



**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN
DALAM PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES*
AMOKSISILIN TRIHIDRAT MENGGUNAKAN POLIMER
KITOSAN DAN ETIL SELULOSA**

SKRIPSI

Oleh:

Nurul Aini Damayanti

NIM 152210101063

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2019



**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN
DALAM PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES*
AMOKSISILIN TRIHIDRAT MENGGUNAKAN POLIMER
KITOSAN DAN ETIL SELULOSA**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Nurul Aini Damayanti

NIM 152210101063

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2019

PERSEMBAHAN

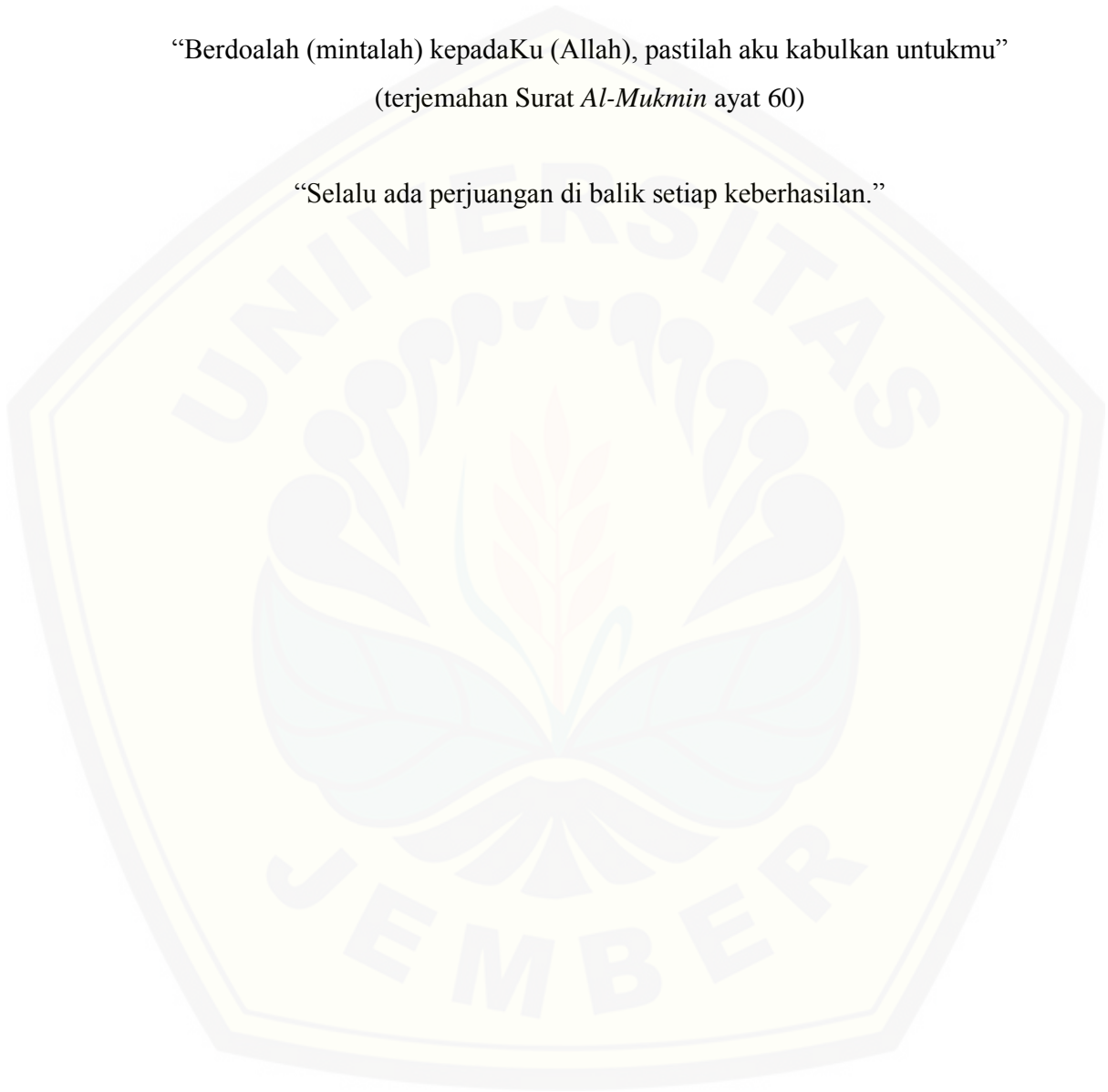
Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT atas segala rahmat dan ridho-Nya kepada setiap hamba-Nya.
2. Orang tua tercinta, Bapak Ramli dan Ibu Junaida sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terimakasih atas segala doa, kasih sayang serta jerih payah yang selama ini dilakukan demi kebahagiaan dan kesuksesan penulis.
3. Kakak Fakhruddin Yulistiono, S.P terima kasih atas doa, kasih sayang, motivasi, nasihat serta semangat selama ini.
4. Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis dan memberikan saran hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. 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.
6. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2015 “LIBITUM” dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTO

“Berdoalah (mintalah) kepadaKu (Allah), pastilah aku kabulkan untukmu”
(terjemahan Surat *Al-Mukmin* ayat 60)

“Selalu ada perjuangan di balik setiap keberhasilan.”



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurul Aini Damayanti

NIM : 152210101063

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul "Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat menggunakan Polimer Kitosan dan Etil Selulosa" 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 pernyataan ini tidak benar.

Jember, Januari 2019

Yang menyatakan,

Nurul Aini Damayanti

NIM 152210101063

SKRIPSI

**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN DALAM PREPARASI
MUCOADHESIVE MICROSPHERES AMOKSISILIN TRIHIDRAT
MENGUNAKAN POLIMER KIROSAN DAN ETIL SELULOSA**

Oleh:

Nurul Aini Damayanti

NIM 152210101063

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt.

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat Menggunakan Polimer Kitosan dan Etil Selulosa” karya Nurul Aini Damayanti telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : , .. Januari 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP 197910192006042002

Lusia Oktora R.K.S,S.F.,M.Sc., Apt
NIP 197910032003122001

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm
Apt. NIP 19800405005012005

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc.,
NIP 197503092001121001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat menggunakan Polimer Kitosan dan Etil Selulosa: Nurul Aini Damayanti: 152210101063; 2019; 110 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Amoksisilin trihidrat termasuk antibiotik golongan penisilin kelas aminopenisilin. Amoksisilin memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) 1 – 1,5 jam dan dapat terikat pada protein plasma sekitar 20% setelah diberikan secara oral. Antibiotik ini digunakan sebagai *first-line* pada infeksi lambung yang disebabkan oleh bakteri *Helicobacter pylori*. Waktu tinggal antibiotik yang pendek pada lambung menyebabkan konsentrasi efektif antibiotik tidak tercapai sehingga amoksisilin tidak dapat membasmi *H. pylori* secara sempurna. Pengembangan strategi diperlukan agar amoksisilin dapat bertahan lama di lambung melalui penghantaran obat yang sesuai agar tidak terjadi resistensi.

Gastro Retentive Drug Delivey System (GRDDS) merupakan suatu sistem pendekatan yang dapat memperpanjang waktu tinggal obat didalam saluran cerna. Sistem GRDDS dapat dicapai salah satunya dengan mekanisme *mucoadhesive systems*. *Microsphere* adalah suatu sediaan mikropartikel yang mempunyai sifat *homogeneous* dan *monolithic* dengan ukuran partikel 1 – 1000 μm dapat digunakan dengan luas sebagai pembawa obat yang bertujuan sebagai sistem pelepasan obat terkendali. Penghantaran amoksisilin dapat ditingkatkan dengan mengkombinasikan *microspheres* dan GRDDS mekanisme *mucoadhesive* sehingga terbentuk teknologi penghantaran obat *mucoadhesive microspheres*.

Preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat pada penelitian ini dilakukan menggunakan teknik *solvent evaporation*. Bahan yang digunakan dalam penelitian yaitu amoksisilin trihidrat sebagai bahan aktif, kitosan sebagai polimer *mucoadhesive*, etil selulosa sebagai polimer matriks, aseton sebagai pelarut fase internal, paraffin cair sebagai fase eksternal dan span 80 sebagai surfaktan. Penelitian ini dilakukan untuk mengoptimasi kecepatan dan lama

pengadukan sehingga diperoleh formula optimum dari *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat. Setiap formula yang telah ditentukan kecepatan dan lama pengadukannya dibandingkan untuk menentukan nilai *entrapment efficiency*, ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive* yang paling optimum. Formula optimum yang telah terpilih dilakukan verifikasi untuk melihat kesesuaian antara karakter formula optimum prediktif dan obserfatif. Karakterisasi formula optimum juga dilakukan terhadap nilai *drug loading*, *yield*, analisis FTIR dan analisis SEM.

