



**PENGARUH KONSENTRASI KITOSAN DALAM
PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES*
AMOKSISILIN TRIHIDRAT**

SKRIPSI

Oleh

Dwi Ayu Yuniarsih

NIM 142210101083

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018



**PENGARUH KONSENTRASI KITOSAN DALAM
PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES*
AMOKSISILIN TRIHIDRAT**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

Dwi Ayu Yuniarsih

NIM 142210101083

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan ridho-Nya kepada setiap hamba-Nya.
2. Orang tua penulis Bapak Sunarno dan Ibu Sri Lestari, Kakak Tulazi Aniarsih Merdeka Wati, Kakak Galuh Sinoarsih, dan Adik Nasriya Pingkyarsih, terima kasih atas do'a, kasih sayang, motivasi, nasihat serta semangat selama ini.
3. Guru-guru penulis sejak SD sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing selama menempuh pendidikan Strata Satu ini.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2014 "Pharmagen" dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

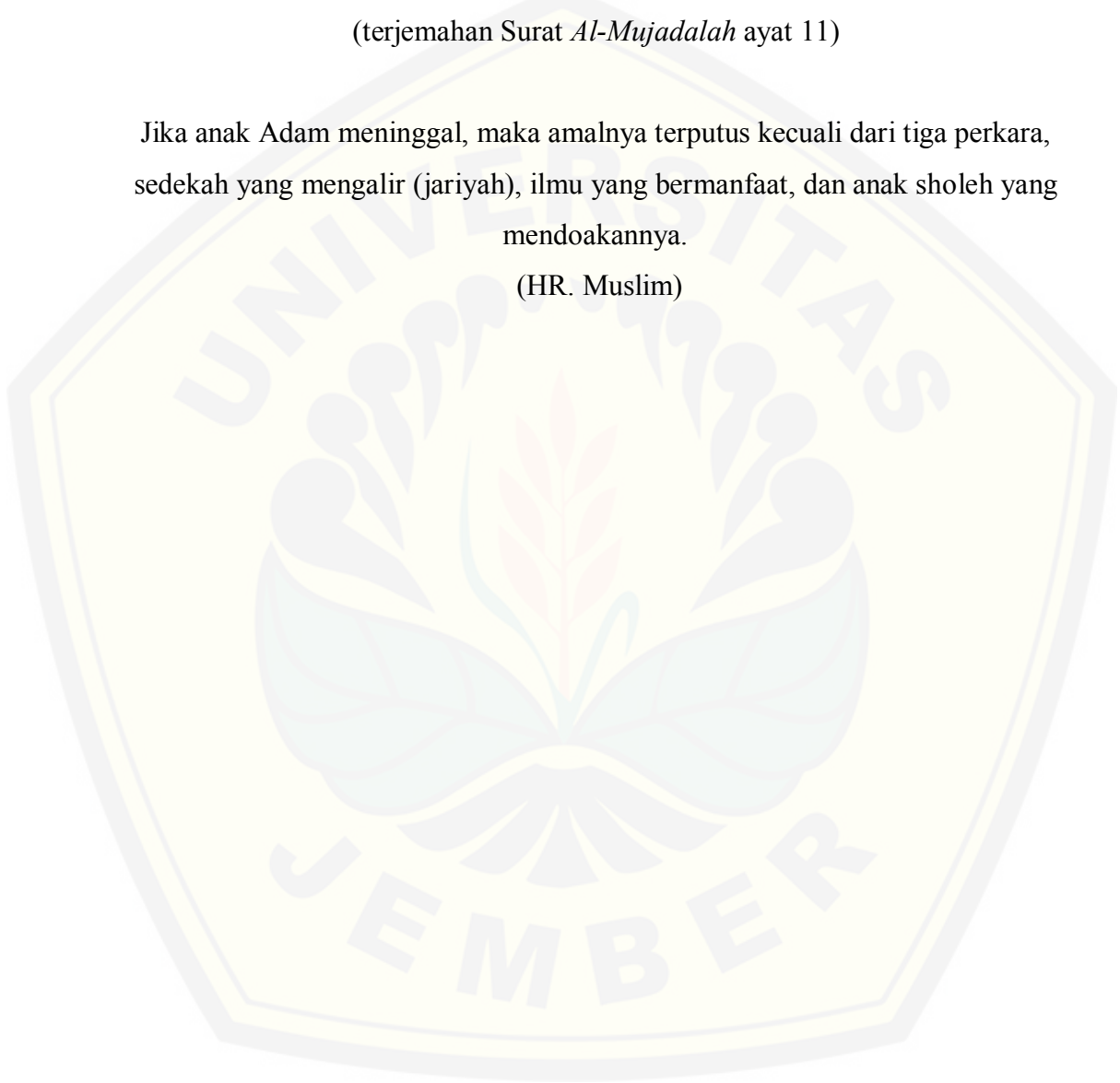
MOTTO

Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat.

(terjemahan Surat *Al-Mujadalah* ayat 11)

Jika anak Adam meninggal, maka amalnya terputus kecuali dari tiga perkara, sedekah yang mengalir (jariah), ilmu yang bermanfaat, dan anak sholeh yang mendoakannya.

(HR. Muslim)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangandi bawah ini:

Nama : Dwi Ayu Yuniarsih

NIM : 142210101083

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh Konsentrasi Kitosan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, Januari 2018

Yang menyatakan,

Dwi Ayu Yuniarsih

NIM 142210101083

SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI KITOSAN DALAM
PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES*
AMOKSISILIN TRIHIDRAT**

Oleh

Dwi Ayu Yuniarsih

NIM 142210101083

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Pengaruh Konsentrasi Kitosan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Senin, 22 Januari 2018

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt.

NIP. 197910032003122001

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

NIP. 197503092001121001

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP. 198608302009121007

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm

NIP. 198004052005012005

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. Farm.

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh Konsentrasi Kitosan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat; Dwi Ayu Yuniarsih, 142210101083; 2018; 101 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Amoksisilin trihidrat merupakan obat antibiotik golongan penisilin dalam kelas aminopenisilin. Amoksisilin rentan terhadap degradasi bakteri oleh enzim β -laktamase. Amoksisilin terikat protein plasma sekitar 20% setelah pemberian oral dan memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) 1 sampai 1,5 jam. Amoksisilin telah digunakan sebagai terapi *first line* infeksi lambung yang disebabkan oleh bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Pembasmian bakteri tidak bisa maksimal karena waktu tinggal yang pendek antibiotik dalam lambung sehingga tidak bisa tercapai konsentrasi efektif antibiotik di lapisan mukosa lambung atau permukaan sel epitel tempat *H. Pylori*. Sebagai solusi dari permasalahan tersebut, maka dikembangkan teknologi obat agar obat amoksisilin trihidrat bertahan lama di lambung dan terhindar dari degradasi.

Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS) merupakan suatu pendekatan untuk memperpanjang waktu tinggal obat dalam saluran pencernaan. Salah satu mekanisme GRDDS yaitu mekanisme *mucoadhesive*. *Microspheres* merupakan salah satu sistem penghantaran obat *multiple unit* dengan melepaskan obat secara terkendali. Penghantaran obat amoksisilin trihidrat dalam bentuk *mucoadhesive microspheres* bertujuan untuk mengurangi efek samping, meningkatkan efikasi terapi, dan menghindari perkembangan resistensi serta degradasi obat.

Metode preparasi *mucoadhesive microspheres* pada penelitian ini menggunakan *solvent evaporation*. Bahan yang digunakan dalam penelitian yaitu kitosan sebagai polimer *mucoadhesive*, etil selulosa sebagai polimer matriks, aseton sebagai pelarut fase internal, parafin cair sebagai pelarut fase eksternal, dan span 80 sebagai surfaktan. Penelitian ini dilakukan untuk pengembangan formula

sediaan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang merupakan kombinasi teknologi GRDDS dan penghantaran obat terkendali dengan kitosan sebagai polimer *mucoadhesive*. Setiap formula akan dibandingkan untuk menentukan sediaan *microspheres* yang memiliki *entrapment efficiency* dan kemampuan *mucoadhesive* paling baik. Evaluasi dalam penelitian ini meliputi penentuan *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, karakteristik gugus fungsi dengan menggunakan FTIR, morfologi dan perhitungan ukuran partikel menggunakan SEM, serta pengujian kekuatan *mucoadhesive* menggunakan alat *texture analyzer*.

Peningkatan kitosan sebagai polimer *mucoadhesive* konsentrasi 1725 mg, 2330 mg, 2875 mg, dan 3450 mg tiap formula *mucoadhesive microspheres* memberikan pengaruh terhadap *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*. Hal ini ditunjukkan dengan semakin meningkatnya nilai persen *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* seiring dengan bertambahnya konsentrasi kitosan. Formula ke-4 dengan konsentrasi kitosan sebesar 3450 mg memiliki persen *entrapment efficiency* terbesar yaitu 85,450% dan kekuatan *mucoadhesive* terbesar yaitu 48,767 gram. Hasil karakteristik menunjukkan bahwa analisis kompleks *microspheres* amoksisilin trihidrat menunjukkan tidak adanya interaksi yang dapat dilihat dari munculnya serapan khas dan gugus fungsi dari amoksisilin trihidrat. Hasil *drug loading* dan *yield* menghasilkan perbedaan yang signifikan pada keempat formula. Rata-rata ukuran partikel *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat pada semua formula masih masuk dalam rentang persyaratan ukuran *microspheres* 1-1000 μm , masing-masing formula yaitu (F1) 621,333 μm ; (F2) 689,333 μm ; (F3) 766,444 μm ; dan (F4) 853,111 μm .

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Konsentrasi Kitosan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

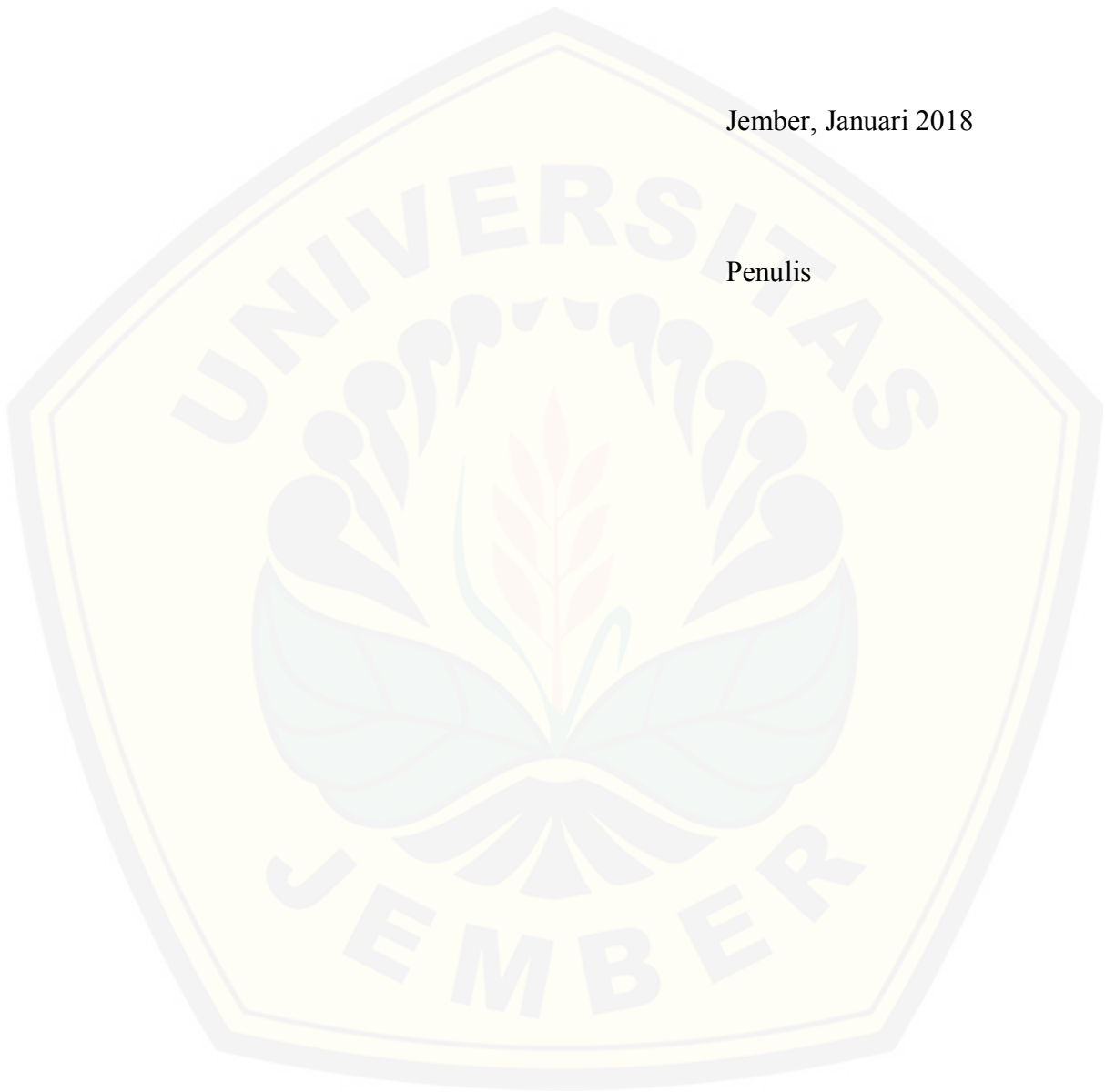
1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
2. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
3. Bapak Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
4. Ibu Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran dan kritik kepada penulis;
6. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Bagian Farmasetika, Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Bagian Kimia, serta Mbah Dini selaku teknisi Bagian FKK Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
7. Orang tua penulis Bapak Sunarno dan Ibu Sri Lestari, serta Kakak Tulazi Aniarsih Merdeka Wati, Kakak Galuh Sinoarsih, dan Adik Nasriya

- Pingkyarsih, terima kasih atas do'a, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, nasihat, semangat kepada penulis selama selama penyusunan skripsi ini;
8. Keluarga besar di Ngawi yang telah memberi dukungan, semangat, perhatian, doa, dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
 9. Sahabat sekaligus saudara seperjuangan skripsi Rizka Okta dan Joppy Setiawan terimakasih atas kerja sama, semangat dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
 10. Sahabat kesayangan Kencur (Agus, Ayu, Ari, Ain, Fajar, Rafli, Rizka, Sheila, Sri, Tya, Yogi, Zahra, Liya, Joppy, Rizky, Putu, dan Della) terimakasih atas semangat, doa, kebersamaan, dukungan selama ini, kalian sangat menginspirasi serta banyak membantu penulis dalam segala hal;
 11. Sahabat-sahabatku, adik-adikku, kakak-kakakku dari keluarga besar BEMFF Bravo 2015, BEMFF Bisa 2016, dan BEMFF Rangers 2017 yang telah banyak memberikan bimbingan dalam berorganisasi, atas kebersamaannya, motivasi, dan semangat;
 12. Teman-teman seperjuangan angkatan 2014 Pharmagen yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
 13. Teman-teman kos Kaldema yang memberikan kenyamanan, semangat, dan perhatian kepada penulis;
 14. Teman-teman lomba karya tulis ilmiah selama ini, Mbak Galuh, Mbak Risti, Mbak Yunin, Mas Sugi, Mbak Risti Rostiani, Tari, Jeany, Tari, Tinton yang telah memberikan pengalaman menulis karya tulis ilmiah;
 15. Teman-teman sekolah dari kanak-kanak hingga SMA, organisasi di kuliah dan KKN Kupang;
 16. Guru-guru sejak bersekolah di SDN Kalang 1, SMPN 2 Ngawi dan SMAN 2 Ngawi. Terima kasih atas segala ilmu yang kalian ajarkan pada penulis;
 17. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi;
 18. Seluruh civitas akademika Universitas Jember dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satuper satu.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi ini sehingga penulis juga menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Januari 2018

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR ISTILAH	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Lambung	5
2.1.1 Anatomi Lambung	5
2.1.2 Histologi Lambung	6
2.2 <i>Microspheres</i>	7
2.3 <i>Mucoadhesive</i>	8
2.3.1 Teori <i>Mucoadhesive</i>	9
2.3.2 Preparasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> dengan Metode <i>Solvent Evaporation</i>	10
2.4 Tinjauan Bahan Penelitian	12
2.4.1 Amoksisilin Trihidrat	12
2.4.2 Etil Selulosa	14
2.4.3 Kitosan	15
BAB 3. METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian	17
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	17

3.2.1 Alat	17
3.2.2 Bahan	17
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	17
3.4 Prosedur Penelitian	19
3.4.1 Pembuatan <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat	19
3.4.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat	20
3.4.3 Karakterisasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i>	20
3.5 Analisis Data	22
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil Pembuatan <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat	23
4.2 Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i>.....	24
4.2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	24
4.2.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat	25
4.2.3 Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i>	26
4.3 Hasil Penentuan Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	28
4.4 Hasil Karakterisasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat	29
4.4.1 Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	29
4.4.2 Nilai <i>Drug Loading</i>	38
4.4.3 Nilai <i>Yield</i>	39
4.4.4 Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	40
BAB 5. PENUTUP	
5.1 Kesimpulan	42
5.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	51

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan formula <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat ...	19
4.1 Organoleptis <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat.....	24
4.2 Hasil pengujian <i>entrapment efficiency</i>	27
4.3 Hasil pengujian <i>in vitro</i> kekuatan <i>mucoadhesive</i>	28
4.4 Hasil FTIR amoksisilin trihidrat, etil selulosa, dan kitosan	33
4.5 Hasil FTIR amoksisilin trihidrat dan sediaan <i>mucoadhesive microspheres</i>	38
4.6 Hasil perhitungan nilai <i>drug loading</i>	39
4.7 Hasil perhitungan nilai <i>yield</i>	40
4.8 Hasil penentuan ukuran <i>mucoadhesive microspheres</i>	42

