat

Daya lekat (detik)				
Repitasi 1	Repitasi 2	Repitasi 3	Rata-rata	SD
1080	1100	1110	1096,67	12,47

Hal ini dapat dikatakan bahwa sediaan gel memiliki daya lekat cukup baik. *Gelling agent* HPMC dapat mengembang dan membentuk koloid bila dilarutkan dalam air panas, bersifat non toksik, dan mengikat air dengan baik. Koloid terbentuk dari zat terdispersi yang mengabsorpsi medium pendispersinya, sehingga terbentuk koloid semi padat dan lengket.

5. Uji daya sebar

Pengujian daya sebar sediaan bertujuan untuk mengetahui seberapa baik sediaan gel menyebar di permukaan kulit, karena dapat mempengaruhi absorpsi obat dan pelepasan zat aktif di tempat pemakaiannya. Suatu sediaan yang baik dan lebih disukai bila dapat menyebar dengan mudah dikulit dan nyaman digunakan (Wyatt *et al.* 2008). Daya sebar merupakan faktor penting yang merupakan salah satu bagian dari psikoreologi yang dijadikan sebagai parameter *acceptabilitas* (Niyaz *et al.* 2010). Hasil uji daya sebar adalah 5,1 cm yang telah direpitasi 3 kali.

Tabel 7. Hasil uji daya sebar

Daya sebar (cm)				
Repitasi 1	Repitasi 2	Repitasi 3	Rata-rata	SD
5,1	5,1	5,2	5,1	0,05

Pengujian daya sebar menunjukkan daya sebar gel dengan basis HPMC telah memenuhi parameter daya sebar yang baik. Menurut Garg *et al.* (2002) daya sebar gel yang baik antara 5 cm-7 cm. Semakin besar daya sebar yang diberikan,

maka kemampuan zat aktif untuk menyebar dan kontak dengan kulit semakin luas. Daya sebar berbanding terbalik dengan viskositas, semakin besar viskositas suatu sediaan maka semakin kental konsistensinya, sehingga daya sebar yang dihasilkan semakin kecil. Sediaan gel ini mempunyai sifat yang mudah menyebar karena mengandung gugus OH, misalnya HPMC dan propilen glikol (Teti & Fina 2011).

6. Uji viskositas

Viskositas menyatakan tahanan dari suatu cairan untuk mengalir, semakin besar tahnannya, maka viskositas juga akan semakin besar. Viskositas berbanding lurus dengan daya lekatnya (Sinko 2012).

Uji viskositas bertujuan untuk mengetahui konsistensi sediaan, yang berpengaruh pada penggunaan obat secara topial. Semakin tinggi nilai viskositasnya, maka semakin sulit obat untuk dioleskan pada kulit. Semakin rendah nilai viskositas, maka semakin mudah obat digunakan.

Tabel 8. Hasil uji viskositas

Viskositas (dPa.s)				
Repitasi 1	Repitasi 2	Repitasi 3	Rata-rata	SD
300	300	300	300	0

Hasil uji viskositas sediaan gel menunjukkan 300 dPa.s. Hasil tersebut menunjukkan viskositas yang baik, karena menurut Sinko (2012) viskositas yang baik berkisar antara 150 dPa.s-350 dPa.s. Dari hasil uji viskositas tersebut menunjukkan bahwa sediaan mudah untuk keluar dari wadah, memudahkan zat aktif keluar dari sediaan, memudahkan sediaan untuk diaplikasikan. HPMC merupakan polimer turunan selulosa, yang pada saat terjadi dispersi molekul polimer ini masuk dalam rongga yang dibentuk molekul air, sehingga terjadi ikatan hidrogen antara gugus hidroksil (-OH) dari polimer dengan molekul air. Ikatan hidrogen ini berperan dalam hidrasi pada proses *swelling*, sehingga adanya gugus hidroksil yang berikatan tersebut dapat mempengaruhi viskositas (Erawati *et al.* 2005)

7. Uji stabilitas fisik

Uji stabilitas fisik dilakukan untuk mengetahui terjadinya perubahan fisik pada formula gel yang disimpan selama 4 minggu pada suhu kamar dan dilakukan

pengujian setiap minggu. Uji stabilitas fisik ini berhubungan dengan keawetan (daya tahan) sediaan gel dalam penyimpanan. Parameter uji kestabilan yang diamati meliputi organoleptis, homogenitas, *pH*, daya sebar, daya lekat, dan viskositas.

7.1 Organoleptis. Hasil uji organoleptis sediaan gel setelah disimpan selama 4 minggu menunjukkan hasil yang sama, yaitu tidak berbau, warna transparan, dan konsistensi lunak. Hal ini menunjukkan tidak adanya reaksi kimia yang berarti yang dapat mengakibatkan sediaan menjadi tidak stabil.

7.2 Homogenitas. Homogenitas sediaan gel tidak mengalami perubahan (tetap homogen), sehingga tidak terjadi perbedaan homogenitas antara gel sebelum dan setelah disimpan.

7.3 *pH*. *pH* tetap stabil dan pada rentang yang baik (4,5-6,5), yaitu 5,8 meskipun telah disimpan dalam waktu 4 minggu. *pH* tersebut dihasilkan setelah direpitasi 3 kali setiap kali pengujian. Hasil tersebut tetap stabil dikarenakan pada saat preparasi tidak ada perbedaan *pH* yang nyata antara gel sebelum ditambahkan nanopartikel asiklovir maupun setelah ditambahkan. Jadi, tidak ada perubahan pada sediaan gel sebelum maupun setelah penyimpanan.

7.4 Daya lekat. Hasil uji daya lekat gel setelah disimpan dalam waktu 4 minggu dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Hasil uji daya lekat selama 4 minggu

Waktu pemeriksaan	Daya lekat (detik)				
	Repitasi 1	Repitasi 2	Repitasi 3	Rata-rata	SD
Minggu ke-1	420	420	421	436,67	11,79
Minggu ke-2	424	424	424	488,33	28,96
Minggu ke-3	424	424	424	556,67	7,41
Minggu ke-4	425	425	426	602,67	1,70

Perbandingan hasil uji daya lekat antaraminggu ke-1 dan minggu ke-4 setelah penyimpanan menunjukkan peningkatan. Karena temperatur penyimpanan yang berubah-ubah sehingga menyebabkan kadar air dalam gel berkurang dan gel melekat lebih lama. Lama lekat gel berbanding lurus dengan viskositas. Semakin besar nilai viskositas, maka semakin lama gel tersebut melekat pada kulit. Data hasil uji *One Sample Kolmogorov Smirnov Test* dari minggu ke-1 dan minggu ke-4 menunjukkan nilai signifikansi *p value* > 0,05 (0,728 > 0,05) yang berarti bahwa

data tersebut terdistribusi normal, sehingga dapat dilanjutkan uji t (*one sample t-test*) di mana menunjukkan nilai signifikansi $p\text{ value} > 0,05$ ($0,168 > 0,05$), maka tidak ada perbedaan secara signifikan, sehingga daya lekat pada minggu ke-1 dan minggu ke-4 dapat dikatakan stabil.

7.5 Daya sebar. Hasil uji daya sebar gel setelah disimpan dalam waktu 4 minggu dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Hasil uji daya sebar selama 4 minggu.

Waktu pemeriksaan	Daya sebar (cm)				
	Repitasi 1	Repitasi 2	Repitasi 3	Rata-rata	SD
Minggu ke-1	5,6	5,6	5,6	5,6	0
Minggu ke-2	5,6	5,6	5,6	5,6	0
Minggu ke-3	5,5	5,5	5,3	5,4	0,09
Minggu ke-4	5,3	5,3	5,3	5,3	0

Sediaan gel mengalami penurunan daya sebar. Hal ini dapat disebabkan oleh temperatur yang tidak stabil yang dapat mengakibatkan polimer HPMC terganggu, sehingga mengakibatkan kandungan air dalam sediaan gel menjadi berkurang. Data hasil uji *One Sample Kolmogorov Smirnov Test* dari minggu ke-1 dan minggu ke-4 menunjukkan nilai signifikansi $p\text{ value} > 0,05$ ($0,573 > 0,05$) yang berarti bahwa data tersebut terdistribusi normal, sehingga dapat dilanjutkan uji t (*one sample t-test*) di mana menunjukkan nilai signifikansi $p\text{ value} > 0,05$ ($0,490 > 0,05$), maka tidak ada perbedaan secara signifikan, sehingga daya sebar pada minggu ke-1 dan minggu ke-4 dapat dikatakan stabil.

7.6 Viskositas. Hasil uji daya sebar gel setelah disimpan dalam waktu 4 minggu dapat dilihat pada Tabel 11.

Tabel 11. Hasil uji viskositas selama 4 minggu

Waktu pemeriksaan	Viskositas (dPa.s)				
	Repitasi 1	Repitasi 2	Repitasi 3	Rata-rata	SD
Minggu ke-1	310	310		310	0
Minggu ke-2	310	310	310	310	0
Minggu ke-3	330	330	310	330	0
Minggu ke-4	330	330	330	330	0

Viskositas menunjukkan terjadinya sedikit peningkatan setelah penyimpanan selama 4 minggu. Hal ini dapat disebabkan oleh wadah yang kurang tertutup rapat dan mengakibatkan kelembaban dalam gel berkurang. Selain itu juga dapat disebabkan oleh faktor temperatur yang tidak stabil, maka secara

otomatis sediaan gel mengikuti perubahan temperatur di lingkungan penyimpanan. Temperatur yang tidak stabil yang dapat mengakibatkan polimer HPMC terganggu, sehingga mengakibatkan kandungan air dalam sediaan gel menjadi berkurang. Hal tersebut akan berpengaruh pada daya lekat dan daya sebar. Selain itu, dapat juga disebabkan oleh adanya propilen glikol yang digunakan sebagai peningkat penetrasi. Propilen glikol juga dapat berfungsi sebagai plastisizer, sehingga menyebabkan adanya peningkatan kekentalan sediaan. (Data hasil uji *One Sample Kolmogorov Smirnov Test* dari minggu ke-1 dan minggu ke-4 menunjukkan nilai signifikansi $p\text{ value} > 0,05$ ($0,573 > 0,05$) yang berarti bahwa data tersebut terdistribusi normal, sehingga dapat dilanjutkan uji t (*one sample t-test*) di mana menunjukkan nilai signifikansi $p\text{ value} > 0,05$ ($0,314 > 0,05$), maka tidak ada perbedaan secara signifikan, sehingga viskositas pada minggu ke-1 dan minggu ke-4 dapat dikatakan stabil.

E. One Sample T-Test

Evaluasi hasil uji karakterisasi yang merupakan parameter titik kritis gel dilakukan dengan metode *one sample t-test* untuk mengetahui perbedaan yang signifikan pada formula terpilih (formula 2). Hasil uji statistik karakteristik dari daya lekat, daya sebar, dan viskositas pada minggu ke-1 dan minggu ke-4 menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan dari kedua sampel ($p\text{ value} > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa sifat fisik gel yang stabil. Sifat fisik gel yang stabil ini dapat dipengaruhi oleh bahan-bahan tambahan, seperti HPMC, propilen glikol, gliserin, metil paraben, dan propil paraben.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pertama, variasi kitosan dan tripolifosfat mempengaruhi hasil uji ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan efisiensi penjerapan. Ukuran partikel pada formula 1, 2, 3 berturut-turut $1708 \text{ nm} \pm 491,43$; $572,2 \text{ nm} \pm 491,43$; $794,8 \text{ nm} \pm 491,43$. Indeks polidispersitas $0,769 \pm 0,026$; $0,714 \pm 0,026$; $0,712 \pm 0,026$. Potensial zeta $+25,6 \pm 3,226$; $+33,4 \pm 3,226$; $+30,6 \pm 3,226$. Efisiensi penjerapan $99,87\% \pm 0,03$; $99,93\% \pm 0,03$; $99,88\% \pm 0,03$.