Kecepatan dan lama pengadukan memberikan pengaruh terhadap nilai *entrapmen efficiency*, ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive*. Hal ini ditunjukkan dengan semakin meningkat kecepatan pengadukan akan menurunkan nilai ukuran partikel dan meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*. Lama pengadukan yang meningkat akan menurunkan nilai *entrapment efficiency*, ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive*. Kombinasi optimum antara kecepatan dan lama pengadukan pada preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency*, ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive* optimum yaitu 1500 rpm selama 1 jam. Formula optimum didapatkan nilai *entrapment efficiency* sebesar 86,34 %, nilai ukuran partikel sebesar 620,86 μm dan nilai kekuatan *mucoadhesive* sebesar 56,30%. Hasil karakterisasi didapatkan nilai *drug loading* sebesar 12,41 %, nilai *yield* sebesar 86,86 %. Analisis FTIR menunjukkan tidak adanya interaksi antara amoksisilin trihidrat dan polimer kitosan serta polimer etil selulosa. Analisis SEM menunjukkan morfologi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan berbentuk sferis dan kasar.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat menggunakan Polimer Kitosan dan Etil Selulosa”. 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. Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., 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. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
4. Ibu Fransiska, 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 Ramli dan Ibu Junaida, serta Kakak Fakhruddin Yulistiono, S.P, terima kasih atas doa, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, nasihat, semangat kepada penulis selama selama penyusunan skripsi ini;
8. Tim “BAHAGIA SELALU YA” Regita, Arfan dan Afi terimakasih atas kerja sama, semangat dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
9. 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

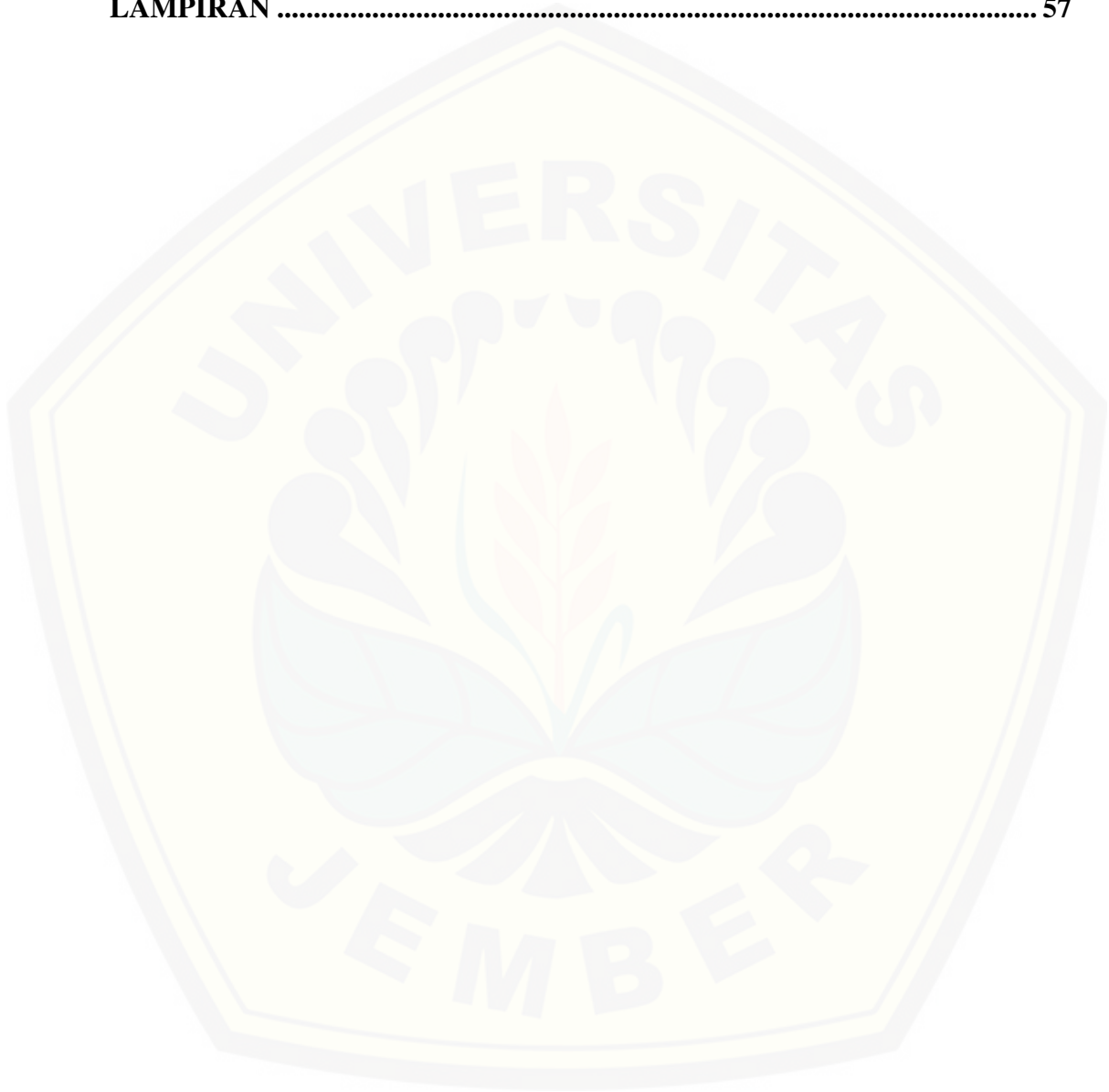
DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 <i>Mucoadhesive Microspheres</i>	5
2.2 <i>Preparasi Mucoadhesive Microsphere dengan Metode Solvent Evaporation</i>	7
2.3 Amoksisilin Trihidrat.....	10
2.4 Kitosan	11
2.5 Etil Selulosa	12
2.6 Desain Faktorial.....	13
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian.....	15
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	15
3.2.1. Alat.....	15

3.2.2. Bahan	15
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	16
3.4 Prosedur Penelitian	16
3.4.1. Perancangan Optimum Formula	19
3.4.2. Preparasi <i>Mucoadhesive Microsphere</i> Amoksisilin Trihidrat 19	
3.4.3. Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i>	20
3.4.4. Penentuan Ukuran Partikel	20
3.4.5. Penentuan Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	20
3.4.6. Penentuan Formula Optimum.....	21
3.4.7. Verifikasi Formula Optimum	21
3.4.8. Karakteristik Formula Optimum.....	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>	25
4.2.1. Penentuan panjang gelombang maksimum	25
4.2.2. Penentuan kurva baku amoksisilin trihidrat	26
4.2.3. Nilai <i>entrapment efficiency</i>	27
4.2.4 Analisis desain faktorial pada <i>entrapment efficiency</i>	28
4.3 Hasil penentuan Ukuran Partikel	30
4.3.1 Analisis desain faktorial pada ukuran artikel	33
4.4 Hasil Penentuan Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	35
4.4.1 Analisis desain factorial pada kekuatan <i>mucoadhesive</i>	36
4.5 <i>Overlayplot</i> dan Penentuan Formula Optimum.....	38
4.6 Verifikasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat..	40
4.7 Karakteristik Formula Optimum <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat	41
4.7.1 Nilai <i>Drug Loading</i>	42
4.7.2 Nilai <i>Yield</i>	42
4.7.3 Analisis FTIR	43
4.7.4 Analisis Morfologi Partikel	48
BAB.5 PENUTUP	
5.1 Kesimpulan.....	50

5.2 Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA.....	51
LAMPIRAN	57



DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dua level	18
Tabel 3. 2 Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial	18
Tabel 3. 3 Formula mucoadhesive microsphere amoksisilin trihidrat	18
Tabel 3. 4 Preparasi mucoadhesive microspheres amoksisilin trihidrat	19
Tabel 4. 1 Organoleptis <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat	24
Tabel 4. 2 Hasil pengujian nilai <i>entrapment efficiency</i>	27
Tabel 4. 3 Hasil pengujian nilai ukuran partikel.....	31
Tabel 4. 4 Hasil pengujian nilai kekuatan <i>mucoadhesive</i>	35
Tabel 4.5 Kriteria pada penentuan formula optimum <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat.....	40
Tabel 4. 6 Solusi yang ditawarkan oleh <i>software design expert</i>	41
Tabel 4. 7 Hasil uji normalitas data formula optimum <i>mucoadhesive microspheres</i>	41
Tabel 4. 8 Hasil <i>one sample t-test</i> formula optimum <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat.....	41
Tabel 4. 9 Hasil pengujian <i>drug loading</i> formula optimum	42
Tabel 4. 10 Hasil pengujian <i>yield</i> formula optimum	42
Tabel 4.11 Hasil FTIR amoksisilin trihidrat, kitosan, etil selulosa <i>mucoadhesive</i> <i>microspheres</i> amoksisilin trihidrat	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Morfologi permukaan <i>microspheres</i>	5
Gambar 2.2 Preparasi <i>mucoadhesive microspheres</i> menggunakan metode solvent evaporation	8
Gambar 2.3 Struktur kimia amoksisilin trihidrat	11
Gambar 2.4 Struktur kimia kitosan	12
Gambar 2.5 Struktur kimia etil selulosa.....	13
Gambar 3.1 Skema langkah penelitian.....	17
Gambar 4.1 <i>Mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat.....	24
Gambar 4.2 Spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat.....	25
Gambar 4.3 Kurva baku amoksisilin Trihidrat	26
Gambar 4.4 <i>Contour plot</i> 2D dari respon <i>entrapment efficiency</i>	29
Gambar 4.5 <i>Contour plot</i> 3D dari respon <i>entrapment efficiency</i>	30
Gambar 4.6 Kurva distribusi ukuran partikel <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat masing masing formula	31
Gambar 4.7 <i>Contour plot</i> 2D dari respon ukuran partikel	33
Gambar 4.8 <i>Contour plot</i> 3D dari respon ukuran partikel	34
Gambar 4.9 <i>Contour plot</i> 2D dari respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	37
Gambar 4.10 <i>Contour plot</i> 3D dari respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	37
Gambar 4.11 <i>Overlay plot</i>	38
Gambar 4.12 Hasil spektra FTIR amoksisilin trihidrat.....	43
Gambar 4.13 Hasil spektra FTIR polimer kitosan	43
Gambar 4.14 Hasil spektra FTIR polimer etil selulosa.....	44
Gambar 4.15 Hasil spektra FTIR <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat	45
Gambar 4.16 Hasil <i>overlay</i> spektra FTIR amoksisilin trihidrat dan <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat	46
Gambar 4.17 Hasil analisis morfologi partikel menggunakan SEM.....	47

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Amoksisilin trihidrat termasuk antibiotik golongan penisilin kelas aminopenisilin (Hauser, 2013). Amoksisilin memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) 1 – 1,5 jam dan dapat terikat pada protein plasma sekitar 20% setelah diberikan secara oral (Sweetman, 2009). Antibiotik ini digunakan sebagai *first-line* pada infeksi lambung yang disebabkan oleh bakteri *Helicobacter pylori*. *H. pylori* merupakan bakteri gram negatif yang berkoloni didalam lambung manusia. *H. pylori* menjadi salah satu penyebab *peptic ulcer disease* dan gastritis dengan kemampuan adaptasi yang baik pada lingkungan lambung (Kusters *et al.*, 2006). Telah terbukti bahwa amoksisilin efektif dalam mengobati infeksi lambung yang disebabkan oleh bakteri *H. pylori*. Waktu tinggal antibiotik yang pendek pada lambung menyebabkan konsentrasi efektif antibiotik tidak tercapai sehingga amoksisilin tidak dapat membasmi *H. pylori* secara sempurna. Pengembangan strategi diperlukan agar amoksisilin dapat bertahan lama di lambung melalui penghantaran obat yang sesuai agar tidak terjadi resistensi.

