

## KONTRAK PROGRAM PENELITIAN PASCASARJANA - PENELITIAN TESIS MAGISTER

Tahun Anggaran 2022

Nomor : 1268/UN4.22/PT.01.03/2022

Pada hari ini Jumat, Tanggal Tiga Belas bulan Mei tahun Dua ribu dua puluh dua, kami yang bertandatangan di bawah ini :

1. Prof. Dr. Andi Alimuddin, M.Si. : Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Hasanuddin, dalam hal ini bertindak untuk dan atas nama Universitas Hasanuddin yang berkedudukan di Jl. Perintis Kemerdekaan KM. 10 Kampus Unhas Tamalanrea Makassar selanjutnya disebut PIHAK PERTAMA.
2. Andi Dian Permana, S.Si., Apt., M.Si., Ph.D. : Ketua Pelaksana/Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin dalam hal ini bertindak sebagai pengusul dan Ketua Penelitian Tahun Anggaran 2022 untuk selanjutnya disebut PIHAK KEDUA.

PIHAK PERTAMA dan PIHAK KEDUA, secara bersama-sama mengikatkan diri dalam suatu kontrak Penelitian skema Program Penelitian Pascasarjana - Penelitian Tesis Magister Tahun Anggaran 2022 dengan ketentuan dan syarat syarat sebagai berikut:

### Pasal 1 Ruang Lingkup Kontrak

- (1) PIHAK PERTAMA memberikan pekerjaan kepada PIHAK KEDUA dan PIHAK KEDUA menerima pekerjaan tersebut dari PIHAK PERTAMA, untuk melaksanakan dan menyelesaikan Penelitian Tahun Anggaran 2022 dengan judul Pengembangan Mikrosfer Berbasis Protein Wound Dressing Kloramfenikol dalam Sistem Chitosan Hidrogel sebagai Peningkat Efektivitas Terapi Luka Dermal, sesuai Surat Nomor: 0267/E5/AK.04/2022, tanggal 28 April 2022 tentang Penerima Pendanaan Penelitian Program Kompetitif Nasional dan Penugasan di Perguruan Tinggi Tahun Anggaran 2022 dan Kontrak Pelaksanaan Program Penelitian Tahun Anggaran 2022, Nomor : 090/E5/PG.02.00.PT/2022 tanggal 10 Mei 2022.

### Pasal 2 Dana Penelitian

- (1) Besarnya dana untuk melaksanakan penelitian dengan judul sebagaimana dimaksud pada Pasal 1 adalah sebesar Rp. 26.900.000 (Dua Puluh Enam Juta Sembilan Ratus Ribu Rupiah) sudah termasuk pajak.
- (2) Dana penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibebankan kepada Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran (DIPA) Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Tahun Anggaran 2022.

### Pasal 3 Tata Cara Pembayaran Dana Penelitian

- (1) PIHAK PERTAMA akan membayarkan dana Penelitian kepada PIHAK KEDUA secara bertahap dengan ketentuan sebagai berikut :
  - a. Pembayaran tahap pertama sebesar 70% dari total dana penelitian yaitu  $70\% \times \text{Rp. } 26.900.000 = \text{Rp. } 18.830.000$  (Delapan Belas Juta Delapan Ratus Tiga Puluh Ribu Rupiah) yang akan dibayarkan oleh PIHAK PERTAMA kepada PIHAK KEDUA setelah PIHAK KEDUA menyerahkan revisi proposal dan revisi anggaran (sesuai kontrak).
  - b. Pembayaran tahap kedua sebesar 30% dari total dana penelitian yaitu  $30\% \times \text{Rp. } 26.900.000 = \text{Rp. } 8.070.000$  (Delapan Juta Tujuh Puluh Ribu Rupiah) dibayarkan oleh PIHAK PERTAMA kepada PIHAK KEDUA setelah PIHAK KEDUA menyerahkan laporan lengkap hasil penelitian, Catatan Harian, Luaran penelitian dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan yang sudah di validasi oleh PIHAK PERTAMA.
- (2) Dana penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) akan disalurkan oleh PIHAK PERTAMA kepada PIHAK KEDUA ke rekening sebagai berikut :

Nama : Andi Dian Permana, S.Si., Apt., M.Si., Ph.D.  
Nomor Rekening :  
Nama Bank : Bank Negara Indonesia

- (3) **PIHAK PERTAMA** tidak bertanggungjawab atas keterlambatan dan/atau tidak terbayarkan sejumlah dana sebagaimana dimaksud pada ayat (1) yang disebabkan karena kesalahan **PIHAK KEDUA** dalam menyampaikan data peneliti, nama bank, nomor rekening dan persyaratan lainnya yang tidak sesuai dengan ketentuan.

#### **Pasal 4** **Jangka Waktu**

Jangka waktu pelaksanaan penelitian sebagaimana dimaksud dalam pasal 1 sampai selesai 100%, adalah 1 (satu) tahun terhitung mulai tanggal 10 Mei 2022 dan berakhir tanggal 20 November 2022.

#### **Pasal 5** **Target Luaran**

- (1) **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk mencapai target luaran wajib penelitian berupa : satu artikel yang dimuat dalam jurnal ilmiah nasional terakreditasi peringkat 1-2 atau satu artikel di jurnal internasional atau satu artikel pada prosiding seminar internasional terindeks bereputasi sebagai penulis pertama mahasiswa yang dibimbing dan ketua peneliti sebagai corresponding author.
- (2) **PIHAK KEDUA** diharapkan dapat mencapai target luaran tambahan penelitian.

#### **Pasal 6** **Hak dan Kewajiban Para Pihak**

- (1) **PIHAK PERTAMA** mempunyai kewajiban:
- a. memberikan pendanaan penelitian kepada **PIHAK KEDUA**;
  - b. melakukan pemantauan dan evaluasi;
  - c. melakukan penilaian luaran penelitian;
  - d. melakukan validasi luaran tambahan; dan
  - e. memantau pengunggahan ke laman SIMLITABMAS **paling lambat tanggal 20 November 2022**.
- (2) **PIHAK KEDUA** mempunyai kewajiban mengunggah ke laman SIMLITABMAS dan menyampaikan dokumen kepada pihak pertama berupa :
- a. proposal
  - b. revisi proposal penelitian;
  - c. surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian;
  - d. catatan harian pelaksanaan penelitian;
  - e. laporan kemajuan pelaksanaan penelitian;
  - f. Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan;
  - g. laporan akhir penelitian; dan
  - h. luaran penelitian (output sesuai janji di kontrak).
- (3) **PIHAK PERTAMA** mempunyai hak menerima dokumen hasil unggahan di laman SIMLITABMAS sebagai berikut:
- a. Proposal;
  - b. revisi proposal penelitian;
  - c. surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian;
  - d. catatan harian pelaksanaan penelitian;
  - e. laporan kemajuan pelaksanaan penelitian;
  - f. Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan;
  - g. laporan akhir penelitian;
  - h. luaran penelitian (output sesuai janji di kontrak); dan
  - i. **PIHAK KEDUA** menyerahkan hasil penelitian kepada **PIHAK PERTAMA** melalui Berita Acara Serah Terima (BAST).
- (4) **PIHAK KEDUA** mempunyai hak mendapatkan dana penelitian dari **PIHAK PERTAMA**

#### **Pasal 7** **Laporan Pelaksanaan Penelitian**

- (1) **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk menyampaikan kepada **PIHAK PERTAMA** berupa proposal, revisi proposal penelitian, catatan harian pelaksanaan penelitian; laporan kemajuan pelaksanaan penelitian; Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan, laporan akhir penelitian dan luaran penelitian (output).
- (2) **PIHAK KEDUA** berkewajiban mengunggah Laporan Kemajuan pelaksanaan penelitian diunggah ke laman SIMLITABMAS dilengkapi dengan dokumen catatan harian dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) dana tahap pertama (d disesuaikan dengan SIMLITABMAS).

- (3) PIHAK KEDUA berkewajiban menyerahkan *Hardcopy* Laporan Kemajuan dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) dana tahap pertama kepada PIHAK PERTAMA setelah pengunggahan ke SIMLITABMAS.
- (4) PIHAK KEDUA berkewajiban mengunggah revisi proposal penelitian; catatan harian pelaksanaan penelitian; laporan kemajuan pelaksanaan penelitian, Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan, laporan akhir penelitian; luaran penelitian (output) pada SIMLITABMAS paling lambat 20 November 2022.
- (5) Bukti pembelanjaan dan bukti setoran pajak diarsipkan secara tertib dan teratur oleh PIHAK KEDUA.
- (6) Laporan Hasil penelitian sebagaimana tersebut pada ayat (4) harus memenuhi ketentuan sebagai berikut:
  - a. Bentuk/Ukuran kertas A4;
  - b. Warna sampul 5
  - c. Di bawah bagian cover tertulis:

Dibiayai oleh :  
Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat  
Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kementerian Pendidikan,  
Kebudayaan, Riset, dan Teknologi  
Nomor : 090/E5/PG.02.00/PT/2022, tgl. 10 Mei 2022

### **Pasal 8 Monitoring dan Evaluasi**

PIHAK PERTAMA dalam rangka pengawasan akan melakukan Monitoring dan Evaluasi Internal terhadap kemajuan pelaksanaan penelitian Tahun Anggaran 2022 ini sebelum pelaksanaan Monitoring dan Evaluasi eksternal oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi

### **Pasal 9 Penilaian Luaran**

Penilaian luaran penelitian dilakukan oleh Komite Penilai/*Reviewer* Luaran sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

### **Pasal 10 Perubahan Susunan Tim Pelaksana dan Substansi Pelaksanaan**

Perubahan terhadap susunan tim pelaksana dan substansi pelaksanaan penelitian ini dapat dibenarkan apabila telah mendapat persetujuan tertulis dari Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi.

### **Pasal 11 Penggantian Ketua Pelaksana**

- (1) Apabila PIHAK KEDUA selaku ketua pelaksana tidak dapat melaksanakan penelitian ini, maka PIHAK KEDUA wajib mengusulkan pengganti ketua pelaksana yang merupakan salah satu anggota tim kepada PIHAK PERTAMA.
- (2) Apabila PIHAK KEDUA tidak dapat melaksanakan tugas dan tidak ada pengganti ketua sebagaimana dimaksud pada ayat (1), maka PIHAK KEDUA harus mengembalikan dana penelitian kepada PIHAK PERTAMA yang selanjutnya disetor ke Kas Negara.
- (3) Bukti setor sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disimpan oleh PIHAK PERTAMA.

### **Pasal 12 Sanksi**

- (1) Apabila sampai dengan batas waktu yang telah ditetapkan untuk melaksanakan penelitian ini telah berakhir, namun PIHAK KEDUA belum menyerahkan tugasnya, terlambat mengirim laporan kemajuan, dan/atau terlambat mengirim laporan akhir, maka PIHAK KEDUA dikenakan sanksi administratif berupa penghentian pembayaran dan tidak dapat mengajukan proposal penelitian dalam kurun waktu dua tahun berturut-turut.
- (2) Apabila PIHAK KEDUA tidak dapat mencapai target luaran sebagaimana dimaksud dalam pasal 5, maka kekurangan capaian target luaran tersebut akan dicatat sebagai hutang PIHAK KEDUA kepada PIHAK PERTAMA yang apabila tidak dapat dilunasi oleh PIHAK KEDUA, akan berdampak pada kesempatan PIHAK KEDUA untuk mendapatkan pendanaan penelitian atau hibah lainnya yang dikelola oleh PIHAK PERTAMA.