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi lambung	5
2.2 Histologi lambung	6
2.3 Morfologi permukaan <i>microspheres</i>	7
2.4 Mekanisme pelepasan obat dalam lambung melalui sistem <i>mucoadhesive</i>	9
2.5 Preparasi <i>mucoadhesive microspheres</i> menggunakan metode <i>solvent evaporation</i>	11
2.6 Rejimen obat untuk membasmi <i>H. Pylori</i>	13
2.7 Struktur kimia amoksisilin trihidrat	14
2.8 Struktur kimia etil selulosa	14
2.9 Struktur kimia kitosan	16
3.1 Skema penelitian	18
4.1 <i>Mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat	23
4.2 Kurva spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat	25
4.3 Kurva baku amoksisilin trihidrat dalam <i>aquadest</i>	26
4.4 Hasil spektra FTIR amoksisilin trihidrat murni	31
4.5 Hasil spektra FTIR polimer etil selulosa	32
4.6 Hasil spektra FTIR polimer kitosan	32
4.7 Hasil spektra FTIR <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat formula 1	34
4.8 Hasil spektra FTIR <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat formula 2.....	35
4.9 Hasil spektra FTIR <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat formula 3	36
4.10 Hasil spektra FTIR <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat formula 4.....	37

4.11 Morfologi *mucoadhesive microspheres*..... 41



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Amoksisilin Trihidrat	51
A.1 Kurva spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat	51
A.2 Tabulasi hasil absorbansi pada masing-masing panjang gelombang amoksisilin trihidrat	51
B. Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam <i>Aquadest</i>	53
B.1 Hasil absorbansi larutan baku amoksisilin trihidrat	53
B.2 Kurva baku amoksisilin trihidrat	53
B.3 Hasil perhitungan linearitas kurva baku amoksisilin trihidrat	54
C. Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i>	54
C.1 Tabulasi hasil <i>entrapment efficiency</i>	54
C.2 Contoh perhitungan <i>entrapment efficiency</i>	54
C.3 Hasil <i>one way</i> ANOVA	56
D. Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	59
D.1 Hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula 1	59
D.2 Hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula 2	60
D.3 Hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula 3	62
D.4 Hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula 4	63
D.5 Hasil <i>one way</i> ANOVA	65
E. Perhitungan <i>Drug Loading</i>	68
E.1 Perhitungan <i>drug loading</i>	68
E.2 Hasil <i>one way</i> ANOVA	68
F. Perhitungan <i>Yield</i>	71
F.1 Perhitungan <i>yield</i>	71
F.2 Hasil <i>one way</i> ANOVA	72
G. Tabulasi Pengukuran Partikel <i>Mucoadhesive microspheres</i>	75
H. Dokumentasi Alat dan Pengujian	76
I. Sertifikat Analisis Amoksisilin Trihidrat	80

DAFTAR ISTILAH

A

a : Intersep

Abs : Absorbansi

B

b : Slope atau kemiringan kurva

C

C : Celcius

CoA: *Certificate of Analysis*

cm⁻¹ : 1/centimeter

CV : *Coefficient variation*

D

Da : Dalton

F

F : Formula

G

g : Gram

gF : Gram*Force*

K

Kv : Kilovolt

L

L : Liter

M

mg : Miligran

ml : Mililiter

mm : Milimeter

N

nm : Nanometer

P

P : Koefisien partisi

p : Nilai signifikansi

pH : *Power of hydrogen*

ppm : *Part per million*

PT : Perseroan Terbatas

R

r : Koefisien korelasi

rpm : Rotasi per menit

S

SD : Standar deviasi

T

t : Waktu

U

UV-Vis : Ultraviolet-Visibel

µg : Mikrogram

µm : Mikrometer

V

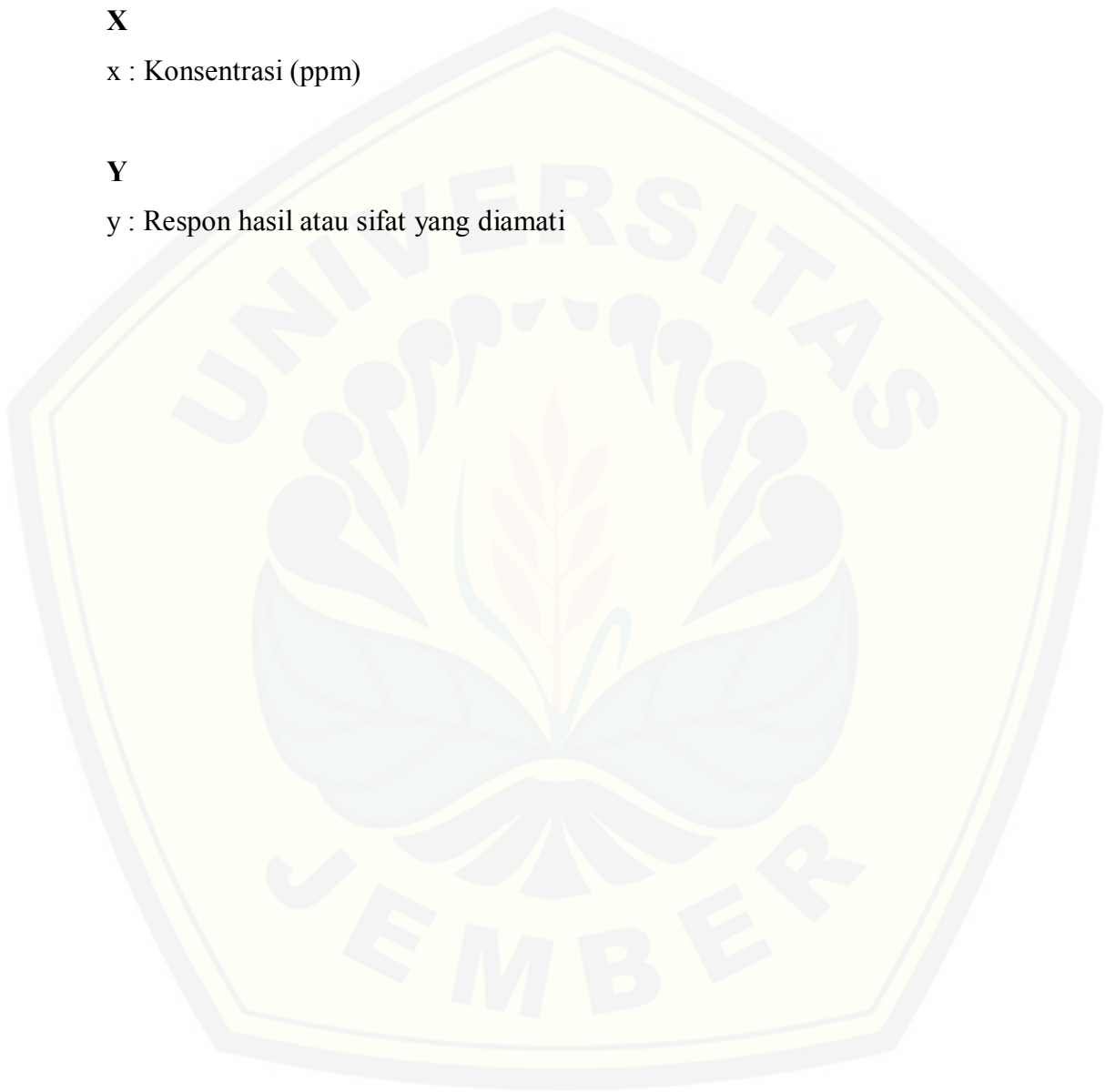
v/v : Volume per volume

X

x : Konsentrasi (ppm)

Y

y : Respon hasil atau sifat yang diamati



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Amoksisilin trihidrat merupakan obat antibiotik golongan penisilin dalam kelas aminopenisilin (Hauser, 2013). Amoksisilin rentan terhadap degradasi bakteri oleh enzim β -laktamase. Amoksisilin terikat protein plasma sekitar 20% setelah pemberian oral dan memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) 1 sampai 1,5 jam (Sweetman, 2009). Amoksisilin telah digunakan sebagai terapi *first line* infeksi lambung yang disebabkan oleh bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (Sweetman, 2009). *H. pylori* merupakan bakteri gram negatif yang berkoloni dalam mukosa lambung manusia dan salah satu penyebab gastritis dan *peptic ulcer disease*. Bentuk sediaan obat konvensional amoksisilin trihidrat belum bisa membasmi keseluruhan *H. pylori* (Cooreman *et al.*, 1993). Pembasmian bakteri tidak bisa maksimal karena waktu tinggal yang pendek antibiotik dalam lambung sehingga tidak bisa tercapai konsentrasi efektif antibiotik di lapisan mukosa lambung atau permukaan sel epitel tempat *H. Pylori* (Patel dan Chavda, 2009).

H. pylori menyebabkan infeksi kronis. *H. pylori* secara kronis di lambung mengalami paparan kumulatif antibiotik yang sama akan meningkatkan risiko resistensi terhadap antibiotik. Asam lambung membatasi efikasi antibiotik tertentu yang memungkinkan bakteri *H. pylori* bertahan lebih lama selama terapi dan menyebabkan resistensi antibiotik (Hauser, 2013). Oleh karena itu, perlu pengembangan teknologi obat agar obat amoksisilin trihidrat bertahan lama di lambung dan terhindar dari degradasi.

Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS) merupakan suatu pendekatan untuk memperpanjang waktu tinggal obat dalam saluran pencernaan (Garg dan Gupta, 2008). Sistem GRDDS dapat dicapai dengan mekanisme *floating dosage forms, mucoadhesive systems, raft forming systems, low density systems, swelling and expandable systems, superporous hydrogels, magnetic systems, self unfolding systems*, dan *high density systems* (Vinod *et al.*, 2010). Bahan obat yang dapat diformulasi dalam bentuk sediaan GRDDS harus

memenuhi beberapa kriteria antara lain: a) obat yang memiliki aksi lokal dalam saluran pencernaan, b) obat dengan absorpsi primer dalam lambung dan bagian atas saluran pencernaan, c) obat dengan kelarutan tergantung pH, d) obat dengan jendela absorpsi pendek dalam saluran pencernaan, obat yang diabsorpsi cepat dari saluran pencernaan, e) obat yang membasmi koloni mikroba (Lembhe *et al.*, 2016). Karakteristik amoksisilin trihidrat cocok untuk dibuat dalam sediaan GRDDS yang target absorpsinya di lambung dan membasmi *H. pylori*.

Pengantaran obat terkendali telah banyak digunakan dan dikembangkan karena memiliki keuntungan yaitu meningkatkan bioavailabilitas, melindungi obat dari degradasi, meningkatkan kepatuhan pasien, dan mengurangi frekuensi pemberian obat (Allen dan Ansel, 2014). Salah satu pengantaran obat terkendali adalah *microspheres*. Pengantaran obat dalam bentuk *microspheres* merupakan pengantaran partikel obat berbentuk *spheris* dalam ukuran mikrometer yang mengandung zat aktif dan terdispersi ke dalam matriks (Kaurav *et al.*, 2012).

Keterbatasan dari *microspheres* adalah kurangnya kemampuan lama tinggal di tempat absorpsi obat. Hal ini bisa ditingkatkan melalui kombinasi dengan GRDDS mekanisme *mucoadhesive* sehingga terbentuk teknologi pengantaran obat *mucoadhesive microspheres*. *Mucoadhesive microspheres* termasuk mikropartikel dan mikrokapsul dengan diameter antara 1-1000 μm yang terdiri dari polimer *mucoadhesive* atau memiliki lapisan luar (Kaurav *et al.*, 2012). Pengantaran obat amoksisilin trihidrat dalam bentuk *mucoadhesive microspheres* bertujuan untuk mengurangi efek samping, meningkatkan efikasi terapi, dan menghindari perkembangan resistensi serta degradasi obat (Kaurav *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2005).

Metode preparasi *mucoadhesive microspheres* pada penelitian ini menggunakan *solvent evaporation*. Metode ini lebih disukai karena kemudahan dalam fabrikasi (Swapna *et al.*, 2013; Yellanki *et al.*, 2010). Polimer yang digunakan sebagai *mucoadhesive* dalam penelitian ini adalah kitosan. Kitosan merupakan polimer kationik yang berasal dari bahan alam, *bioadhesive*, *biocompatible*, dan *biodegradable* (Garud dan Garud, 2012). Polielektrolit

kationik kitosan memberikan interaksi elektrostatik yang kuat dengan mukus yang bermuatan negatif (Rodrigues *et al.*, 2012; Fernandes *et al.*, 2013). Pelepasan obat terkendali dalam formulasi *microspheres* menggunakan polimer kitosan dapat mencapai lebih dari 15 jam (Garud dan Garud, 2012). Penggunaan kitosan sebagai polimer dalam formulasi *mucoadhesive microspheres* menghasilkan absorpsi obat yang lebih lama dan meningkatkan *entrapment efficiency* (Kalita dan Ahmed, 2016; Dhawan dan Singla, 2003). Penelitian yang dilakukan oleh Patel *et al.* (2005) menunjukkan bahwa jumlah rasio obat dengan polimer berperan signifikan terhadap kekuatan *mucoadhesive microspheres*.

Penelitian ini dilakukan untuk pengembangan formula sediaan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang merupakan kombinasi teknologi GRDDS dan penghantaran obat terkendali dengan kitosan sebagai polimer *mucoadhesive*. Setiap formula akan dibandingkan untuk menentukan sediaan *microspheres* yang memiliki *entrapment efficiency* dan kemampuan *mucoadhesive* paling baik. Evaluasi dalam penelitian ini meliputi penentuan *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, karakteristik dengan menggunakan FTIR, SEM, dan pengujian kekuatan *mucoadhesive*.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi kitosan sebagai polimer *mucoadhesive* terhadap *entrapment efficiency* dalam *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat ?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi kitosan terhadap kekuatan *mucoadhesive* dalam *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat ?
3. Bagaimana karakteristik (FTIR , *drug loading*, *yield*, dan SEM) *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi kitosan sebagai polimer *mucoadhesive* terhadap *entrapment efficiency* dalam *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat.
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi kitosan terhadap kekuatan *mucoadhesive* dalam *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat.
3. Mengetahui karakteristik (FTIR , *drug loading*, *yield*, dan SEM) *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat.

1.4 Manfaat Penelitian

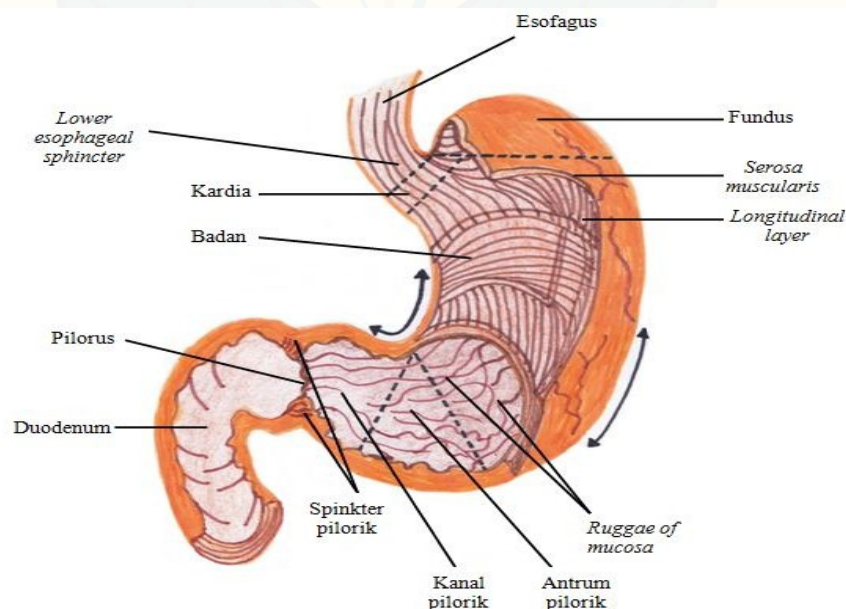
Hasil penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai pengaruh beberapa konsentrasi kitosan sebagai polimer *mucoadhesive* dalam sediaan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat. Hasil data dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang merupakan hasil pengembangan kombinasi teknologi GRDDS dengan sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Lambung

2.1.1 Anatomi Lambung

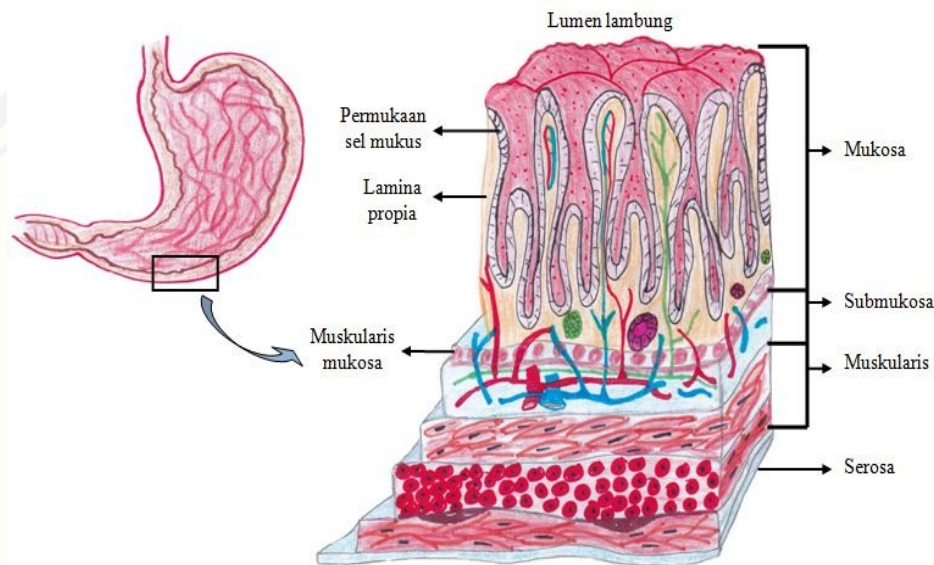
Lambung merupakan ruang berbentuk kantung mirip huruf J, berada di bawah diafragma, terletak pada regio epigastrik, umbilikal, dan hipokondria kiri pada regio abdomen (Tortora dan Derrickson, 2012). Lambung memiliki lima bagian utama yaitu kardia, fundus, badan (*body*), antrum, dan pilorik (dapat dilihat pada Gambar 2.1). Kardia merupakan daerah kecil yang berada pada hubungan gastroesofageal (*gastroesophageal junction*) dan terletak sebagai pintu masuk ke lambung. Fundus merupakan daerah berbentuk kubah yang menonjol ke bagian kiri di atas kardia. Badan (*body*) merupakan suatu rongga longitudinal yang berdampingan dengan fundus dan merupakan bagian terbesar dari lambung. Antrum merupakan bagian lambung yang menghubungkan badan (*body*) ke pilorik dan terdiri dari otot yang kuat. Pilorik merupakan suatu struktur tubular yang menghubungkan lambung dengan duodenum dan mengandung spinkter pilorik (Schmitz dan Martin, 2008).