Gastro Retentive Drug Delivey System (GRDDS) merupakan suatu sistem pendekatan yang dapat memperpanjang waktu tinggal obat didalam saluran cerna (Garg *and* Gupta, 2008). Hal ini dapat meningkatkan bioavaibilitas obat, penurunan dan pengendalian frekuensi dosis obat (Mandapati *et al.*, 2013). Sistem GRDDS dapat dicapai salah satunya dengan mekanisme *mucoadhesive systems* (Vinod *et al.*, 2010). Sistem penghantaran obat yang bertujuan meningkatkan *gastro retention time* (GRT) dapat dirancang dalam sistem *single unit* seperti tablet ataupun *multiple unit* seperti *microspheres*.

Microsphere adalah suatu sediaan mikropartikel yang mempunyai sifat *homogeneous* dan *monolithic* dengan ukuran partikel 1 – 1000 μm dapat digunakan dengan luas sebagai pembawa obat yang bertujuan sebagai sistem pelepasan obat terkendali (Kaurav *et.al.*, 2012). Penghantaran amoksisilin dapat ditingkatkan dengan mengkombinasikan *microspheres* dan GRDDS mekanisme

mucoadhesive sehingga terbentuk teknologi penghantaran obat *mucoadhesive microspheres*. Hal ini mempunyai beberapa kelebihan antara lain meningkatkan efisiensi penyerapan dan bioavailabilitas obat karena obat dapat kontak lebih lama dengan lapisan mukosa dan pelepasan obat yang spesifik ke tempat penyerapan (Rao and Sharma, 1997).

Pada penelitian ini polimer yang digunakan sebagai *mucoadhesive* 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). 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). *Microspheres* yang dibentuk dapat distabilkan dengan pelapisan kitosan dengan polimer hidrofobik seperti etil selulosa (Sinha *et.al.*, 2004). Etil selulosa (EC) merupakan polimer lipofilik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan *microspheres* (Rama *et.al.*, 2005). Kedua kombinasi polimer ini digunakan supaya obat memiliki waktu tinggal yang relatif panjang. Penelitian yang dilakukan oleh Yuniarsih (2018) menunjukkan bahwa jumlah rasio obat dengan polimer berperan signifikan terhadap kekuatan *mucoadhesive microspheres*. Penelitian lain yang dilakukan oleh Alhakimi (2015) menunjukkan bahwa dengan kecepatan yang sama dan dengan peningkatan lama pengadukan mengakibatkan penurunan nilai *entrapment efficiency*, sedangkan pada lama pengadukan yang sama dan dengan peningkatan kecepatan pengadukan mengakibatkan peningkatan nilai *entrapment efficiency*.

Faktor yang mempengaruhi kekuatan *mucoadhesive*, *entrapment efficiency*, *drug loading*, dan *yield microsphere* dengan menggunakan polimer etil selulosa dan kitosan antara lain rasio etil selulosa dan kitosan, rasio obat dan polimer, rasio pelarut, kecepatan dan lama pengadukan (Yadav & Jain, 2011). Efek variabel pada proses preparasi seperti kecepatan pengadukan dan lama pengadukan berpengaruh pada beberapa aspek seperti bentuk, ukuran, *yield*, *drug loading*,

entrapment efficiency dan kekuatan *mucoadhesive* yang dimiliki oleh *microsphere* itu sendiri (Yadav & Jain, 2012). Kecepatan putar yang tinggi menyebabkan ukuran partikel akan berkurang, sedangkan dengan kecepatan putar yang lambat tidak cukup untuk membentuk tetesan emulsi yang stabil sehingga akan terbentuk tetesan emulsi yang agregat, sehingga perlu diteliti kecepatan putar yang optimal (Yadav, 2012).

Berdasarkan penjelasan tersebut sangat diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimasi kecepatan pengadukan dan lama pengadukan guna memperoleh formula *mucoadhesive microsphere* yang optimum.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh kecepatan dan lama pengadukan serta interaksinya terhadap ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive microsphere* amoksisilin trihidrat ?
2. Berapa kecepatan dan lama pengadukan yang menghasilkan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dengan ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* yang optimum?
3. Bagaimana karakteristik (*drug loading*, *yield*, analisis FT-IR, dan SEM) formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh kecepatan lama pengadukan serta interaksinya terhadap ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat.

2. Mengetahui kecepatan dan lama pengadukan yang menghasilkan ukuran partikel, *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dengan *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* yang optimum.
3. Mengetahui karakteristik (*drug loading*, *yield*, analisis FT-IR, dan SEM) formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan.

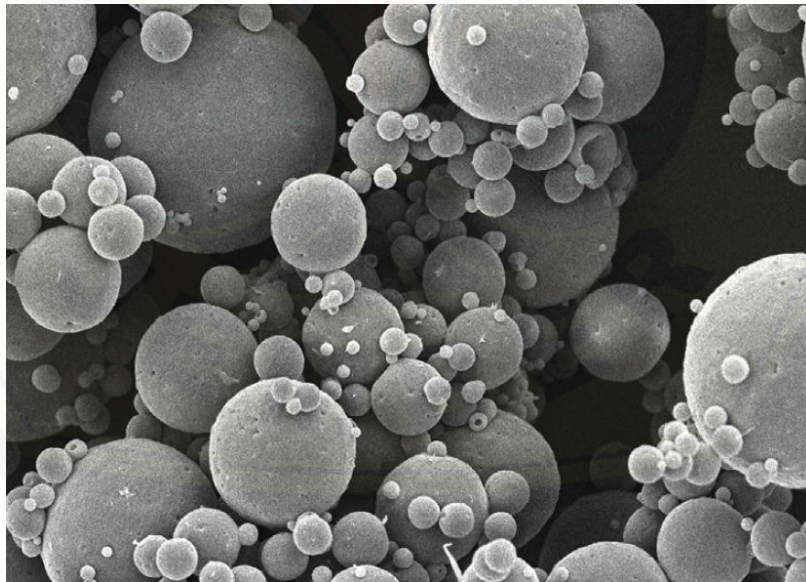
1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat dijadikan rujukan ilmiah dalam pengembangan formulasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat sebagai teknologi GRDDS dengan sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Mucoadhesive Microspheres*

Sistem penghantaran obat *bioadhesive* yaitu salah satu sistem penghantaran obat terkendali yang memiliki efek memperpanjang waktu tinggal obat di saluran cerna serta mengatur kecepatan dan jumlah obat yang dilepas. Sistem ini telah banyak digunakan dalam penghantaran obat menuju organ spesifik seperti dalam penggunaan oral, bukal, nasal, rektal, dan rute vaginal untuk efek sistemik dan lokal (Rajput *et al.*, 2010). *Bioadhesive* yaitu peristiwa pelekatan ke suatu jaringan yang setidaknya satu diantaranya bersifat biologis untuk waktu yang lama dengan kekuatan antarmuka (Smart, 2005; Vasir *et al.*, 2003). *Mucoadhesive* merupakan peristiwa dimana polimer melekat dengan lapisan mukosa (Smart, 2005; Vasir *et al.*, 2003). *Mucoadhesive* berpotensi untuk mengoptimalkan pengiriman obat secara lokal dengan mempertahankan bentuk sediaan di tempat aksi dan kontak lama di tempat absorpsinya (Smart, 2005).



Gambar 2. 1 Morfologi permukaan *microspheres* (Teekamp *et al.*, 2017)

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 antara lain pada 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).

Keuntungan dari pengembangan sistem penghantaran obat *mucoadhesive microspheres* adalah :

- a. Sediaan dapat bertahan lebih lama di target lokasi atau jaringan tertentu karena sediaan tersebut melekat pada lapisan mukosa jaringan sehingga meningkatkan ketersediaan bioavailabilitas obat dengan menggunakan konsentrasi obat yang lebih rendah
- b. Dapat digunakan untuk penghantaran obat secara sistemik dengan metabolisme lintas pertama yang tinggi, karena peningkatan bioavailabilitas yang sudah disebutkan (Kaurav *et al.*, 2012)
- c. Peningkatan waktu tinggal dikombinasikan dengan pelepasan obat terkontrol dapat mengurangi frekuensi pemberian sehingga meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan pasien
- d. Selain itu, pengurangan frekuensi pemberian dapat menurunkan biaya pengobatan yang cukup signifikan (Andrews *et al.*, 2009). Pengontrolan konsentrasi obat di dalam plasma mengurangi terjadinya fluktuasi pada tingkat *steady state* sehingga intensitas efek samping lokal atau sistemik berkurang dan keamanan obat meningkat (Vincent and Lee, 2001)

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

a. Teori elektronik

Teori ini menjelaskan bahwa terdapat transfer elektron ke seluruh antarmuka polimer adhesif dan permukaan jaringan sehingga terbentuk

lapisan listrik ganda pada antarmuka yang saling menarik untuk menjaga kontak antara dua lapisan.

b. Teori Pembasahan

Teori pembasahan menjelaskan kemampuan adhesif polimer mengembang, menyebar dan kontak yang lama dengan selaput lendir.

c. Teori interpenetrasi atau difusi

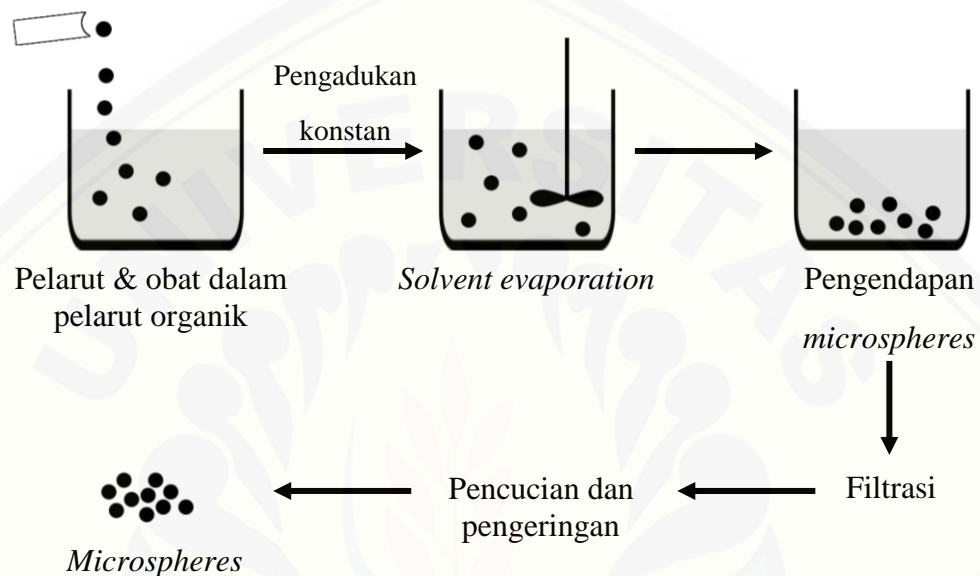
Teori difusi menggambarkan ikatan rantai polimer yang terikat ke jaringan mukus dengan kedalaman yang cukup dalam matriks untuk membentuk ikatan semipermanen.