LPPM 5

**Pasal 13**  
**Pembatalan Perjanjian**

- (1) Apabila dikemudian hari terdapat judul penelitian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 1 ditemukan adanya duplikasi dengan penelitian lain dan/atau ditemukan adanya ketidakjujuran, itikad tidak baik, dan/atau perbuatan yang tidak sesuai dengan akidah ilmiah dari atau dilakukan oleh PIHAK KEDUA, maka perjanjian penelitian ini dinyatakan batal dan PIHAK KEDUA wajib mengembalikan dana penelitian yang telah diterima kepada PIHAK PERTAMA yang selanjutnya akan disetorkan ke kas Negara.
- (2) Bukti setor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disimpan oleh PIHAK PERTAMA.

**Pasal 14**  
**Pajak-Pajak**

Hal-hal dan/atau segala sesuatu yang berkenaan dengan kewajiban pajak berupa PPN dan/atau PPh menjadi tanggungjawab PIHAK KEDUA dan harus dibayarkan oleh PIHAK KEDUA ke kantor pelayanan pajak setempat sesuai ketentuan yang berlaku.

**Pasal 15**  
**Peralatan dan/alat Hasil Penelitian**

- (1) Hasil penelitian berupa peralatan dan/atau peralatan yang dibeli dari kegiatan ini adalah milik negara, dan dapat dihibahkan kepada institusi/lembaga/masyarakat melalui Berita Acara Serah Terima (BAST) setelah dilaporkan perolehannya ke Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi.
- (2) Berita Acara sebagaimana dimaksud pada ayat (2) wajib dilampiri dengan foto bukti serah terima barang/alat dari Ketua LPPM kepada mitra penelitian yang didampingi oleh pelaksana penelitian dan foto alat/atau barang yang diserahkan ke mitra.

**Pasal 16**  
**Penyelesaian Sengketa**

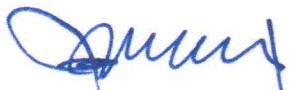
Apabila terjadi perselisihan antara PIHAK PERTAMA dan PIHAK KEDUA dalam pelaksanaan Perjanjian ini akan dilakukan penyelesaian secara musyawarah dan mufakat, dan apabila tidak tercapai penyelesaian secara musyawarah dan mufakat maka penyelesaian dilakukan melalui proses hukum.

**Pasal 17**  
**Lain-lain**

- (1) PIHAK KEDUA menjamin bahwa penelitian dengan judul tersebut diatas belum pernah dibiayai dan/atau diikutsertakan pada pendanaan penelitian lainnya, baik yang diselenggarakan oleh instansi, lembaga, perusahaan atau yayasan, baik dalam maupun luar negeri.
- (2) Segala sesuatu yang belum cukup diatur dalam perjanjian ini dan dipandang perlu diatur lebih lanjut dan akan dilakukan perubahan oleh PARA PIHAK, maka perubahan-perubahan akan diatur dalam perjanjian tambahan atau perubahan yang merupakan satu kesatuan dan bagian yang tidak terpisahkan dari perjanjian ini.

Perjanjian ini dibuat dan ditandatangani oleh PARA PIHAK pada hari dan tanggal tersebut diatas, dibuat dalam rangkap 2 (dua) dan bermaterai cukup sesuai dengan ketentuan yang berlaku, yang masing-masing mempunyai kekuatan hukum yang sama.

PIHAK PERTAMA



Prof. Dr. Andi Alimuddin, M.Si.  
NIP 196201181987021001

PIHAK KEDUA



Andi Dian Permana, S.Si., Apt., M.Si., Ph.D.  
NIP 198902052012121002

## SURAT KETERANGAN TANGGUNGJAWAB MUTLAK

Yang bertandatangan di bawah ini ketua peneliti menyatakan bahwa :

1. Saya bertanggungjawab penuh dan sanggup melaksanakan kegiatan tersebut sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berkaitan dengan pengelolaan keuangan pemerintah yang berlaku dan berdasarkan persetujuan anggaran sebagaimana yang dituangkan dalam Kontrak Penelitian Program Penelitian Pascasarjana - Penelitian Tesis Magister (PPS - PTM) antara Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Hasanuddin dengan Ketua Pelaksana, untuk kegiatan "Pengembangan Mikrosfer Berbasis Protein Wound Dressing Kloramfenikol dalam Sistem Chitosan Hidrogel sebagai Peningkat Efektivitas Terapi Luka Dermal", Nomor: 090/E5/PG.02.00/PT/2022, tgl. 10 Mei 2022 dan 1268/UN4.22/PT.01.03/2022, tgl. 13 Mei 2022.
2. Saya menerima dana sesuai tahapan pada kontrak sebesar Rp. 26.900.000 (Dua Puluh Enam Juta Sembilan Ratus Ribu Rupiah) dengan konsekuensi potongan pajak terkait dan menggunakannya sesuai dengan peruntukannya:
  - Tahap I (70%) = Rp. 18.830.000
  - Tahap II (30%) = Rp. 8.070.000
3. Jumlah dana tersebut pada poin 2 (dua) benar-benar dikeluarkan untuk pelaksanaan penelitian yang dimaksud.
4. Menyerahkan dokumen kegiatan ke LPPM Unhas berupa :
  - a. Usulan proposal;
  - b. revisi proposal penelitian;
  - c. surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian;
  - d. catatan harian pelaksanaan penelitian;
  - e. laporan kemajuan pelaksanaan penelitian;
  - f. Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan;
  - g. laporan akhir penelitian;
  - h. luaran penelitian;
    - satu artikel yang dimuat dalam jurnal ilmiah nasional terakreditasi peringkat 1-2 atau satu artikel di jurnal internasional atau satu artikel pada prosiding seminar internasional terindeks bereputasi sebagai penulis pertama mahasiswa yang dibimbing dan ketua peneliti sebagai corresponding author.
  - i. hasil penelitian melalui Berita Acara Serah Terima (BAST).
5. PIHAK KEDUA berkewajiban kepada PIHAK PERTAMA berupa :
  - Laporan Kemajuan, Catatan Harian, surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) diserahkan ke LPPM disesuaikan dengan jadwal di laman SIMLITABMAS.
  - Laporan akhir lengkap, surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian, catatan harian, luaran penelitian (output) dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) yang telah diunggah paling lambat 20 November 2022;
  - Laporan dan output tersebut diserahkan dan diunggah tepat waktu.
6. Bersedia diperiksa oleh aparat pemeriksa fungsional bilamana diperlukan.
7. Mengarsipkan semua dokumen laporan kegiatan dan luaran penelitian serta laporan keuangan (bukti belanja dan bukti setoran pajak) secara tertib dan teratur.
8. Apabila pernyataan yang saya buat ini mengakibatkan kerugian negara, maka saya bersedia dituntut penggantian kerugian negara dimaksud sesuai dengan ketentuan perundang-undangan yang berlaku.

Demikian surat keterangan tanggungjawab mutlak ini dibuat dengan sebenarnya untuk dipergunakan seperlunya.

Makassar, 13 Mei 2022

Ketua Pelaksana,



Andi Dian Permana., S.Si., Apt., M.Si., Ph.D.

## SURAT KETERANGAN TANGGUNGJAWAB MUTLAK

Yang bertandatangan di bawah ini ketua peneliti menyatakan bahwa :

1. Saya bertanggungjawab penuh dan sanggup melaksanakan kegiatan tersebut sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berkaitan dengan pengelolaan keuangan pemerintah yang berlaku dan berdasarkan persetujuan anggaran sebagaimana yang dituangkan dalam Kontrak Penelitian Program Penelitian Pascasarjana - Penelitian Tesis Magister (PPS - PTM) antara Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Hasanuddin dengan Ketua Pelaksana, untuk kegiatan "Pengembangan Mikrosfer Berbasis Protein Wound Dressing Kloramfenikol dalam Sistem Chitosan Hidrogel sebagai Peningkat Efektivitas Terapi Luka Dermal", Nomor: 090/E5/PG.02.00/PT/2022, tgl. 10 Mei 2022 dan 1268/UN4.22/PT.01.03/2022, tgl. 13 Mei 2022.
2. Saya menerima dana sesuai tahapan pada kontrak sebesar Rp. 26.900.000 (Dua Puluh Enam Juta Sembilan Ratus Ribu Rupiah) dengan konsekuensi potongan pajak terkait dan menggunakannya sesuai dengan peruntukannya:
  - Tahap I (70%) = Rp. 18.830.000
  - Tahap II (30%) = Rp. 8.070.000
3. Jumlah dana tersebut pada poin 2 (dua) benar-benar dikeluarkan untuk pelaksanaan penelitian yang dimaksud.
4. Menyerahkan dokumen kegiatan ke LPPM Unhas berupa :
  - a. Usulan proposal;
  - b. revisi proposal penelitian;
  - c. surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian;
  - d. catatan harian pelaksanaan penelitian;
  - e. laporan kemajuan pelaksanaan penelitian;
  - f. Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan;
  - g. laporan akhir penelitian;
  - h. luaran penelitian;
    - satu artikel yang dimuat dalam jurnal ilmiah nasional terakreditasi peringkat 1-2 atau satu artikel di jurnal internasional atau satu artikel pada prosiding seminar internasional terindeks bereputasi sebagai penulis pertama mahasiswa yang dibimbing dan ketua peneliti sebagai corresponding author.
  - i. hasil penelitian melalui Berita Acara Serah Terima (BAST).
5. PIHAK KEDUA berkewajiban kepada PIHAK PERTAMA berupa :
  - Laporan Kemajuan, Catatan Harian, surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) diserahkan ke LPPM disesuaikan dengan jadwal di laman SIMLITABMAS.
  - Laporan akhir lengkap, surat pernyataan kesanggupan penyusunan laporan penelitian, catatan harian, luaran penelitian (output) dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) yang telah diunggah paling lambat 20 November 2022;
  - Laporan dan output tersebut diserahkan dan diunggah tepat waktu.
6. Bersedia diperiksa oleh aparat pemeriksa fungsional bilamana diperlukan.
7. Mengarsipkan semua dokumen laporan kegiatan dan luaran penelitian serta laporan keuangan (bukti belanja dan bukti setoran pajak) secara tertib dan teratur.
8. Apabila pernyataan yang saya buat ini mengakibatkan kerugian negara, maka saya bersedia dituntut penggantian kerugian negara dimaksud sesuai dengan ketentuan perundang-undangan yang berlaku.

Demikian surat keterangan tanggungjawab mutlak ini dibuat dengan sebenarnya untuk dipergunakan seperlunya.

Makassar, 13 Mei 2022

Ketua Pelaksana,



Andi Dian Permana., S.Si., Apt., M.Si., Ph.D.