Gambar 2.1 Anatomi lambung (Tortora dan Derrickson, 2012)

Lambung berfungsi: a) untuk mencampur saliva, makanan, dan cairan lambung membentuk seperti bubur, b) sebagai tempat penampungan makanan sebelum dilepaskan ke usus halus, c) mensekresikan cairan lambung yang berisi HCl, pepsin, faktor intrinsik, dan enzim lipase, d) mensekresikan gastrin ke dalam darah (Tortora dan Derrickson, 2012).

2.1.2 Histologi Lambung



Gambar 2.2 Histologi dari lambung (Tortora dan Derrickson, 2012)

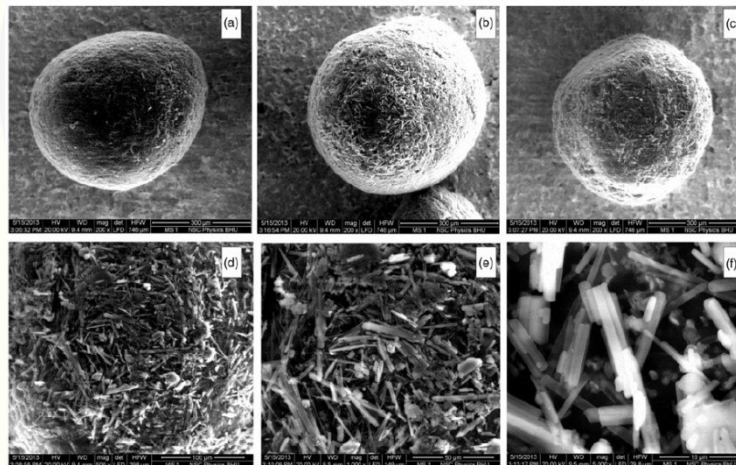
Histologi lambung dinding lambung tersusun dari empat lapisan dasar utama, sama halnya dengan lapisan saluran cerna secara umum dengan modifikasi tertentu yaitu lapisan mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan serosa (Schmitz dan Martin, 2008).

- a. Lapisan mukosa terdiri atas epitel permukaan, lamina propia, dan muskularis mukosa. Epitel permukaan yang berlekuk ke dalam lamina propia dengan kedalaman yang bervariasi, dan membentuk sumur-sumur lambung disebut foveola gastrika. Epitel yang menutupi permukaan dan melapisi lekukan-lekukan tersebut merupakan epitel selapis silindris dan semua selnya menyekresi mukus alkalis. Lamina propia lambung terdiri atas jaringan ikat longgar yang disusupi sel otot polos dan sel limfoid. Muskularis mukosa yang

memisahkan mukosa dari submukosa dan mengandung otot polos (Tortora dan Derrickson, 2012).

- b. Lapisan sub mukosa mengandung jaringan ikat, pembuluh darah, sistem limfatik, limfosit, dan sel plasma (Schmitz dan Martin, 2008).
- c. Lapisan muskularis propia terdiri dari tiga lapisan otot yaitu (1) *inner oblique*, (2) *middle circular*, (3) *outer longitudinal*. Pada muskularis propia terdapat pleksus myenterik (auerbach) (Schmitz dan Martin, 2008). Lapisan oblik terbatas pada bagian badan (*body*) dari lambung (Tortora dan Derrickson, 2012).
- d. Lapisan serosa merupakan lapisan yang tersusun atas epitel selapis skuamos (mesotelium) dan jaringan ikat areolar (Tortora dan Derrickson, 2012). Lapisan serosa merupakan lapisan paling luar dan bagian dari viseral peritoneum (Schmitz dan Martin, 2008).

2.2 Microspheres



Gambar 2.3 Morfologi permukaan *microspheres* (Pandey *et al.*, 2016)

Microspheres merupakan partikel berbentuk *spheris* yang mengandung multipartikel. Obat yang ada di *microspheres* tersebar di polimer dalam bentuk matriks atau *reservoir* (Saini *et al.*, 2016). *Microspheres* disebut mikropartikel

dalam pendekatan sebagai *drug carrier* dan biasanya memiliki diameter 1 μm sampai 1000 μm (Kadam dan Suvarna; 2015, Metkari *et al.*, 2014).

Ada dua tipe dari *microspheres* yaitu mikrokapsul dan mikromatriks. Pada mikrokapsul, obat yang terperangkap dalam polimer dikelilingi dengan jelas dinding kapsul yang berbeda. Sedangkan pada mikromatriks, zat yang terperangkap tersebar di seluruh matriks (Kadam dan Suvarna, 2015).

Kelebihan *microspheres* sebagai sistem penghantaran obat (Freiberg dan Zhu, 2004; Hire dan Derle, 2014; Omkar *et al.*, 2009) :

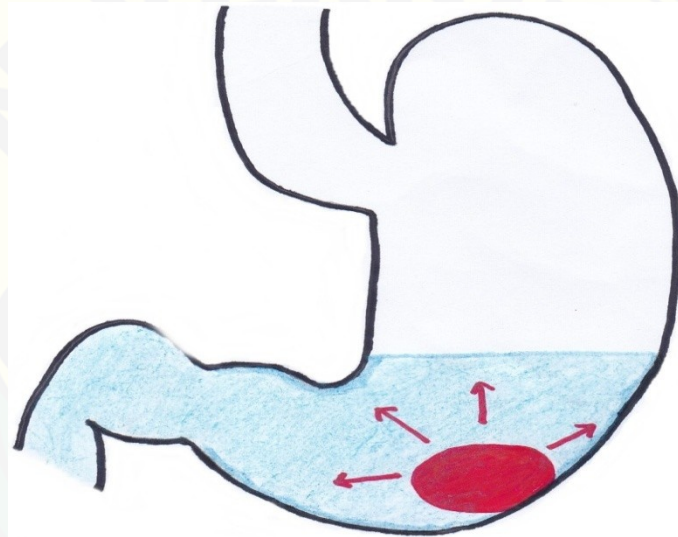
- a. Mengantarkan obat ke situs target dengan spesifik.
- b. Mempertahankan konsentrasi yang diinginkan pada situs target dengan meningkatkan pelepasan terkontrol.
- c. Mengurangi efek samping obat karena dilepaskan secara perlahan.
- d. Mengurangi konsentrasi obat yang tinggi dalam target spesifik atau jaringan di dalam tubuh.
- e. Mudah diberikan melalui injeksi atau inhalasi.
- f. Memberikan proteksi untuk obat yang tidak stabil sebelum dan sesudah diberikan di dalam tubuh sebelum terdapat pada target aksi.
- g. *Microspheres* tidak hanya untuk pelepasan yang berkepanjangan tetapi juga dapat untuk menargetkan obat antikanker atau antitumor.

2.3 Mucoadhesive

Bioadhesive merupakan fenomena pelekatan ke suatu jaringan yang setidaknya satu di antaranya bersifat biologis untuk waktu yang lama dengan kekuatan antarmuka (Smart, 2005; Vasir *et al.*, 2003). Ikatan perekat bisa terbentuk dengan lapisan sel epitel, lapisan lendir, atau kombinasi keduanya. *Mucoadhesive* merupakan istilah yang digunakan ketika polimer melekat dengan lapisan mukosa (Vasir *et al.*, 2003). *Mucoadhesive* berpotensi mengoptimalkan pengiriman obat secara lokal dengan mempertahankan bentuk sediaan di tempat aksi dan kontak lama di tempat absorpsinya (Smart, 2005).

Mucoadhesive microspheres termasuk mikropartikel dan mikrokapsul dengan diameter antara 1-1000 μm yang terdiri dari polimer *mucoadhesive* atau

memiliki lapisan luar (Kaurav *et al.*, 2012). *Microspheres* berpotensi untuk dijadikan target dan pengiriman obat yang terkendali. Kombinasi sifat adhesif ke *microspheres* membentuk sediaan *multiple unit* yaitu *mucoadhesive microspheres* (Lopes *et al.*, 2016). *Mucoadhesive microspheres* dapat disesuaikan untuk melekat di setiap jaringan mukosa termasuk di mata, rongga hidung, saluran kemih, dan saluran cerna sehingga menawarkan kemungkinan pelepasan obat terlokalisasi, terkendali secara sistemik, dan memperbaiki kepatuhan pasien (Chowdary dan Rao, 2004).



Gambar 2.4 Mekanisme pelepasan obat dalam lambung melalui sistem *mucoadhesive* (Lopes *et al.*, 2016)

2.3.1 Teori *Mucoadhesive*

Beberapa teori terkait mekanisme penempelan *mucoadhesive* pada permukaan biologis telah diketahui, meliputi teori elektronik, teori pembasahan, teori interpenetrasi atau difusi, teori mekanikal, dan teori fraktur : (Smart, 2005; Swapna *et al.*, 2013)

a. Teori elektronik

Teori elektronik meliputi transfer elektron ke seluruh antarmuka polimer adhesif dan permukaan jaringan yang berakibat pada pembentukan lapisan

ganda listrik pada antarmuka dan serangkaian kekuatan yang saling menarik yang bertanggung jawab untuk menjaga kontak antara dua lapisan.

b. Teori pembasahan

Teori pembasahan menggambarkan kemampuan adhesif polimer untuk menyebar dan mengembang serta kontak secara lama dengan selaput lendir.

c. Teori adsorpsi

Teori adsorpsi menggambarkan terikatnya dua permukaan karena interaksi dari struktur kimia yang dimiliki dua permukaan tersebut.

d. Teori interpenetrasi atau difusi

Teori difusi menggambarkan keterkaitan dari rantai polimer ke jaringan mukus dan mencapai kedalaman yang cukup dalam matriks untuk memungkinkan pembentukan ikatan semipermanen. Kedalaman yang tepat diperlukan untuk emisi bioadhesif yang baik diperkirakan berada di kisaran 0,2-0,5 μm .

e. Teori mekanikal

Adhesi timbul dari *interlocking* perekat cair ke dalam permukaan kasar yang memberikan peningkatan luas permukaan untuk interaksi.

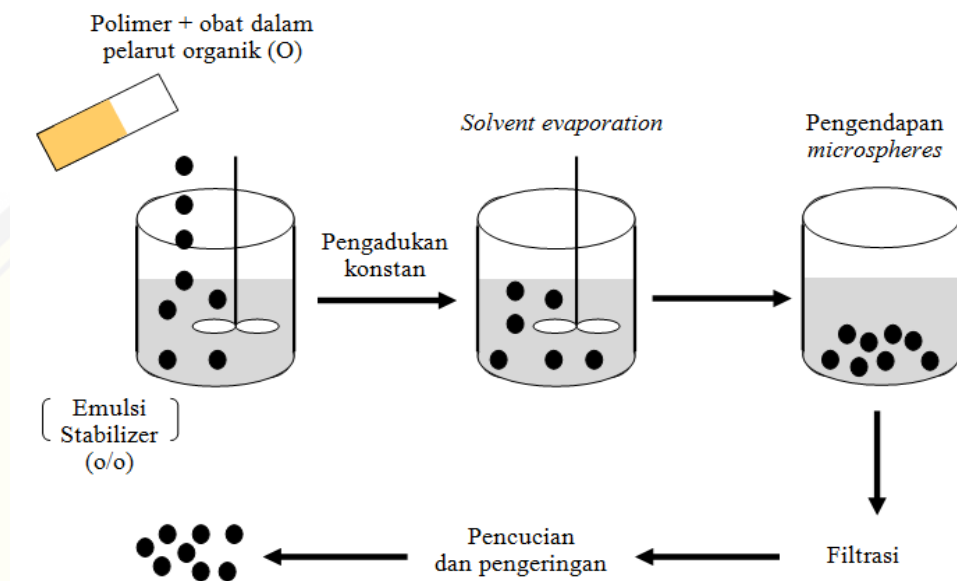
f. Teori fraktur

Teori ini berkaitan dengan kekuatan yang diperlukan untuk memisahkan diri dari dua permukaan setelah adhesi.

2.3.2 Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* dengan Metode *Solvent Evaporation*

Metode *solvent evaporation* dalam preparasi *mucoadhesive microspheres* banyak digunakan karena kemudahan dalam fabrikasi. Preparasi *mucoadhesive microspheres* menggunakan metode *solvent evaporation* dapat dilihat pada Gambar 2.5. Pada teknik ini, obat dan polimer matriks didispersikan ke dalam pelarut polar dan *volatile* (Swapna *et al.*, 2013). Pelarut yang bisa digunakan seperti aseton (Muzaffar *et al.*, 2010; Garud dan Garud, 2012) atau etanol (Dangi *et al.*, 2015). Setelah pencampuran bahan obat dan polimer dalam pelarut polar dilakukan proses emulsifikasi dalam pelarut yang berfungsi sebagai fase eksternal. Pelarut yang bisa digunakan untuk pelarut sebagai fase eksternal seperti *liquid paraffin heavy* (Yellanki *et al.*, 2010), *light liquid paraffin* (Muzaffar *et al.*, 2010),

atau kombinasi *liquid paraffin* (Patel dan Chavda, 2009). Pelarut dalam fase eksternal dapat ditambahkan surfaktan seperti span 80 (Patel dan Chavda, 2009, Liu *et al.*, 2005). Penggunaan surfaktan dapat mempertahankan *droplet-droplet* yang telah terbentuk sehingga tidak menyatu lagi menjadi polimer dan meningkatkan jumlah *microspheres* yang didapat (Pachua dan Mazumder, 2009).



Gambar 2.5 Preparasi *mucoadhesive microspheres* menggunakan metode *solvent evaporation* (Kumari dan Saini, 2016)

Perbedaan konsentrasi span 80 yang ditambahkan mempengaruhi nilai persen *entrapment efficiency*. Konsentrasi span 80 2%v/v memberikan hasil persen *entrapment efficiency* paling tinggi dibandingkan dengan span 80 konsentrasi 4% v/v dan 6% v/v (Maji *et al.*, 2012). Penelitian oleh Novyta (2016) dan Susilowati (2016) mengoptimasi pembuatan *microspheres* menggunakan span 80 dengan konsentrasi 2%v/v dan 6%v/v yang menunjukkan hasil optimum formula *microspheres* pada konsentrasi span 80 2% v/v.

Proses emulsifikasi dilakukan dengan bantuan proses pengadukan seperti alat *proppeller stirrer* (Patel dan Chavda, 2009). Kecepatan pengadukan dapat dilakukan pada 600 rpm selama 3 jam (Yellanki *et al.*, 2010). Venkateswaramurthy *et al.* (2010) melakukan proses emulfisikasi dengan

kecepatan 900 rpm selama 40 menit. Patel dan Chavda (2009) melakukan proses emulsifikasi dengan variasi kecepatan 800 rpm, 1000 rpm dan 1200 rpm selama masing-masing 3 jam.

Tahap selanjutnya yaitu proses filtrasi dan pencucian (Metkari *et al.*, 2014). Proses filtrasi menggunakan *vacuum pump* sampai *mucoadhesive microspheres* terkumpul (Yellanki *et al.*, 2010), Muzaffar *et al.*, 2010). Pencucian dapat menggunakan pelarut seperti n-heksana (Venkateswaramurthy *et al.*, 2010) atau *petroleum ether* (Dangi *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2005). *Mucoadhesive microspheres* yang terkumpul dikeringkan pada suhu ruangan atau oven, kemudian disimpan dalam desikator (Metkari *et al.*, 2014).

2.4 Tinjauan Bahan Penelitian

2.4.1 Amoksisilin Trihidrat

Amoksisilin trihidrat merupakan obat antibiotik golongan penisilin dalam kelas aminopenisilin (Hauser, 2013). Golongan antibiotik penisilin memiliki ciri khas berupa cincin beta laktam pada strukturnya (Katzung *et al.*, 2012). Amoksisilin rentan terhadap degradasi bakteri oleh enzim β -laktamase. Amoksisilin terikat protein plasma sekitar 20% setelah pemberian oral dan memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) 1 sampai 1,5 jam (Sweetman, 2009). Amoksisilin diserap dengan baik di gastrointestinal, dengan atau tanpa adanya makanan, berbeda dengan obat golongan penisilin lainnya yang lebih baik diberikan setidaknya 1-2 jam sebelum atau sesudah makan (Katzung *et al.*, 2012).