Kedua, hasil karakterisasi nanopartikel menunjukkan bahwa formula 2 lebih baik dari pada formula 1 dan formula 3, yaitu dengan proporsi variasi konsentrasi kitosan dan tripolifosfat 0,2% dan 0,2%.

Ketiga, formula 2 dapat dibuat sediaan gel yang memenuhi sifat fisik yang baik. Analisis daya lekat, daya sebar, dan viskositas dengan *one sample t-test* diperoleh nilai signifikansi $p > 0,05$ (tidak berbeda signifikan).

B. Saran

Pertama, perlu dilakukan uji TEM untuk mengetahui bentuk morfologi partikel pada nanogel asiklovir.

Kedua, perlu dilakukan penelitian selanjutnya untuk melakukan pembuatan nanopartikel menggunakan jumlah polimer, penaut silang, dan zat aktif yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

- Agnihotri, SA., Mallikarjuna NN, Aminabhavi TM. 2014. *Journal of Controlled Release*. 5 (28): 93-100.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K., Walter, P. 2008. *Molecular Biology of The Cell fifth edition*. New York: Garland Science.
- Allen L. V Jr. 1997. *The art and Technology of Pharmaceutical Compounding*. Washington: American Pharmaceutical Association.
- Anief M. 1997. *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press
- Ansel HC. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi Keempat*. Jakarta: UI Press.
- Aranaz, I, Harris R, Heras A. 2010, Chitosan Amphiphilic Derivatives. Chemistry and Applications, *J. Curr. Org. Chem.* 7(10):308-330.
- Astika DN. 2015. *Pengaruh Penambahan Surfaktan Tween 80 terhadap Sifat Mutu Fisik Stabilitas Mikroemulsi Ketoprofen*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Azwa A, Barton SE. 2009. Aspects of herpes simplex virus: A clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 35(4):237-42 .
- Bahrami Gh, Mirzaeei Sh, Kiani A. 2005. Determination of acyclovir in human serum by high performance liquid chromatography using liquid-liquid extraction and its application in pharmacokinetic studies. *J. Chromatogr. B*, 816 (2):327-331.
- Barry, W. 1983. *Dermatological Formulations, Percutaneous Absorbtion*. Ney York: Marcel Dekker Inc
- Benita S. 2006 *Microencapsulation: Methods & Industrial Applications*, 2nd Edition. New York: Marcel Dekker Inc
- Bhatia A, Shard P., Chopr, D., and Mishra, T., 2011, Chitosan nanoparticles as carrier of immunorestoratory plant extract: synthesis, characterization and immunorestoratory efficacy. *International Journal of Drug Delivery*, 3(11): 381-385.
- Bhumkar DR, VB Pokharkar, 2006. Studies on Effect of pH on Cross-Linking of Chitosan With Sodium Tripolyphosphate. *A technical note. AAPS PharmSciTech* 7(2):50-61.

- Budavari S. 2001. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemical, Drugs, and Biologicals Thirteenth Edition*. USA: Merck & Co. Inc.
- Buzea C, Pacheo Blandino I.I, Robbie K. 2007. Nanomaterials and nanoparticles. *Sources and toxicity, Biointerphases*. 2(4):17-22
- Chan CC, Herman L, Lee YC, Zhang XM. 2004. *Analytical Method Validation and Instrument Performance Verification*. New Jersey: Inc Publication
- Christo PJ, Hobelman G, Maine DN. 2007. Post Herpetic Neuralgia in Older Adults. *Drugs Aging*. 24(1):1-19
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
- Dina Rahmawanty, Effionora Anwar, Anton Bahtiar. 2014. Formulasi Gel Menggunakan Serbuk Daging Ikan Haruan (*Channa Striatus*) sebagai Penyembuh Luka. *Media Farmasi* 11(1):29-40.
- Dounighi MN, Eskandari R, Avadi MR, Zolfagharian H, Sadeghi MM, Rezayat M. 2012. Preparation and In Vitro Characterization of Chitosan Nanoparticles Containing Mesobuthus eupeus Scorpion Venom as an Antigen Delivery System. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis* 18(1):44-52.
- Erawati T, Rosita N, Hendropasetyo W, Juwita, DR. 2005. Pengaruh Jenis Basis Gel Dan Penambahan NaCl (0.5% -b/b) Terhadap Intensitas Echo Gelombang Ultrasonik Sediaan Gel Untuk Pemeriksaan USG (*Acoustic Coupling Agent*), *Airlangga Journal of Pharmacy* 5(2):120-131.
- Etzler FM. 2004. *Particle Size Analysis: A Comparison of Methods*. American: American Pharmaceutical Review.
- Fan W, Yan W, Xu Z, and Ni H. 2012. Formation mechanism of monodisperse, low molecular weight chitosan nanoparticles by ionic gelation technique. *Colloid Surf B-Biointerphases* 3(90):21-27.
- Gandjar I.G, Rohman, A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Ganiswarna G . Sulistia, 1995, *Farmakologi dan Terapi Edisi IV*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Garg AD, Aggarwal S, Garg, A. K.Sigla. 2002. Spreading of Semisolid Formulation. *An Update. Pharmaceutical Tecnology* 4(78):84-102.

- Gelperina S, Kisich K., Iseman M.D, and Heifets L. 2005. The potential advantages of nanoparticle drug delivery systems in chemotherapy of tuberculosis. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*. 172(8):148-1490
- Gennaro AR. 2001. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th Edition Volume II*. India: Lippincot Williams & Wilkins
- Grassi, Mario. 2007. *Understanding drug Realese and Absorpstion Mechanisms* . London: Taylor & Francis Group.
- Haley S. 2009. *Metil Paraben Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London, Chicago, Washington DC: Pharmaceutical Press
- Harmami SB, Haryono A, Restu WK.. 2012. Preparasi dan Krakterisasi nanopartikel Aluminium Fosfat. *Jurnal Sains Materi Indonesia* 14(1):67-76
- Harmita. 2004. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 1(3):23-34
- Helal DA, Dalia AE, Sally AA, Mohamed AE. 2012. Formulation and Evaluation of Fluconazole Topical Gel. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4(5):176-183
- Honary S, Zahir F. 2013. Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano Drug Delivery Systems - A Review (Part 1). *Trop. J. of Pharmaceutical Research* April 12(2):255-264
- Istiantoro, Yati H, Gan Vincent HS. 2007. *Penisilin, Sefalosporin dan Antibiotik Betalaktam lainnya*. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Jahanshahi, Babaei. 2008. Protein Nanoparticle: A Unique System as Drug Delivery Vehicles. *J. Biotechnology*. 7(10):4926-4934.
- Jellinek JS. 1970. *Formulation and Function Of Cosmetics*. New York: Willey Interscience
- Jin, Meixia, Yanping Zheng, Qiaohong Hu. 2009. Preparation and Characterization of Bovine Serum Albumin Alginate/Chitosan Microspheres for Oral Administration. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 4(20):215-220.
- Jonassen H. 2014. *Polysaccharide Based Nanoparticles for Drug Delivery Applications Thesis School of Pharmacy*. Faculty of Matematics and Natural Sciences Oslo: University of Oslo.

- Kafshgari MH, Khorram M, Khodadoost M, Khavari S. 2011. Reinforcement of chitosan nanoparticles obtained by an ionic cross-linking process. *Iran. Polymer J* 20(5):445-456
- Kaur, Simar Preet, Rekha Rao, Afzal Hussain, Sarita Khatkar. 2011. Preparation and Characterization of Rivastigmine Loaded Chitosan Nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Science and Research* 3(5):1227-1232.
- Ko JA, Park HJ, Hwang SJ, Park JB, Lee JS. 2002. Preparation and Characterization of Chitosan Microparticles Intended for Controlled Drug Delivery. *Int J Pharm.* 249(2):165-174
- Kumar MNVR. 2000, *A Review of Chitin and Chitosan Applications. React Funct Polym* 46(31): 1-27.
- Kuncari ES, Iskandarsyah, Praptiwi. 2014. Evaluasi, Uji Stabilitas Fisik Dan Sineresis Sediaan Gel yang Mengandung Minoksidil, Apigenin dan Perasan Herba Seledri (*Apium Graveolens L.*). *Bulletin Penelitian Kesehatan.* 42(4):213-222.
- Lachman L, Lieberman A, Kanig JL. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 2nd edition.* Philadelphia: Lea and Febiger..
- Lachman L. 1994. *Teori dan praktek farmasi industry Eedisi 3.* Jakarta: UI Press.
- Lachman L, Lieberman, Herbert A. 2008. *Pharmaceutical Dosage Form : Tablets.* New York: Pharmaceutical Press
- Lalatendu P, Snigdha P, Saroj KG. 2004. Design and Characterization of Mucoadhesive Buccal Patches of Salbutamol Sulphate. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research.* 61(5):351-360
- Leuner C, Dressman J. 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion. *Eur. J. Pharm. Biophar.* 50(9):47-60.
- Lieberman HA, Ringer MM, Banker GS. 1996. *Pharmaceutical Dosage Form, Second edition.* New York.: Marcel Decker Inc.
- Li F, Ringer MM, Banker GS. 2009. Anti-tumor activity of paclitaxel - loaded chitosan nanoparticles: An in vitro study. *Mater. Sci. Eng.* 5(7):189-195.
- Louisa M, Rianto S. 2007. *Antivirus.* Farmakologi dan Terapi Edisi V. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapi FKUI.
- Mardiyati E, Sjaikhurizal E, Damai RS. 2012. Sintesis Nanopartikel Kitosan-Trypolphosphate dengan Metode Gelasi Ionik : Pengaruh Konsentrasi dan

- Rasio Volume Terhadap Karakteristik Partikel. *Prosiding Seminar Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*. 3(2):223-229.
- Martien R, Loretz B, Bernkop SA. 2006. Oral Gene Delivery: Design of polymeric carrier systems shielding toward intestinal enzymatic attack, Biopolymers. *Mater. Sci. Eng* 83(57):327 – 336.
- Martien R, Adhyatmika, Irianto, Iramie DK, Farida, V, Sari, Dian Purwita. 2012. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmasetik* 8(1):243-258.
- Martin A, Swarbick J A Cammarata. 1993. *Farmasi Fisik 2. Edisi III*. Jakarta: UI Press.
- Mohanraj UJ, Chen Y. 2006. Nanoparticles-A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 5(1):127-149
- Muttill P, Kalyani P, Divakar G. 2010 Immunization of guinea pigs with novel hepatitis B antigen as nanoparticle aggregate powders administered by the pulmonary route. *AAPS J*. 12(6):330–337
- Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. 2001. *Farmakologi*. Ulasan Bergambar 2nd ed. H. Hartanto. Jakarta: Widya Medika
- Nakorn PN, Erdawati. 2008. Chitin nanowhisler and chitosan nanoparticles in protein immobilization for biosensor applications. *J. of Metals, Materials and Minerals* 18 (2):73–77.
- Niyaz B, Kalyani P, Divakar G. 2011. Formulation and Evaluation of Gel Containing Fluconazole-Antifungal Agent. *International Journal Of Drug Development & Research Vol 3* (4):109-128.
- Patil AA, Agrawal DA, Bajpei SP, Bavaskar RS. 2010. *Solanum torvum* Sw.-A Phytopharmacological Review. *Der Pharmacia Lettre* 2(4):403-407.
- Phaechamud, T, Mesnukul A. 2008. Indomethacin-Polyethylene Glycol Tablet Fabricated with Mold Techniqu. *Journal of Metals, Materials and 50 Mineral* 18(2):157-167
- Prashanth KVH, Tharanathan RN. 2007. Chitin/Chitosan Mod.ifications and Their Unlimited Application Potential-An Overview. *Food Sci. Tech* 18(90):117-131.
- Primadiati R. 2001. *Kecantikan, Kosmetika & Estetika*, Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama.