2.2 Preparasi *Mucoadhesive Microsphere* dengan Metode *Solvent Evaporation*

Metode *solvent evaporation* banyak dipakai dalam preparasi *mucoadhesive microspheres* karena kemudahan dalam fabrikasi. Dalam metode ini, obat dan polimer matriks didispersikan ke dalam pelarut polar dan *volatile* (Swapna *et al.*, 2013). Pelarut yang dapat digunakan seperti aseton (Muzaffar *et al.*, 2010; Garud dan Garud, 2012) atau etanol (Dangi *et al.*, 2015). Kemudian dilakukan proses emulsifikasi dengan bantuan proses pengadukan menggunakan alat *propeller stirrer* dalam pelarut yang berfungsi sebagai fase eksternal. Pelarut yang bisa digunakan sebagai pelarut fase eksternal seperti *heavy liquid paraffin* (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). Hal ini dapat mempertahankan *droplet-droplet* yang telah terbentuk sehingga tidak menyatu lagi menjadi polimer dan meningkatkan jumlah *microspheres* yang didapat (Pachua dan Mazumder, 2009).

Tahapan 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 dapat menggunakan oven, kemudian disimpan dalam desikator (Metkari *et al.*, 2014). Preparasi *mucoadhesive microspheres* menggunakan metode *solvent evaporation* dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2. 2 Preparasi *mucoadhesive microspheres* menggunakan metode solvent evaporation

Karakterisasi *mucoadhesive microspheres* dilakukan untuk memberikan informasi tentang sifat fisika-kimia dari *microspheres* yang dapat digunakan dalam pengembangan formulasinya. Berikut adalah beberapa karakterisasi dari *mucoadhesive microspheres*:

a. Ukuran partikel

Ukuran partikel dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya konsentrasi polimer, suhu, surfaktan, dan kecepatan dalam pengadukan (Kalita dan Ahmed, 2016). Pada sebagian besar penelitian, suhu yang terlalu rendah dapat membentuk ukuran partikel yang relatif besar begitu pula sebaliknya. Peningkatan konsentrasi polimer akan menghasilkan meningkatnya ukuran partikel. Ukuran partikel dapat mempengaruhi rasio antar permukaan dengan dengan volume partikel suatu *microspheres* sehingga berpengaruh terhadap pelepasan obat.

b. *Entrapment efficiency* (EE)

Nilai *entrapment efficiency* menggambarkan seberapa besar jumlah obat yang terperangkap di dalam pertikel *microspheres*. *Entrapment efficiency* tergambaran melalui rasio perbandingan kandungan obat hasil analisis (sebenarnya) dengan kandungan obat teoritis (Hire dan Derle, 2014). Perhitungan *entrapment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan (1).

$$\text{Entrapment Efficiency (\%)} = \frac{\text{komposisi obat hasil analisis}}{\text{komposisi obat teoritis}} \times 100\% \dots (1)$$

c. *Drug loading*

Drug loading menunjukkan seberapa efisien formula yang digunakan dalam preparasi. Perhitungan *drug loading* dilakukan menggunakan persamaan (2).

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

d. *Yield*

Efisiensi metode yang digunakan dapat ditunjukkan dengan presentase *yield* yang nantinya dapat membantu penentuan metode pembuatan *microspheres* yang tepat. Perhitungan *yield* dilakukan menggunakan persamaan (3).

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

e. Analisis *Fourier Transform Infrared* (FT-IR)

Fourier Transform Infrared (FT-IR) yaitu metode spektroskopi infrared (IR) untuk mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa (Kencana, 2009). Radiasi IR akan melewati sampel yang sebagian akan diteruskan, akan diserap jika frekuensi suatu vibrasi sama dengan frekuensi radiasi IR yang langsung menuju molekul. Hasil yang didapatkan berupa spektrum yang menunjukkan absorpsi dan transmisi molekular membentuk sidik jari (*finger print*) molekular suatu sampel (Kencana, 2009). Interaksi antara bahan aktif dan polimer yang digunakan dapat menunjukkan bahwa terdapat

pembentukan kompleks, spektra FTIR digunakan dalam deteksi identitas bahan aktif, polimer dan interaksi keduanya (Sappidi *et al.*, 2014).

f. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Bentuk dan morfologi *microspheres* dapat dievaluasi menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Sejumlah *microspheres* disebarkan pada *glass stub*, kemudian ditempatkan pada SEM *chamber* (Prem *et al.*, 2017)

g. In Vitro *Mucoadhesion test*

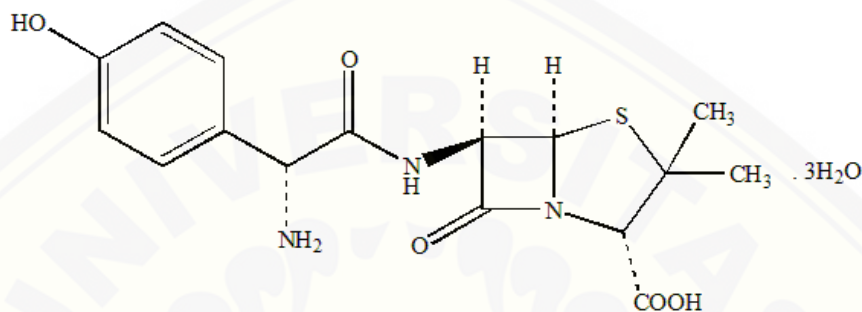
Daya perlekatan *mucoadhesive microspheres* dapat diuji dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Kurva antara waktu dengan besar gaya akan didapatkan pada alat hingga *microspheres* terlepas dari permukaan jaringan (Yellanki *et al.*, 2010; Shaikh *et al.*, 2011).

2.3 Amoksisilin Trihidrat

Amoksisilin trihidrat dengan rumus molekul $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ memiliki kelarutan yang 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 3,5-5,5. Amoksisilin trihidrat berupa serbuk putih atau hampir putih, bubuk kristal dengan berat molekul 419,4 g/mol (Sweetman, 2009). Struktur kimia amoksisilin trihidrat dapat dilihat pada Gambar 2.3

Amoksisilin trihidrat merupakan obat antibiotik yang termasuk dalam golongan penisilin kelas aminopenisilin (Hauser, 2013). Golongan penisilin terdapat cincin beta laktam pada strukturnya yang menjadi ciri khas tersendiri. Amoksisilin dapat diserap dengan baik pada gastrointestinal, dengan atau tanpa adanya makanan, berbeda dengan obat golongan penisilin lainnya yang lebih baik digunakan setidaknya 1-2 jam sebelum atau sesudah makan (Katzung *et al.*, 2012). Pemberian secara oral amoksisilin dapat terikat protein plasma sekitar 20% dengan waktu paruh ($t_{1/2}$) 1-1,5 jam (Sweetman, 2009).

Obat golongan penisilin dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengganggu reaksi transpeptidasi sintesis dinding sel bakteri. Amoksisilin memiliki spektrum luas dan sering diberikan pada pasien untuk pengobatan penyakit diantaranya otitis, infeksi saluran kemih, pneumonia, gastritis dan *peptic ulcer disease* (Dipiro *et al.*, 2008).



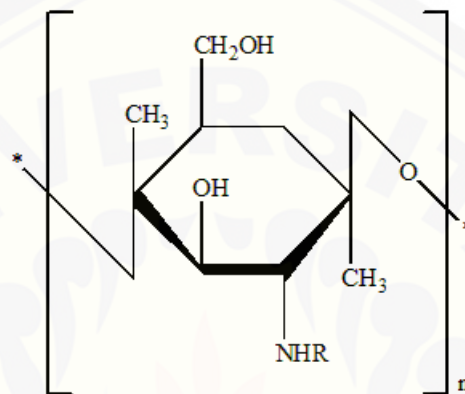
Gambar 2. 3 Struktur kimia amoksisilin trihidrat

2.4 Kitosan

Kitosan adalah salah satu biopolimer yang mudah diserap tubuh dan tidak beracun serta sudah banyak digunakan dalam sistem pelepasan obat. Kitosan (Poli-b-(1,4)-2-Amino-2-deoksi-D-glukosa) ini didapatkan dari hasil deasetilasi senyawa kitin. Kitin merupakan senyawa organik yang paling melimpah kedua di alam setelah selulosa. Kitin tersebar luas pada invertebrate laut, serangga, jamur, dan *yeast* (Kumari & Rani, 2011). Tingkat deasetilasi yang diperlukan untuk mendapatkan hasil yang larut harus lebih besar dari 80-85%. Kitosan secara komersial tersedia dalam beberapa jenis dan berat molekul sebesar 10.000-1.000.000 Da (Rowe *et al.*, 2009). Kitosan merupakan serbuk tak berbau, berwarna putih atau putih krim, sedikit larut dalam air, praktis tidak larut dalam etanol 95% dan pelarut organik lainnya.