Tema penelitian : KESEHATAN

LAPORAN AKHIR  
PENELITIAN/PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT  
PENELITIAN TESIS MAGISTER



PENGEMBANGAN MIKROSFER BERBASIS *PROTEIN WOUND DRESSING*  
KLORAMFENIKOL DALAM SISTEM CHITOSAN HIDROGEL SEBAGAI  
PENINGKAT EFEKTIVITAS TERAPI LUKA DERMAL

TIM PENGUSUL

Nama /Jabatan/NIDN

Andi Dian Permana/Dosen/0005028901

Sartini/Dosen/0011116114

Tri Puspita Roska/Mahasiswa/N012211050

FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
2022

## HALAMAN PENGESAHAN

Judul : Pengembangan mikrosfer berbasis *protein wound dressing* kloramfenikol dalam sistem chitosan hidrogel sebagai peningkatan efektivitas terapi luka dermal

Mitra Kegiatan : -  
Output Kegiatan : 1. Publikasi Internasional Bereputasi (Q1)  
2. Seminar Internasional

Ketua Tim  
a. Nama : Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.  
b. Nip/NIDN : 198902052012121002/0005028901  
c. Pangkat/Golongan : Gol. IIC  
d. Jabatan Fungsional : Lektor  
e. Jabatan Struktural : Sekretaris Gugus Penjaminan Mutu Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
f. Bidang Keahlian : Teknologi Farmasi dan Sistem Penghantaran Obat  
g. Alamat : Jl. Pangkep Raya Blok D No. 280 RT.006 RW.007 Sudiang Raya, Biringkanaya, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia.  
h. Telepon : 082293273672  
i. Email : andi.dian.permana@farmasi.unhas.ac.id

Anggota Tim  
a. Jumlah Anggota : 1 orang  
b. Anggota I/Bid. Keahlian : Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt/Mikrobiologi Farmasi  
c. Anggota II/Bid. Keahlian : -  
d. Anggota III/Bid. Keahlian : -  
e. Jumlah Mahasiswa : 1 orang

Lokasi Kegiatan  
a. Wilayah Mitra : -  
b. Kabupaten/Kota : -  
c. Jarak PT Ke Lokasi : -  
d. Alamat : -  
Jangka Waktu Penelitian : 1 Tahun

Biaya Disetujui : 26.900.000

Makassar, 8 Desember 2022



Prof. Dr. rer-nat Marianti A. Manggau, Apt.  
NIP. 19670319199203002

Ketua Peneliti,

Andi Dian Permana  
NIP. 198902052012121002

Menyetujui,  
Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., Sp.MK.  
NIP. 196709101996031001

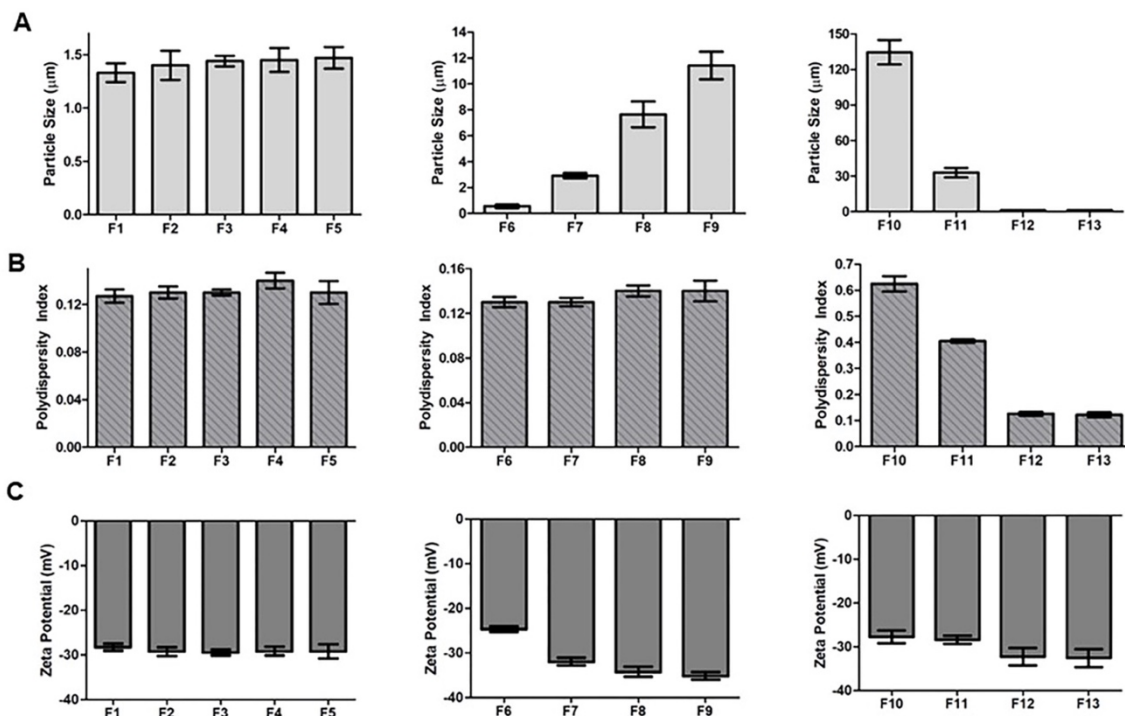
Pengisian poin C sampai dengan poin H mengikuti template berikut dan tidak dibatasi jumlah kata atau halaman namun disarankan ringkas mungkin. Dilarang menghapus/modifikasi template ataupun menghapus penjelasan di setiap poin.

**C. HASIL PELAKSANAAN PENELITIAN:** Tuliskan secara ringkas hasil pelaksanaan penelitian yang telah dicapai sesuai tahun pelaksanaan penelitian. Penyajian meliputi data, hasil analisis, dan capaian luaran (wajib dan atau tambahan). Seluruh hasil atau capaian yang dilaporkan harus berkaitan dengan tahapan pelaksanaan penelitian sebagaimana direncanakan pada proposal. Penyajian data dapat berupa gambar, tabel, grafik, dan sejenisnya, serta analisis didukung dengan sumber pustaka primer yang relevan dan terkini.

Pada penelitian ini diperoleh beberapa data berupa karakteristik fisik kloramfenikol mikrosfer (CPL MPs) yang terdiri atas estimasi ukuran partikel, potensial zeta, indeks polidispersitas, % efisiensi penjerapan, % pemuatan obat, profil pelepasan obat secara *in vitro*, penentuan model matematika pelapasan obat, penentuan MIC dan MBC serta evaluasi time kill essay. Selanjutnya, formulasi CPL MPs dilanjutkan persiapan hidrogel menggunakan variasi konsentrasi kitosan dan kemudian dilakukan evaluasi diperoleh karakteristik fisik hidrogel berupa pH, daya sebar, viskositas, rheologi, oklusivitas kulit, ekstrudabilitas dan kekuatan bioadhesiv kulit. Selain itu pada sediaan hidrogel diperoleh evaluasi dermatokinetik dan aktivitas antibakteri secara *ex vivo* menggunakan model infeksi kulit tikus.

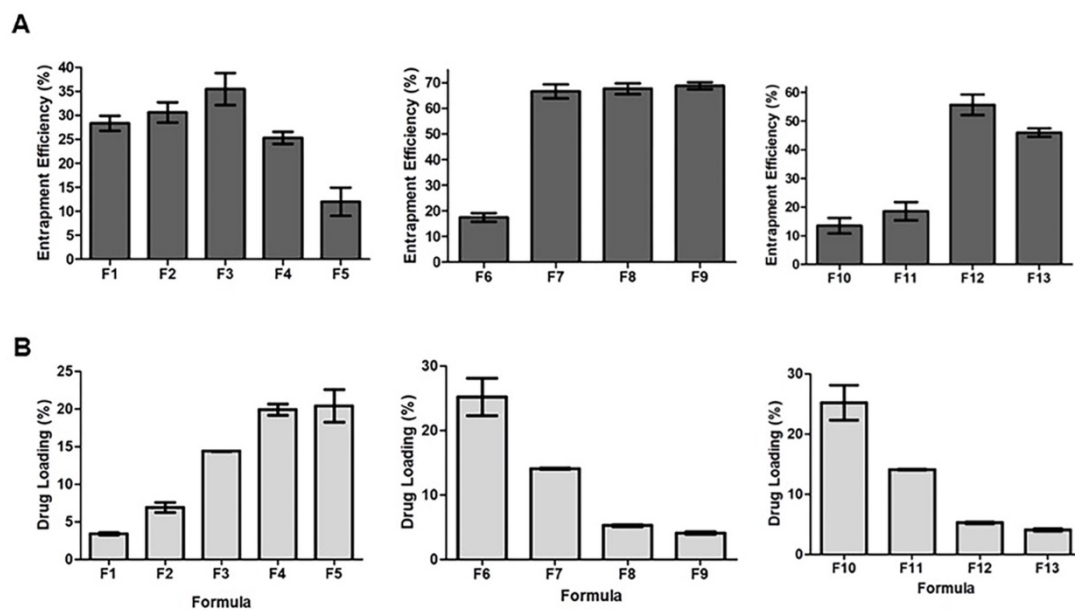
### C.1 Perhitungan estimasi ukuran partikel, potensial zeta dan indeks polidispersitas (PDI)

Kloramfenikol mikrosfer (CPL MPs) dibuat dengan metode *solvent evaporation* distabilisasi dengan *cross-linker* glutaraldehyde. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ukuran partikel CPL MPs yang dihasilkan berkisar antara  $0,56 \pm 0,13 \mu\text{m}$  sampai dengan  $35,71 \pm 5,23 \mu\text{m}$  (Gambar 1A). Sampel dengan variasi konsentrasi CPL menunjukkan ukuran partikel yang signifikan antar formulasi. Selain itu, formulasi dengan variasi konsentrasi WPI juga menunjukkan variasi ukuran partikel yang signifikan antar formulasi ( $p < 0,05$ ) dengan peningkatan sebesar  $3,62 \mu\text{m}$ . Disimpulkan bahwa konsentrasi WPI dapat menghasilkan struktur protein yang lebih kompak sehingga semakin tinggi konsentrasi protein maka akan dapat meningkatkan ukuran partikel (1). Tren yang sama juga terjadi pada variasi rasio WPI dan CPL (1:1, 2:1, 8:1, 16:1), dimana rasio 1:1 menghasilkan ukuran partikel yang jauh lebih besar dibandingkan dengan yang lain ( $p < 0,05$ ). Peningkatan ini terjadi mungkin karena adanya peningkatan interaksi hidrofobik antara kloramfenikol yang terperangkap dan dienkapsulasi pada pada komponen utama isolate protein  $\beta$ -laktoglobulin dengan bertambahnya konsentrasi whey protein. (2).



Gambar 1. Ukuran partikel (A), Indeks Polidispersitas (B) dan Potensi Zeta (C) dari CPL MPs menggunakan Whey Protein (WPI) (Rata-rata  $\pm$  SD, n = 3).