- Rachmawati H, Hendropasetyo W, Juwita. 2007. Chemical Modification of Interleukin- 10 with Mannose 6-Phosphate Groups Yield a Liver-Selective Cytokine. *Majalah Farmasetik* 35(2):814-821.
- Raditya I, Effionora A, Mahdi J. 2013. Formulasi Nanopartikel Verapamil Hidroklorida dari Kitosan dan Natrium Tripolifosfat dengan Metode Gelasi Ionik. *Artikel Penelitian* 6(4):201-210
- Rauhatun N, Iis W. 2013. Preparasi Nanopartikel Kitosan-TPP/ Ekstrak Etanol Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleriamacrocarpa* (Scheff) Boerl) dengan Metode Gelasi Ionik. Yogyakarta: *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. 11(1): 7-12.
- Ravichandran R. 2009 Nanoparticles in drug delivery: Potensial green nanobiomedicine applications. *Int. J. Green Nanotech Biomed* 1(4):108-130
- Rawat M, Singh D, Saraf S. 2006. Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive drugs. *Biol Pharm Bull*. 29(9):1790-1798.
- Reddy P, Dwarakanadha D, Swarnalatha. 2010. Recent Advances in Novel Drug Delivery Systems. *International Journal of PharmTech*. 2(3):2025-2027.
- Rodrigues AC, Mardh P, Genc M, Novikova N, Oliviera JM, Guaschino S. 2002. Facts and myths on recurrent vulvovaginal candidosis- a review on epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapy. *International Journal of STD & AIDS* 13(22):522-39
- Ronson. 2012. *Zeta Potensial Analysis of Nanoparticles*. San Diego: NanoComposix
- Rosydah R. 2011. *Pengaruh Jumlah Chitosan terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan dari Mikropartikel Ketoprofen-Chitosan (dibuat dengan metode orificr ionic gelation)*. Surabaya: Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
- Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. 2005. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Washington USA: American pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press
- Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. 2006 *Handbook of Pharmaceutical Excipient ,Fifth Edition*. Washington USA.: Pharmaceutical Press and American Pharmasist Association
- Rowe RC, Paul JS, Marian. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*. London : The Pharmaceutical Press.

- Salvaggio MR, Lutwick LI, Seenivasan M, Kumar S. 2016. Herpes simplex. *Medscape* 44(6):386-397 Available from URL: <http://www.emedicine.medscape.com/article/218580-overview> [12 Okt 2016]
- Santoso J. 2011. *Pengaruh Jumlah Alginat terhadap Karakteristik Fisik dan Fisik dan Pelepasan dari Mikropartikel Ketoprofen-Chitosan (dibuat dengan metode orificr ionic gelation dengan modifikasi peristaltic pump)*. Surabaya: Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
- Setiawati A, Nafrialdi. 2007. *Farmakologi dan Terapi Edisi V*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sharma S. 2008. Topical Drug Delivery System : A Review. *Pharmaceut. Rev* 6(23):1-29
- Shi X, Du Y, Yang J, Zhang B, Sun L. 2006. Effect of Degree of Substitution and Molecular Weight of Carboxymethyl Chitosan Nanoparticles on Doxorubicin Delivery. *Journal Applied Polymer Science* 100(6):4689-4696
- Shu XZ, Zhu KJ. 2002. Controlled Drug Release Properties of Ionically Cross-Linked Chitosan Beads: The Influence of Anion Structure. *International Journal of Pharmaceutics*. 233(67):217-225.
- Sinha VR. 2004. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs, *International Journal of Pharmaceutics* 274(11):1-33.
- Sinko PJ. 2012. *Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Smolinske SC. 1992. *Handbook of Food, Drug and Cosmetic Excipients*. USA: CRC Press.
- Sriamornsak, P. 2003. Chemistry of Pectin and Its Pharmaceutical Uses : A Review. *Silpakom University International Journal*. 1(3):206-282.
- Sweetman SC. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference Thirty Sixth Edition*. New York : Pharmaceutical Press
- Syamsuni,.2005. *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*. Jakarta: EGC
- Teti I Fina Z. 2011. Formulasi Gel Pengupas Kulit Mati yang Mengandung

- Sari Buah Nanas (*Ananas comosus* L) antara 17 sampai 78%, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 9(2):104-109.
- Tiyaboonchai, W. 2003. Chitosan nanoparticles: A promising system for drug delivery. *Naresuan University Journal* 11(3):51-66.
- Tonnis W F. 2012. Pulmonary Vaccine Delivery: A Realistic Approach. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 25(5): 249-260
- Tranggono RI, Latifah F. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Voigt. 1984. *Buku Ajar Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: UGM Press
- Wahyono Dwi. 2010. *Ciri Nanopartikel Kitosan dan Pengaruhnya pada Ukuran Partikel dan Efisiensi Penyalutan Ketoprofen*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Walters Kenneth A. 2002. *Dermatological and Transdermal Formulation*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Wu Y, Yang, Wang C, Hu J, Fu S. 2005. Chitosan nanoparticle as a novel delivery system for ammonium glycyrrhizinate, *International Journal of Pharmaceutics*. 295(42):235-245
- Wyatt E, Sutter SH, Drake LA. 2001. Dermatology Pharmacology. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 7(68):1801-1803.
- Xu Yongmei, Yumin Du. 2003. Effect of Molecular Structure of Chitosan on Protein Delivery Properties of Chitosan Nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 250(8):215-226.
- Yumin, D, Yongme, X. 2003. Effect of Molecular Structure of Chitosan on Protein Delivery Properties of Chitosan Nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 250(8): 215-226.
- Zats JJ, Gregory PK. 1996. *Pharmaceutical Dosage Forms*. Disperse System. New York: Marcel Dekker Inc

L

A

M

P

I

R

A

N

Lampiran 1. Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis

1. Pembuatan larutan induk

Berat kertas kosong	= 271,2 mg
Berat asiklovir	= <u>10 mg</u> +
Berat kertas kosong + asiklovir	= 281,2 mg
Berat kertas kosong setelah penimbangan	= 281,5 mg
Volume HCl 1 N	= 100 ml
Larutan stok	= 10 mg/ 100 ml
	= 100 mg/ 1000 ml
	= 100 ppm

Dari larutan induk 100 ppm dilakukan pengenceran dibuat dalam 50 ml, dengan memipet 5 ml dari larutan stok, diperoleh kadar asiklovir =

$$\begin{aligned}
 V_1 \times N_1 &= V_2 \times N_2 \\
 5 \text{ ml} \times 100 \text{ ppm} &= 50 \text{ ml} \times N_2 \\
 N_2 &= 500 \text{ ppm} / 50 \text{ ml} \\
 N_2 &= 10 \text{ ppm}
 \end{aligned}$$

2. Perhitungan dalam kurva baku

Larutan induk asiklovir dibuat seri konsentrasi 4 ppm, 5 ppm, 6 ppm, 7 ppm, 8 ppm dalam 10 ml.

1) 4 ppm

$$\begin{aligned}
 V_1 \times N_1 &= V_2 \times N_2 \\
 10 \text{ ml} \times 4 \text{ ppm} &= V_2 \times 100 \text{ ppm} \\
 V_2 &= 0,4 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

2) 5 ppm

$$\begin{aligned}
 V_1 \times N_1 &= V_2 \times N_2 \\
 10 \text{ ml} \times 5 \text{ ppm} &= V_2 \times 100 \text{ ppm} \\
 V_2 &= 0,5 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

3) 6 ppm

$$\begin{aligned}V_1 \times N_1 &= V_2 \times N_2 \\10 \text{ ml} \times 6 \text{ ppm} &= V_2 \times 100 \text{ ppm} \\V_2 &= 0,6 \text{ ml}\end{aligned}$$

4) 7 ppm

$$\begin{aligned}V_1 \times N_1 &= V_2 \times N_2 \\10 \text{ ml} \times 7 \text{ ppm} &= V_2 \times 100 \text{ ppm} \\V_2 &= 0,7 \text{ ml}\end{aligned}$$

5) 8 ppm

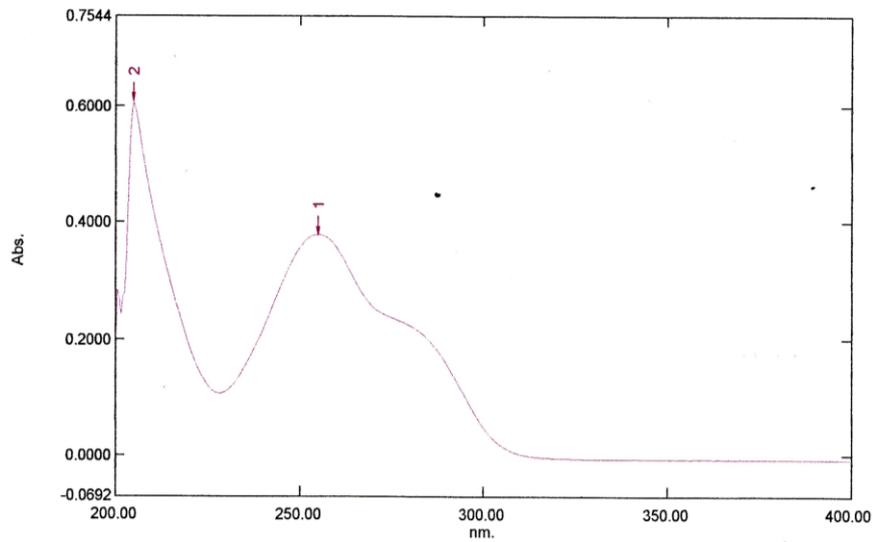
$$\begin{aligned}V_1 \times N_1 &= V_2 \times N_2 \\10 \text{ ml} \times 8 \text{ ppm} &= V_2 \times 100 \text{ ppm} \\V_2 &= 0,8 \text{ ml}\end{aligned}$$

3. Penetapan panjang gelombang maksimum

Spectrum Peak Pick Report

04/12/2018 11:07:37 AM

Data Set: File_180412_110519 - RawData



[Measurement Properties]
 Wavelength Range (nm.): 200.00 to 400.00
 Scan Speed: Medium
 Sampling Interval: 0.5
 Auto Sampling Interval: Disabled
 Scan Mode: Single

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1		255.00	0.3792	
2		205.00	0.6059	
3		228.00	0.1066	

[Instrument Properties]
 Instrument Type: UV-1800 Series
 Measuring Mode: Absorbance
 Slit Width: 1.0 nm
 Light Source Change Wavelength: 340.0 nm
 S/R Exchange: Normal