Kitosan sebagai polimer pada *microspheres* mempunyai waktu pelepasan yang lebih lama dibandingkan dengan polimer HPMC, etil selulosa dan karbopol yaitu sekitar 80% pada pelarut pH 2 selama lebih dari 15 jam (Garud dan Garud, 2012). Kitosan mempunyai kemampuan *mucoadhesive* yang lebih tinggi dibandingkan dengan polimer bahan alam lain seperti selulosa, *xanthan* dan *gum*

(Prasad *et al.*, 2014). Gugus amino ($-\text{NH}_2$) pada kitosan berperan sebagai sisi aktif dalam kondisi asam berair, akan menangkap H^+ dari lingkungannya sehingga gugus amino akan terprotonasi menjadi $-\text{NH}_3^+$. Gugus amina yang terprotonasi akan berinteraksi secara elektrostatis dengan glikoprotein yang bermuatan negatif dari mukosa lambung (Fernandes dkk., 2013). Struktur kimia kitosan dapat dilihat pada Gambar 2.3.

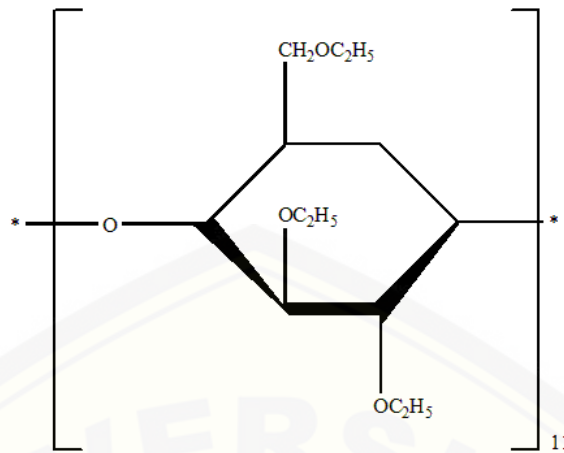


Gambar 2. 4 Struktur kimia kitosan

2.5 Etil Selulosa

Etil Selulosa merupakan polimer berbentuk serbuk berwarna putih, mudah mengalir, tidak berasa, larut dalam kloroform, metal asetat, tetrahidrofuran, dan campuran hidrokarbon aromatic dengan etanol 95% (Rowe *et al.*, 2009). Etil Selulosa bersifat hidrofobik dan biasa digunakan dalam sistem penghantaran obat terkendali (Grattard *et al.*, 2002). Etil selulosa merupakan derivat dari selulosa yang mengandung beberapa grup etil eter (Murtaza, 2012). Etil selulosa bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilenglikol dan air.

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). Etil selulosa sebagai polimer bekerja dengan menurunkan laju pelepasan obat dari sediaan karena membentuk matriks yang kuat dan mengurangi porositas (Kar *et al.*, 2011). Struktur kimia dari etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.4



Gambar 2. 5 Struktur kimia etil selulosa

2.6 Desain Faktorial

Desain faktorial adalah suatu desain yang digunakan untuk penentuan secara simultan suatu efek dari beberapa faktor dan interaksinya. Metode ini digunakan dalam suatu penelitian untuk mengetahui efek dari beberapa faktor atau suatu kondisi dalam hasil suatu penelitian (Bolton & Bon, 2004)

Terdapat dua tipe dari desain faktorial, yaitu *simple factorial design* dan *complex factorial design*. *Simple factorial design* merupakan desain faktorial yang mempertimbangkan efek dari dua faktor sedangkan *complex factorial design* merupakan desain faktorial yang mempertimbangkan efek dari multi faktor (Kothari, 2004).

Ada beberapa istilah yang terdapat pada desain faktorial, yaitu faktor, *level*, efek, dan interaksi. Faktor merupakan variabel yang ditentukan sesuai dengan percobaan dan memiliki pengaruh pada efek. Faktor digolongkan menjadi faktor kualitatif dan faktor kuantitatif. *Level* merupakan nilai dari faktor, dalam desain faktorial terdapat dua *level*, yaitu *level* tinggi dan *level* rendah. Efek merupakan respon yang berubah yang disebabkan oleh berbagai *level* dari faktor. Interaksi merupakan suatu respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bolton & Bon, 2004).

Persaan umum dalam desain faktorial yang menggunakan dua faktor adalah sebagai berikut :

$$Y = b_0 + b_1 X_A + b_2 X_B + b_{12} X_A X_B \dots \dots \dots (4)$$

Y = efek respon yang diamati

X_A = level A

X_B = level B

b_0, b_1, b_2, b_{12} = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

Desain faktorial mempunyai banyak keuntungan, yakni sebagai berikut :

1. Dapat menghemat biaya dibandingkan dengan melakukan penelitian tunggal untuk ketelitian yang sama
2. Dapat menentukan efek utama dari dua faktor dengan hanya satu penelitian tunggal
3. Dengan tidak adanya interaksi, desain faktorial memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek
4. Jika terdapat interaksi, desain faktorial diperlukan untuk mengungkapkan dan mengidentifikasi interaksi
5. Karena efek dari faktor diukur dengan berbagai level dari faktor lain, maka kesimpulan berlaku untuk berbagai kondisi (Bolton & Bon, 2004)

BAB 3.METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: 1) Perancangan optimasi formula dengan kecepatan dan lama pengadukan sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; 2) Preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat sesuai rancangan formula; 3) Penentuan *entrapment efficiency*; 4) Uji Kekuatan *mucoadhesive*; 5) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert 10 versi trial*; 6) Verifikasi formula optimum; dan 7) Karakterisasi formula optimum (analisis FT-IR, *drug loading*, *yield*, dan SEM). Skema penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1. Alat

Neraca analitik (*AdventureTM Ohaus*), *four blades propeller* (IKA *Labortechnik RW 20.n*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10s, Thermo Scientific, USA*), *Scanning Electron Microscopy / SEM (TM 3000 Hitachi)*, *Hot Plate magnetic stirer (Ika c-mag HS7)*, *Texture analyzer (TA-TX2, Stable Micro System)*, Mikroskop optik, Corong *Buchner*, pH meter (*Elmetron*), Oven (*Memmert, Germany*), Alat-alat gelas, Mortir dan Stemper, Kertas saring *Whatmann* nomor 41, Kertas saring biasa, dan aplikasi SPSS Versi 17.

3.2.2. Bahan

Amoksisilin trihidrat (CoA Sinochem Pharmaceutical India), Kitosan (PT. Brataco Chemika), Etil Selulosa (PT. Lawsim Zecha), Span 80 (PT. Brataco Chemika), Parafin cair (PT. Brataco Chemika), aseton (PT. Smart Lab), *Petroleum ether* (PT. Brataco Chemika), *aquadest*, Buffer fosfat pH 7,4 , dan NaCl fisiologis 0,9%.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida, Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Oktober 2018 – Desember 2018.

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1. Perancangan Optimasi Formula

Penelitian dibuat dalam empat macam formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat. Perbedaan masing-masing formula adalah perlakuan mengenai kecepatan dan lama pengadukan yang digunakan dalam pembentukan *mucoadhesive microspheres*.

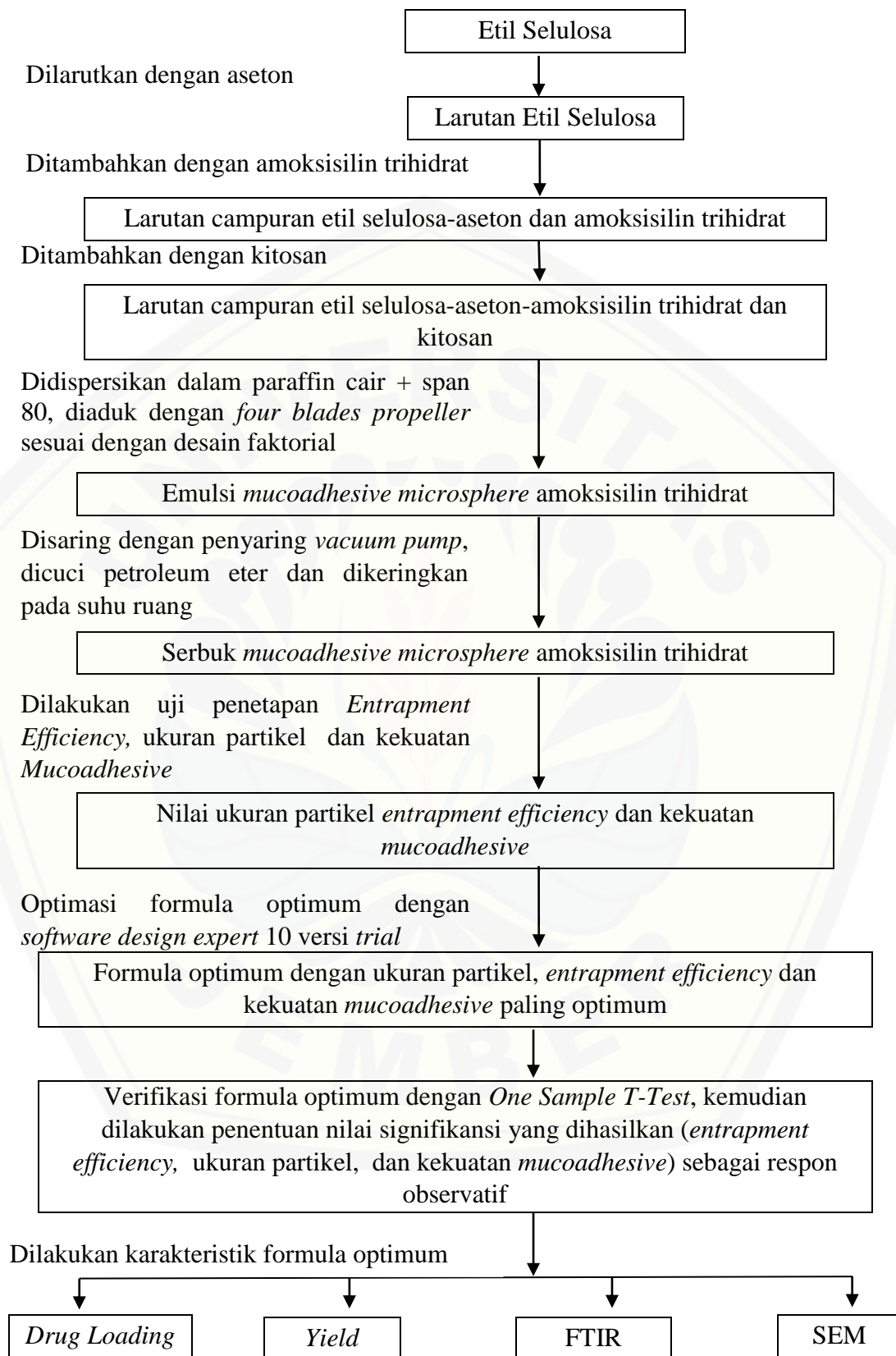
Optimasi pada penelitian ini menggunakan desain faktorial dua faktor dua *level* dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon) sebagai berikut :