PDI dilakukan untuk mengkarakterisasi berat molekul polimer. Berdasarkan hasil (Gambar 1B), sampel dengan variasi konsentrasi CPL dan WPI tidak menunjukkan hasil yang signifikan antar formulasi ( $p > 0,05$ ). Sementara hasil yang berbeda terlihat pada rasio WPI:CPL, larutan WPI yang lebih tinggi dalam formulasi menunjukkan penurunan nilai PDI. Nilai PDI menunjukkan tren yang sama dengan ukuran partikel. PDI yang lebih kecil dari 0,5 dihasilkan ketika massa WPI dalam WPI:CPL berada dalam kisaran 2:1 hingga 16:1, menunjukkan agregasi partikel yang tinggi dengan distribusi ukuran partikel yang luas [32]. Pengukuran potensial zeta dapat memprediksi stabilitas larutan koloid, yang menunjukkan gaya tolak-menolak antar partikel. Grafik potensi zeta dari CPL ditunjukkan pada Gambar 1C. Formulasi CPL MPs memiliki potensi zeta yang relatif tinggi (yaitu, mendekati sekitar -30 mV), menunjukkan stabilitas yang baik dari formulasi yang ditunjukkan dalam penelitian ini. Selanjutnya, peningkatan konsentrasi CPL dalam formulasi tidak berpengaruh signifikan ( $p > 0,05$ ) terhadap potensial zeta MPs, menunjukkan bahwa jumlah obat yang terperangkap dalam inti tidak berpengaruh signifikan terhadap luas permukaan  $\beta$ -laktoglobulin. Selain itu, Potensial zeta negatif yang ditemukan dalam penyelidikan ini mungkin disebabkan oleh struktur pembukaan protein whey selama pemanasan pada preparasi mikropartikel, yang menyebabkan lebih banyak gugus polar [34].



Gambar 2. Diagram EE (A) dan DL (B) CPL MPs dengan variasi CPL, WPI dan rasio konsentrasi CPI: WPI (Rata-rata  $\pm$  SD,  $n = 3$ ).

### C.2 % Efisiensi Penjerapan dan % Drug Loading

Efisiensi penjerapan (%EE) dan pemuatan obat (%DL) dari CPL MPs ditunjukkan pada Gambar 2A. CPL MPs memiliki nilai EE yang lebih tinggi ( $68,78 \pm 1,40\%$ ) ketika massa WPI berada di kisaran 10-20%, tetapi tidak ada perbedaan mencolok antara F7, F8 dan F9 ( $p > 0,05$ ). Tren yang sama terjadi pada rasio WPI:CPL (8:1 dan 6:1), mengalami peningkatan EE ( $55,67$   $3,55\%$  dan  $45,98$   $1,47\%$ ). Nilai ini menurun secara signifikan menjadi  $13,50 \pm 2,67\%$  ketika rasio WPI:CPL 1:1. WPI memiliki struktur amphiphilic yang dapat merakit sendiri menjadi bentuk yang berbeda, sehingga meningkatkan enkapsulasi obat. Namun kemampuan ini bisa berkurang jika DL sudah maksimal. Menurut Li et al., peningkatan hidrofobisitas permukaan agregat WPI dapat menjelaskan kapasitas pemuatan CPL yang lebih tinggi (3). Pemuatan obat dari CPL MPs meningkat secara signifikan dari  $3,40 \pm 1,68\%$  menjadi  $20,43 \pm 2,15\%$  (Gambar 2B). Hasil serupa juga telah dilaporkan dalam memanfaatkan nanopartikel berbasis  $\beta$ -laktalbumin untuk merangkul resveratrol, di mana nilai DL meningkat secara signifikan seiring dengan peningkatan kandungan obat, menunjukkan kapasitas pemuatan mikropartikel yang lebih tinggi dengan penambahan obat (4).

Table 1. Karakteristik CPL MPs termasuk ukuran partikel, PDI dan zeta potensial (means  $\pm$  SD, n = 3).

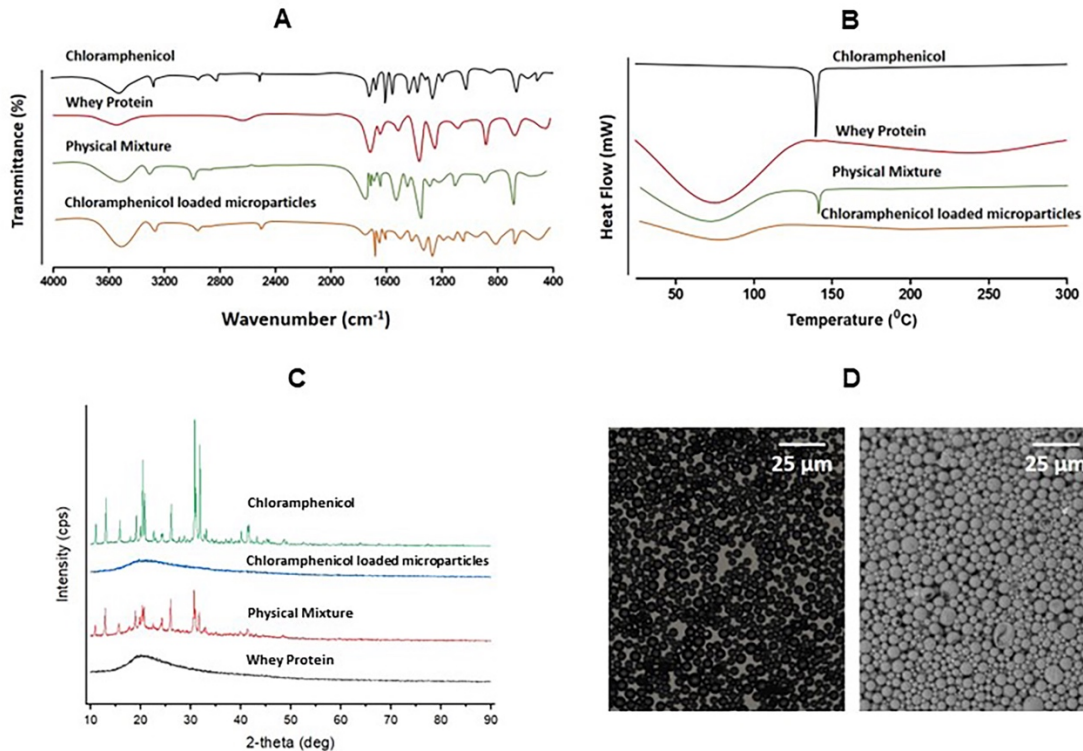
Formula	WPI dalam air(%)	CPL dalam 5 mL metanol (mg)	Ratio WPL:CPL	Ukran partikel ( $\mu$ m)	PDI	Zeta potensial (mV)
F1	5	12.5	4:1	1.33 $\pm$ 0.09	0.127 $\pm$ 0.005	-28.27 $\pm$ 0.81
F2	5	25	4:1	1.40 $\pm$ 0.14	0.129 $\pm$ 0.005	-29.25 $\pm$ 1.01
F3	5	50	4:1	1.44 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.003	-29.44 $\pm$ 0.67
F4	5	100	4:1	1.45 $\pm$ 0.11	0.14 $\pm$ 0.007	-29.14 $\pm$ 1.06
F5	5	200	4:1	1.47 $\pm$ 0.10	0.13 $\pm$ 0.010	-29.21 $\pm$ 1.65
F6	2.5	50	4:1	0.56 $\pm$ 0.13	0.13 $\pm$ 0.004	-24.67 $\pm$ 0.71
F7	10	50	4:1	2.92 $\pm$ 0.20	0.13 $\pm$ 0.005	-31.95 $\pm$ 0.87
F8	15	50	4:1	7.65 $\pm$ 0.99	0.14 $\pm$ 0.005	-34.23 $\pm$ 1.14
F9	20	50	4:1	11.42 $\pm$ 1.07	0.14 $\pm$ 0.009	-35.17 $\pm$ 0.84
F10	10	50	1:1	134.62 $\pm$ 10.29	0.63 $\pm$ 0.029	-27.73 $\pm$ 1.43
F11	10	50	2:1	33.03 $\pm$ 4.08	0.40 $\pm$ 0.006	-28.36 $\pm$ 0.91
F12	10	50	8:1	1.29 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.007	-32.32 $\pm$ 2.00
F13	10	50	16:1	1.29 $\pm$ 0.07	0.12 $\pm$ 0.009	-32.56 $\pm$ 2.04

### C.3 Powder X-ray diffraction (PXRD)

Difraksi sinar-X (PXRD) sangat penting untuk mengidentifikasi keadaan fisik obat dan efek homogenisasi pada struktur kristal zat aktif. Pola XRD dari WPI murni, CPL murni, campuran fisik (1,5:1), dan CPL MPs telah ditunjukkan pada Gambar 3C. Puncak tajam dikaitkan dengan fraksi kristal, sedangkan bagian amorf direpresentasikan sebagai puncak lebar (5). Dapat diamati bahwa puncak kristal padat diamati pada CPL dan difraksi campuran fisik. Ada dua puncak dominan yang tajam pada  $2\theta = 31,82^\circ$  dan  $2\theta = 26,1^\circ$  di CAP dan  $2\theta = 30,64^\circ$  dan  $2\theta = 25,98^\circ$  dalam campuran fisik (1,5:1). Dua puncak lebar juga diamati di sekitar  $21,5^\circ$  di MP yang dimuat CPL dan  $21,46^\circ$  di WPI. Pola yang sama diamati sebelumnya untuk studi WPI (5).

### C.4 Differential scanning calorimetry (DSC)

Analisis termal DSC dilakukan untuk menilai interaksi fisikokimia antara bahan kimia dalam formulasi dan untuk memastikan apakah kristalinitas dipertahankan selama prosedur enkapsulasi. Termogram CPL murni, WPI murni, campuran fisik, dan CPL MPs disajikan pada Gambar 3B. Kurva DSC dari WPI murni menunjukkan puncak endotermik yang luas antara 40 dan  $120^\circ\text{C}$ , berpusat pada  $85^\circ\text{C}$ . Komponen protein whey utama ( $\beta$ -laktoglobulin dan  $\alpha$ -laktalbumin) mengalami transisi yang diinduksi panas, yang menyebabkan endoterm yang khas ini. Karakteristik serupa juga terlihat pada campuran fisik WPI:CPL (1,5:1) dan dalam literatur sebelumnya (6). Titik endotermik tetap tajam pada  $159^\circ\text{C}$ , mewakili titik leleh dan kristalinitas CPL (CPL murni dan campuran fisik). Titik endotermik pada  $159^\circ\text{C}$  tidak diselidiki dalam WPI dan CPL MPs yang menunjukkan bahwa CPL didistribusikan secara molekuler dalam matriks polimer dan karenanya dienkapsulasi dengan benar dalam MP WPI. Puncak endotermik dan titik leleh diidentifikasi setelah enkapsulasi DIM dengan nanopartikel protein, memberikan bukti kuat nanoenkapsulasi (7).



Gambar 3. Spektra FT-IR CPL, WPI, Campuran Fisik (1.5:1) dan CPL MPs (A). Termogram DSC CPL, WPI, Campuran Fisik (1.5:1) dan CPL MPs (B). Difraktogram sinar-X CPL, WPI, Campuran Fisik (1.5:1) dan CPL MPs (C). Gambar SEM dari MPs (D).