Obat golongan penisilin menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengganggu reaksi transpeptidasi sintesis dinding sel bakteri. Dinding sel adalah lapisan luar yang rigid pada setiap spesies bakteri. Dengan terhambatnya reaksi ini maka akan menghentikan sintesis peptidoglikan dan mematikan bakteri (Katzung *et al.*, 2012). Amoksisilin memiliki spektrum luas dan sering diberikan pada pasien untuk pengobatan beberapa penyakit seperti pneumonia, otitis, infeksi saluran kemih, gastritis, dan *peptic ulcer disease* (Dipiro *et al.*, 2008).

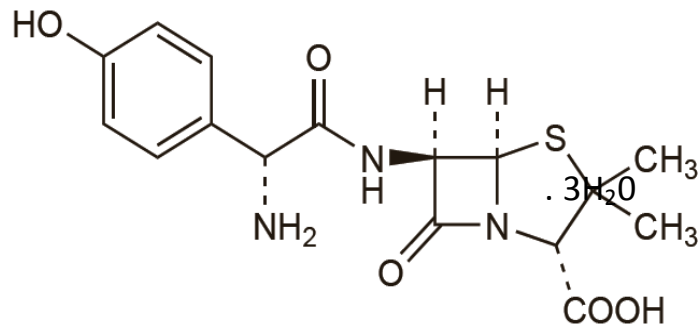
Amoksisilin telah digunakan dalam rejimen obat *triple* terapi bersama PPI dan claritromysin/metronidazole sebagai pengobatan penyakit infeksi lambung seperti *peptic ulcer disease* yang disebabkan oleh *H. pylori*. Penggunaan amoksisilin bentuk sediaan obat konvensional belum bisa membasmi keseluruhan *H. Pylori*. Hal ini karena amoksisilin memiliki waktu yang singkat berada di lapisan mukosa lambung atau permukaan sel epitel tempat beradanya *H. Pylori* (Cooreman *et al.*, 1993). Faktor lain yaitu terdegradasinya amoksisilin dalam asam lambung (Axon, 1994; Giacomo *et al.*, 2001).

Rekomendasi rejimen untuk eradikasi <i>Helicobacter pylori</i>		
Terapi eradikasi	Rentang umur	Dosis oral
Amoxicillin	1-6 tahun	250 mg 2 kali sehari (dengan clarithromycin) 125 mg 3 kali sehari (dengan metronidazole)
	6-12 tahun	500 mg 2 kali sehari (dengan clarithromycin) 250 mg 3 kali sehari (dengan metronidazole)
	12-18 tahun	1 g 2 kali sehari (dengan clarithromycin) 500 mg 3 kali sehari (dengan metronidazole)
Clarithromycin	1-12 tahun	7,5 mg/kg (maksimal 500 mg) 2 kali sehari (dengan metronidazole atau amoxicillin)
	12-18 tahun	500 mg 2 kali sehari (dengan metronidazole atau amoxicillin)
Metronidazole	1-6 tahun	100 mg 2 kali sehari (dengan clarithromycin) 100 mg 3 kali sehari (dengan amoxicillin)
	6-12 tahun	200 mg 2 kali sehari (dengan clarithromycin) 200 mg 3 kali sehari (dengan amoxicillin)
	12-18 tahun	400 mg 2 kali sehari (dengan clarithromycin) 400 mg 3 kali sehari (dengan amoxicillin)

Gambar 2.6 Rejimen obat untuk membasmi *H. Pylori* (BNF, 2009)

Amoksisilin trihidrat ($C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$) merupakan serbuk putih atau hampir putih, bubuk kristal. Sedikit larut dalam air, sangat sedikit larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam minyak lemak, larut dalam asam encer, dan larutan alkali hidroksida encer. Larutan 0,2% dalam air memiliki pH 3,5 sampai 5,5. Amoksisilin trihidrat memiliki berat molekul 419,4 gram/mol sedangkan

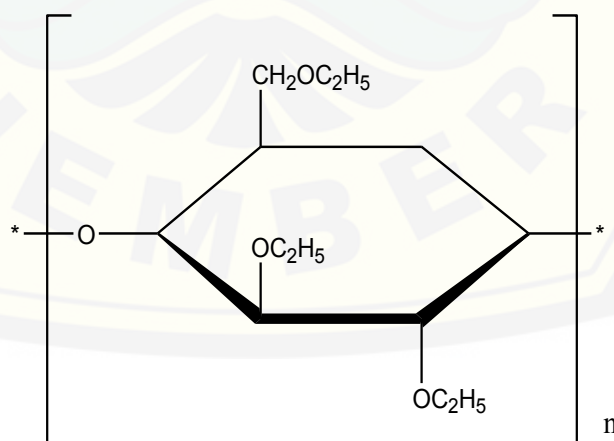
amoksisilin memiliki berat molekul 365,4 gram/mol (Sweetman, 2009). Struktur kimia amoksisilin trihidrat dapat dilihat pada Gambar 2.7.



Gambar 2.7 Struktur kimia amoksisilin trihidrat (Sweetman, 2009)

2.4.2 Etil Selulosa

Etil selulosa merupakan salah satu contoh polimer hidrofobik semisintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan *microspheres* (Freiberg dan Zhu, 2004, Rama *et al.*, 2005). Etil selulosa merupakan derivat dari selulosa yang mengandung beberapa grub hidroksil dengan pengurangan unit anhidroglukosa yang dimodifikasi menjadi grub etil eter (Murtaza, 2012). Etil selulosa bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilenglikol, dan air.



Gambar 2.8 Struktur kimia etil selulosa (Rowe *et al.*, 2009)

Etil selulosa mudah larut dalam kloroform, metal asetat, tetrahidrofur, dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol 95% (Rowe *et al.*, 2009). Etil selulosa memiliki kemampuan untuk meningkatkan daya perlekatan suatu sediaan ke membran atau mukosa (Smart, 2005; Yellanki *et al.*, 2010). Etil selulosa dalam formulasi *mucoadhesive microspheres* digunakan sebagai *carrier polymer* (Patel dan Chavda, 2009). Struktur kimia etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.8.

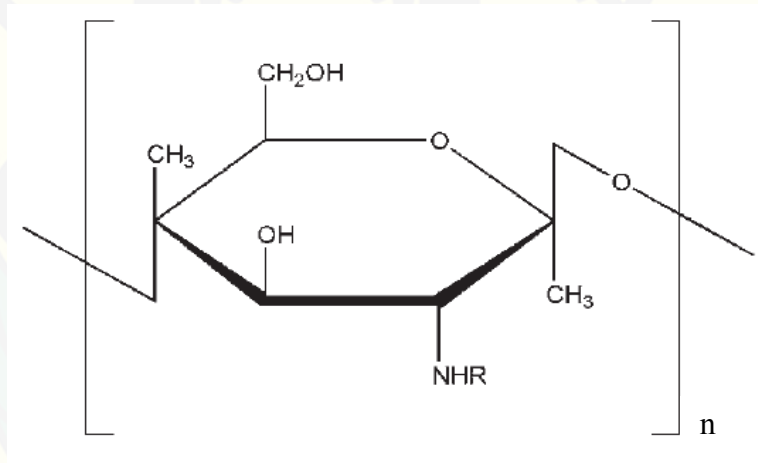
2.4.3 Kitosan

Kitosan (Poli-b-(1,4)-2-Amino-2-deoksi-D-glukosa) merupakan biopolimer kationik yang didapatkan melalui proses deasetilasi polisakarida kitin yang dapat diperoleh dari cangkang hewan famili *crustacea* (Mourya *et al.*, 2010). Tingkat deasetilasi kitosan yang diperlukan agar mendapatkan produk terlarut harus lebih besar dari 80%-85%. Kitosan tersedia secara komersial dalam beberapa jenis dan berat molekul sebesar 10.000-1.000.000 Da (Rowe *et al.*, 2009). Kitosan memiliki gugus amino ($-NH_2$) yang berperan sebagai sisi aktif dalam kondisi asam berair, yang akan menangkap H^+ dari lingkungannya sehingga gugus aminonya akan terprotonasi menjadi $-NH_3^+$. Kandungan gugus amina dan hidroksil pada kitosan memiliki reaktifitas kimia tinggi yang menyebabkan sifat polielektrolit kation. Gugus amina pada kitosan yang terprotonasi akan berinteraksi secara elektrostatik dengan glikoprotein yang bermuatan negatif dari mukosa lambung (Fernandes *et al.*, 2013).

Kitosan memiliki sifat *biocompatible*, tidak beracun, *biodegradable*, *mucoadhesive*, dan permeasi yang baik (Chopra *et al.*, 2006). Kitosan banyak digunakan dalam berbagai bidang diantaranya bidang farmasi dan kesehatan seperti penghantaran obat pada target yang spesifik seperti kolon atau lambung (Tozaki *et al.*, 2002), matriks obat pada pelepasan terkontrol (Nagwa *et al.*, 2004) dan antimikroba (Limam *et al.*, 2011).

Kemampuan kitosan dalam meningkatkan kelarutan dimanfaatkan sebagai *solid carrier* pada obat yang memiliki kelarutan yang rendah. Untuk meningkatkan kelarutan suatu obat dapat dilakukan dengan mengurangi ukuran partikel, pembentukan inklusi, solubilisasi melalui penambahan surfaktan, dispersi

padat, dan inklusi larutan obat dalam sediaan padat seperti *solid self emulsifying drug delivery system* (SSEDDS) (Asija *et al.*, 2014). Salah satu bentuk sediaan dari SSEDDS adalah *microspheres* (Patel *et al.*, 2013). Penelitian yang dilakukan Jiang *et al.* (2017) menunjukkan bahwa penambahan kitosan dalam formulasi *mucoadhesive microspheres* untuk pengantaran pelepasan obat oromukosa menggunakan metode *spray dried* dapat meningkatkan persentase *microspheres* teradsorpsi pada mukosa. Kitosan sebagai polimer pada *microspheres* mempunyai waktu pelepasan lebih lama dibandingkan polimer HPMC, etil selulosa, dan karbopol yaitu sekitar 80% pada pelarut pH 2 selama lebih dari 15 jam (Garud dan Garud, 2012). Struktur kimia kitosan dapat dilihat pada Gambar 2.9.



Gambar 2.9 Struktur kimia kitosan (Rowe *et al.*, 2009)

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: 1) Pembuatan *mucoadhesive microspheres* dengan variasi konsentrasi kitosan; 2) Pembuatan kurva baku amoksisilin; 3) Penentuan *entrapment efficiency*; 4) Penentuan *drug loading*; 5) Penentuan *yield*; 6) Analisis FTIR dan SEM; 7) Uji kekuatan *mucoadhesive*; 8) Analisis data. Secara skematis, langkah kerja dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

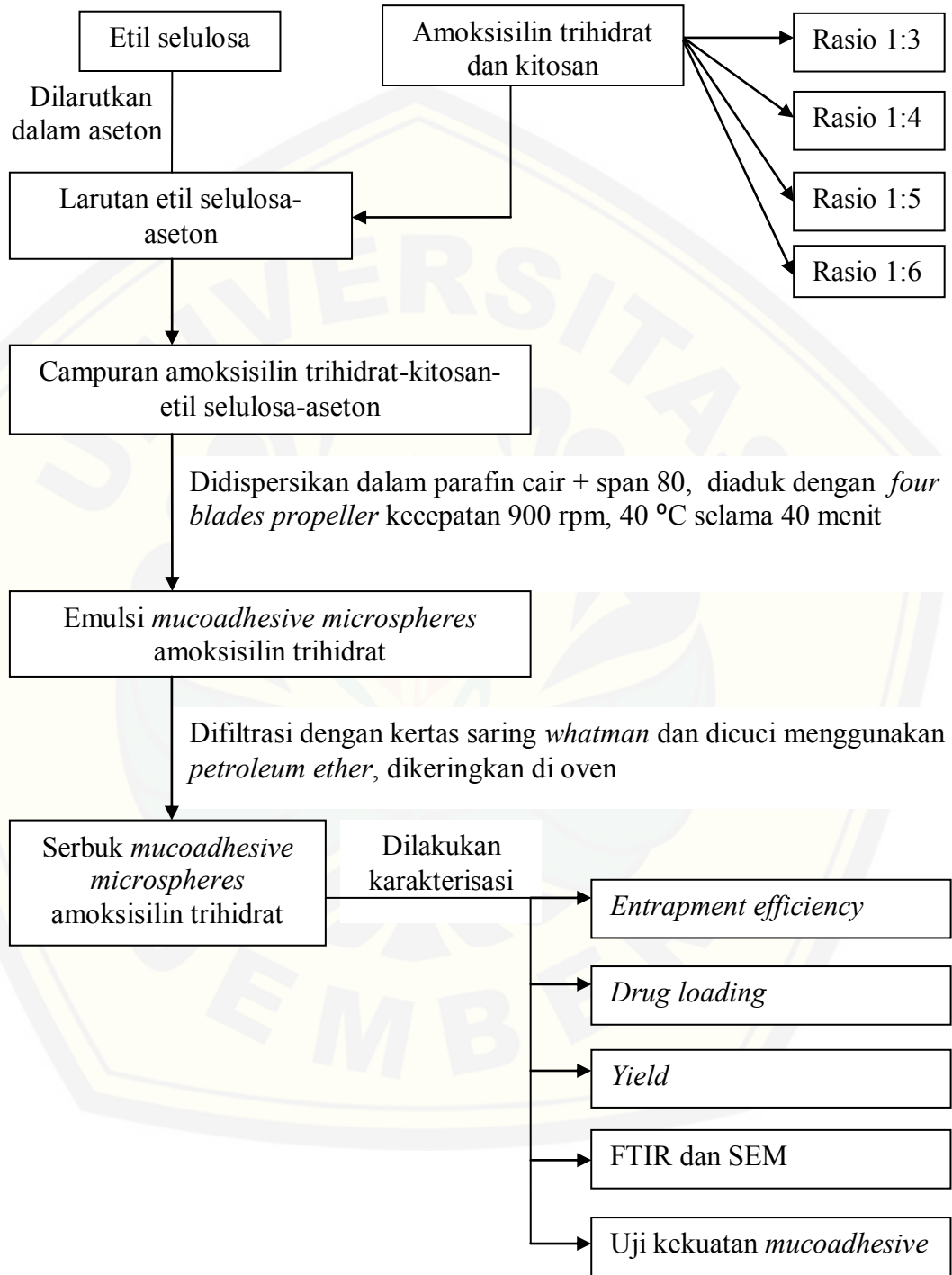
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian adalah *four blades propeller* (IKA Labortechnik RW 20.n), spektrofotometer FTIR (Alpha Bruker), spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10s, Thermo scientific), SEM (Hitachi TM3000), neraca analitik (Adventure™ Ohaou), desikator (Normax), *texture analyzer* (TA-TX2, Stable Micro System), *hot plate magnetic stirrer* (Ika c-mag HS7), pH meter (Elmetron CP-502), Oven (Mettler), *vacuum pump*, alat-alat gelas, kertas saring *whatman* nomor 41, dan aplikasi SPSS Versi 16.

3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah amoksisilin trihidrat (CoA Kimia Farma), kitosan (PT. Brataco Chemika), etil selulosa (PT. Lawsim Zecha), span 80 (PT. Brataco Chemika), aseton (PT. Smart Lab), parafin cair (PT. Brataco Chemika), *petroleum ether* (PT. Brataco Chemika), *aquadest*, NaCl fisiologis 0,9%, dan buffer fosfat pH 7,4.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida, Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan November 2017–Januari 2018.



Gambar 3.1 Skema penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pembuatan *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat

Tabel 3.1 Susunan formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat

Komposisi	Fungsi	Formula			
		1	2	3	4
Amoksisilin trihidrat	Bahan aktif	575 mg	575 mg	575 mg	575 mg
Etil selulosa	Polimer matriks	575 mg	575 mg	575 mg	575 mg
Kitosan	Polimer mucoadhesive	1725 mg	2300 mg	2875 mg	3450 mg
Aseton	Pelarut fase internal	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
Parafin cair	Pelarut fase eksternal	80 ml	80 ml	80 ml	80 ml
Span 80	Surfaktan	1,6 ml	1,6 ml	1,6 ml	1,6 ml

*575 mg amoksisilin trihidrat setara dengan 500 mg amoksisilin

Pembuatan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat menggunakan metode *solvent evaporation* (Venkateswaramurthy *et al.*, 2010). Etil selulosa sebanyak 575 mg dilarutkan dalam 10 ml aseton. Amoksisilin trihidrat sebanyak 575 mg dan kitosan sesuai pada masing-masing formula (1500 mg, 2000 mg, dan 3000 mg) didispersikan dalam larutan etil selulosa-aseton. Pada formula (1) perbandingan obat:kitosan:1:3 (Garud dan Garud, 2012, Gavini *et al.*, 2014), formula (2) perbandingan obat:kitosan:1:4 (Govender *et al.*, 2005), formula (3) perbandingan obat:kitosan:1:5, dan formula (4) perbandingan obat:kitosan:1:6 (Patel dan Patel, 2007). Campuran amoksisilin trihidrat-kitosan-etil selulosa-aseton dimasukkan ke dalam larutan campuran parafin cair sebanyak 80 ml yang mengandung span 80 konsentrasi 2% v/v (1,6 ml). Campuran larutan dilakukan pengadukan menggunakan *four blades propeller* dengan suhu 40° C. Larutan diaduk dengan kecepatan 900 rpm selama 40 menit. Larutan yang terbentuk difiltrasi menggunakan *vacumm pump* kertas saring *whatman* sampai terkumpul *mucoadhesive microspheres*. *Mucoadhesive microspheres* dicuci dengan *petroleum ether* dan dikeringkan dalam oven. *Mucoadhesive microspheres*

disimpan dalam desikator. Rancangan formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dapat dilihat pada Tabel 3.1.