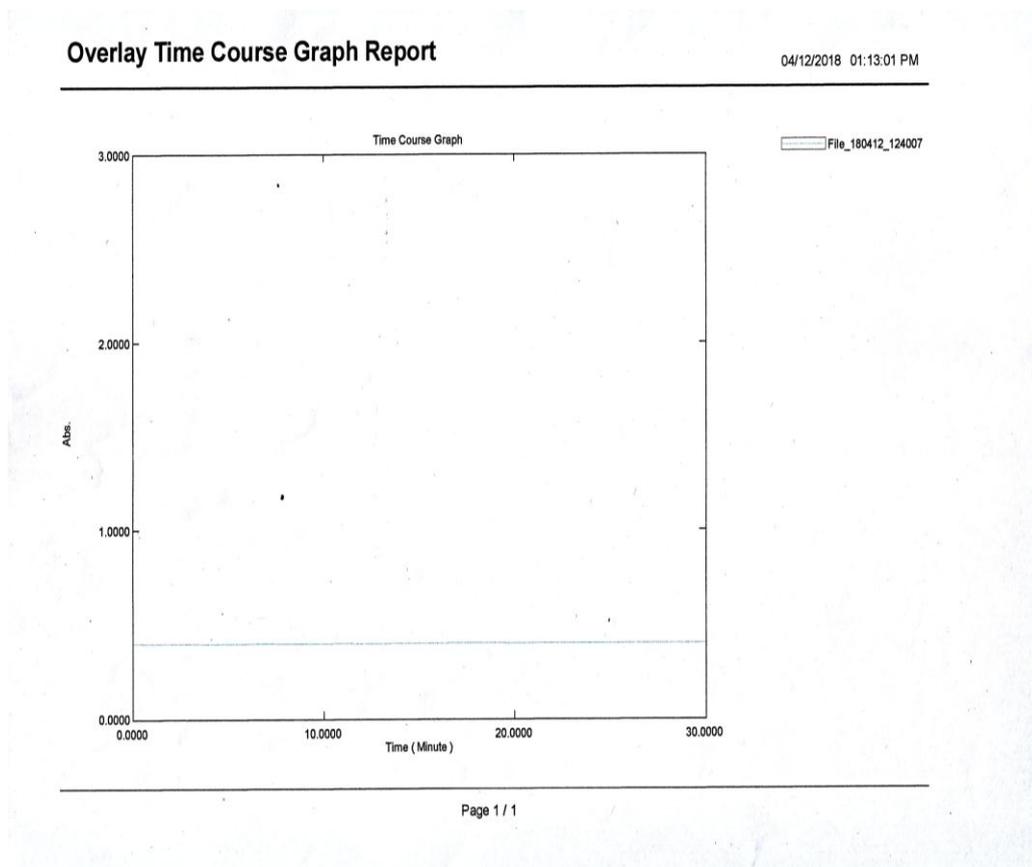
[Attachment Properties]
 Attachment: None

[Operation]
 Threshold: 0.0010000
 Points: 4
 InterPolate: Disabled
 Average: Disabled

[Sample Preparation Properties]
 Weight:
 Volume:
 Dilution:
 Path Length:
 Additional Information:

4. Penetapan operating time

Scanning operating time menunjukkan bahwa sampel larutan asiklovir pada seri konsentrasi 10 ppm stabil, ditunjukkan dengan nilai serapan yang stabil pada menit ke 20-30.



Kinetics Data Print Report

04/12/2018 01:12:09 PM

Time (Minute)	RawData ...
0.0000	0.3984
1.0000	0.3980
2.0000	0.3981
3.0000	0.3968
4.0000	0.3964
5.0000	0.3967
6.0000	0.3981
7.0000	0.3989
8.0000	0.3982
9.0000	0.3983
10.0000	0.3981
11.0000	0.3988
12.0000	0.3981
13.0000	0.3981
14.0000	0.3985
15.0000	0.3991
16.0000	0.3999
17.0000	0.4005
18.0000	0.4008
19.0000	0.4001
20.0000	0.3999
21.0000	0.3996
22.0000	0.3993
23.0000	0.3992
24.0000	0.3991
25.0000	0.3991
26.0000	0.3990
27.0000	0.3994
28.0000	0.3992
29.0000	0.3993
30.0000	0.3994

5. Kurva kalibrasi

konsentrasi (ppm)	serapan 1	serapan 2	serapan 3	rata-rata
4	0,265	0,266	0,266	0,266
5	0,332	0,332	0,332	0,332
6	0,400	0,400	0,400	0,400
7	0,484	0,484	0,487	0,484
8	0,549	0,549	0,549	0,549

Persamaan regresi linear kurva baku antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh nilai:

$$a = -0,0246$$

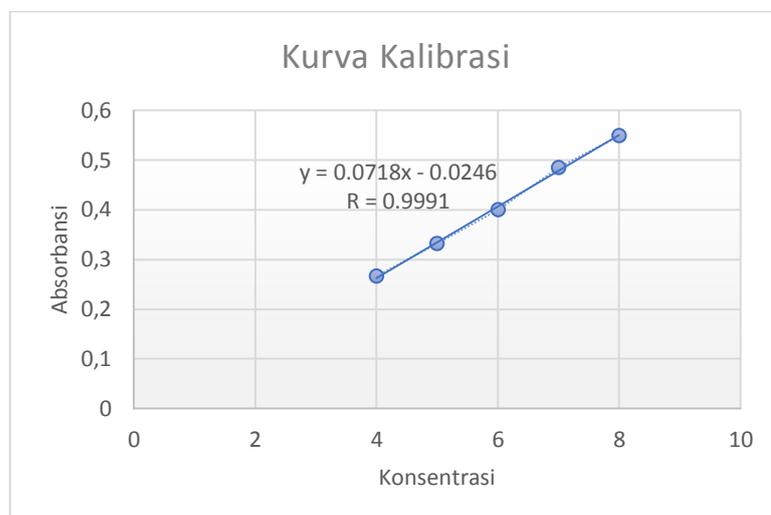
$$b = 0,0718$$

$$r = 0,9991$$

$$y = -0,0246 + 0,0718x$$

Keterangan : x = konsentrasi (ppm)

y = serapan



6. Validasi metode analisis

6.1 Linearitas

konsentrasi (ppm)	serapan 1	serapan 2	serapan 3	rata-rata
4	0,265	0,266	0,266	0,266
5	0,332	0,332	0,332	0,332
6	0,400	0,400	0,400	0,400
7	0,484	0,484	0,487	0,484
8	0,549	0,549	0,549	0,549

Persamaan regresi linear kurva baku antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh nilai :

$$a = -0,0246$$

$$b = 0,0718$$

$$r = 0,9991$$

$$y = -0,0246 + 0,0718x$$

Keterangan : x = konsentrasi (ppm)

y = serapan

6.2 Penentuan perolehan kembali (*Recovery*)

Penimbangan (mg)	Serapan				Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah Terukur (mg)	Recovery (%)
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata			
400 mg	0,514	0,515	0,515	0,515	7,515	375,766	93,94%
	0,515	0,515	0,515	0,515	7,515	375,766	93,94%
	0,515	0,515	0,515	0,515	7,515	375,766	93,94%
500 mg	0,652	0,653	0,652	0,652	9,432	471,170	94,23%
	0,652	0,652	0,652	0,652	9,432	471,170	94,23%
	0,652	0,652	0,652	0,652	9,432	471,170	94,23%
600 mg	0,797	0,797	0,797	0,797	11,443	572,145	95,36%
	0,797	0,797	0,797	0,797	11,443	572,145	95,36%
	0,797	0,797	0,797	0,797	11,443	572,145	95,36%
Rata – rata %							94,51%
Simpangan baku (SD)							0,61
Simpangan baku relatif (RSD)							0,65

Keterangan :

$$\text{Kadar} = \frac{\text{Rata-rata serapan} + 0,0246}{0,0718}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah terukur} &= \frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \\ &= \frac{\text{kadar}}{1000} \times 100 \text{ mL} \times 50 \end{aligned}$$

$$\% \text{ recovery} = \frac{\text{kadar terukur}}{\text{bobot penimbangan awal}} \times 100 \%$$

Contoh perhitungan :

$$\text{Kadar} = \frac{\text{Rata-rata serapan} + 0,0246}{0,0718}$$

$$= \frac{0,515 + 0,0246}{0,0718}$$

$$= 7,515 \mu\text{g/ml}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah terukur} &= \frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \\ &= \frac{7,515}{1000} \times 100 \text{ mL} \times 50 \\ &= 375,766 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ recovery} &= \frac{\text{kadar terukur}}{\text{bobot penimbangan awal}} \times 100 \% \\ &= \frac{375,766 \text{ mg}}{400 \text{ mg}} \times 100 \% \\ &= 93,94\% \end{aligned}$$

6.3 Penetapan LOD dan LOQ

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi (y)	\hat{y}	$ y - \hat{y} $	$ y - \hat{y} ^2$
4	0,265	0,2626	0,0024	0,000006
5	0,332	0,3344	-0,0024	0,000006
6	0,400	0,4062	-0,006	0,00004
7	0,484	0,478	0,006	0,00004
8	0,549	0,5498	-0,0008	0,000006
Jumlah total ($\sum y - \hat{y} ^2$)				0,000093

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\sum |y - \hat{y}|^2}{n-2}}$$

$S_{x/y}$ = simpangan baku residual

n = jumlah data $\sum |y - \hat{y}|^2$

$\sum |y - \hat{y}|^2$ = jumlah kuadrat total residual

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,000093}{5-2}} = \sqrt{0,000031} = 0,006$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$= 3,3 \times \frac{0,006}{0,0718}$$

$$= 0,2758 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$y = -0,0246 + 0,0718 (0,2758)$$

$$= 0,0048$$

serapan LOD = 0,0048

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$= 10 \times \frac{0,006}{0,0718}$$

$$= 0,8357 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$y = -0,0246 + 0,0718 (0,8357)$$

$$= 0,0354$$

serapan LOQ = 0,0354

Perhitungan \hat{y}

Nilai \hat{y} diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan $\hat{y} = -0,0246 + 0,0718x$ dengan x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y absorbansi (\hat{y}).