### C.5 Analisis *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy* (FT-IR)

Identifikasi gugus fungsi dan interaksi antara WPI, CPL, Campuran Fisik dan CPL MPs dilakukan dengan menggunakan analisis FT-IR. Gambar 3A menunjukkan spektrum FT-IR yang menarik diamati pada kisaran 3200-3600  $\text{cm}^{-1}$ , menunjukkan adanya ikatan O-H dan N-H. Adanya puncak yang kuat muncul pada spektrum CPL pada 3493  $\text{cm}^{-1}$  yang dikaitkan dengan O-H stretching vibration, spektrum 3218  $\text{cm}^{-1}$  dikaitkan dengan ikatan N-H stretching vibration, spektrum 2978  $\text{cm}^{-1}$  dikaitkan dengan aromatic C-H stretching vibration, spektrum 1668  $\text{cm}^{-1}$  oleh C=O stretching vibrations, dan spektrum 1561  $\text{cm}^{-1}$  dikaitkan dengan  $\text{NO}_2$  stretching peak (8). Seluruh spektrum tersebut terdeteksi pada sampel CPL yang telah dienkapsulasi menjadi mikropartikel, yang menunjukkan bahwa enkapsulasi telah berhasil dilakukan pada sistem. Adapun pita amide I, amide II dan amide III dianggap sebagai spektrum khas isolat protein whey, menegaskan keberadaan  $\alpha$ -laktalbumin dan  $\beta$ -laktoglobulin, yang merupakan konstituen utama isolat protein whey (9)

### C.6 Analisis SEM

Morfologi formulasi CPL MPs diamati menggunakan SEM. Seperti yang ditunjukkan pada gambar 3D, CPL MP's yang diperoleh menunjukkan bentuk partikel yang bulat sferis. Ukuran mikropartikel yang diperoleh dari SEM ini sesuai dengan hasil ukuran partikel yang diperoleh dari hasil analisis ukuran partikel. Ukuran MP's yang ditemukan dalam percobaan ini serupa dengan yang diamati dalam analisis DLS (~25 nm). Ukuran partikel erat kaitannya dengan kemampuan penetrasi obat ke jaringan target, CAP MP's memenuhi kriteria ukuran partikel untuk berpenetrasi di lapisan lipid stratum korneum yang dapat menembus hingga kedalaman > 2 mm secara efisien ke dalam folikel rambut. Kemampuan ini dapat didukung apabila ukuran partikel berada pada range <1,5 mikrom. Penelitian serupa juga telah dijelaskan dalam penelitian (10).

### C.7 Studi pelepasan MPs *in vitro*

Profil pelepasan *in vitro* CPL dibandingkan dengan formulasi CPL MPs disajikan pada Gambar 4A. Sebagai langkah untuk meniru fisiologis kulit, proses pengujian menggunakan media stimulated wound fluid. Pada penelitian ini, permuatan obat ke bentuk mikropartikel meningkatkan profil pelepasan obat. Percobaan

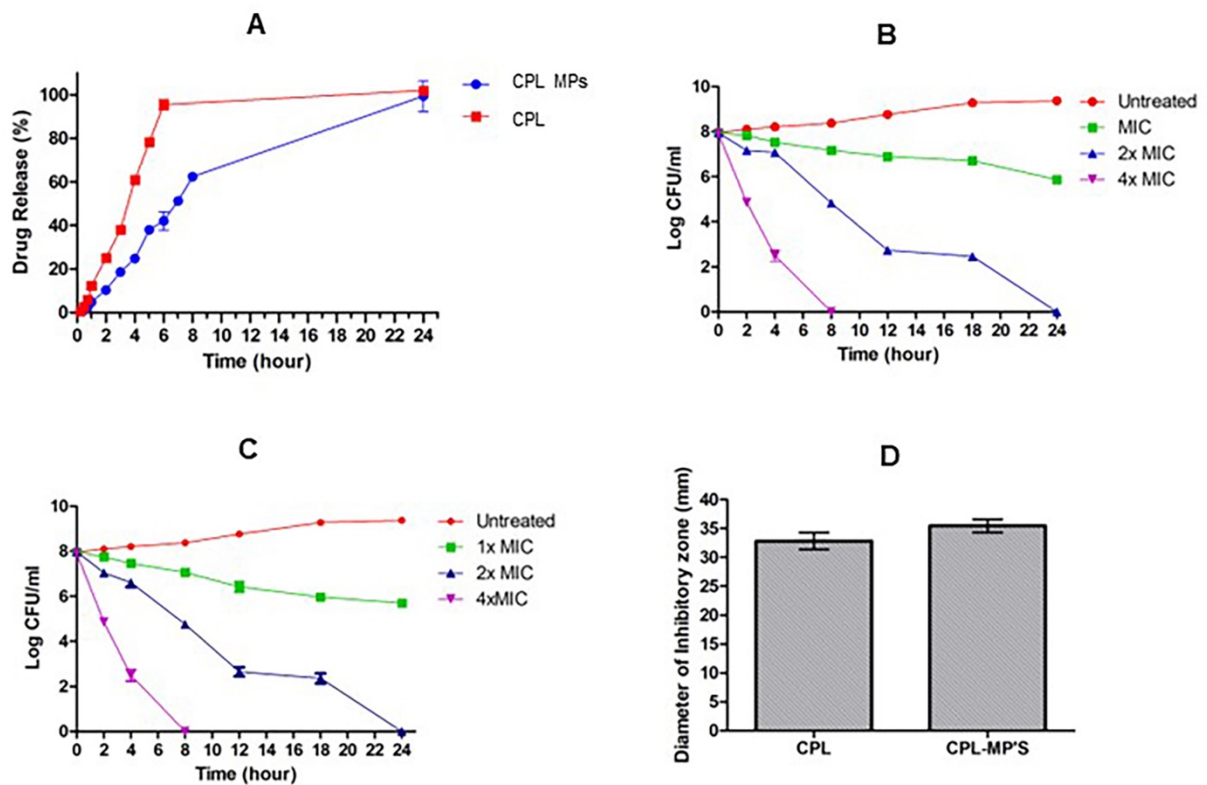
menunjukkan bahwa  $99,40 \pm 7,01\%$  kloramfenikol dilepaskan dari formulasi mikropartikel setelah 24 jam. Sedangkan jumlah obat yang dilepaskan dari kloramfenikol murni sekitar  $95,43 \pm 2,41\%$  setelah 6 jam. Dianalisis secara statistik, tingkat pelepasan pada 6 jam CPL lebih tinggi ( $p > 0,05$ ) dibandingkan dengan CPL MPs. Perilaku ini terkait di satu sisi, dengan luas permukaan spesifik CPL yang diperbesar, yang mengarah pada peningkatan laju disolusi dengan pelepasan yang terkontrol dibandingkan dengan CPL murni (11).

### C.8 Pemodelan matematis kinetika pelepasan obat

Untuk lebih memahami mekanisme pelepasan, model kinetik matematika diterapkan pada profil pelepasan yang diperoleh. Model matematika yang paling tepat dipilih sesuai dengan nilai koefisien korelasi. Nilai koefisien korelasi CPL MP's yang ditemukan masing-masing untuk model ntuk Orde Nol, Orde Pertama, Higuchi, Korsmeier-Peppas dan Hixson-Crowell adalah 0,85, 0,63, 0,87, 0,21, dan 0,96. Sesuai hasilnya, perilaku pelepasan formulasi MP loaded CAP mengikuti model kinetika Hixson-Crowell yang terbaik.

Table 2. Model kinetika pada CPL murni and CPL MPs (means  $\pm$  SD, n = 3).

Formulasi	Nilai R				
	Zero-order	First-order	Higuchi	Krosmeier-Peppas	Hixson-Crowell
Pure CPL	0,9814	0,7495	0,7623	0,9658	0,91877
CPL MPs	0,8481	0,6279	0,8677	0,2097	0,9642



Gambar 4. Profil pelepasan *in vitro* CPL MPs dibandingkan dengan CPL murni (A). Uji Time-killing CPL MPs (B) dan CPL murni (C) terhadap *Staphylococcus aureus* (berarti  $\pm$  SD, n = 3). Diameter zona hambat CPL MPs terhadap *Staphylococcus aureus* (berarti  $\pm$  SD, n = 3) (D).

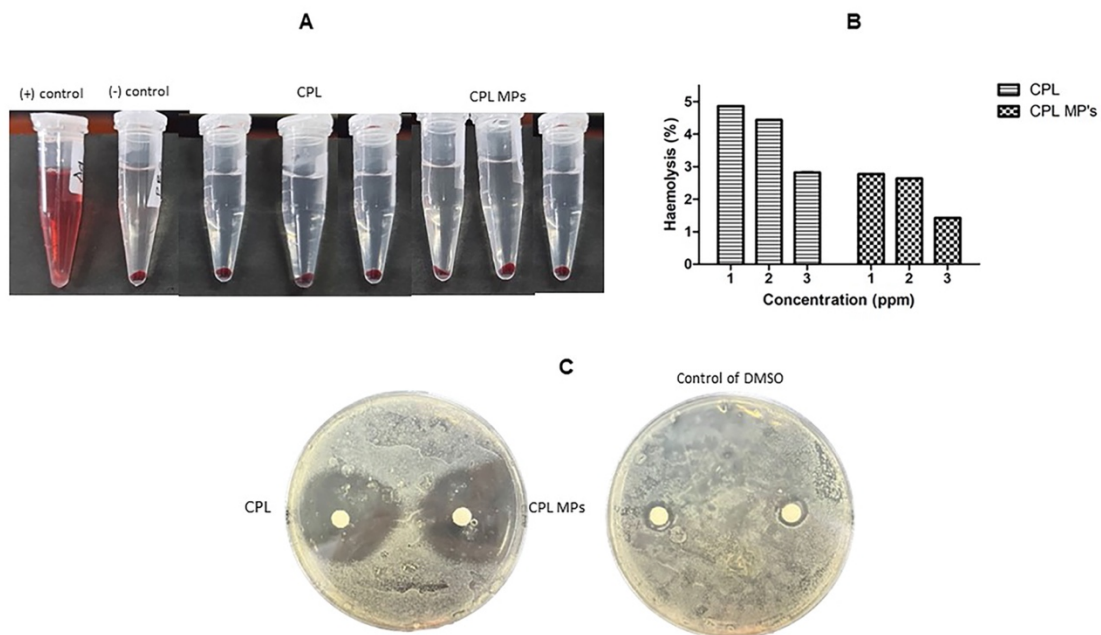
### C9. Penentuan minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC)

Pengujian ini membandingkan sifat bakterisida CPL murni dan CPL MPs. Nilai MIC dan MBC CPL MPs dan CPL murni masing-masing adalah  $12,5 \mu\text{g/mL}$  dan  $25 \mu\text{g/mL}$ . Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai MIC pada konsentrasi rendah menunjukkan aktivitas antibakteri yang kuat. Selanjutnya, nilai MBC ditentukan. Nilai MBC lebih besar dari nilai MIC, menunjukkan bahwa konsentrasi yang lebih besar dari CPL diperlukan untuk membunuh kultur bakteri. Selain itu, nilai MIC sampel lebih rendah dari nilai MBC. Rasio MBC terhadap MIC adalah  $< 4$ . Rasio 4 menunjukkan aktivitas bakterisida, dan rasio  $> 4$  menunjukkan aktivitas bakteriostatik (12).