3.4.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dengan cara *scanning* larutan baku konsentrasi tertentu pada panjang gelombang 200-400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimum dengan melihat nilai absorbansi yang terbesar.

b. Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat

Amoksisilin trihidrat ditimbang dengan seksama sejumlah masing-masing 40 mg, 50 mg, dan 60 mg dimasukkan dalam labu ukur 100 ml. Amoksisilin trihidrat dilarutkan dalam 25 ml *aquadest* dan disonikasi selama 10 menit. Sampel ditambahkan *aquadest* sampai tanda batas. Larutan baku dibuat seri pengenceran 100, 120, 180, 200, dan 300 ppm. Masing-masing larutan standar ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dan dibuat kurva baku hasil pengukuran tersebut.

3.4.3 Karakteristik *Mucoadhesive Microspheres*

a. Penentuan *Entrapment Efficiency* (Patel dan Patel, 2007; Venkateswaramurthy *et al.*, 2010)

Entrapment efficiency menunjukkan seberapa besar jumlah obat yang terperangkap di dalam pertikel *microspheres*. *Microspheres* sejumlah ekuivalen 50 mg dengan jumlah obat dilarutkan dalam 50 ml *aquadest*. Suspensi disonikasi selama 10 menit, kemudian disaring. Konsentrasi obat dalam filtrat diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Perhitungan persen *entrapment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan (1).

$$\text{Entrapment Efficiency (\%)} = \frac{\text{konsentrasi obat sebenarnya}}{\text{konsentrasi obat teoritis}} \times 100\% \dots (1)$$

b. Penentuan *Drug Loading* (Garud dan Garud, 2012)

Drug loading menunjukkan seberapa efisien formula yang digunakan dalam preparasi. Bobot obat yang sebenarnya dalam *microspheres* didapat dari perkalian persen *entrapment efficiency* dengan bobot amoksisilin trihidrat teoritis. Perhitungan persen *drug loading* dilakukan menggunakan persamaan (2).

$$\text{Drug Loading (\%)} = \frac{\text{bobot obat yang terperap } \textit{microspheres}}{\text{bobot } \textit{microspheres} \text{ yang didapat}} \times 100\% \dots (2)$$

c. Penentuan *Yield* (Metkari *et al.*, 2014)

Persentase *yield* menunjukkan seberapa efisien metode yang digunakan sehingga membantu menentukan metode pembuatan *microspheres* yang tepat. Perhitungan persen *yield* dilakukan menggunakan persamaan (3).

$$\text{Yield (\%)} = \frac{\text{bobot } \textit{microspheres} \text{ yang didapat}}{\text{total bobot obat dan polimer teoritis}} \times 100\% \dots (3)$$

d. Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR) (Prem *et al.*, 2017)

Analisis gugus fungsi menggunakan spektrofotometer FT-IR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidak perubahan gugus fungsi amoksisilin trihidrat dengan polimer setelah proses emulsifikasi. Sampel murni amoksisilin trihidrat, kitosan, etil selulosa, dan *microspheres* masing-masing ditambahkan pada KBr. Pemeriksaan gugus fungsi pada bilangan gelombang 4000-600 cm^{-1} . Hasil dari masing-masing sampel dibandingkan untuk mengetahui interaksi antar bahan.

e. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM) (Prem *et al.*, 2017)

Ukuran, bentuk, dan morfologi permukaan *microspheres* dapat dilihat menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Ukuran partikel akan berpengaruh terhadap rasio antar luas permukaan dengan volume partikel suatu *microspheres* sehingga mempengaruhi pelepasan obat. Sejumlah *microspheres*

disebarkan pada bagian *glass stub* dan ditempatkan pada SEM *chamber*. *Microspheres* dilakukan *scanning* dengan tegangan 20Kv dan tekanan 0,6 mmHg. Pengukuran ukuran partikel *mucoadhesive microspheres* dilakukan dengan mengambil pengamatan sebanyak 45 partikel secara acak (Kumari dan Saini, 2016).

f. Uji Kekuatan *Mucoadhesive* (Tur dan Ch'ng, 1998; Shaikh *et al.*, 2011)

Uji daya perlekatan *mucoadhesive microspheres* dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Bagian dalam dari lambung tikus dibersihkan dengan NaCl fisiologis 0,9%. Sejumlah tertentu *microspheres* ditempelkan diatas jaringan lambung tersebut dan dibiarkan kontak selama 20 menit. Jaringan lambung dapat dibilas dengan direndam dalam medium buffer fosfat pH 7,4. Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa dan *microspheres* menghadap keluar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan tekanan terhadap *microspheres* dengan gaya 500 gF, kemudian *probe* diangkat dengan kecepatan 0,5 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga *microspheres* terlepas dari permukaan jaringan.

3.5 Analisis Data

Pengujian statistik digunakan untuk menguji ada atau tidak perbedaan yang bermakna pada hasil penelitian terhadap persen *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* dalam sediaan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat antar formula dengan perbedaan konsentrasi kitosan. Pengujian statistik menggunakan uji ANOVA (*Analysis of Variance*) satu arah tingkat kepercayaan 95%. Bila terdapat perbedaan bermakna pada uji ANOVA, analisis dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significantly Different*) dengan menggunakan program SPSS. Hasil uji ANOVA satu arah dan LSD dikatakan signifikan atau bermakna bila didapatkan harga $p < 0,05$ (Sudjana, 1996).

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian adalah :

1. Peningkatan kitosan sebagai polimer *mucoadhesive* konsentrasi 1725 mg, 2330 mg, 2875 mg, dan 3450 mg tiap *formula mucoadhesive microspheres* memberikan pengaruh yang berbeda signifikan terhadap *entrapment efficiency* yang ditunjukkan dengan semakin meningkatnya *entrapment efficiency* seiring dengan bertambahnya konsentrasi kitosan.
2. Peningkatan kitosan sebagai polimer *mucoadhesive* konsentrasi 1725 mg, 2330 mg, 2875 mg, dan 3450 mg tiap *formula mucoadhesive microspheres* memberikan pengaruh yang berbeda signifikan terhadap kekuatan *mucoadhesive* yang ditunjukkan dengan semakin meningkatnya kekuatan *mucoadhesive* seiring dengan bertambahnya konsentrasi kitosan.
3. Hasil karakteristik menunjukkan bahwa analisis kompleks *microspheres* amoksisilin trihidrat menunjukkan tidak adanya interaksi yang dapat dilihat dari munculnya serapan khas dan gugus fungsi dari amoksisilin trihidrat. Hasil *drug loading* dan *yield* menghasilkan perbedaan yang signifikan pada keempat formula. Rata-rata ukuran partikel *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat pada semua formula masih masuk dalam rentang persyaratan ukuran *microspheres* 1-1000 μm .

5.1 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan optimasi mengenai parameter *mucoadhesive microspheres* yang dapat berpengaruh terhadap *entrapment efficiency*, kekuatan *mucoadhesive*, dan hasil karakteristik *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat.

2. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui laju pelepasan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat.



DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V., dan H. C. Ansel. 2014. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Asija, R., P. Yadav, dan S. Asija. 2014. Self emulsifying drug delivery system: a promising approach for bioavailability enhancement. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*. 3(2): 872-876.
- Axon, A. T. 1994. The role of acid inhibition in the treatment of helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol*. 29(1): 16–23.
- BNF. 2009. *BNF Children: The Essential Resource for Clinical Use of Medicines in Children*. Germany: BMJ Group.
- Chopra, S., S. Mahdi, J. Kaur, Z. Iqbal, S. Talegaonkar, dan F. J. Ahmad. 2006. Advances and potential applications of chitosan derivatives as mucoadhesive biomaterials in modern drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 58(8): 102-1032.
- Chowdary, K. P. R., dan Y. S. Rao. 2004. Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 27(11): 1717-1724.
- Cooreman, M. P., P. Krausgrill, dan K. J. Hengels. 1993. Local gastric and serum amoxicillin concentrations after different oral application forms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 37(7): 1506-1509.
- Dangi, P., M. K. Gupta, dan N. K. Jain. 2015. Formulation and evaluation of mucoadhesive microsphere of nifedipine by using carbopol and RLPO. *Current Research in Biological and Pharmaceutical Sciences*. 5(6): 1-9.
- Dhawan, S., dan A. K. Singla. 2003. Nifedipine loaded chitosan microspheres prepared by emulsification phase-separation. *Biotechnic and Histochemistry*. 78(5): 243-254.
- Dipiro, J. T., R. L. Talbert, G. C. Yee, G. R. Matzke, B. G. Wells, dan L. M. Posey. 2008. *Pharmacotherapy : A Pathophysiological Approach*. 7th ed. USA: The Mc Graw-Hill Medical Inc.
- Fernandes, M., I. C. Gonçalves, S. Nardecchia, I. F. Amaral, M. A. Barbosa, dan M. C. L. Martins. 2013. Modulation of stability and mucoadhesive properties of chitosan microspheres for therapeutic gastric application. *International Journal of Pharmaceutics*. 454(1): 116-124.

- Freiberg, S., dan X. X. Zhu. 2004. Polymer microspheres for controlled drug release. *International Journal of Pharmaceutics*. 282(1): 1-18.
- Gandjar, I. G., dan A. Rohman. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Garg, R., dan G. D. Gupta. 2008. Progress in controlled gastroretentive delivery systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 7(3): 1055-1066.
- Garud, N., dan A. Garud. 2012. Preparation and in-vitro evaluation of metformin microspheres using non-aqueous solvent evaporation technique. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 11(4): 577-583.
- Gavini, V., M. S. Murthy, P. K. Kumar, dan D. L. Radhika. 2014. Formulation and in-vitro evaluation of mucoadhesive microspheres loaded with stavudine using hydrophilic macromolecular polymers. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology*. 6(2): 99-104.
- Giacomo, F., L. Marinano, M. Silvana, S. Domenico, dan G. Gaetano. 2001. Amoxicillin-loaded polyethylcyanoacrylate nanoparticles: influence peg coating on the particle size, drug release rate and phagocytic uptake. *Biomaterials*. 22(1): 2857-65.
- Govender, S., V. Pillay, D. J. Chetty, S. Y. Essack, C. M. Dangor, dan T. Govender. 2005. Optimisation and characterisation of bioadhesive controlled release tetracycline microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*. 306(1): 24-40.
- Hauser, A. R. 2013. *Antibiotic Basic for Clinicians : The ABCs of Choosing the Right Antibacterial Agent*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- He, P., S. S. Davis, dan L. Illum. 1998. In vitro evaluation of the mucoadhesive properties of chitosan microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*. 166(1): 75-88.
- Hire, N. N., dan D. V. Derle. 2014. Microsphere as drug carrier: a review. *International Journal of Advanced Research*. 2(1): 901-913.
- Jiang, W. Z., Y. Cai, dan H. Y. Li. 2017. Chitosan-based spray-dried mucoadhesive microspheres for sustained oromucosal drug delivery. *Powder Technology*. 312:124-132.
- Kadam, N. R., dan V. Suvarna. 2015. Microsphere: a brief review. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 5(47): 13.

- Kalita, C., dan A. B. Ahmed. 2016. Formulation and *in-vitro* evaluation of irinotecan loaded mucoadhesive microspheres made of chitosan-alginate mixture by using ionotropic gelation technique. *International Journal of Drug Research and Technology*. 6(3): 127-137.
- Katzung, B. G., S. B. Masters, dan A. J. Trevor. 2012. *Basic and Clinical Pharmacology*. 12th ed. New York: Mc Graw Hill.
- Kaurav, H., S. L. Kumar, dan A. Kaur. 2012. Mucoadhesive microspheres as carriers in drug delivery: a review. *International Journal of Drug Development and Research*. 4(2): 21-34.
- Kumari, S., dan S. Saini. 2016. New trends and technology on mucoadhesive microspheres. *International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences*. 5(2): 53-66.
- Lembhe, S., A. Mhatre, dan A. Dev. 2016. Gastro-retentive drug delivery system: a review on its recent advancement. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*. 5(7): 499-523.
- Limam, Z., S. Selm, S. Sadok, dan A. Abed. 2011. Extraction and characterization of chitin and chitosan from crustacean by-products: biological and physicochemical properties. *African Journal of Biotechnology*. 10(4): 640-649.
- Liu, Z., W. Lu, L. Qian, X. Zhang, P. Zeng, dan J. Pan. 2005. In vitro and in vivo studies on mucoadhesive microspheres of amoxicillin. *Journal of Controlled Release*. 102(1): 135-144.
- Lopes, C. M., C. Bettencour, A. Rossi, F. Buttini, dan P. Barata. 2016. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*. 510(1): 144-158.
- Maji, R., S. Ray, B. Das, dan A. K. Nayak. 2012. Ethyl cellulose microparticles containing metformin HCl by emulsification-solvent evaporation technique: effect of formulation variables. *ISRN Polymer Science*. 7(1): 7.
- Metkari, V.B., L. V. Kulkarni, P. S. Patil, P. A. Jadhav, G. S. Bamane, dan C. M. Kumbhar. 2014. Microspheres a new drug delivery system: a review. *Current Pharma Research*. 4(2): 1128.
- Mishra, M. 2016. *Handbook of Encapsulation and Controlled Release*. New York: CRC Press.
- Mourya, V., N. N. Inamdar, dan A. Tiwari. 2010. Carboxymethyl chitosan and its applications. *Advance Materials Letters*. 1(1): 11-33.

- Murtaza, G. 2012. Ethyl cellulose microparticles: a review. *Acta Pol Pharm.* 69(1): 11-22.
- Muzaffar, F., N. V. Murthy, P. Paul, R. Semwal, dan P. Shivanand. 2010. Formulation and evaluation of mucoadhesive microspheres of amoxicillin trihydrate by using eudragit RS 100. *Int J Chem Tech Res.* 2(1): 466-70.
- Nagwa, H. F., H. M. Ellaithy, dan M. I. Tadros. 2004. Optimization of biodegradable sponges as controlled release drug matrices and effect of moisture level on chitosan sponge mechanical properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 30(4): 369-379.
- Novyta, S. C. 2016. Optimasi Konsentrasi Span 80 dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Microspheres Metformin Hidrolorida-Kitosan. *Skripsi.* Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Omkar, T., M. Alagusundaram, S. C. Madhu, K. Umashankari, V. Attulur, C. Lavanya, dan B. Ramkanth. 2009. Microspheres as a novel drug delivery system. *International Journal of Chem-Tech and Research.* 3(1): 526-534.
- Pachua, L., dan B. Mazumder. 2009. A study on the effects of different surfactants on ethylcellulose microspheres. *International Journal Pharm-Tech Research.* 1(4): 966-971.
- Pandey, G., S. K. Yadav, dan B. Mishra. 2016. Preparation and characterization of isoniazid and lamivudine co-loaded polymeric microspheres. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology.* 44(8): 1867-1877.
- Patel, J. K., dan J. R. Chavda. 2009. Formulation and evaluation of stomach-specific amoxicillin-loaded carbopol-934p mucoadhesive microspheres for anti-helicobacter pylori therapy. *Journal of Microencapsulation.* 26(4): 365-376.
- Patel, J. K., dan M. M. Patel. 2007. Stomach specific anti-helicobacter pylori therapy: preparation and evaluation of amoxicillin-loaded chitosan mucoadhesive microspheres. *Current Drug Delivery.* 4(1): 41-50.
- Patel, J. K., R. P. Patel, A. F. Amin, dan M. M. Patel. 2005. Formulation and evaluation of mucoadhesive glipizide microspheres. *AAPS Pharm Sci-Tech.* 6(1): E49-E55.
- Patel, R., M. Kamble, R. Katedeshmukh, N. Zarikar, dan A. Kulkarni. 2013. A review on solid self emulsifying drug delivery system. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research.* 2(4): 52-56.