$$1. \hat{y} = -0,0246 + 0,0718x$$

$$= -0,0246 + 0,0718 \cdot 4$$

$$= 0,2626$$

$$2. \hat{y} = -0,0246 + 0,0718x$$

$$= -0,0246 + 0,0718 \cdot 5$$

$$= 0,3344$$

$$3. \hat{y} = -0,0246 + 0,0718x$$

$$= -0,0246 + 0,0718 \cdot 6$$

$$= 0,4062$$

$$4. \hat{y} = -0,0246 + 0,0718x$$

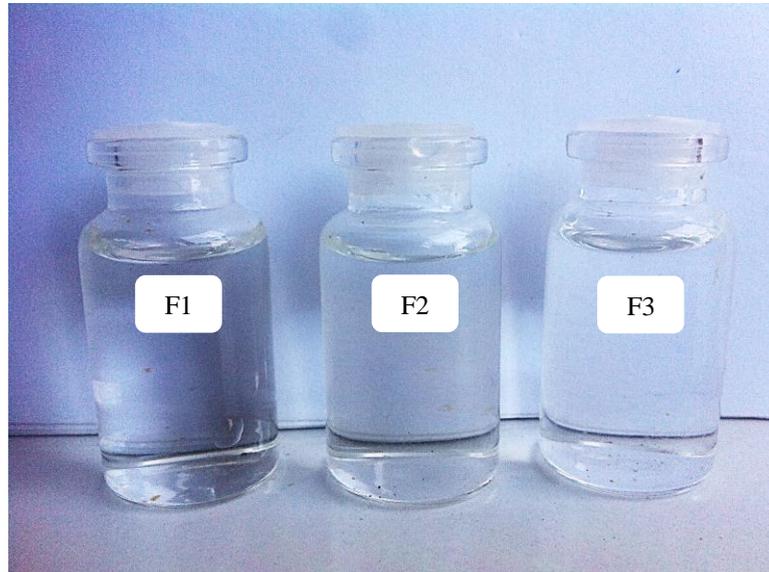
$$= -0,0246 + 0,0718 \cdot 7$$

$$= 0,478$$

$$5. \hat{y} = -0,0246 + 0,0718x$$

$$= -0,0246 + 0,0718 \cdot 8$$

$$= 0,5498$$

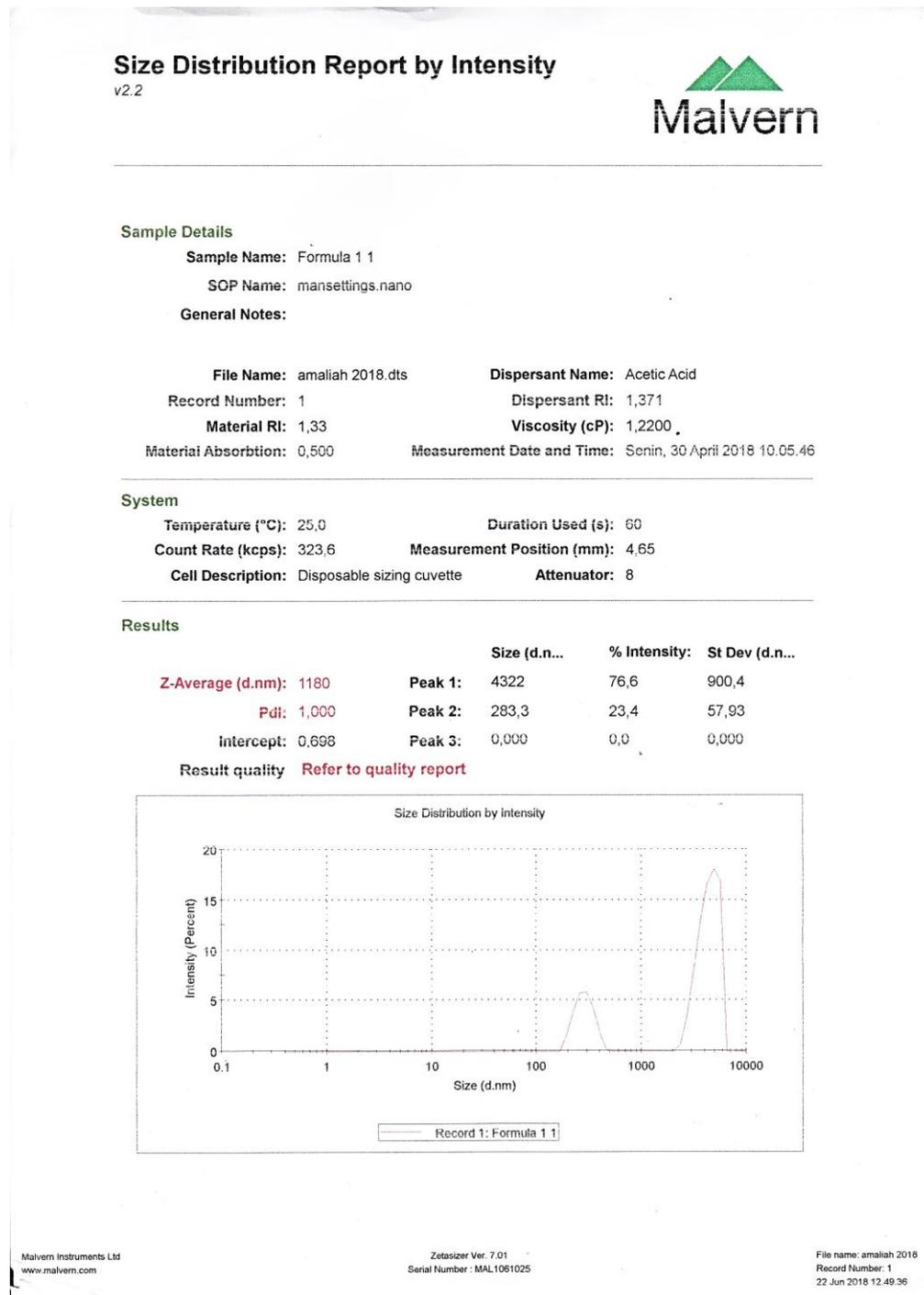
Lampiran 2. Sediaan Nanopartikel Asiklovir

Lampiran 3. Karakterisasi Nanopartikel Asiklovir

1. Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

1.1 Formula 1

1.1.1 Percobaan 1



1.1.2 Percobaan 2

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 1 2

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

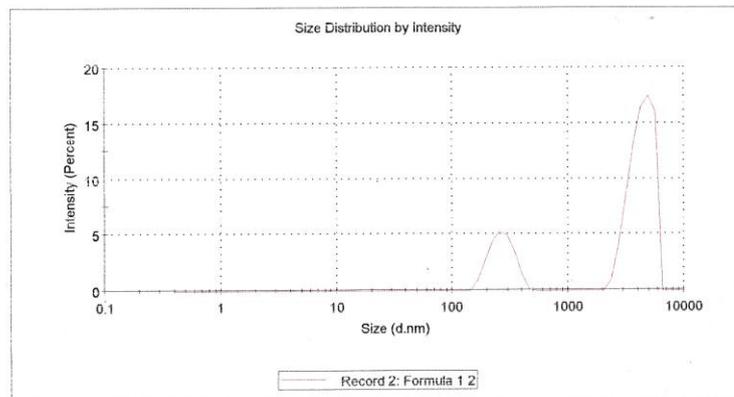
File Name: amaliah 2018.dts	Dispersant Name: Acetic Acid
Record Number: 2	Dispersant RI: 1,371
Material RI: 1,33	Viscosity (cP): 1,2200
Material Absorbtion: 0,500	Measurement Date and Time: Senin, 30 April 2018 10.07.59

System

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 282,9	Measurement Position (mm): 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 1097	Peak 1: 4275	76,5	915,5
Pdi: 1,000	Peak 2: 267,5	23,5	61,66
Intercept: 0,703	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality **Refer to quality report**

1.1.3 Percobaan 3

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 13

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

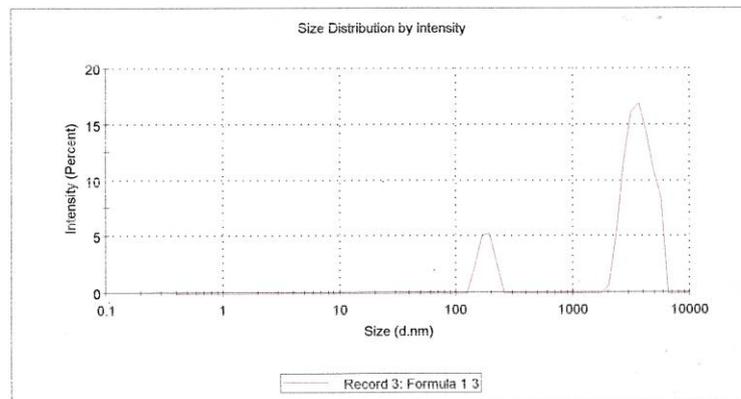
File Name: amaliah 2018.dts	Dispersant Name: Acetic Acid
Record Number: 3	Dispersant RI: 1,371
Material RI: 1,33	Viscosity (cP): 1,2200
Material Absorption: 0,500	Measurement Date and Time: Senin, 30 April 2018 10.10.11

System

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 250,4	Measurement Position (mm): 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 2474	Peak 1: 3720	84,6	952,1
Pdi: 0,571	Peak 2: 178,9	15,4	24,64
Intercept: 0,733	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality **Refer to quality report**

1.1.4 Percobaan 4

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 1 4

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

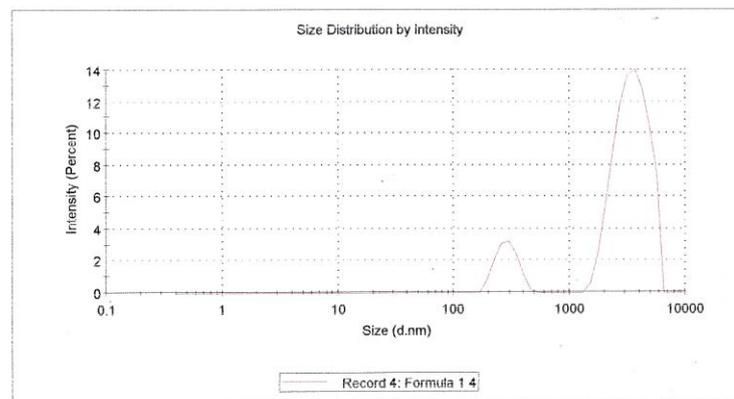
File Name: amaliah 2018.dts	Dispersant Name: Acetic Acid
Record Number: 4	Dispersant RI: 1,371
Material RI: 1,33	Viscosity (cP): 1,2200
Material Absorbtion: 0,500	Measurement Date and Time: Senin, 30 April 2018 10.12.24

System

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 209,6	Measurement Position (mm): 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 1528	Peak 1: 3486	87,1	1070
Pdi: 0,799	Peak 2: 287,4	12,9	60,16
Intercept: 0,702	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality **Refer to quality report**

1.1.5 Percobaan 5

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 1 5

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts

Dispersant Name: Acetic Acid

Record Number: 5

Dispersant RI: 1,371

Material RI: 1,33

Viscosity (cP): 1,2200

Material Absorption: 0,500

Measurement Date and Time: Senin, 30 April 2018 10.14.37

System

Temperature (°C): 25,0

Duration Used (s): 60

Count Rate (kcps): 249,1

Measurement Position (mm): 4,65

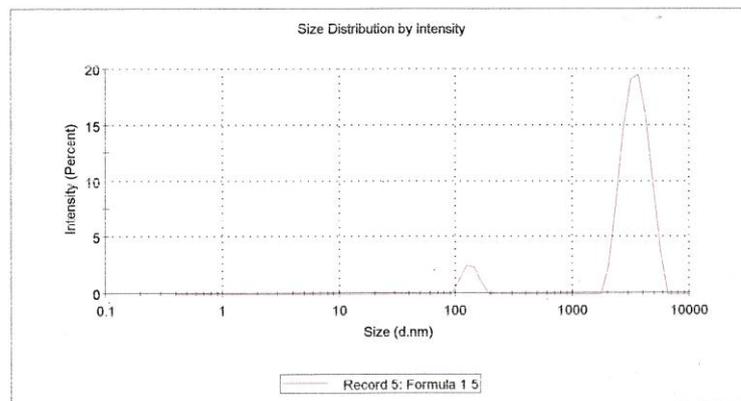
Cell Description: Disposable sizing cuvette

Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 2261	Peak 1: 3487	92,9	863,7
Pdi: 0,473	Peak 2: 131,7	7,1	18,10
Intercept: 0,640	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality Refer to quality report



1.2 Formula 2

1.2.1 Percobaan 1

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 2 1

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts

Dispersant Name: Acetic Acid

Record Number: 6

Dispersant RI: 1,371

Material RI: 1,33

Viscosity (cP): 1,2200

Material Absorption: 0,500

Measurement Date and Time: Senin, 30 April 2018 10.23.01

System

Temperature (°C): 25,0

Duration Used (s): 80

Count Rate (kcps): 114,9

Measurement Position (mm): 4,65

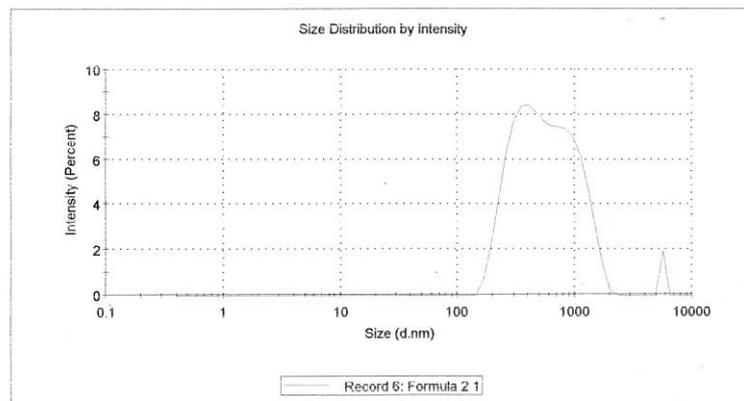
Cell Description: Disposable sizing cuvette

Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 569,4	Peak 1: 628,7	98,0	362,8
Pdi: 0,632	Peak 2: 5560	2,0	0,000
Intercept: 0,956	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality Refer to quality report



1.2.2 Percobaan 2

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 2 2
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts **Dispersant Name:** Acetic Acid
Record Number: 7 **Dispersant RI:** 1,371
Material RI: 1,33 **Viscosity (cP):** 1,2200
Material Absorption: 0,500 **Measurement Date and Time:** Senin, 30 April 2018 10.25.54

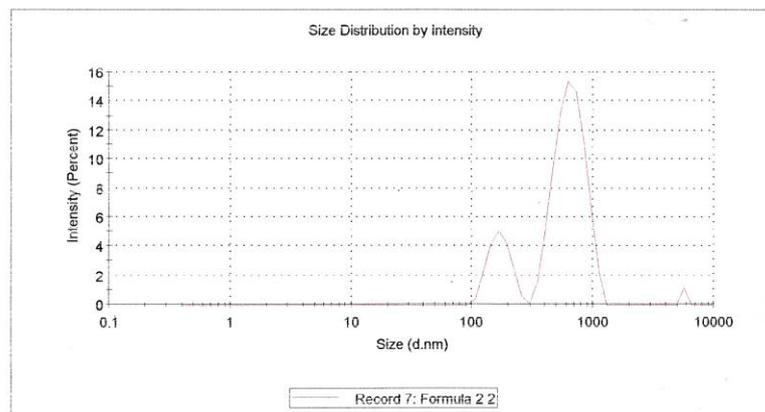
System

Temperature (°C): 25,0 **Duration Used (s):** 80
Count Rate (kcps): 111,6 **Measurement Position (mm):** 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette **Attenuator:** 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 576,1	Peak 1: 652,8	79,4	177,8
Pdi: 0,768	Peak 2: 169,5	19,4	35,50
Intercept: 0,964	Peak 3: 5560	1,2	0,000

Result quality Refer to quality report



1.2.3 Percobaan 3

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 2 3

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

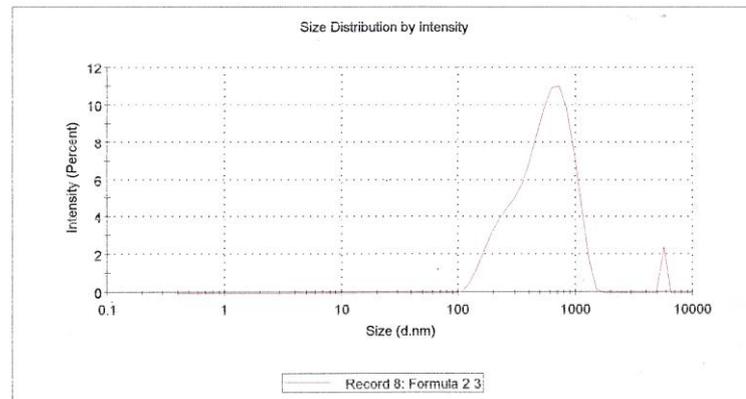
File Name: amaliah 2018.dts	Dispersant Name: Acetic Acid
Record Number: 8	Dispersant RI: 1,371
Material RI: 1,33	Viscosity (cP): 1,2200 .
Material Absorption: 0,500	Measurement Date and Time: Senin, 30 April 2018 10.28.47

System

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 80
Count Rate (kcps): 118,2	Measurement Position (mm): 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 626,8	Peak 1: 572,5	97,6	276,8
Pdi: 0,651	Peak 2: 5560	2,4	6,104e-5
Intercept: 0,955	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality **Refer to quality report**

1.2.4 Percobaan 4

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 2 4

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts

Dispersant Name: Acetic Acid

Record Number: 9

Dispersant RI: 1,371

Material RI: 1,33

Viscosity (cP): 1,2200.

Material Absorption: 0,500

Measurement Date and Time: Senin, 30 April 2018 10.31.40

System

Temperature (°C): 25,0

Duration Used (s): 80

Count Rate (kcps): 110,7

Measurement Position (mm): 4,65

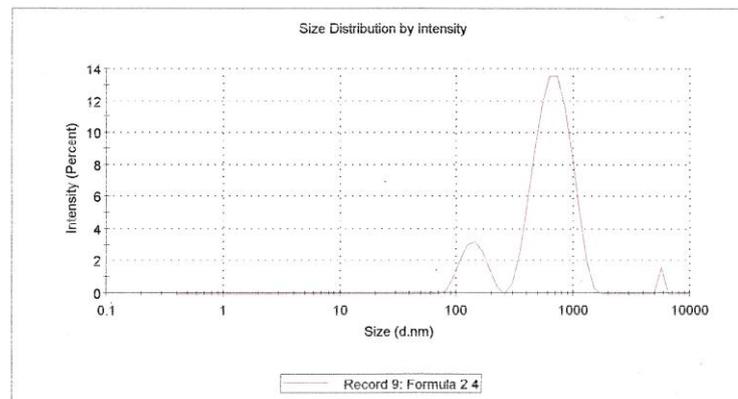
Cell Description: Disposable sizing cuvette

Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 526,6	Peak 1: 690,6	84,4	227,8
Pdi: 0,675	Peak 2: 140,0	13,9	31,65
intercept: 0,964	Peak 3: 5560	1,7	0,000

Result quality Refer to quality report



1.2.5 Percobaan 5

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 2 5

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts	Dispersant Name: Acetic Acid
Record Number: 10	Dispersant RI: 1,371
Material RI: 1,33	Viscosity (cP): 1,2200.
Material Absorption: 0,500	Measurement Date and Time: Senin, 30 April 2018 10.34.33

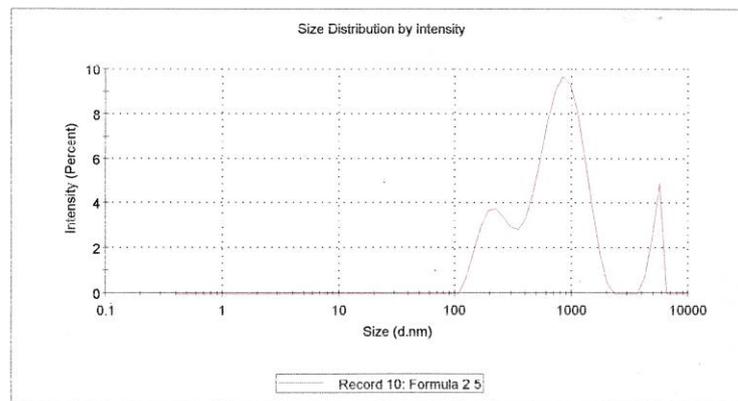
System

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 80
Count Rate (kcps): 112,3	Measurement Position (mm): 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 562,3	Peak 1: 851,1	70,4	342,2
Pdi: 0,843	Peak 2: 229,0	21,7	64,43
Intercept: 0,945	Peak 3: 5202	7,9	474,9

Result quality Refer to quality report



1.3 Formula 3

1.3.1 Percobaan 1

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 3 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts **Dispersant Name:** Acetic Acid
Record Number: 11 **Dispersant RI:** 1,371
Material RI: 1,33 **Viscosity (cP):** 1,2200
Material Absorbtion: 0,500 **Measurement Date and Time:** Senin, 30 April 2018 10.42.16

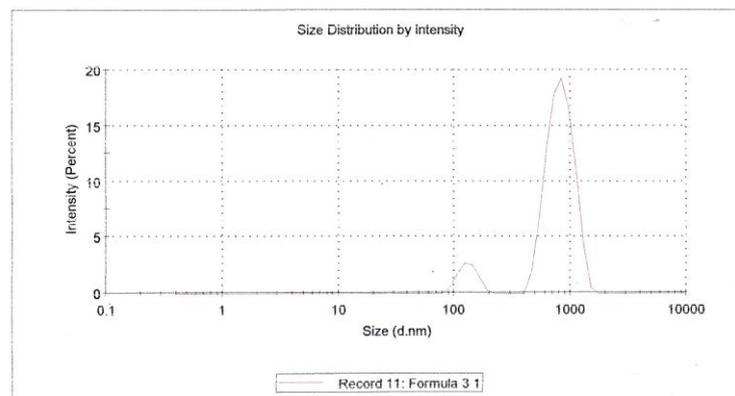
System

Temperature (°C): 25,0 **Duration Used (s):** 60
Count Rate (kcps): 254,9 **Measurement Position (mm):** 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette **Attenuator:** 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 773,1	Peak 1: 825,5	90,8	207,3
Pdi: 0,698	Peak 2: 131,1	9,2	23,21
Intercept: 0,935	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality Refer to quality report



1.3.2 Percobaan 2

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 3 2

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts	Dispersant Name: Acetic Acid
Record Number: 12	Dispersant RI: 1,371
Material RI: 1,33	Viscosity (cP): 1,2200.
Material Absorption: 0,500	Measurement Date and Time: Senin, 30 April 2018 10.44.19

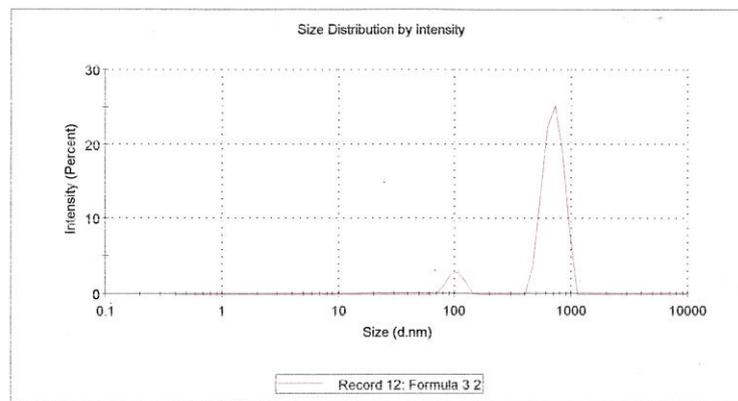
System

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 257,4	Measurement Position (mm): 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 888,1	Peak 1: 697,6	91,4	131,3
Pdi: 0,728	Peak 2: 101,2	8,6	14,50
Intercept: 0,950	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality **Refer to quality report**



1.3.3 Percobaan 3

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 3 3

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

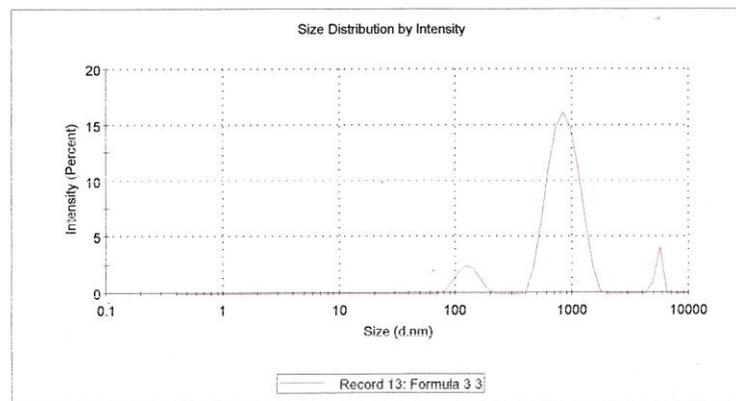
File Name: amaliah 2018.dts	Dispersant Name: Acetic Acid
Record Number: 13	Dispersant RI: 1,371
Material RI: 1,33	Viscosity (cP): 1,2200
Material Absorption: 0,500	Measurement Date and Time: Senin, 30 April 2018 10.46.21