Oleh karena itu, konsentrasi CPL MPs yang lebih tinggi diperlukan untuk membunuh SA. Penelitian ini juga menyarankan bahwa CPL harus dalam bentuk larutan atau formulasi MP untuk menunjukkan aktivitas bakterisida.

### C10. Time killing assay

Pengujian time kill dilakukan untuk menyelidiki lebih lanjut waktu yang dibutuhkan oleh CPL untuk membunuh SA sepenuhnya. Kurva waktu membunuh CPL dan CPL MPs di DMSO terhadap SA terdapat pada Gambar. 4B-C. Dengan nilai MIC, setelah 24 jam, CAP dan CAP MPs tidak dapat membunuh 99,99% kultur SA. Selanjutnya, ketika 2 x MIC dievaluasi tidak ada kultur SA yang ditemukan setelah 24 jam. Lebih penting lagi, waktu yang dibutuhkan untuk membunuh 100% kultur SA menurun menjadi 8 jam setelah inkubasi dengan menggunakan konsentrasi 4 x MIC pada larutan CPL dan CPL MPs. Hasil yang dicapai dalam penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat pembunuhan CPL dalam formulasi berbasis MPs tergantung pada konsentrasi CPL dalam media kultur bakteri.



Gambar 5. Hasil hemolisis CPL-loaded MPs dan CPL murni dengan konsentrasi 500, 50 dan 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (Aquadest dan PBS masing-masing sebagai kontrol positif dan negatif) (A). Persentase hemolisis dari CPL-loaded MPs dan CPL murni (B). Zona hambat CPL-loaded MPs terhadap *Staphylococcus aureus* dibandingkan dengan kontrol (berarti  $\pm$  SD, n = 3) (C).

### C.11 Tes hemolisis

Uji hemolisis adalah meode cepat untuk mengevaluasi sitotoksitas bahan pada sel darah merah. Potensi hemolitik dari MPs ditentukan dengan menghitung jumlah dari hemoglobin yang dilepaskan dari sel darah merah yang dilisiskan secara spektrofotometri pada 540 nm. Seperti yang ditunjukkan pada (Gbr. 4C dan D), konsentrasi MPs yang berbeda (5 -500 ppm) menunjukkan % hemolisis dalam kisaran 1,42-2,76%, sedangkan pada kloramfenikol murni menunjukkan % hemolisis yang lebih tinggi yaitu 2,82- 4,86%. Menurut standar ASTM F756-00 (2000), bahan yang menunjukkan % hemolisis >5% dianggap hemolitik, sedangkan bahan dalam kisaran 2-5% sedikit hemolitik, sedangkan bahan dengan % hemolisis <2%, dianggap menjadi bahan non hemolitik (10). Dari hasil di atas, dapat disimpulkan bahwa fabrikasi dalam bentuk mikropartikel kompatibel dengan hemo karena terdiri dari polimer alami.

### C.12 Karakteristik fisik hidrogel

#### C.12.1 Pengukuran pH

Sediaan hidrogel yang diaplikasikan diharapkan tidak mengiritasi kulit, oleh karena itu pH sediaan sangat penting untuk diperhatikan. pH hidrogel untuk setiap formula yaitu berada pada range  $5,45 \pm 0,04$  hingga  $5,55 \pm$

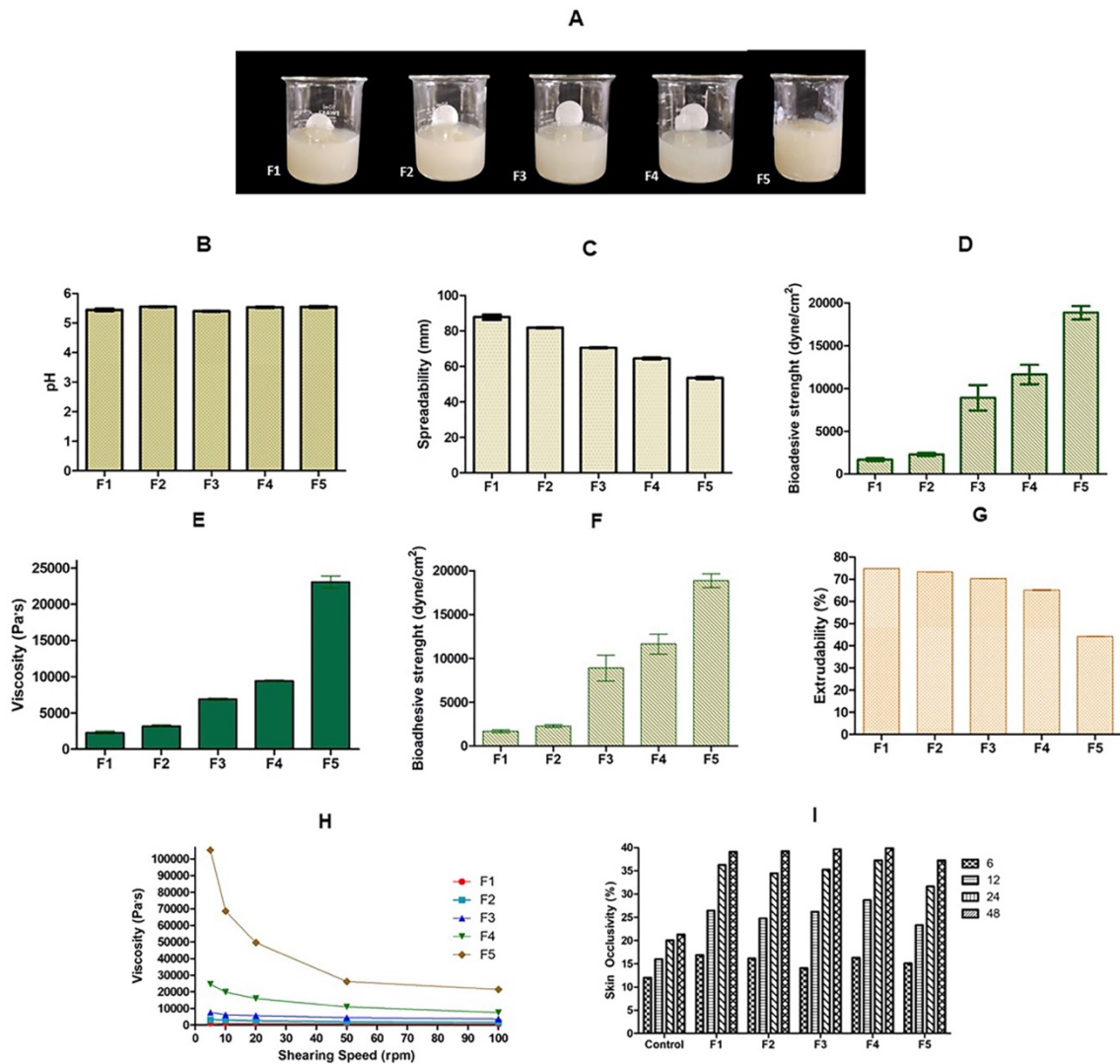
0,01 seperti pada gambar 6B, yang sangat dekat dengan pH kulit normal yaitu 5 sampai 6 (13), menunjukkan kemampuan toleran formulasi terhadap kulit dan tidak mengganggu proses penyembuhan luka.

### **C.12.2 Pengujian Viskositas dan Rheologi.**

Pengujian viskositas pada penelitian ini menggunakan viskometer *Brookfield* dengan spindle 7. Berdasarkan hasil uji viskositas sediaan hidrogel yang dapat dilihat pada gambar 7 menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi Chitosan yang digunakan, viskositas sediaan semakin meningkat. Hal ini dikarenakan chitosan memiliki viskositas intrinsik  $1.2 \times 10^5$  to  $3.2 \times 10^5$  Da dengan molecular weight (MW) pada rentang 3.2 to 6.52 dL/g (14). Viskositas sediaan yang diperoleh pada penelitian ini untuk F1 hingga F5 berturut-turut ialah  $2266,66 \pm 230,94$  cPs,  $3200 \pm 173,20$  cPs,  $6900 \pm 173,21$  cPs,  $9433,33 \pm 152,75$  cPs, dan  $23066,66 \pm 832,67$  cPs. Kemudian, hasil uji viskositas dari data analisis statistik, memperlihatkan bahwa F1, F2 dan F3 dengan konsentrasi kitosan 1%, 1,25% dan 1,5% (b/b) memiliki nilai yang tidak berbeda signifikan ( $p > 0.05$ ). Sedangkan, terhadap formula F4 - F5 memiliki nilai yang berbeda secara signifikan ( $p < 0.05$ ) terhadap F1. Adapun range viskositas yang baik pada gel berada pada kisaran 2000-4000 Cps dan pustaka lain menyebutkan viskositas gel bisa mencapai 16000 Cps sehingga formula 1,2 dan 3 memenuhi syarat. Berdasarkan hasil pengukuran reologi, semua perilaku aliran sampel menunjukkan perilaku Non-Newtonian atau pseudoplastik ( $n < 1$ ). Aliran pseudoplastik merupakan aliran yang memiliki viskositas yang terus menurun seiring dengan meningkatnya laju geser (*rate of shear*). Sehingga, dapat diperkirakan bahwa peningkatan penyebaran akan terjadi pada kecepatan geser yang lebih tinggi atau setelah pengenceran dengan cairan (15).

### **C.12.3 Pengukuran daya sebar**

Daya sebar adalah salah satu karakteristik penting yang harus diperhatikan dari formulasi hidrogel yang terkait dengan kemampuan gel untuk menyebar di permukaan kulit. Daya sebar yang buruk dapat menyebabkan terjadinya distribusi formulasi yang tidak merata, sehingga dapat mempengaruhi jumlah dosis yang diterapkan dan efisiensi bahan aktif yang menembus ke dalam kulit (16). Gambar 6C menunjukkan daya sebar formulasi hidrogel mengalami penurunan seiring bertambahnya konsentrasi kitosan. Berdasarkan hasil pengukuran daya sebar menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi kitosan yang digunakan daya sebar sediaan semakin rendah. Daya sebar sediaan yang baik berada pada rentang 50-70 mm, sehingga hanya formula 3, 4, dan 5 yang memenuhi kriteria, dengan formula 3 yang paling optimum. Kemudian, dari hasil analisis statistik yang membandingkan antara semua formula setelah diberi beban 500 g, menunjukkan bahwa formula F4 dan F5 memiliki daya sebar yang signifikan ( $p > 0.05$ ), terhadap F1 merupakan formula yang memiliki daya sebar tertinggi.



Gambar 6. Formulasi Hidrogel CPL MPs dengan variasi konsentrasi kitosan (F1:1%; F2: 1,25%; F3: 1,5%; F4; 1,75%; F5:2%) (A). pH (B), Spreadability (C), Extrudability (D) dan Viscosity (E), Bioadhesive strength (F), Extrudability (G), Rheology (H) dan Skin occlusivity (I) hidrogel CPL MP (berarti ± SD, n = 3).