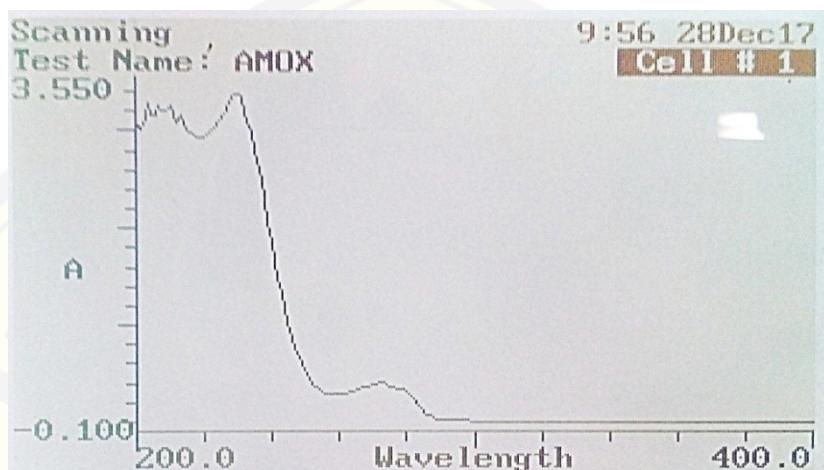
- Pavia, D. L., G. M. Lampman, G. A. Kriz, dan J. R. Vyvyan. 2008. *Introduction to Spectroscopy*. 5th ed. United States of America: Brooks Cole.
- Prem, P., K. Swapnika, dan S. M. Babu. 2017. General methods used in formulation of mucoadhesive microspheres as novel drug carriers in pharmaceutical dosage forms-a review. *Mintage Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences*. 1(1): 1-6.
- Rama, K., P. Senapati, dan M. K. Das. 2005. Formulation and in vitro evaluation of ethyl cellulose microspheres containing zidovudine. *Journal of Microencapsulation*. 22(8): 863-876.
- Rodrigues, S., M. Dionísio, C. R. Lopez, dan A. Grenha. 2012. Biocompatibility of chitosan carriers with application in drug delivery. *Journal of Functional Biomaterials*. 3(3): 615-641.
- Rowe, R. C. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Exipients*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Saini, N., P. Joshi, dan G. Saini. 2016. Microspheres as modified drug delivery system-a review. *Global Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 4(1-2): 11-14.
- Schmitz, P., dan K. J. Martin. 2008. *Internal Medicine Just the Facts*. 1st ed. New York: McGraw-Hill.
- Shaikh, R., T. R. R. Singh, M. J. Garland, A. D. Woolfson, dan R. F. Donnelly. 2011. Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *Journal Pharm Bioallied Sci*. 3(1):89-100.
- Singh, S. K., V. R. Chidrawar, Y. V. Ushir, K. R. Vadalía, N. R. Sheth, dan S. Singh. 2010. Pharmaceutical characterization of amoxicillin trihydrate as mucoadhesive microspheres in management of H. Pylori. *International Journal of Pharm Tech Research*. 2(1): 348-358.
- Smart, J. D. 2005. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57(11): 1556-1568.
- Sudjana. 1996. *Teknik Analisis Regresi dan Korelasi*. Tarsito: Bandung.
- Susilowati, N. F. 2016. Optimasi Konsentrasi Span 80 dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Microspheres Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.

- Swapna, S., A. Balaji, M. S. U. Shankar, dan A. Vijendar. 2013. Microspheres as a promising mucoadhesive drug delivery system-review. *International Journal Pharm Sci-Rev Research*. 23(2): 8-14.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale : The Complete Drug Reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical Press.
- Tortora, G. J., dan B. Derrickson. 2012. *Principles of Anatomy and Physiology*. 13th ed. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc.
- Tozaki, H., T. Odoriba, N. Okada, T. Fujita, A. Terabe, T. Suzuki, S. Okabe, S. Muranishi, dan A. Yamamoto. 2002. Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: enhanced localization of 5-aminosalicylic acid in the large intestine accelerates healing of tnbs-induced colitis in rats. *Journal of Controlled Release*. 82(1): 51-61.
- Tur, K. M., dan H. S. Ch'ng. 1998. Evaluation of possible mechanism(s) of bioadhesion. *International Journal of Pharmaceutics*. 160(1): 61-74.
- Vasir, J. K., K. Tambwekar, dan S. Garg. 2003. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*. 255(1): 13-32.
- Venkateswaramurthy, N., S. Kumar, dan R. Perumal. 2010. Design, development and evaluation of amoxicillin trihydrate mucoadhesive microspheres for *helicobacter pylori* eradication therapy. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2(1): 23-25.
- Vinod, K. R., S. Vasa, S. Anbuazaghan, D. Banji, A. Padmasri, dan S. Sandhya. 2010. Approaches for gastrotentive drug delivery systems. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 1(2): 589-601.
- Yellanki, S. K., J. Singh, J. A. Syed, R. Bigala, S. Goranti, dan N. K. Nerella. 2010. Design and characterization of amoxicillin trihydrate mucoadhesive microspheres for prolonged gastric retention. *International Journal of Pharm Sci-Drug Research*. 2(2): 112-4.

LAMPIRAN

A. *Scanning Panjang Gelombang Maksimum Amoksisilin Trihidrat*

A.1 Kurva spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat



A.2 Tabulasi hasil absorbansi pada masing-masing panjang gelombang amoksisilin trihidrat

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	3,019	251	0,802	302	0,009	353	0,005
201	3,07	252	0,404	303	0,009	354	0,005
202	3,016	253	0,373	304	0,009	355	0,004
203	3,141	254	0,345	305	0,009	356	0,004
204	3,282	255	0,321	306	0,008	357	0,005
205	3,164	256	0,303	307	0,009	358	0,004
206	3,164	257	0,293	308	0,008	359	0,004
207	3,266	258	0,289	309	0,008	360	0,004
208	3,202	259	0,288	310	0,008	361	0,003
209	3,195	260	0,291	311	0,007	362	0,005
210	3,222	261	0,295	312	0,007	363	0,005
211	3,251	262	0,302	313	0,007	364	0,004
212	3,09	263	0,313	314	0,007	365	0,005
213	3,114	264	0,324	315	0,007	366	0,004
214	3,15	265	0,335	316	0,007	367	0,004

215	2,999	266	0,346	317	0,007	368	0,004
216	2,985	267	0,357	318	0,007	369	0,003
217	2,961	268	0,366	319	0,006	370	0,004
218	2,937	269	0,376	320	0,005	371	0,003
219	2,937	270	0,388	321	0,005	372	0,003
220	2,948	271	0,399	322	0,004	373	0,003
221	2,972	272	0,406	323	0,006	374	0,004
222	2,988	273	0,404	324	0,005	375	0,003
223	3,032	274	0,395	325	0,005	376	0,003
224	3,063	275	0,377	326	0,005	377	0,004
225	3,115	276	0,360	327	0,005	378	0,003
226	3,178	277	0,350	328	0,005	379	0,003
227	3,215	278	0,345	329	0,005	380	0,002
228	3,308	279	0,339	330	0,005	381	0,003
229	3,379	280	0,324	331	0,005	382	0,002
230	3,374	281	0,295	332	0,005	383	0,003
231	3,345	282	0,251	333	0,005	384	0,002
232	3,208	283	0,209	334	0,006	385	0,003
233	3,101	284	0,161	335	0,005	386	0,003
234	2,977	285	0,111	336	0,005	387	0,003
235	2,843	286	0,083	337	0,005	388	0,002
236	2,702	287	0,062	338	0,004	389	0,003
237	2,511	288	0,045	339	0,005	390	0,003
238	2,291	289	0,032	340	0,005	391	0,002
239	2,087	290	0,025	341	0,005	392	0,002
240	1,945	291	0,019	342	0,005	393	0,002
241	1,803	292	0,016	343	0,005	394	0,002
242	1,661	293	0,014	344	0,005	395	0,002
243	1,519	294	0,013	345	0,005	396	0,002
244	1,377	295	0,012	346	0,005	397	0,003
245	1,235	296	0,011	347	0,005	398	0,002
246	1,093	297	0,011	348	0,005	399	0,003
247	0,951	298	0,010	349	0,005	400	0,002
248	0,811	299	0,010	350	0,004		
249	0,809	300	0,010	351	0,005		
250	0,805	301	0,010	352	0,005		

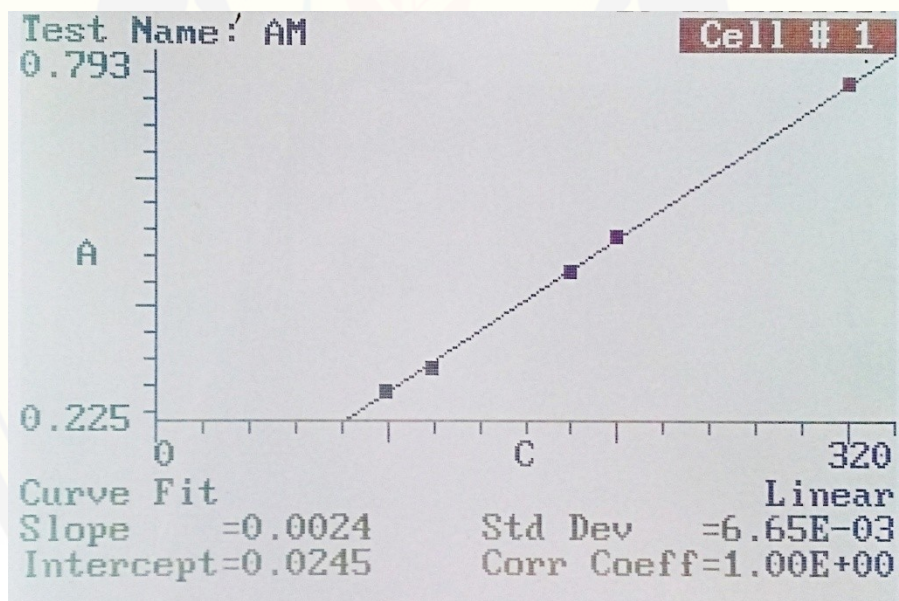
B. Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam *Aquadest***B.1 Hasil absorbansi larutan baku amoksisilin trihidrat**

Test Name: AM Cell # 1

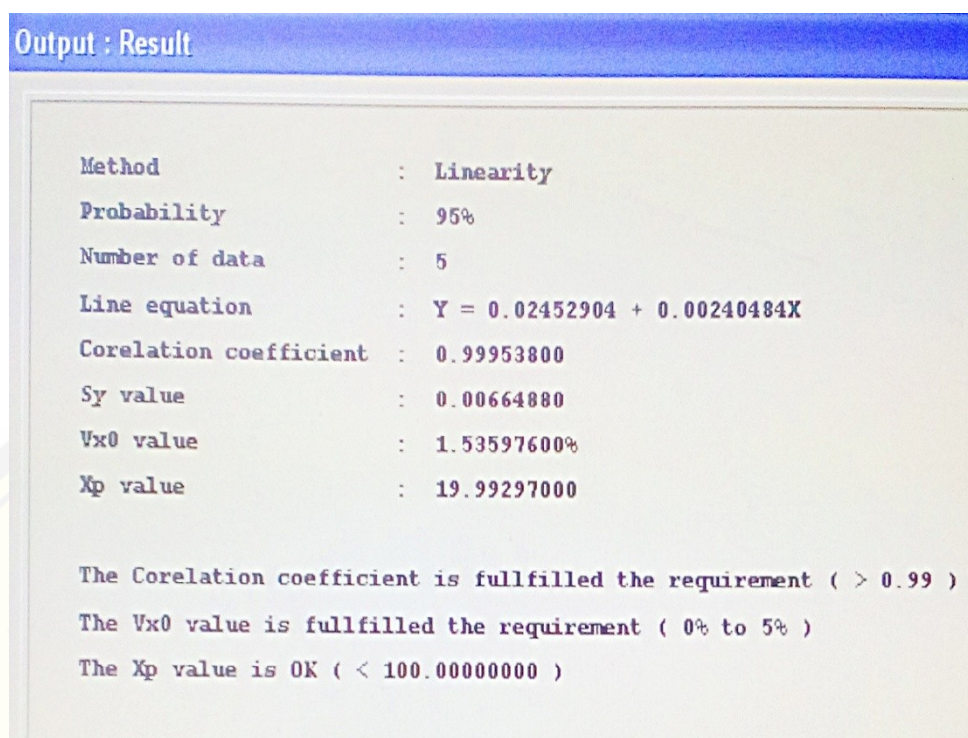
Std #	Conc. C	Abs 272.0nm
1	100.0	0.272
2	120.0	0.305
3	180.0	0.455
4	200.0	0.509
5	300.0	0.746

Curve Fit

Slope =0.0024	Std Dev =6.65E-03	Linear
Intercept=0.0245	Corr Coeff=1.00E+00	

B.2 Kurva baku amoksisilin trihidrat

B.3 Hasil perhitungan linearitas kurva baku amoksisilin trihidrat

C. Perhitungan *Entrapment Efficiency*C.1 Tabulasi hasil *entrapment efficiency* pada masing-masing formula

Formula	Replikasi	Absorbansi	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata ±SD (%)
1	1	0,204	74,792	100,044	74,759	74,626 ± 1,038
	2	0,206	75,625	100,044	75,592	
	3	0,201	73,542	100,018	73,529	
2	1	0,218	80,625	100,040	80,593	80,885 ± 0,493
	2	0,220	81,458	100,004	81,455	
	3	0,218	80,625	100,002	80,607	
3	1	0,224	83,125	100,022	83,107	82,976 ± 0,630
	2	0,222	82,291	100,000	82,291	
	3	0,225	83,542	100,014	83,530	

4	1	0,232	86,458	100,140	86,368	85,450 ± 0,820
	2	0,229	85,208	100,020	85,191	
	3	0,228	84,792	100,002	84,790	

C.2 Contoh perhitungan *entrapment efficiency*

Diketahui : pada formula 1 replikasi 1

a. Kadar sebenarnya

- Absorbansi (y) = 0,204

$$y = 0,0024x + 0,0245$$

$$0,204 = 0,0024x + 0,0245$$

$$x = 74,792 \text{ ppm}$$

b. Kadar teoritis

- Berat *microspheres* yang didapat = 2,522 gram
- Ditimbang *microspheres* yang setara dengan 50 mg (0,05 gram) amoksisilin trihidrat (AT)

$$\frac{\text{berat AT yang ditimbang}}{0,05 \text{ gram}} = \frac{\text{berat microspheres yang didapat}}{X}$$

$$\frac{0,575}{0,05 \text{ gram}} = \frac{2,522}{X}$$

$$X = 0,219 \text{ gram}$$

- Yang ditimbang = 0,2194 gram

$$\frac{0,575}{Y} = \frac{2,522}{0,2194}$$

$$Y = 0,050022 \text{ gram}$$

$$Y = 50,022 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 50 ml

$$\frac{50,022 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \times 1000 = 1000,44 \text{ ppm}$$

- Pengenceram sebanyak 10 kali

$$\frac{1 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 1000,44 \text{ ppm} = 100,044 \text{ ppm}$$

Jadi, % entrapment efficiency =

$$\frac{74,792 \text{ ppm}}{100,044 \text{ ppm}} \times 100\% = 74,759\%$$

C.3 Hasil one way ANOVA

Descriptives

EE

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	3	7.46267E1	1.037847	.599201	72.04851	77.20482	73.529	75.592
2	3	8.08850E1	.493684	.285029	79.65862	82.11138	80.593	81.455
3	3	8.29760E1	.629802	.363617	81.41148	84.54052	82.291	83.530
4	3	8.54497E1	.820184	.473534	83.41222	87.48712	84.790	86.368
Total	12	8.09843E1	4.240364	1.224088	78.29013	83.67853	73.529	86.368

- Uji Normalitas

Tests of Normality

Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
EE 1	.217	3	.	.988	3	.789
2	.380	3	.	.762	3	.027
3	.249	3	.	.968	3	.654
4	.290	3	.	.925	3	.472

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

EE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.601	3	8	.632

- Uji *One Way* ANOVA

ANOVA

EE

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	193.007	3	64.336	107.666	.000
Within Groups	4.780	8	.598		
Total	197.788	11			

- Uji Post Hoc

Multiple Comparisons

EE

LSD

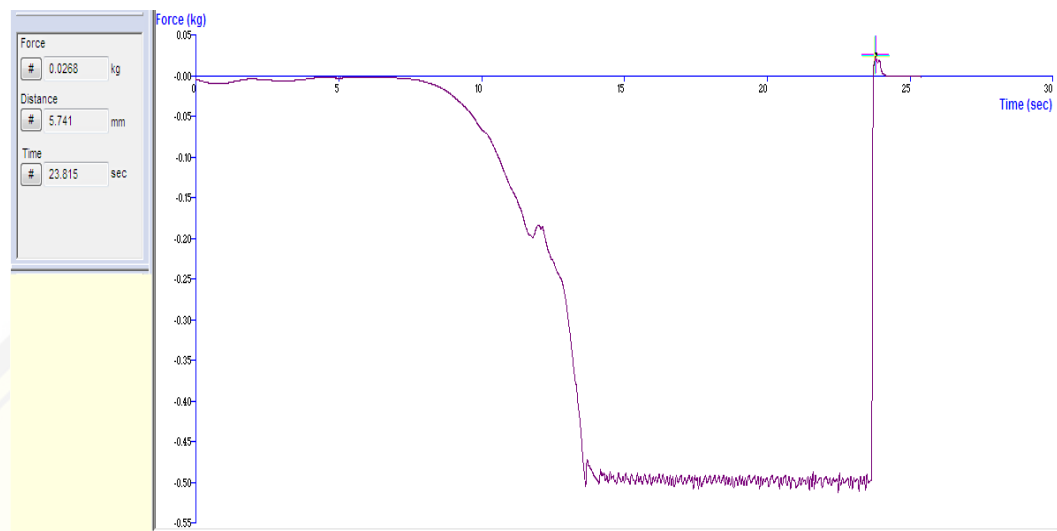
(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-6.258333*	.631163	.000	-7.71380	-4.80287
	3	-8.349333*	.631163	.000	-9.80480	-6.89387
	4	-10.823000*	.631163	.000	-12.27847	-9.36753
2	1	6.258333*	.631163	.000	4.80287	7.71380
	3	-2.091000*	.631163	.011	-3.54647	-.63553
	4	-4.564667*	.631163	.000	-6.02013	-3.10920
3	1	8.349333*	.631163	.000	6.89387	9.80480
	2	2.091000*	.631163	.011	.63553	3.54647
	4	-2.473667*	.631163	.004	-3.92913	-1.01820
4	1	10.823000*	.631163	.000	9.36753	12.27847
	2	4.564667*	.631163	.000	3.10920	6.02013
	3	2.473667*	.631163	.004	1.01820	3.92913