System

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 238,1	Measurement Position (mm): 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 793,6	Peak 1: 858,2	85,5	243,5
Pdi: 0,727	Peak 2: 126,5	9,4	25,27
intercept: 0,928	Peak 3: 5415	5,2	298,2

Result quality **Refer to quality report**

1.3.4 Percobaan 4

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 3 4

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts Dispersant Name: Acetic Acid
 Record Number: 14 Dispersant RI: 1,371
 Material RI: 1,33 Viscosity (cP): 1,2200
 Material Absorption: 0,500 Measurement Date and Time: Senin, 30 April 2018 10.48.24

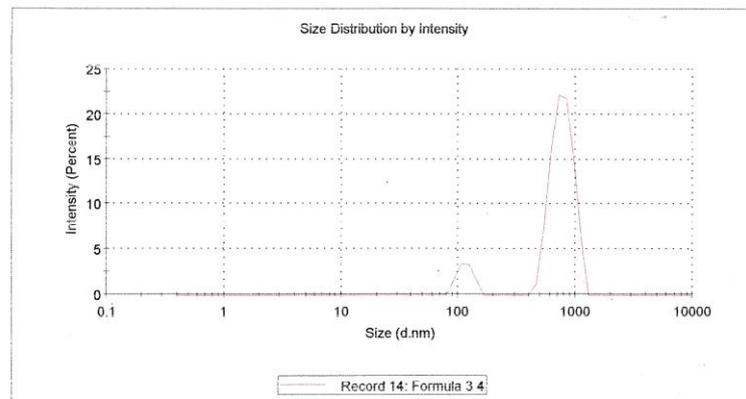
System

Temperature (°C): 25,0 Duration Used (s): 60
 Count Rate (kcps): 242,2 Measurement Position (mm): 4,65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 786,0	Peak 1: 769,7	89,8	158,7
Pdi: 0,635	Peak 2: 114,6	10,2	16,16
Intercept: 0,944	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality Refer to quality report



1.3.5 Percobaan 5

Size Distribution Report by Intensity v2.2



Sample Details

Sample Name: Formula 3 5
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts **Dispersant Name:** Acetic Acid
Record Number: 15 **Dispersant RI:** 1,371
Material RI: 1,33 **Viscosity (cP):** 1,2200.
Material Absorbtion: 0,500 **Measurement Date and Time:** Senin, 30 April 2018 10.50.26

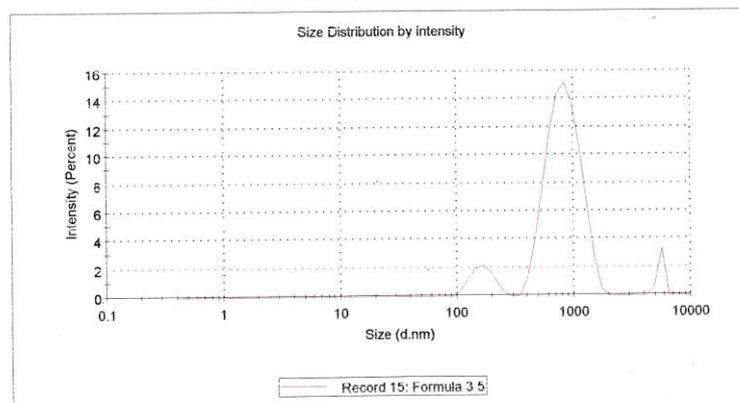
System

Temperature (°C): 25,0 **Duration Used (s):** 60
Count Rate (kcps): 238,1 **Measurement Position (mm):** 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette **Attenuator:** 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 733,4	Peak 1: 840,9	87,5	260,3
Pdi: 0,773	Peak 2: 164,3	8,5	34,50
Intercept: 0,932	Peak 3: 5448	3,9	269,0

Result quality Refer to quality report



2. Potensial Zeta

2.1 Formula 1

2.1.1 Percobaan 1

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Formula 1 1

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts

Dispersant Name: Acetic Acid

Record Number: 27

Dispersant RI: 1,371

Date and Time: Senin, 30 April 2018 12.08.49

Viscosity (cP): 1,2200

Dispersant Dielectric Constant: 6,15

System

Temperature (°C): 25,0

Zeta Runs: 100

Count Rate (kcps): 19,0

Measurement Position (mm): 2,00

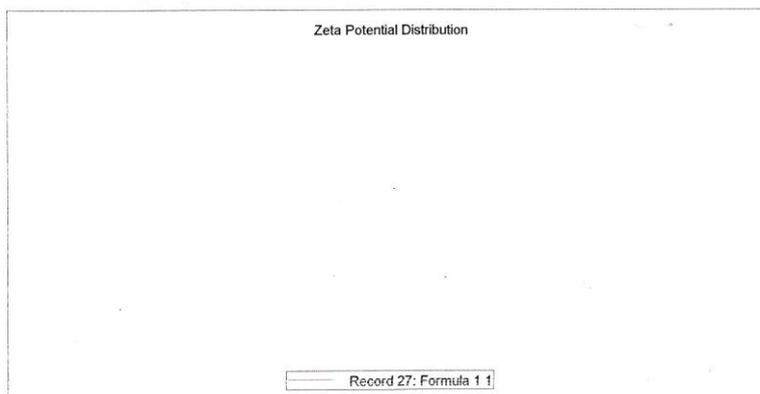
Cell Description: Clear disposable zeta cell

Attenuator: 10

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): 725	Peak 1: 0,00	0,0	0,00
Zeta Deviation (mV): 0,00	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 9,95	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality Good



2.1.2 Percobaan 2

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Formula 1 2
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts **Dispersant Name:** Acetic Acid
Record Number: 28 **Dispersant RI:** 1,371
Date and Time: Senin, 30 April 2018 12.13.25 **Viscosity (cP):** 1,2200
Dispersant Dielectric Constant: 6,15

System

Temperature (°C): 25,0 **Zeta Runs:** 100
Count Rate (kcps): 151,7 **Measurement Position (mm):** 2,00
Cell Description: Clear disposable zeta cell **Attenuator:** 10

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): 207	Peak 1: 0,00	0,0	0,00
Zeta Deviation (mV): 0,00	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 10,0	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality See result quality report

Zeta Potential Distribution

Record 28: Formula 1 2

2.1.3 Percobaan 3

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Formula 1 3

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts

Dispersant Name: Acetic Acid

Record Number: 29

Dispersant RI: 1,371

Date and Time: Senin, 30 April 2018 12.15.42

Viscosity (cP): 1,2200

Dispersant Dielectric Constant: 6,15

System

Temperature (°C): 25,0

Zeta Runs: 100

Count Rate (kcps): 309,6

Measurement Position (mm): 2,00

Cell Description: Clear disposable zeta cell

Attenuator: 10

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -164	Peak 1: 0,00	0,0	0,00
Zeta Deviation (mV): 0,00	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 10,1	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality See result quality report

Zeta Potential Distribution

Record 29: Formula 1 3

2.2 Formula 2

2.2.1 Percobaan 1

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Formula 2 1

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts

Dispersant Name: Acetic Acid

Record Number: 33

Dispersant RI: 1,371

Date and Time: Senin, 30 April 2018 13.17.12

Viscosity (cP): 1,2200

Dispersant Dielectric Constant: 6,15

System

Temperature (°C): 25,0

Zeta Runs: 63

Count Rate (kcps): 843,9

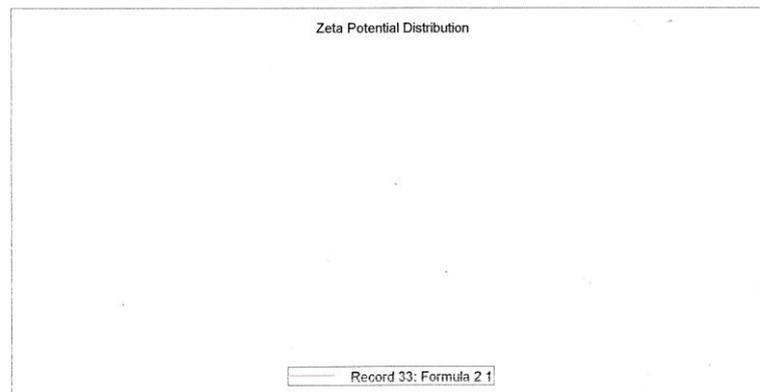
Measurement Position (mm): 2,00

Cell Description: Clear disposable zeta cell

Attenuator: 8

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): 331	Peak 1: 0,00	0,0	0,00
Zeta Deviation (mV): 0,00	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 91,0	Peak 3: 0,00	0,0	0,00
Result quality Good			



2.2.2 Percobaan 2

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Formula 2 2

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts	Dispersant Name: Acetic Acid
Record Number: 34	Dispersant RI: 1,371
Date and Time: Senin, 30 April 2018 13.20.59	Viscosity (cP): 1,2200
	Dispersant Dielectric Constant: 6,15

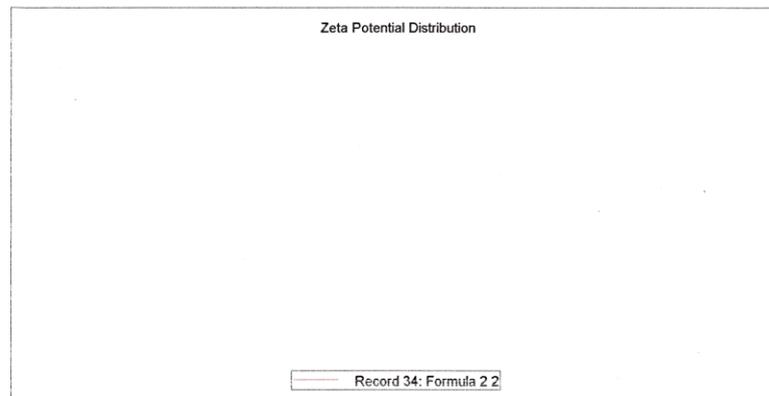
System

Temperature (°C): 25,0	Zeta Runs: 44
Count Rate (kcps): 424,6	Measurement Position (mm): 2,00
Cell Description: Clear disposable zeta cell	Attenuator: 8

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): 331	Peak 1: 0,00	0,0	0,00
Zeta Deviation (mV): 0,00	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 92,6	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality Good



2.2.3 Percobaan 3

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Formula 2 3

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts **Dispersant Name:** Acetic Acid
Record Number: 35 **Dispersant RI:** 1,371
Date and Time: Senin, 30 April 2018 13.22.01 **Viscosity (cP):** 1,2200
Dispersant Dielectric Constant: 6,15