Variabel bebas : kecepatan dan lama pengadukan

Variabel terkontrol : jumlah amoksisilin trihidrat, etil selulosa, kitosan, aseton, paraffin cair, dan span 80

Variabel terikat : ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang akan diuji pada dua *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Hal ini ditujukan untuk mengetahui kecepatan dan lama pengadukan yang optimum untuk mendapatkan karakteristik *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang optimum pula. Rancangan desain faktorial untuk dua *level* dua faktor dapat dilihat pada Tabel 3.1. Susunan *level* rendah dan *level* tinggi untuk masing-masing faktor dapat pula dilihat pada Tabel 3.2.



Gambar 3.1 Skema langkah penelitian

Tabel 3. 1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dua level

Formula	Faktor A (Kecepatan Pengadukan)	Faktor B (Lama Pengadukan)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Menurut penelitian Alhakimi (2015), kecepatan pengadukan dengan menggunakan polimer kitosan dan etil selulosa yang optimum sebesar 1200 rpm dengan lama pengadukan 2 jam pada preparasi *microspheres* metformin hidroklorida. Hal ini dapat dilihat dari nilai *entrapment efficiency* yang dihasilkan sebesar 84% . Sehingga pada penelitian ini ditentukan *level* rendah dan *level* tinggi kecepatan dan lama pengadukan seperti pada tabel 3.2

Tabel 3. 2 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+1)
Kecepatan Pengadukan	600 rpm	1500 rpm
Lama Pengadukan	1 jam	3 jam

Adapun rancangan formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat adalah sebagai berikut :

Tabel 3. 3 Formula *mucoadhesive microsphere* amoksisilin trihidra

Bahan	Jumlah yang digunakan	Fungsi
Amoksisilin trihidrat	575 mg	Bahan aktif
Etil selulosa	575 mg	Polimer matriks
Kitosan	3450 mg	Polimer <i>mucoadhesive</i>
Aseton	10 ml	Pelarut fase internal
Parafin cair	80 ml	Fase eksternal
Span 80	1,6 ml	Surfaktan

3.4.2 Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat

Etil selulosa sebanyak 575 mg dilarutkan dalam 10 ml aseton. Amoksisilin trihidrat sebanyak 575 mg dan kitosan sebanyak 3450 mg didispersikan dalam larutan etil selulosa-aseton. Campuran amoksisilin trihidrat-kitosan-etil selulosa-aseton dimasukkan ke dalam larutan campuran paraffin cair sebanyak 80 ml yang mengandung span konsentrasi 2% v/v (1,6 ml). Campuran larutan dilakukan pengadukan menggunakan *four blades propeller* dengan kecepatan dan lama pengadukan yang berbeda, untuk formula (1) diaduk dengan kecepatan 600 rpm dan lama pengadukannya adalah 1 jam, formula A diaduk dengan kecepatan 1500 rpm dan lama pengadukannya adalah 1 jam, formula B diaduk dengan kecepatan 600 rpm dan lama pengadukan 3 jam, formula AB diaduk dengan kecepatan 1500 rpm dan lama pengadukan 3 jam, untuk lebih jelasnya dapat dilihat dalam tabel 3.4

Tabel 3. 4 Preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat

Formula	Amoksisilin trihidrat (mg)	Etil selulosa (mg)	Kitosan (mg)	Aseton (ml)	Parafin cair (ml)	Span 80 (ml)	Pengadukan
(1)	575	575	3450	10	80	1,6	600 rpm selama 1 jam
A	575	575	3450	10	80	1,6	1500 rpm selama 1 jam
B	575	575	3450	10	80	1,6	600 rpm selama 3 jam
AB	575	575	3450	10	80	1,6	1500 rpm selama 3 jam

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.

3.4.3 Penetapan *entrapment efficiency*

3.4.3.1 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat

a. Penentuan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan cara *scanning* larutan baku dengan komposisi tertentu pada panjang gelombang 200-400 nm kemudian penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan melihat nilai absorbansi terbesar.

b. Pembuatan kurva baku amoksisilin trihidrat

Larutan baku dibuat dari pengenceran larutan baku induk 500 ppm dan 600 ppm. Larutan baku yang dibuat yaitu komposisi 100, 120, 180, 200, dan 300 ppm. Larutan baku yang telah dipreparasi ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dan dibuat kurva baku hasil pengukuran tersebut.

3.4.3.2 Nilai *Entrapment Efficiency* (Venkateswara *et al.*, 2010)

Sejumlah *microspheres* yang setara 50 mg dengan jumlah obat dilarutkan dalam 50 ml *aquadest*. Suspensi disonikasi selama 10 menit, kemudian disaring. Pengukuran komposisi obat dalam filtrat menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Perhitungan *entrapment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan (1).

3.4.4 Penentuan Ukuran Partikel

Ukuran partikel dievaluasi menggunakan mikroskop optik. Pada evaluasi ukuran partikel, sampel disebarkan pada kaca preparat kemudian diperiksa di bawah mikroskop optik. Ukuran partikel *microspheres* ditentukan dengan mengukur diameter partikel sejumlah 50 *microspheres* secara acak dan ditentukan rata-ratanya (Sabitha *et al.*, 2010).

3.4.5 Penentuan 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*. Dalam penentuan kekuatan *mucoadhesive* digunakan hewan tikus. Hewan tikus yang dipilih memiliki berat

badan berkisar 200-300 gram, sehat, dan berjenis kelamin laki-laki. Tikus dibedah dan diambil bagian lambungnya. Tikus dianestesi menggunakan klorofom dan dibedah bagian abdominal tikus. Bagian yang digunakan yaitu bagian lambung. Bagian dalam dari lambung (mukosa 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.

3.4.6 Penentuan Formula Optimum

Formula optimum dapat ditentukan dengan menganalisis data yang dihasilkan menggunakan desain faktorial. Nilai *entrapment efficiency*, ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive* yang didapatkan dari data hasil penelitian disebut dengan respon kemudian dianalisis menggunakan metode desain faktorial. Persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (*entrapment efficiency*, ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive*) didapatkan dari melengkapi persamaan (1) tersebut.

Berdasarkan persamaan (1) dapat ditentukan nilai dari koefisien b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Selanjutnya, *countour plot* dapat dibuat dari hasil perhitungan dengan menggunakan *software design expert 10* versi *trial*. *Countour plot* yang meliputi nilai *entrapment efficiency*, ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive* ditentukan untuk mengetahui pengaruh kedua faktor (kecepatan dan lama pengadukan) serta interaksinya terhadap perubahan respon.

3.4.7 Verifikasi Formula Optimum

Verifikasi formula optimum dilakukan dengan memprediksi formula optimum dengan replikasi 3x. Nilai *entrapment efficiency*, ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive* dievaluasi untuk mendapatkan nilai respon observatif. Respon prediktif dari desain faktorial kemudian dibandingkan secara statistik

dengan respon observatif menggunakan uji-t (*one sample t-test*) dengan taraf kepercayaan 95%. Data dikatakan tidak berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya $>0,05\%$ dan sebaliknya, data dikatakan berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya $< 0,05\%$ (Aufiya *et al.*, 2012).

3.4.8 Karakteristik Formula Optimum

3.4.8.1 Penentuan *drug loading* (Garud dan Garud, 2012)

Bobot obat yang sebenarnya dalam *microspheres* didapat dari perkalian *entrapment efficiency* dengan bobot amoksisilin trihidrat teoritis. Perhitungan *drug loading* dilakukan menggunakan persamaan (2).

3.4.8.2 Penentuan *yield* (Metkari *et al.*, 2014)

Efisiensi metode yang digunakan dapat ditunjukkan dengan *yield* yang nantinya akan membantu menentukan metode pembuatan *microspheres* yang tepat. Perhitungan *yield* dilakukan menggunakan persamaan (3).

3.4.8.3 Analisis *Fourier Transform Infra Red* (FTIR)

Setelah emulsifikasi dilakukan analisis gugus fungsi menggunakan spektrofotometer FT-IR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidak perubahan gugus fungsi amoksisilin trihidrat dengan polimer kitosan dan polimer etil selulosa. Pemeriksaan gugus fungsi dilakukan pada bilangan gelombang $4000-600\text{ cm}^{-1}$. Hasil dari masing-masing dibandingkan untuk mengetahui interaksi antar bahan (Prem *et al.*, 2017).