### C.12.4 Uji Skin Occlusivity

Evaluasi oklusivitas kulit dilakukan secara *in vitro* untuk memprediksi kemampuan formulasi dalam mempertahankan karakteristik hidrasi kulit [43]. Persentase faktor oklusi (Gambar 6I) diselidiki untuk setiap formulasi (F1-F5) selama 48 jam. Nilai faktor oklusi semua formula hidrogel menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ) dibandingkan kontrol, dan kitosan jelas mewakili faktor oklusi yang baik. Hal tersebut mengindikasikan bahwa penggabungan CPL MP's ke dalam hidrogel mampu meningkatkan nilai oklusivitas. Oklusi yang lebih tinggi berpotensi meningkatkan hidrasi kulit selama 48 jam, memungkinkan perembesan obat ke lapisan kulit yang lebih dalam karena pengurangan celah korneosit (17). Dianalisis secara statistik, tidak ada nilai oklusivitas yang signifikan ( $p > .05$ ) antara setiap formulasi kitosan hidrogel.

### C.12.5 Ekstrudabilitas

Ekstrusi gel dari tube adalah penting selama aplikasi dan penerimaan pasien. Gel dengan konsistensi tinggi mungkin tidak keluar dari tube, sedangkan gel dengan viskositas rendah dapat mengalir dengan cepat, dan karenanya, konsistensi yang sesuai diperlukan untuk mengeluarkan gel dari tube. Extrudability dari semua formulasi hidrogel ditunjukkan pada gambar 6G, dengan nilai masing-masing F1-F5  $74,9 \pm 0,01 \%$ ,  $73,37 \pm 0,05$ ,  $70,3 \pm 0,06$ ,  $65,13 \pm 0,22$  dan  $44,17 \pm 0,11$ . Di antara formulasi gel F1 hingga F3, lebih dari 70% isinya dapat diekstrusi yang menunjukkan bahwa mereka memiliki kemampuan ekstrusi yang baik, kecuali F4 dan F5 hanya

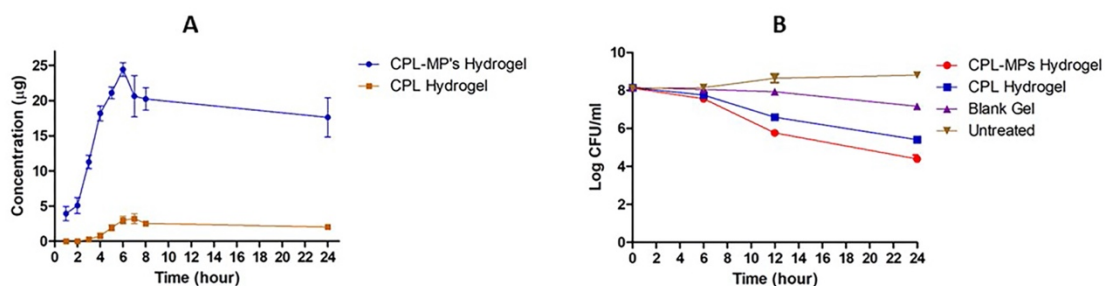
<70% isinya dapat diekstrusi. Berdasarkan analisis statistik, F1 memiliki nilai tidak signifikan terhadap F1, begitupula F2 terhadap F3. Lebih lanjut, F4 dan F4 signifikan terhadap nilai F1, F2 dan F3. Hal tersebut mengindikasikan bahwa konsentrasi kitosan yang meningkat berpengaruh terhadap viskositas yang semakin meningkat, sehingga menurunkan kemampuan ekstruksi dari tube.

### C.12.6 Uji Bioadhesivitas

Bioadhesivitas yang baik dapat memastikan waktu retensi yang lama untuk formulasi obat yang diterapkan untuk menjamin konsentrasi obat lokal yang efektif dan respon farmakologis yang diharapkan. Pengukuran bioadhesivitas terdapat pada gambar 6F, yang menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi kitosan yang digunakan, kekuatan bioadesif sediaan semakin meningkat dengan F1 (1682,36± 171,41 dyne/cm<sup>2</sup>), F2 (2276,13 ± 171,41 dyne/cm<sup>2</sup>), F3 (8906,59± 1484,43dyne/cm<sup>2</sup>), F4 (11628,05± 1133,75 dyne/cm<sup>2</sup>), dan F5 (18852,29 ± 771,33 dyne/cm<sup>2</sup>). Kemudian, berdasarkan hasil analisis statistik, menunjukkan bahwa antara F1 dan F2, serta F4 dan F5 memperlihatkan nilai yang tidak berbeda secara signifikan ( $p>0,05$ ). Peningkatan fleksibilitas gel kitosan dapat meningkatkan kontak antara gel dan jaringan kulit sehingga mendorong penetrasi rantai polimer ke dalam jaringan untuk membentuk ikatan yang kuat, yang mengarah pada peningkatan kekuatan adhesi (18). Sehingga, meningkatkan pula efektivitas dari zat aktif tersebut untuk mencapai sel target. Oleh karena itu, dalam pengujian ini formula F3 dipilih sebagai formula optimum dengan konsentrasi 1,5% dapat memberikan pH, daya sebar, viskositas, skin occlusivitas dan bioadhesive yang baik.

Table 3. Parameter dermatokinetik hidrogel pada model infeksi kulit ex vivo oleh SA dengan aplikasi Hidrogel CPL murni, dan Hidrogel CPL MP (Rata-rata ± SD, n = 3).

Condition	Formulation	C <sub>max</sub> (µg/cm <sup>3</sup> )	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>½</sub> (h)	AUC (h. µg/cm <sup>3</sup> )	MRT (h)
Skin Infection model by SA	Pure CP Hydrogel	3.58±0.30	6.67±0.57	35.71±11.99	47.51±3.32	56.22±16.37
	CPL MPs hydrogel	24.44±0.95	6±0.00	496.50±749.87	417.62±4.22	719.07±1082.14



Gambar 7. Uji dermatokinetik dengan hidrogel CPL dan hidrogel CPL MP menunjukkan total CPL (A) (berarti ± SD, n = 3). Viabilitas bakteri (log CFU/mL) pada model luka infeksi kulit ex vivo (*S. aureus*) setelah pemberian CPL bebas berupa hidrogel, hidrogel MPs dan hidrogel blanko (mean ± SD, n = 3) (B).

### C.13 Uji Ex vivo dermatokinetik

Untuk menyelidiki kinetika pelepasan formula hidrogel, studi dermatokinetik dari dari MP dilakukan setelah aplikasi di kulit. Untuk mengkonfirmasi bahwa pelepasan terjadi CPL di kulit, sampel kulit divortex dengan methanol 2 mL. Profil dermatokinetik dari penelitian ini kami bandingkan dengan hidrogel yang mengandung CPL tanpa formulasi dalam bentuk Mikropartikel sebagai control untuk menilai apakah pelepasan obat berpengaruh terhadap bentuk partikel obat. Temuan kami menunjukkan pada 1 jam dan 2 jam setelah pengukuran tidak ditemukan CPL di supernatant hidrogel CPL dan setelah 24 jam terdapat 02.05 ± 0.22 µg obat yang menunjukkan CPL tanpa formulasi MPs menunjukkan sifat yang hidrofobik sehingga sulit menembus membran kulit. Disisi lain pada 1 jam hingga 24 jam, pengukuran menunjukkan terdapat CPL yang ditemukan di supernatant hidrogel CAP MPs. Hal tersebut sejalan dengan tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mengirimkan CAP MPs ke target lokal lapisan kulit pertama, di mana SA berkoloni, menginfeksi kulit secara lokal di epidermis dan menyebabkan keparahan luka.

Konsentrasi CPL yang dilepaskan dari bentuk MP di kulit vs. waktu pemberian digambarkan sebagai profil kinetik hidrogel pada kulit normal. Tabel 3 menunjukkan profil dermatokinetik hidrogel CPL MPs dan hidrogel CPL murni setelah aplikasi, termasuk  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , AUC, dan MRT. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa kandungan CPL pada lapisan dermal yang diperoleh hidrogel CPL murni jauh lebih rendah dibandingkan dengan hidrogel CPL MPs.  $C_{max}$  (24,44 0,95 g/cm<sup>3</sup>) dicapai dalam 6,00 jam, dibandingkan dengan hidrogel CPL MPs, profil hidrogel CPL murni memiliki  $C_{max}$  yang lebih rendah (3,58 0,30 g/cm<sup>3</sup> dalam 6,67 0,57 jam), tetapi perbedaannya tidak signifikan secara statistik ( $p > 0,05$ ). Selain itu,  $C_{max}$  untuk hidrogel CPL murni dan hidrogel CPL MPs pada lapisan dermal dicapai pada  $T_{max}$  yang sama. Temuan menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan hidrogel CPL murni, hidrogel CPL MP dapat memberikan konsentrasi CPL yang jauh lebih tinggi ke kulit. Dalam hal waktu retensi di kulit, ditemukan bahwa nilai MRT hidrogel CPL MPs secara signifikan lebih besar ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan hidrogel pure kloramfenikol. MRT yang lebih tinggi dapat menguntungkan untuk mengurangi waktu aplikasi hidrogel CAP MPs dalam pengobatan infeksi kulit yang terkait dengan pembentukan infeksi lokal (19).

#### C.14 Uji Aktivitas Antibakteri Ex Vivo menggunakan Model Kulit Infeksi

Untuk menguji efisiensi hidrogel CPL MPs sebagai agen antibakteri, peneliti menggunakan model infeksi kulit ex vivo. Pengujian ini dilakukan pada hidrogel CPL MPs, hidrogel CPL murni, hidrogel blanko tanpa CPL, dan sampel yang tidak diberi perlakuan sebagai kontrol. Hasil pengujian dapat dilihat pada Gambar 7B. Aktivitas antibakteri tertinggi dicapai setelah menerapkan hidrogel CPL MPs dibandingkan dengan hidrogel CPL murni, yang diukur dengan pengurangan koloni bakteri setelah 24 jam. Peningkatan koloni bakteri terlihat pada sampel yang tidak diberi perlakuan, yang menunjukkan validitas sampel kontrol. Hidrogel blanko tanpa obat menunjukkan nilai penurunan sifat bioburden sebesar 8,16 0,04 log CFU/ml hingga 7,11 0,07 log CFU/ml. Aktivitas antibakteri pada blanko hidrogel disebabkan oleh kemampuan kitosan sebagai polimer alami dalam menghambat mikroorganisme, seperti yang telah dijelaskan pada penelitian sebelumnya [20]. Lebih lanjut, eksperimen dermatokinetik menunjukkan bioavailabilitas hidrogel CPL MPs pada kulit ex vivo, itulah sebabnya metode ini berhasil menurunkan jumlah koloni SA hingga 99,98%. Kombinasi MPs dengan hidrogel kitosan secara selektif dapat menjadi alternatif yang layak untuk perawatan infeksi luka yang ada, karena MP digunakan untuk pemberian topikal obat antimikroba pada luka.