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

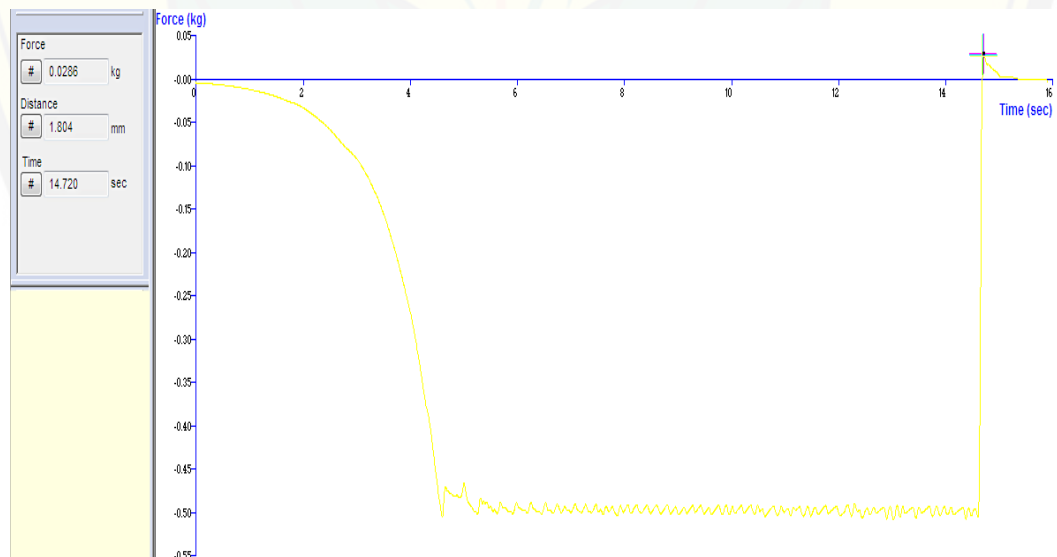
D. Uji Kekuatan *Mucoadhesive*

D.1 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 1

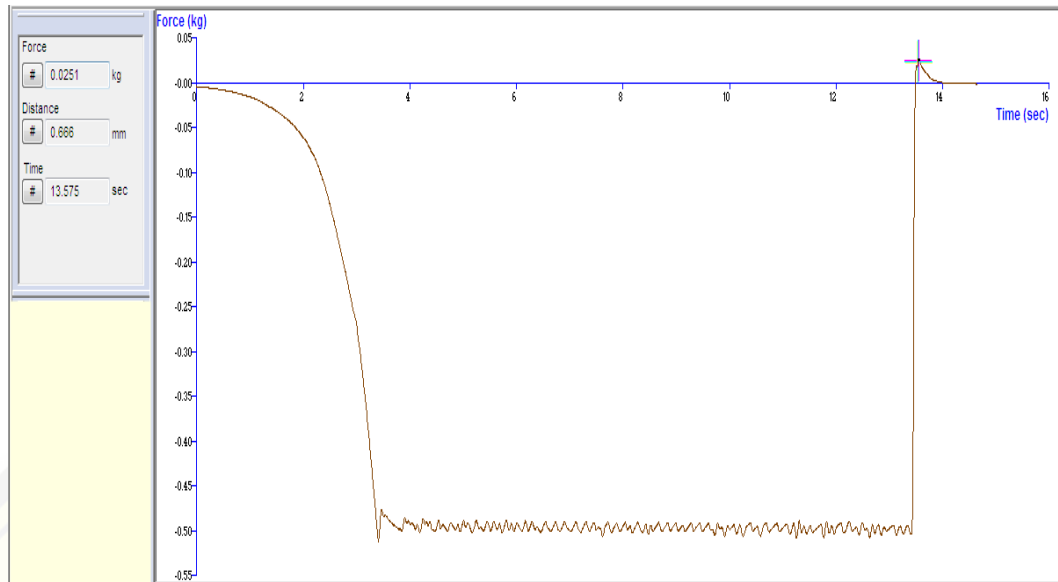
Replikasi 1



Replikasi 2

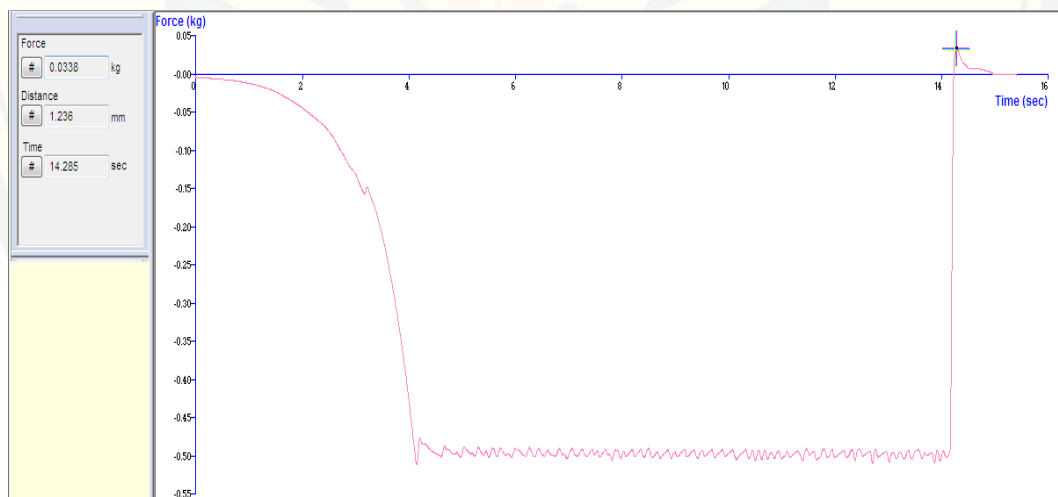


Replikasi 3

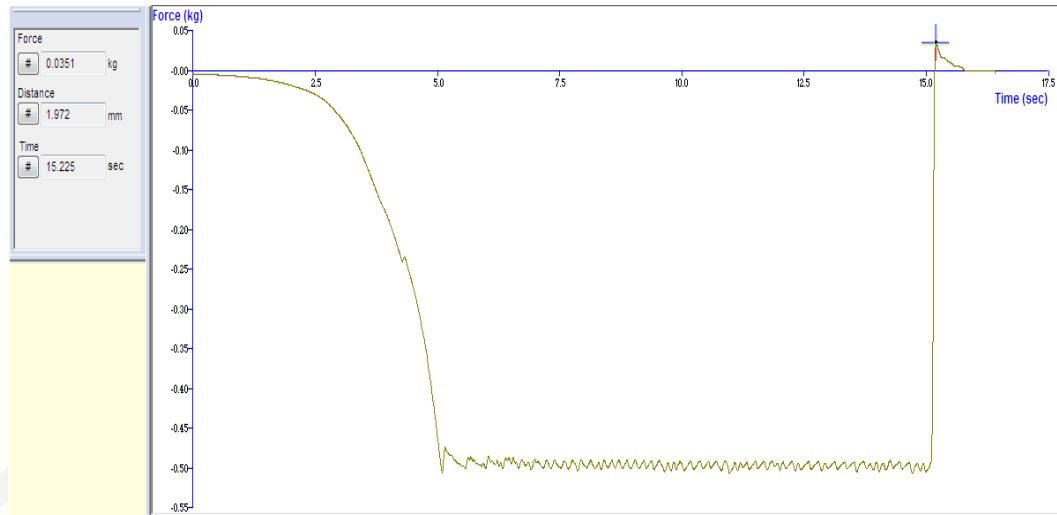


D.2 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 2

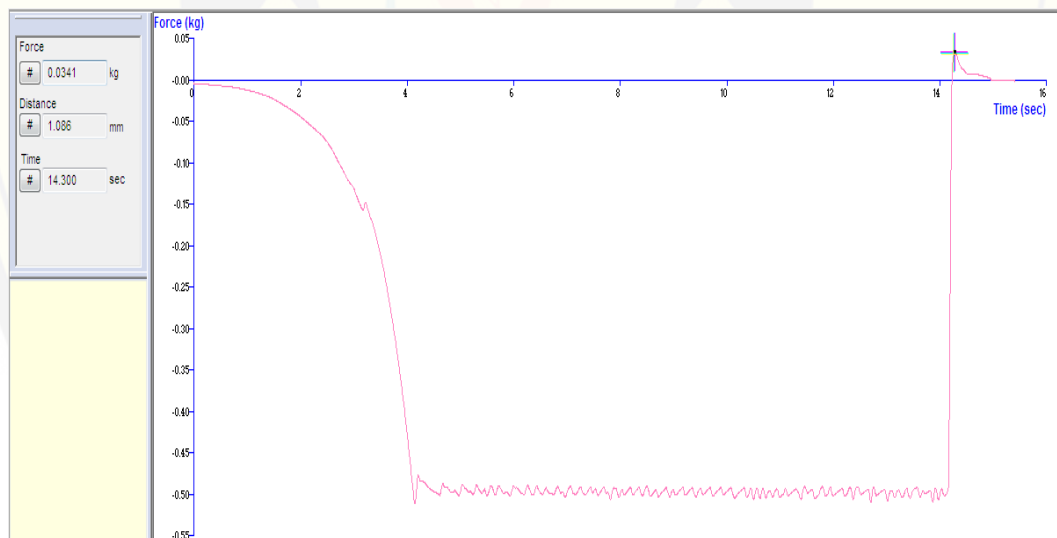
Replikasi 1



Replikasi 2

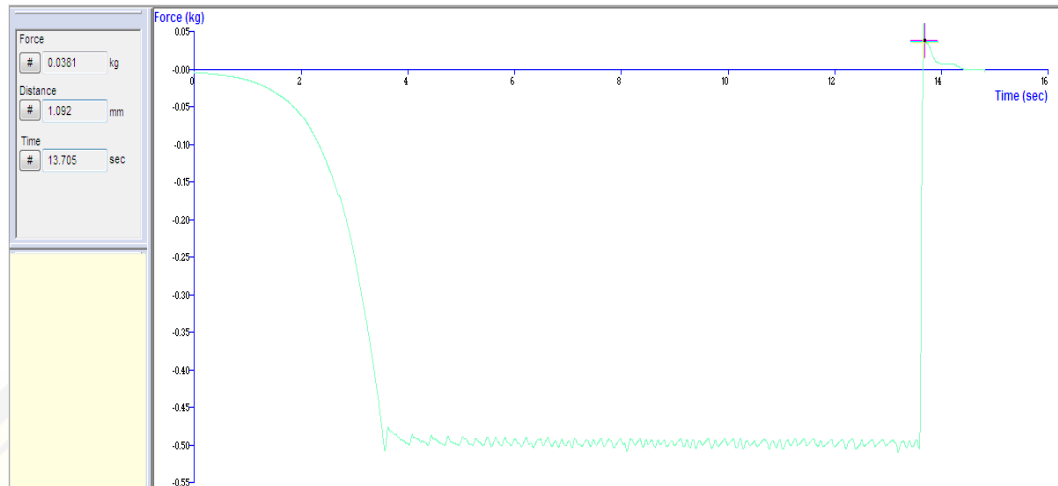


Replikasi 3

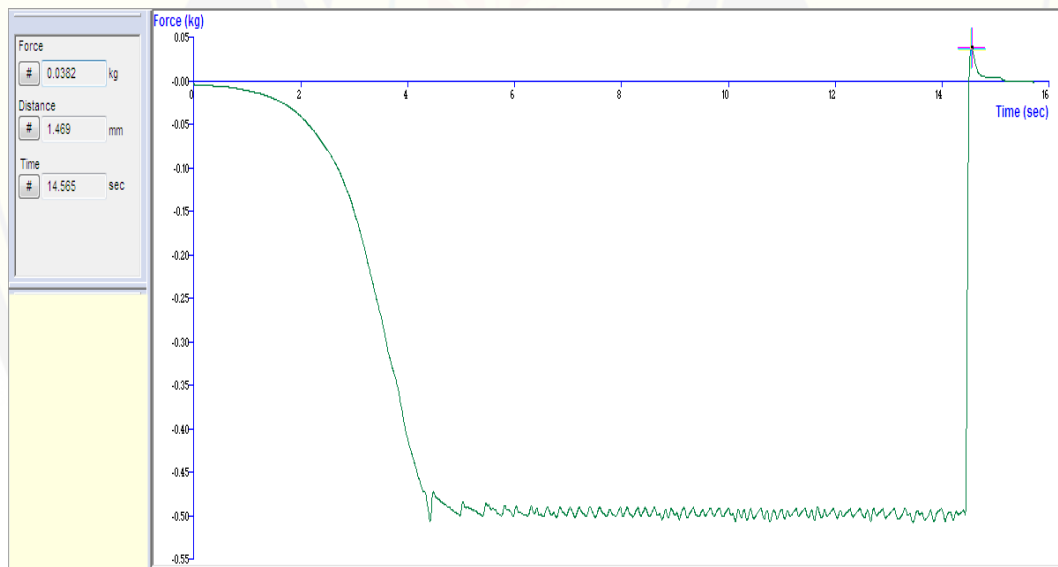


D.3 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 3

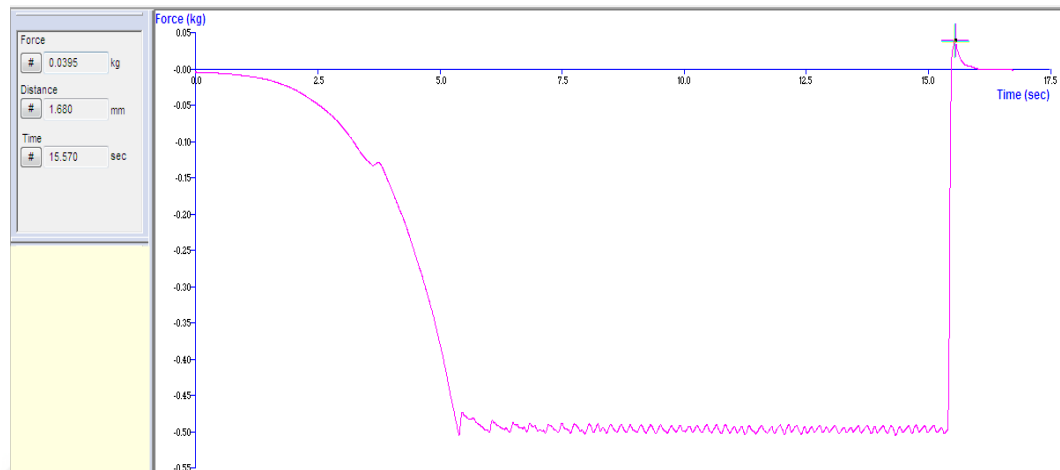
Replikasi 1



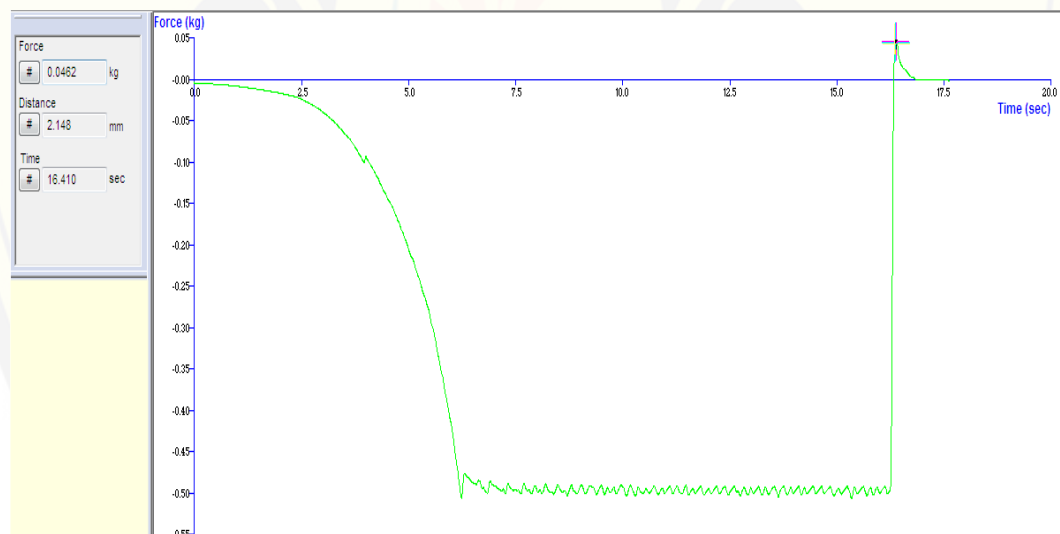
Replikasi 2



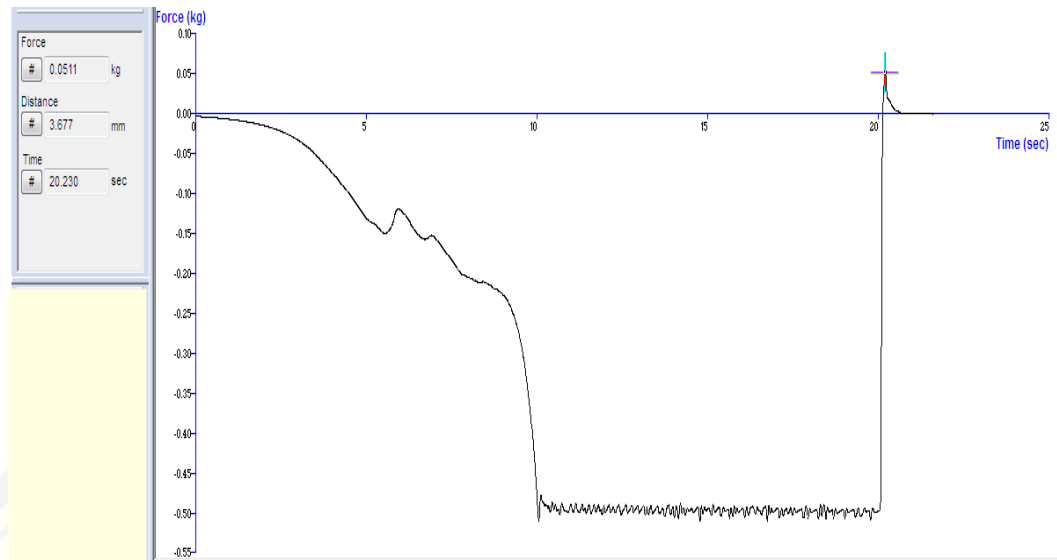
Replikasi 3

D.4 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 4

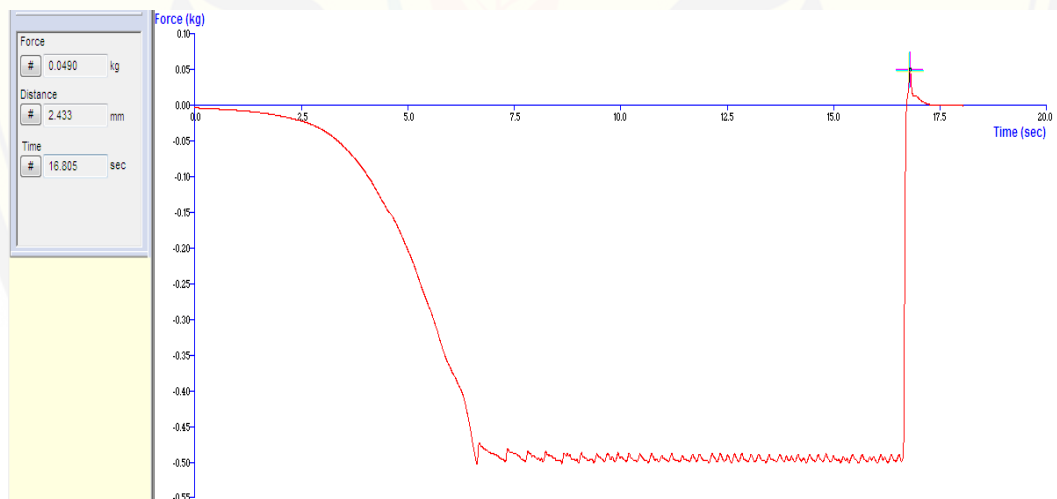
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



D.5 Hasil *one way* ANOVA

Descriptives

Mucoadhesive

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	3	2.68333E1	1.750238	1.010500	22.48550	31.18117	25.100	28.600
2	3	3.43333E1	.680686	.392994	32.64242	36.02425	33.800	35.100
3	3	3.86000E1	.781025	.450925	36.65983	40.54017	38.100	39.500
4	3	4.87667E1	2.458319	1.419311	42.65986	54.87347	46.200	51.100
Total	12	3.71333E1	8.391590	2.422443	31.80157	42.46510	25.100	51.100

- Uji Normalitas

Tests of Normality

Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Mucoadhesive 1	.177	3	.	1.000	3	.968
2	.301	3	.	.912	3	.424
3	.362	3	.	.803	3	.122
4	.204	3	.	.993	3	.843

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Mucoadhesive

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.349	3	8	.326

- Uji *One Way* ANOVA

ANOVA

Mucoadhesive

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	754.247	3	251.416	98.788	.000
Within Groups	20.360	8	2.545		
Total	774.607	11			

- Uji *Post Hoc*

Multiple Comparisons

Mucoadhesive

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-7.500000*	1.302562	.000	-10.50371	-4.49629
	3	-11.766667*	1.302562	.000	-14.77038	-8.76295
	4	-21.933333*	1.302562	.000	-24.93705	-18.92962
2	1	7.500000*	1.302562	.000	4.49629	10.50371
	3	-4.266667*	1.302562	.011	-7.27038	-1.26295
	4	-14.433333*	1.302562	.000	-17.43705	-11.42962
3	1	11.766667*	1.302562	.000	8.76295	14.77038
	2	4.266667*	1.302562	.011	1.26295	7.27038
	4	-10.166667*	1.302562	.000	-13.17038	-7.16295
	1	21.933333*	1.302562	.000	18.92962	24.93705
	2	14.433333*	1.302562	.000	11.42962	17.43705
	3	10.166667*	1.302562	.000	7.16295	13.17038

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

E. Perhitungan *Drug Loading*

E.1 Contoh perhitungan *drug loading*

Diketahui : pada formula 1 replikasi 1

- *Entrapment efficiency* = 74,759 %
- Massa amoksisilin trihidrat = 0,575 gram
- Bobot *microspheres* yang didapat = 2,522 gram

$$\text{Drug Loading (\%)} = \frac{\text{bobot obat yang terjerap } \textit{microspheres}}{\text{bobot } \textit{microspheres} \text{ yang didapat}} \times 100\%$$

$$\text{Drug Loading (\%)} = \frac{(74,759 \%) \times 0,575 \text{ gram}}{2,522 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$\text{Drug Loading (\%)} = 17,044 \%$$

E.2 Hasil *one way ANOVA*

Descriptives

Drugloading

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	3	1.70363E1	.188617	.108898	16.56778	17.50488	16.844	17.221
2	3	1.54653E1	.065767	.037971	15.30196	15.62871	15.416	15.540
3	3	1.37470E1	.036014	.020793	13.65754	13.83646	13.715	13.786
4	3	1.24410E1	.110991	.064081	12.16528	12.71672	12.346	12.563
Total	12	1.46724E1	1.815698	.524147	13.51878	15.82606	12.346	17.221

- Uji Normalitas

Tests of Normality

Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Drugloading 1	.183	3	.	.999	3	.933
2	.317	3	.	.889	3	.350
3	.244	3	.	.972	3	.677
4	.260	2	.			

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Drugloading

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.649	3	8	.254

- Uji *One Way* ANOVA

ANOVA

Drugloading

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	36.157	3	12.052	900.819	.000
Within Groups	.107	8	.013		
Total	36.264	11			

- Uji *Post Hoc*

Multiple Comparisons

Drugloading

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	1.571000 [*]	.094444	.000	1.35321	1.78879
	3	3.289333 [*]	.094444	.000	3.07155	3.50712
	4	4.595333 [*]	.094444	.000	4.37755	4.81312
2	1	-1.571000 [*]	.094444	.000	-1.78879	-1.35321
	3	1.718333 [*]	.094444	.000	1.50055	1.93612
	4	3.024333 [*]	.094444	.000	2.80655	3.24212

3	1	-3.289333*	.094444	.000	-3.50712	-3.07155
	2	-1.718333*	.094444	.000	-1.93612	-1.50055
	4	1.306000*	.094444	.000	1.08821	1.52379
4	1	-4.595333*	.094444	.000	-4.81312	-4.37755
	2	-3.024333*	.094444	.000	-3.24212	-2.80655
	3	-1.306000*	.094444	.000	-1.52379	-1.08821

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

F. Perhitungan Yield

F.1 Contoh perhitungan yield

Diketahui : pada formula 1 replikasi 1

- Bobot *microspheres* yang didapat = 2,522 gram
- Total bobot obat dan polimer teoritis = 2,875 gram

$$Yield (\%) = \frac{\text{bobot } microspheres \text{ yang didapat}}{\text{total bobot obat dan polimer teoritis}} \times 100\%$$

$$Yield (\%) = \frac{2,522 \text{ gram}}{2,875 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$Yield (\%) = 87,722\%$$

F.2 Hasil *one way* ANOVA**Descriptives**

yield

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	3	8.76057E1	.263519	.152143	86.95105	88.26028	87.304	87.791