3.4.8.4 Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Bentuk dan morfologi *microspheres* dapat dievaluasi menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Sejumlah *microspheres* disebarkan pada *glass stub*, kemudian ditempatkan pada *SEM chamber* (Prem *et al.*, 2017)

BAB 5.PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Kecepatan pengadukan memiliki pengaruh menurunkan ukuran partikel dan meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*, sedangkan lama pengadukan menurunkan nilai *entrapment efficiency*, ukuran partikel serta kekuatan *mucoadhesive*. Interaksi antara kedua faktor tersebut memiliki efek menurunkan nilai ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive* dimana pengaruh kecepatan pengadukan lebih dominan. Interaksi antara kedua faktor juga meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dimana pengaruh kecepatan pengadukan lebih dominan.
2. Kombinasi optimum antara kecepatan dan lama pengadukan pada preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat untuk memperoleh nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive* optimum adalah 1500 rpm dan 1 jam.
3. Formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat mempunyai rata-rata nilai *drug loading* 12,412% dan rata-rata nilai *yield* 86,859%. Analisis FTIR formula optimum menunjukkan tidak terdapat interaksi antara bahan aktif obat dengan polimer selama proses pembuatan. *Mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan berbentuk sferis dan kasar.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disarankan perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut tentang *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat untuk mendapatkan nilai *drug loading* yang lebih baik lagi

DAFTAR PUSTAKA

- Alhakimi, A., R. 2015. Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan Dalam Preparasi *Microspheres* Metformin Hidroklorida. *Skripsi*. Jember : Universitas Jember
- Andrews, G.P., T.P. Laverty, dan D.S. Jones. 2009. Mucoadhesive Polymeric Platforms for Controlled Drug Delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 7(1): 505-518.
- Aufiya, Duhita, Pramono, S., dan Mufrod. 2012. Optimasi Formula Tablet Hisap Ekstrak Rimpang Lengkuas (*Alpinia Galanga* L. Stuntz) Dengan Kombinasi Bahan Pemanis Manitol Dan Sukrosa Menggunakan Metode Simplex Lattice Design. *Majalah Obat Tradisional* 17(3), pp. 39–46.
- Bolton, S. & Bon, C., 2004. *Pharmaceutical Statistics: Pratical and Clinical Applications* Fourth Edi, New York : Marcel Dekker, Inc.
- Chowdary, K. P. R., dan Y. S. Rao. 2004. Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 27(11): 1717-1724.
- 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.
- Dashora, A. & Jain, C.P., 2009. Development and Characterization of Pectinprednisolone Microspheres for Colon Trageted Delivery. *Int.J.ChemTechRes.*, (3), pp.751-757
- 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.
- Dua, J. S., A. C. Rana, and A. K. Bhandari. 2013. “Preparation And Characterization Of Serratiopeptidase Containing Microspheres.”
- 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.

Gandjar, I. G., dan A. Rohman. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.

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.

Grattard, Permin, Marty, Roudaut, Champion, LeMeste . 2002 . Study Of Release Kinetics Of Small And High Molecular Weight Substance Dispersed Into Spray-Dried Ethyl cellulose Microspheres. *J. Cont. Rel.*, Vol.84.

Hauser, A. R. 2013. *Antibiotic Basic for Clinicians : The ABCs of Choosing the Right Antibacterial Agent*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins

Jain, A., Pandey, V., Ganeshpurkar, A., Dubey, N. & Bansal, D., 2014 Formulation and Characterization of Floting Microballons of Nizatidine for Effective Treatment of Gastric Ulcers in Murine Model. *Drug Delivery.*, 2, pp.1-6.

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.

Kar, S.K., Panigrahy, R.N. & Mahale, A.M. 2011. Design and Development of Indomethacin Matrix Tablet with pH Modulated Release Kinetics. *IJCP*. Vol.2(1)

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.

Kencana, A. L. 2009. *Perlakuan Sonikasi Terhadap Kitosan : Viskositas Dan Bobot Molekul Kitosn*. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor. *Skripsi*.

Kothari, C.R., 2004. *Research Methodologi: Methods & Techniques* Second Edi., New Delhi: New Age International.

- Kumari, K. & Rani, U., 2011. Controlled Release of Metformin hydrochloride through crosslinked blends of chitosan-starch. *Pel. Res. Lib.*, 2(2),pp.48-54
- Kusters, G., H.M. Arnoud, dan E.J. Kuipers. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 19(3): 449-490.
- 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: 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.
- Mandapati, L., P.C. Jayanth, dan M.N. Babu. 2013. Gastroretentive Drug Delivery System. *Indo American Journal of Pharm Research*. 3(9): 7207-15.
- 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.
- 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.
- Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop, B., & Watts, J. (2011). *Clarke's analysis of drug and poisons* (Vol. 3). London: Pharmaceutical press
- Naik, J. B., A. B. Lokhande, S. Mishra, dan R. D. Kulkarni. 2012. Development of sustained release micro / nano particles using different solvent emulsification techniques : a review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 3(4):573-590.
- Nidhin, M., Indumathy, R., Sreeram, KJ., dan Nair, B., U. (2009). Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles of Narrow Size Distribution on Polysaccharide Templates. *Buletin. Materal Science*. 31(1), 93-96
- 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.

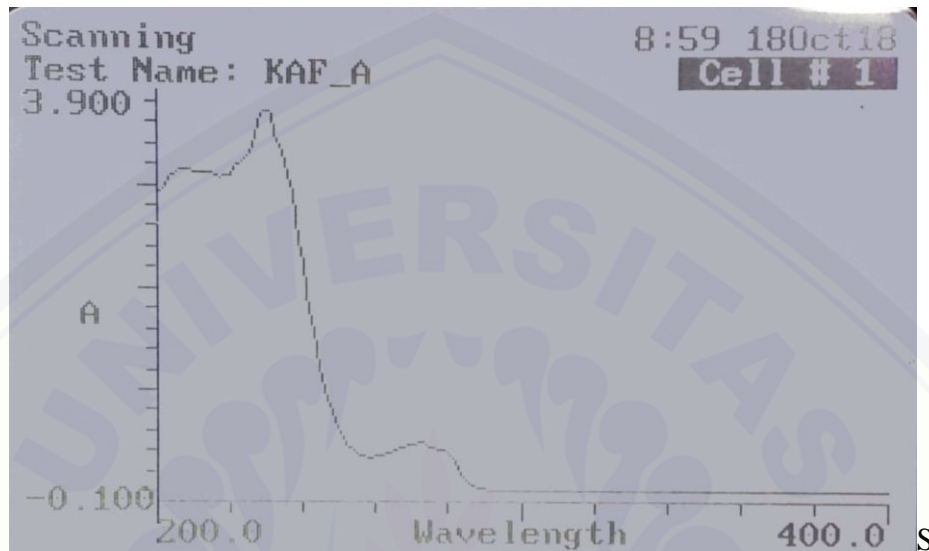
- Patel, J. K., dan M. M. Patel. 2007. Stomach specific anti-helicobacter pylori therapy: preparation and evaluation of amoxicillin-loaded chitosan mucoadhesive microspheres. *Current Drug Delivery*. 4(1): 41-50.
- Pavia, D. L., G. M. Lampman, G. A. Kriz, dan J. R. Vyvyan. 2008. *Introduction to Spectroscopy*. 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.
- Rajput, G.C., Dr. F.D. Majmudar, J.K. Patel, K.N. Patel, R.S. Thakor, B.P. Patel, dan N. B. Rajgor. 2010. Stomach Specific Mucoadhesive Tablets as Controlled Drug Delivery System: A Review Work. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research*. 1(1): 30-41.
- Rama, K., S. Prakash, dan K. Das M. 2005. Formulation and in vitro evaluation of ethyl cellulose microspheres containing zidovudine. *Journal of Microencapsulation*. 22(8):863–876.
- Rao, S.B., dan C.P. Sharma. 1997. Use of Chitosan as A Biomaterial: Studies on Its Safety and Hemostatic Potential. *Journal of Biomedical Materials Research*. 34: 21-28.
- 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 Pharmaceutics Exipients*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Sabitha, P., J. V. Ratna, dan K. R. Reddy. 2010. Chitosan-Calcium Alginate Microcapsules of Anti Tubercular Drugs for Oral Use. *International Journal of ChemTech Research*. 2(1):88–98.
- 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.
- Sinha, V. R., A. K. Singla, S. Wadhawan, R. Kaushik, R. Kumria, K. Bansal, dan S. Dhawan. 2004. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 274(1–2):1–33.
- Smart, J. D. 2005. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57(11): 1556-1568.

- 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.
- Teekamp, N., Dijk, F. Van, Broesder, A., Evers, M., Zuidema, J., Steendam, R., Post, E., Hillebrands, J.L., Frijlink, H.W., Poelstra, K., Beljaars, L., Olinga, P., Hinrichs, W.L.J. 2017. *International Journal of Pharmaceutics*. 534:229-236.
- 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.
- Vincent, H., dan L. Lee. 2001. Mucosal Drug Delivery. *Journal of National Cancer Institute Monographs*. 2(9): 41-44.
- Vinod, K. R., S. Vasa, S. Anbuazaghan, D. Banji, A. Padmasri, dan S. Sandhya. 2010. Approaches for gastroretentive drug delivery systems. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 1(2): 589-601.
- Yadav, A., dan D.K. Jain. 2011. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Microballoons of Anti Diabetic Drug. *Asian Journal of Pharmacy and Life Science*. 1(2): 101-112.
- Yuan Y, Gao Y, Zhao J, Mao L. (2008). Characterization and stability evaluation of β -carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization under various emulsifying conditions. *Food Research International* 41:61–68.
- Yuniarsih, D. A. 2018. Pengaruh Konsentrasi Kitosan Dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat. *Skripsi*. Jember : Universitas Jember

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	2,974	251	0,539	302	0,006	353	0,005
201	2,941	252	0,478	303	0,006	354	0,004
202	2,973	253	0,438	304	0,006	355	0,004
203	3,045	254	0,406	305	0,006	356	0,004
204	3,098	255	0,377	306	0,005	357	0,005
205	3,097	256	0,357	307	0,005	358	0,004
206	3,151	257	0,345	308	0,005	359	0,004
207	3,153	258	0,340	309	0,005	360	0,005
208	3,156	259	0,340	310	0,005	361	0,004
209	3,161	260	0,344	311	0,005	362	0,004
210	3,122	261	0,350	312	0,005	363	0,005