<p><b>D. STATUS LUARAN:</b> Tuliskan jenis, identitas dan status ketercapaian setiap luaran wajib dan luaran tambahan (jika ada) yang dijanjikan. Jenis luaran dapat berupa publikasi, perolehan kekayaan intelektual, hasil pengujian atau luaran lainnya yang telah dijanjikan pada proposal. Uraian status luaran harus didukung dengan bukti kemajuan ketercapaian luaran sesuai dengan luaran yang dijanjikan. Lengkapi isian jenis luaran yang dijanjikan serta unggah bukti dokumen ketercapaian luaran wajib dan luaran tambahan melalui BIMA.</p>
--

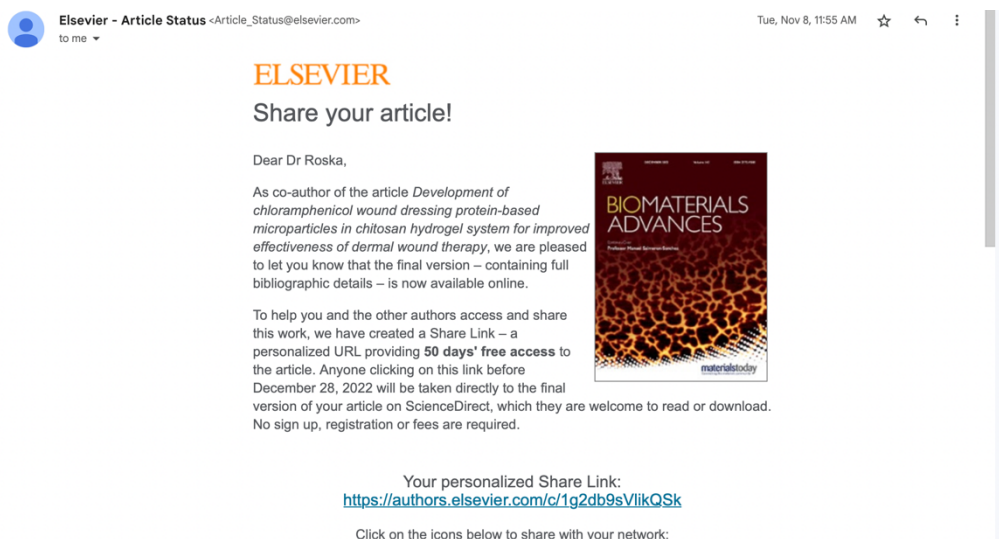
Target luaran yang akan diperoleh dari hasil penelitian ini adalah *conference* nasional/internasional dan publikasi ilmiah di jurnal Internasional terakreditasi. Status luaran pertama yaitu *conference* nasional/internasional saat ini telah dilakukan presentasi seperti yang terdapat pada Gambar 8-9. Presentasi dilakukan pada *International Conferences on Contemporary Science and Clinical Pharmacy 2022 (ICCSCP 2022)* oleh Fakultas Farmasi Universitas Andalas yang akan dilaksanakan secara daring pada tanggal 26-27 Oktober 2022. Selanjutnya, status luaran kedua yaitu publikasi ilmiah di jurnal Internasional berindeks scopus yang saat ini telah *published* di Journal of Biomaterials Advances dengan link jurnal dapat diakses pada <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772950822004526>.



Gambar 8. Sertifikat konferensi *International Conferences on Contemporary Science and Clinical Pharmacy* 2022



Gambar 9. Presentasi konferensi *International Conferences on Contemporary Science and Clinical Pharmacy* 2022



Gambar 10. Bukti *submission* dengan status *published* pada jurnal berindeks scopus (Journal of Biomaterials Advances)



Gambar 9. Artikel terpublikasi di *Biomaterials Advances* 2022

**E. PERAN MITRA:** Tuliskan realisasi kerjasama dan kontribusi Mitra baik *in-kind* maupun *in-cash* (untuk Penelitian Terapan, Penelitian Pengembangan, PTUPT, PPUPT serta KRUP). Bukti pendukung realisasi kerjasama dan realisasi kontribusi mitra dilaporkan sesuai dengan kondisi yang sebenarnya. Bukti dokumen realisasi kerjasama dengan Mitra diunggah melalui BIMA.

Tidak ada.

**F. KENDALA PELAKSANAAN PENELITIAN:** Tuliskan kesulitan atau hambatan yang dihadapi selama melakukan penelitian dan mencapai luaran yang dijanjikan, termasuk penjelasan jika pelaksanaan penelitian dan luaran penelitian tidak sesuai dengan yang direncanakan atau dijanjikan.

Beberapa kendala yang ditemui selama pelaksanaan penelitian, yaitu proses pembelian dan pengiriman bahan (kitosan, kloramfenikol, 2-alfa naftol) yang dipesan melalui Sigma-Aldrich yang membutuhkan waktu sekitar 2-3 bulan sehingga mempengaruhi pelaksanaan penelitian yang seharusnya dapat dimulai lebih awal. Selain itu, keterbatasan alat/ instrument untuk analisis fisiko-kimia sampel di Laboratorium Farmasi menyebabkan sampel tidak bisa segera dianalisis sehingga proses analisis dilakukan di Laboratorium lain. Alat spektrofotometer UV-Vis untuk analisis CPL yang tersedia terbatas, sehingga harus menggunakan alat secara bergiliran dengan peneliti lain yang bekerja di laboratorium yang sama. Meskipun demikian, peneliti telah melaksanakan penelitian sesuai dengan yang direncanakan serta mampu mencapai target penelitian yang diharapkan.

**G. RENCANA TAHAPAN SELANJUTNYA:** Tuliskan dan uraikan rencana penelitian di tahun berikutnya berdasarkan indikator luaran yang telah dicapai, rencana realisasi luaran wajib yang dijanjikan dan tambahan (jika ada) di tahun berikutnya serta *roadmap* penelitian keseluruhan. Pada bagian ini diperbolehkan untuk melengkapi penjelasan dari setiap tahapan dalam metoda yang akan direncanakan termasuk jadwal berkaitan dengan strategi untuk mencapai luaran seperti yang telah dijanjikan dalam proposal. Jika diperlukan, penjelasan dapat juga dilengkapi dengan gambar, tabel, diagram, serta pustaka yang relevan. Pada bagian ini dapat dituliskan rencana penyelesaian target yang belum tercapai.

Saat ini, capaian keseluruhan target yang telah dilakukan sebesar 100%. Seluruh luaran yang telah kami janjikan telah diselesaikan dengan baik. Adapun rencana jangka panjang berupa *roadmap* penelitian adalah dilakukannya pengujian stabilitas, pengembangan model infeksi pada hewan coba, dan uji farmakokinetika secara

*in vivo* pada tahun 2023. Kemudian pada tahun 2024 direncanakan terjalannya kerja sama dengan industri farmasi dalam pengembangan sediaan ini.

**H. DAFTAR PUSTAKA:** Penyusunan Daftar Pustaka berdasarkan sistem nomor sesuai dengan urutan pengutipan. Hanya pustaka yang disitasi pada laporan akhir yang dicantumkan dalam Daftar Pustaka.

1. le Bourvellec C, Renard CMGC. Interactions between Polyphenols and Macromolecules: Quantification Methods and Mechanisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012 Mar;52(3):213–48.
2. Wang C, Zhou X, Wang H, Sun X, Guo M. Interactions between  $\beta$ -Lactoglobulin and 3,3'-Diindolylmethane in Model System. *Molecules*. 2019 Jun 7;24(11):2151.
3. Li M, Ma Y, Ngadi MO. Binding of curcumin to  $\beta$ -lactoglobulin and its effect on antioxidant characteristics of curcumin. *Food Chem*. 2013 Nov;141(2):1504–11.
4. Liu Y, Gao L, Yi J, Fan Y, Wu X, Zhang Y.  $\alpha$ -Lactalbumin and chitosan core-shell nanoparticles: resveratrol loading, protection, and antioxidant activity. *Food Funct*. 2020;11(2):1525–36.
5. Fernandes RV de B, Borges SV, Botrel DA, Oliveira CR de. Physical and chemical properties of encapsulated rosemary essential oil by spray drying using whey protein-inulin blends as carriers. *Int J Food Sci Technol*. 2014 Jun;49(6):1522–9.
6. Shen X, Zhao C, Lu J, Guo M. Physicochemical Properties of Whey-Protein-Stabilized Astaxanthin Nanodispersion and Its Transport via a Caco-2 Monolayer. *J Agric Food Chem*. 2018 Feb 14;66(6):1472–8.
7. Luo Y, Teng Z, Wang Q. Development of Zein Nanoparticles Coated with Carboxymethyl Chitosan for Encapsulation and Controlled Release of Vitamin D3. *J Agric Food Chem*. 2012 Jan 25;60(3):836–43.
8. Teng Z, Luo Y, Wang Q. Carboxymethyl chitosan-soy protein complex nanoparticles for the encapsulation and controlled release of vitamin D3. *Food Chem*. 2013 Nov;141(1):524–32.
9. Goyal A, Sharma V, Sihag MK, Tomar SK, Arora S, Sabikhi L, et al. Development and physico-chemical characterization of microencapsulated flaxseed oil powder: A functional ingredient for omega-3 fortification. *Powder Technol*. 2015 Dec;286:527–37.
10. Agwa MM, Sabra S, Atwa NA, Dahdooh HA, Lithy RM, Elmotasem H. Potential of frankincense essential oil-loaded whey protein nanoparticles embedded in frankincense resin as a wound healing film based on green technology. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2022 May;71:103291.
11. Lee PE, Choo WS. Characterization of flaxseed oil emulsions. *J Food Sci Technol*. 2015 Jul 2;52(7):4378–86.
12. Tato M, López Y, Morosini MI, Moreno-Bofarull A, Garcia-Alonso F, Gargallo-Viola D, et al. Characterization of variables that may influence oxenoxacin in susceptibility testing, including MIC and MBC values. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Mar;78(3):263–7.
13. Ramos ÓL, Fernandes JC, Silva SI, Pintado ME, Malcata FX. Edible Films and Coatings from Whey Proteins: A Review on Formulation, and on Mechanical and Bioactive Properties. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012 Jun;52(6):533–52.
14. Chattopadhyay DP, Inamdar MS. Aqueous Behaviour of Chitosan. *Int J Polym Sci*. 2010;2010:1–7.
15. Ibrahim MM, Hafez SA, Mahdy MM. Organogels, hydrogels and bigels as transdermal delivery systems for diltiazem hydrochloride. *Asian J Pharm Sci*. 2013 Feb;8(1):48–57.

16. Kryscio DR, Sathe PM, Lionberger R, Yu L, Bell MA, Jay M, et al. Spreadability Measurements to Assess Structural Equivalence (Q3) of Topical Formulations—A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*. 2008 Mar 12;9(1):84–6.
17. Permana AD, Utami RN, Courtenay AJ, Manggau MA, Donnelly RF, Rahman L. Phytosomal nanocarriers as platforms for improved delivery of natural antioxidant and photoprotective compounds in propolis: An approach for enhanced both dissolution behaviour in biorelevant media and skin retention profiles. *J Photochem Photobiol B*. 2020 Apr;205:111846.
18. Zhang X, Jiang Y, Han L, Lu X. Biodegradable polymer hydrogel-based tissue adhesives: A review. *Biosurf Biotribol*. 2021 Dec 3;7(4):163–79.
19. Permana AD, Utami RN, Layadi P, Himawan A, Juniarti N, Anjani QK, et al. Thermosensitive and mucoadhesive in situ ocular gel for effective local delivery and antifungal activity of itraconazole nanocrystal in the treatment of fungal keratitis. *Int J Pharm*. 2021 Jun;602:120623.