2	3	8.71687E1	.177193	.102302	86.72850	87.60884	87.014	87.362
3	3	8.62280E1	.451411	.260622	85.10663	87.34937	85.714	86.560
4	3	8.58550E1	.076315	.044061	85.66542	86.04458	85.783	85.935
Total	12	8.67143E1	.771567	.222732	86.22410	87.20456	85.714	87.791

- Uji Normalitas

Tests of Normality

formula		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
yield	1	.337	3	.	.854	3	.251
	2	.253	3	.	.964	3	.637
	3	.323	3	.	.878	3	.319
	4	.208	3	.	.992	3	.826

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

yield

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.099	3	8	.063

- Uji *One Way* ANOVA

ANOVA

yield

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5.928	3	1.976	25.459	.000
Within Groups	.621	8	.078		
Total	6.548	11			

- Uji *Post Hoc*

Multiple Comparisons

yield

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	.437000	.227463	.091	-.08753	.96153
	3	1.377667*	.227463	.000	.85314	1.90220
	4	1.750667*	.227463	.000	1.22614	2.27520
2	1	-.437000	.227463	.091	-.96153	.08753
	3	.940667*	.227463	.003	.41614	1.46520
	4	1.313667*	.227463	.000	.78914	1.83820
3	1	-1.377667*	.227463	.000	-1.90220	-.85314
	2	-.940667*	.227463	.003	-1.46520	-.41614
	4	.373000	.227463	.140	-.15153	.89753
4	1	-1.750667*	.227463	.000	-2.27520	-1.22614
	2	-1.313667*	.227463	.000	-1.83820	-.78914
	3	-.373000	.227463	.140	-.89753	.15153

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

G. Tabulasi Pengukuran Partikel *Mucoadhesive Microspheres*

- Formula 1

Ukuran partikel dalam mikrometer (μm)

600	610	630	630	630	610	630	600	610
640	600	600	600	610	630	610	600	630
610	650	610	640	640	600	650	610	600
600	640	600	650	600	640	600	650	650
630	610	650	610	630	650	630	640	600
Rata-rata \pm SD (μm) = 621,333 \pm 18,901								

- Formula 2

Ukuran partikel dalam mikrometer (μm)

680	680	720	680	670	720	680	680	720
700	680	680	670	670	680	720	680	700
700	670	680	680	720	670	680	670	720
670	700	700	720	680	680	670	670	680
680	720	670	700	680	700	720	700	680
Rata-rata \pm SD (μm) = 689,333 \pm 18,265								

- Formula 3

Ukuran partikel dalam mikrometer (μm)

760	790	760	740	790	760	760	750	760
790	750	760	790	790	760	790	760	760
760	760	760	760	760	760	760	750	790
790	760	790	790	760	760	790	760	760
760	790	750	740	740	740	750	790	790
Rata-rata \pm SD (μm) = 766,444 \pm 17,076								

- Formula 4

Ukuran partikel dalam mikrometer (μm)

870	850	850	850	850	850	850	870	870
870	840	850	840	870	840	850	870	870
870	850	840	840	850	840	840	870	870
850	850	850	840	870	840	840	850	850
850	850	850	850	850	850	850	850	870
Rata-rata \pm SD (μm) = 853,111 \pm 11,042								

H. Dokumentasi Alat dan Pengujian

H.1 Bahan yang digunakan dalam penelitian

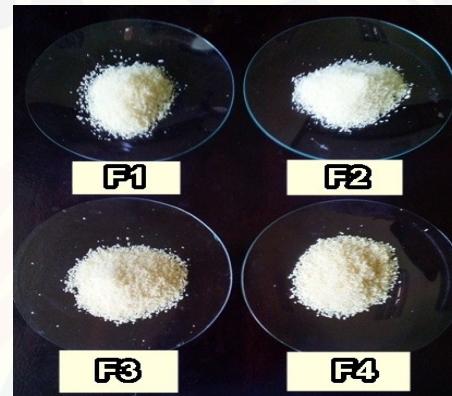


H.2 Penimbangan bahan

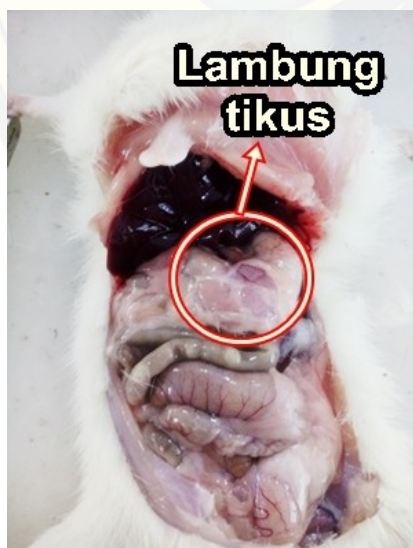


H.3 Preparasi *mucoadhesive microspheres*





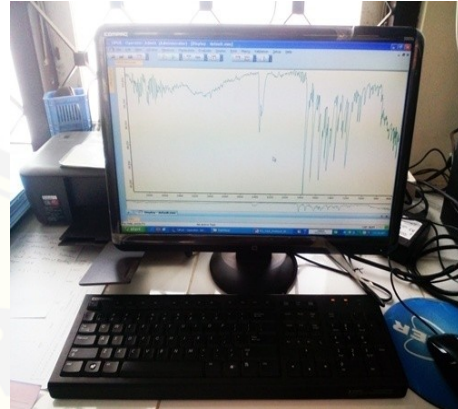
H.4 Pengambilan lambung tikus



H.5 Pengujian dengan spektrofotometer UV-Vis, FTIR, dan SEM



UV-Vis

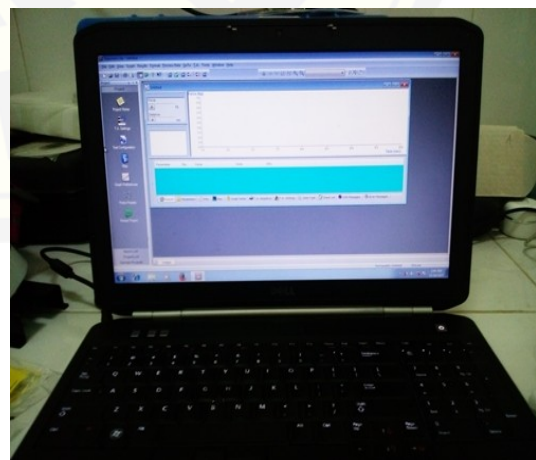
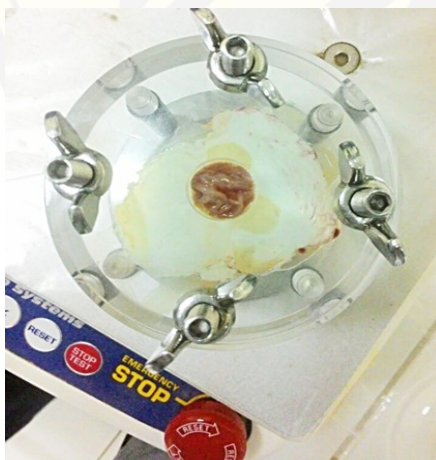


FTIR



SEM

H.8 Pengujian dengan *texture analyzer*



I. Sertifikat Analisis Amoksisilin Trihidrat

DSM Sinochem Pharmaceuticals India Pvt. Ltd
 Bhai Mohan Singh Nagar, Toansa,
 Distt. Nawanshahr, Punjab 144 533 India.
 Tel. : + 91-1881-509690 - 509692
 Fax : + 91-1881-509890, 509891
 Website : www.dsm.com
 CIN - U24231PB1993PTC023090

Page 1 / 1

Certificate of Analysis

AMOXICILLIN TRIHYDRATE ✓		Batch/lot: M482964 ✓	Batch/lot size: 3000 KG
PURIMOX ® POWDER		Expiration Date: Mar 2021 ✓	Release Date: 06-May-2016
Manufacturing date: Apr 2016 ✓			

Tests	Specifications	Units	Results
BP SPECIFICATION			
Description	White to almost white crystalline powder		Complies
Solubility	Conforms with test		Complies if tested
Identification (IR/HPLC)	Conforms with test		Complies
pH	3.5 to 5.5		4.8
Specific optical rotation	290.0 to 315.0	deg	302.0
Highest individual impurity ¹	< = 1.00	% w/w	0.06
N,N-Dimethylaniline	< 20ppm		Not applicable
Water content by KF	11.5 to 14.5	% w/w	12.8
Sulphated ash	< = 1.00	% w/w	0.08
Assay (on anhydrous)	95.0 to 102.0	% w/w	99.1
Tapped Bulk density ²	> = 0.65	g/ml	0.75

Pharmacopoeia quality (wherever applicable): Complies with the current editions: IP 2014, USP 38, Ph.Eur 8.0 & BP 2015
 Manufactured according to ICH Q7 GMP for APIs.
 N,N-Dimethylaniline is not used in the manufacturing process of this product or present in any of the raw materials.
 Solubility checked at regular interval

Our sales order#: 65749
 Customer order#: PH-12674

²Additional Test
¹Related Impurities

Date of Issue: Toansa, May 12, 2016

COA approved with Digital Signature by Manoj Kumar,
 Assistant Incharge-QA, 14:19:15, 12.05.2016

The material covered by this delivery is produced in accordance with DSM Sinochem Pharmaceuticals manufacturing specifications currently in force for this product grade. DSP certifies that the material supplied conforms to the performance typical for this grade and product description, and has been monitored in accordance with the internal quality control routines employed in our company, however, the buyer must check the suitability of this grade for the actual application. This certificate does not release the recipient from his obligation to carry out his usual incoming goods checks. The applicability of any other general terms and conditions is explicitly rejected and superseded by our General Terms and Conditions of Sale as mentioned on our website www.dsm-sinochem.com