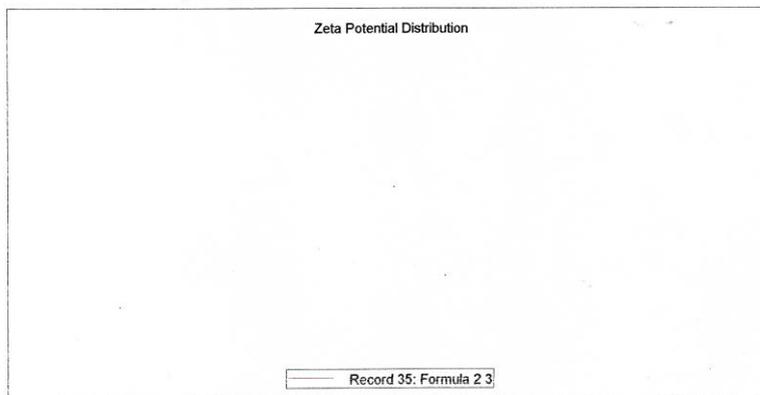
System

Temperature (°C): 25,0 **Zeta Runs:** 56
Count Rate (kcps): 375,6 **Measurement Position (mm):** 2,00
Cell Description: Clear disposable zeta cell **Attenuator:** 8

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): 339	Peak 1: 0,00	0,0	0,00
Zeta Deviation (mV): 0,00	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 92,9	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality Good



2.3 Formula 3

2.3.1 Percobaan 1

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Formula 3 1

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts

Dispersant Name: Acetic Acid

Record Number: 37

Dispersant RI: 1,371

Date and Time: Senin, 30 April 2018 13.32.36

Viscosity (cP): 1,2200

Dispersant Dielectric Constant: 6,15

System

Temperature (°C): 25,0

Zeta Runs: 100

Count Rate (kcps): 88,4

Measurement Position (mm): 2,00

Cell Description: Clear disposable zeta cell

Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): 316	Peak 1: 0,00	0,0	0,00
Zeta Deviation (mV): 0,00	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 80,1	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality See result quality report

Zeta Potential Distribution

Record 37: Formula 3 1

2.3.2 Percobaan 2

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Formula 3 2

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts

Dispersant Name: Acetic Acid

Record Number: 38

Dispersant RI: 1,371

Date and Time: Senin, 30 April 2018 13.37.13

Viscosity (cP): 1,2200

Dispersant Dielectric Constant: 6,15

System

Temperature (°C): 25,0

Zeta Runs: 100

Count Rate (kcps): 11,7

Measurement Position (mm): 2,00

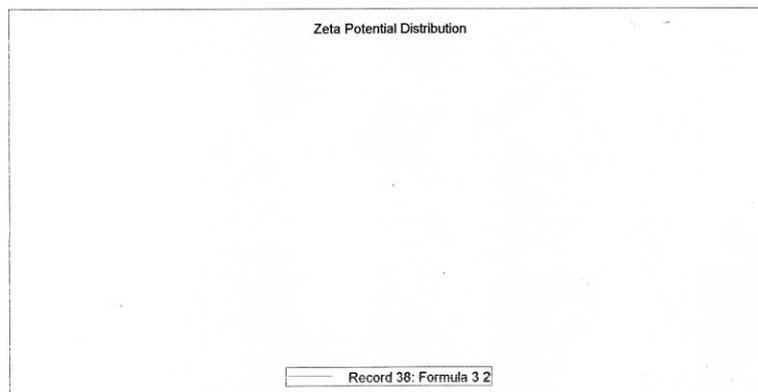
Cell Description: Clear disposable zeta cell

Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): 315	Peak 1: 0,00	0,0	0,00
Zeta Deviation (mV): 0,00	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 81,8	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality Good



2.3.3 Percobaan 3

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Formula 3 3

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: amaliah 2018.dts

Dispersant Name: Acetic Acid

Record Number: 39

Dispersant RI: 1,371

Date and Time: Senin, 30 April 2018 13.39.30

Viscosity (cP): 1,2200

Dispersant Dielectric Constant: 6,15

System

Temperature (°C): 25,0

Zeta Runs: 100

Count Rate (kcps): 28,7

Measurement Position (mm): 2,00

Cell Description: Clear disposable zeta cell

Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): 287	Peak 1: 0,00	0,0	0,00
Zeta Deviation (mV): 0,00	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 82,1	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality See result quality report

Zeta Potential Distribution

Record 39: Formula 3 3

3. Efisiensi Penjerapan

Formula	Serapan				Kadar (ppm)	Obat Tidak Terjerap (mg)	% EP	Rata-rata % EP
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata				
Formula 1	0,489	0,489	0,489	0,489	7,153	0,7153	99,86 %	99,87 %
	0,459	0,459	0,459	0,459	6,735	0,6735	99,87 %	
	0,457	0,457	0,457	0,457	6,708	0,6708	99,87 %	
Formula 2	0,227	0,227	0,227	0,227	3,504	0,3504	99,93 %	99,93 %
	0,233	0,233	0,233	0,233	3,5877	0,3588	99,93 %	
	0,233	0,233	0,234	0,233	3,5877	0,3588	99,93 %	
Formula 3	0,404	0,404	0,404	0,404	5,9694	0,5969	99,88 %	99,88 %
	0,419	0,419	0,419	0,419	6,1783	0,6178	99,88 %	
	0,420	0,420	0,420	0,420	6,1922	0,6192	99,88 %	
Rata-rata % EP								99,89 %
SD								0,03

Contoh perhitungan

$$\text{Abs} = 0,489$$

$$Y = a + bx$$

$$0,489 = -0,0246 + 0,0718x$$

$$0,489 + 0,0246 = 0,0718x$$

$$0,5136 = 0,0718x$$

$$X = \frac{0,5136}{0,0718}$$

$$= 7,153 \text{ ppm}$$

$$\text{Obat yang tidak terjerap} = \frac{7,153}{100} \times 10 \text{ mg}$$

$$= 0,7153 \text{ mg}$$

$$\% \text{ Efisiensi penjerapan} = \frac{500 \text{ mg} - 0,7153 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 100 \%$$

$$= \frac{499,285 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 100 \%$$

$$= 99,86 \%$$

Lampiran 4. Sediaan Nanogel Asiklovir**Minggu ke-1****Minggu ke-2****Minggu ke-3****Minggu ke-4**

Lampiran 5. Uji T (*One sample t-test*)

4.1 Hasil uji daya lekat minggu ke-0 dan minggu ke-4

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		minggu ke-0 dan minggu ke-4
N		6
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	422.83
	Std. Deviation	2.787
Most Extreme Differences	Absolute	.282
	Positive	.245
	Negative	-.282
Kolmogorov-Smirnov Z		.690
Asymp. Sig. (2-tailed)		.728

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
minggu ke-0 dan minggu ke-4	6	422.83	2.787	1.138

One-Sample Test

	Test Value = 421					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
minggu ke-0 dan minggu ke-4	1.611	5	.168	1.833	-1.09	4.76

4.2 Hasil uji daya sebar minggu ke-0 dan minggu ke-4

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		minggu ke-0 dan minggu ke-4
N		6
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	5.450
	Std. Deviation	.1643
Most Extreme Differences	Absolute	.319
	Positive	.319
	Negative	-.319
Kolmogorov-Smirnov Z		.782
Asymp. Sig. (2-tailed)		.573

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
minggu ke-0 dan minggu ke-4	6	5.450	.1643	.0671

One-Sample Test

	Test Value = 5.5					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
minggu ke-0 dan minggu ke-4	-.745	5	.490	-.0500	-.222	.122

4.3 Hasil uji viskositas minggu ke-0 dan minggu ke-4**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		minggu ke-0 dan minggu ke-4
N		6
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	320.00
	Std. Deviation	10.954
Most Extreme Differences	Absolute	.319
	Positive	.319
	Negative	-.319
Kolmogorov-Smirnov Z		.782
Asymp. Sig. (2-tailed)		.573

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
minggu ke-0 dan minggu ke-4	6	320.00	10.954	4.472

One-Sample Test

	Test Value = 315					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
minggu ke-0 dan minggu ke-4	1.118	5	.314	5.000	-6.50	16.50

Lampiran 6. Alat dan Bahan**Bahan****Serbuk Asiklovir****Serbuk Natrium Tripolifosfat****Serbuk Kitosan**

Alat



Particle Size Analyzer



Neraca Analitik



Magnetic Stirrer



Sentrifugator



pH Meter



Uji Daya Sebar



Uji Homogenitas



Uji Daya Lekat



Viskotester

Lampiran 7. Certificate of Analysis

1. Asiklovir

ZHEJIANG ZHEBEI PHARMACEUTICAL CO. LTD			
<i>(As Manufacturer)</i>			
ADDRESS: SANLITANG QIANYUAN COUNTY, DEQING COUNTY, ZHEJIANG PROVINCE, CHINA			
ANALYTICAL REPORT			
PRODUCT NAME: ACICLOVIR USP 38			
BATCH NUMBER	170903	SOURCE	Warehouse
PACKAGE	25Kg/Fiber Drum	MANUFACTURING DATE	2017-09-03
QUANTITY	450Kgs	EXPIRY DATE	2020-09-02
Tests		Specification	Results
Description		White to pale yellow , crystalline powder odourless or almost odourless	White powder
Solubility		Soluble in diluted by drochloric acids; slightly soluble in water;in soible in akohol.	Complies
Identification	(A) I.R	(A)The IR spectrum of the sample is concordant with the reference spectrum of acyclovir in WS.	Complies
	(B) HPLC	(B)The retention time should be same	Complies
Heavy Metals		Not more than 20ppm	Complies
Related substance	TLC	Maximum 0.5.percent	0.35%
	- HPLC		
	- Impurity B	≤ 0.7 %	0.5%
	- Impurity O	≤ 0.3 %	0.1%
	- Single specified impurities A, G, J, K, N, P	≤ 0.2 %	0.02%
	- Single specified impurities C, F, I	≤ 0.1 %	0.02%
	- Single unspecified impurities	≤ 0.05 %	0.02%
	- Total impurities	≤ 1.5 %	0.20%
Sulphated Ash		Not more than 0.1%	0.01%
Loss on Drying (**)		Not more than 6.0%	4.9%
Assay (**)		98.5-101%	99.9%
Partical size		90% ≤ 5um	Complies
Residual solvents	Acetic acid	NMT:5000PPM	ND
	Toluene	NMT:890PPM	ND
	Ethanol	NMT:5000PPM	ND
CONCLUSION: THE RESULTS CONFORM WITH USP 38 STANDARD.			
Analyz By: ShiFei Checked By: Zili Quan Approved By: liangping Xia			
			

2. Kitosan

Certificate of Analysis

CHITOSAN [Powder]

Product Name : CHITOSAN . [Shrimp Shell]
 Raw Material : Black tiger
 Use : Food Grade dan Medical Grade
 LOT No. :
 The date of manufacture : 10, Januari 2017
 Expiry Date : 10, Januari 2019
 Analysis No :
 Analysis Date : 11, Januari 2017

Items	Specification	Results	Method
Appearance	White Or Yellow	Pale Yellow	
Odor	Odorless	Complies	
Solution	99 % Min.	99 % UP	6 % Soln. in HCl 1.0 %
Moisture Content	12.0 % Max.	8.5 %	Infrared Moisture meter
Ash Content	1.0 % Max.	0.5 %	Ashing Method
Protein Content	1.0 % Max.	0.5 %	Lowry method
De-Acetylation (DAC)	70 % Min.	87,5 %	PVSK
Viscosity	50 cps Max.	20 cps	0.5 % Soln. in Acid
Transparency	30 Cm Min.	39 Cm	Transparency meter (JIS K)
pH (5 % dispersion)	5,5 ~ 7,5	7,1	pH meter
As	0.2 ppm Max.	Complies	ICP
Pb	1.0 ppm Max.	Complies	ICP
E-Coll	Negative	Negative	Flat Disk method
Salmonella	Negative	Negative	Flat Disk method
Particulate size	Crushed	100 mesh	Mesh Method

HACCP CERTIFIED



Ref No : 24/FP/HACCP/PA/1/10



Ref No : 2019/02/01/01/10