211	3,128	262	0,360	313	0,005	364	0,005
212	3,132	263	0,373	314	0,005	365	0,005
213	3,118	264	0,386	315	0,005	366	0,004
214	3,111	265	0,399	316	0,005	367	0,004
215	3,112	266	0,413	317	0,005	368	0,004
216	3,086	267	0,426	318	0,005	369	0,004
217	3,081	268	0,437	319	0,005	370	0,004
218	3,095	269	0,450	320	0,005	371	0,005
219	3,103	270	0,464	321	0,005	372	0,004
220	3,094	271	0,477	322	0,005	373	0,005
221	3,157	272	0,484	323	0,004	374	0,004
222	3,194	273	0,483	324	0,005	375	0,005
223	3,222	274	0,469	325	0,005	376	0,005
224	3,259	275	0,477	326	0,005	377	0,005
225	3,294	276	0,426	327	0,005	378	0,004
226	3,367	277	0,414	328	0,005	379	0,005
227	3,470	278	0,408	329	0,005	380	0,005
228	3,595	279	0,402	330	0,005	381	0,005
229	3,717	280	0,383	331	0,005	382	0,005
230	3,716	281	0,343	332	0,004	383	0,004
231	3,695	282	0,290	333	0,005	384	0,004
232	3,526	283	0,237	334	0,005	385	0,005
233	3,413	284	0,180	335	0,005	386	0,005
234	3,331	285	0,125	336	0,005	387	0,005
235	3,234	286	0,088	337	0,004	388	0,004
236	3,095	287	0,063	338	0,005	389	0,005
237	2,920	288	0,046	339	0,005	390	0,004
238	2,703	289	0,031	340	0,005	391	0,004

239	2,470	290	0,021	341	0,005	392	0,004
240	2,224	291	0,016	342	0,005	393	0,005
241	1,989	292	0,013	343	0,005	394	0,004
242	1,768	293	0,010	344	0,004	395	0,004
243	1.588	294	0,008	345	0,005	396	0,005
244	1,419	295	0,008	346	0,005	397	0,004
245	1,224	296	0,007	347	0,005	398	0,004
246	1,023	297	0,007	348	0,004	399	0,004
247	0,892	298	0,007	349	0,005	400	0,005
248	0,802	299	0,007	350	0,005		
249	0,710	300	0,006	351	0,005		
250	0,620	301	0,006	352	0,005		

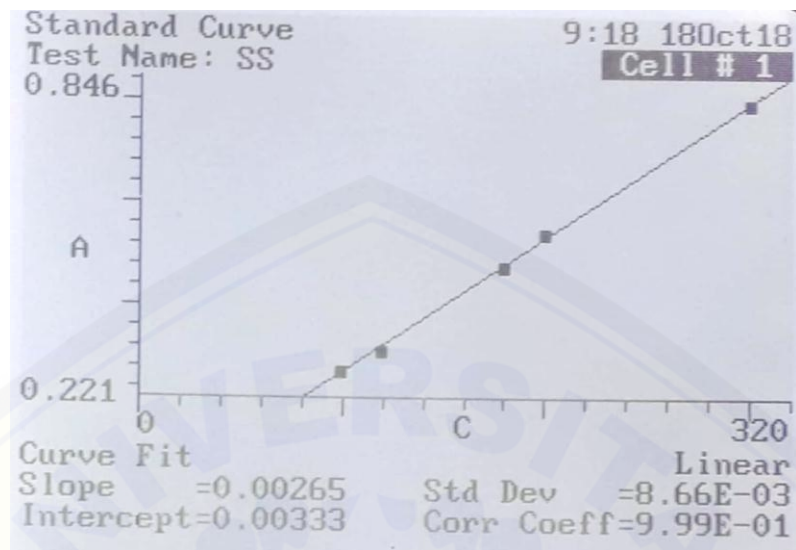
B. Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam Aquadest

B.1 Hasil absorbansi larutan baku amoksisilin trihidrat

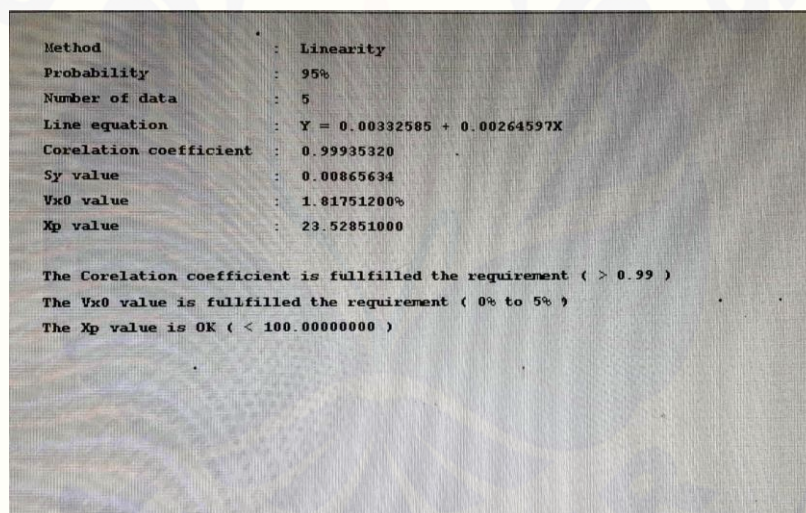
Std #	Conc. C	Abs 272.0nm
1	100.0	0.273
2	120.0	0.311
3	180.0	0.478
4	200.0	0.542
5	300.0	0.794

Curve Fit		Linear	
Slope	=0.00265	Std Dev	=8.66E-03
Intercept	=0.00333	Corr Coeff	=9.99E-01

B.2 Kurva baku amoksisilin trihidrat



B.3 Hasil perhitungan linearitas kurva baku amoksisilin trihidrat



C. Perhitungan Ukuran Partikel

C.1 Formula (1)

No.	Formula (1)		
	R1 (µm)	R2 (µm)	R3 (µm)
1.	733.4	729	734.3
2.	728.7	716.3	739.7
3.	744.2	739.7	746.3
4.	745.6	740.2	723.1

5.	734.9	743	730.7
6.	731.7	732.6	733.5
7.	751.3	735.1	740.1
8.	738.5	734.8	725.6
9.	741	736.7	737.5
10.	739.8	741.5	739.1
11.	760.9	761.9	756.3
12.	759.2	754.8	762.8
13.	777.8	758.2	758.3
14.	786.3	759.3	749.7
15.	760.9	751.2	747.6
16.	748.9	749.6	748.9
17.	756.2	745.2	753.8
18.	745.8	748.1	755.2
19.	745.9	748.6	746
20.	742.7	754.7	745.7
21.	729.5	746.8	756.2
22.	756.7	748.2	758.1
23.	734.8	748.3	762.1
24.	749.2	750.8	746.4
25.	743.1	744.9	739.2
26.	739.7	749.2	755.3
27.	763.8	746.3	753.4
28.	745.2	756.3	754.2
29.	762.3	752.9	757.6
30.	734.5	758.1	760.2
31.	740.2	756.6	745.8
32.	743.1	760.9	748.2

33.	743.7	745.8	747.5
34.	756.7	761.2	750.8
35.	745.3	755.6	752.5
36.	744.2	749	748.5
37.	754.3	746.1	744.2
38.	756.1	748.2	756.9
39.	741.8	756.8	759.1
40.	748.2	752.8	761.2
41.	761.3	753.4	756.3
42.	764.9	746.9	721.8
43.	750.3	757.4	734.5
44.	762.4	745.6	757.9
45.	745.2	742.8	745.3
46.	759.9	749.7	743.7
47.	747.5	748.2	756.2
48.	742.7	761.6	747.5
49.	755.7	756	735.1
50.	761.8	758.4	742.3
Rata-rata ± SD	749,16 ± 11,853	748,706 ± 9,139	747,444 ± 10,284

C.2 Formula (A)

No.	Formula (A)		
	R1 (µm)	R2 (µm)	R3 (µm)
1.	613.2	626.3	615.9
2.	615.9	616	621.8
3.	621.8	608.1	630.6
4.	604.9	618	619.1
5.	608.1	623.5	627.1

6.	611.5	619.5	628.4
7.	623.7	623.4	628.7
8.	607.3	618.3	610.8
9.	626	624.1	617.3
10.	609	617.7	624.8
11.	619.3	612.9	616.9
12.	624.3	619.1	616
13.	609.5	602	628.9
14.	608.3	603.8	609.4
15.	611.3	604.9	627.4
16.	617.5	623.1	609.6
17.	616	628.7	618.9
18.	615.2	615.8	622.7
19.	625.6	623.7	624.5
20.	620.1	619.1	629.2
21.	606.6	618.3	611.7
22.	625.1	616.9	627.6
23.	619.3	622.8	617.8
24.	628.3	623.9	628.6
25.	633.1	626.7	627.3
26.	634.8	630.2	614.7
27.	618	608.6	619.4
28.	622	632.8	622.7
29.	621.8	621.8	625.8
30.	604.9	622.2	616
31.	619.2	624.5	622.8
32.	623.7	625.6	627.3
33.	624.9	629.2	618.6

34.	624.5	628.6	615.9
35.	627.3	617.5	623.6
36.	626.8	616.2	622.1
37.	630.2	622.6	617.5
38.	629	624.7	613.9
39.	609.4	627.1	622..5
40.	611.9	618.8	625.8
41.	613.8	632.1	618.3
42.	615.5	607.8	627.6
43.	621.3	615.3	624.5
44.	615.5	618.3	616.2
45.	618.2	621.2	627.3
46.	616.8	623.7	617.2
47.	622.4	622	624.6
48.	624.6	624.3	615.9
49.	625.7	625.1	627.8
50.	623.7	616.7	631.4
Rata-rata ± SD	618,950 ± 7,556	620.270 ± 7,031	621,589 ± 5,983

C.3 Formula (B)

No.	Formula (B)		
	R1 (µm)	R2 (µm)	R3 (µm)
1.	696	727.6	695.9
2.	698.1	712.8	709.3
3.	698.6	699.2	714.5
4.	712.6	723.4	729.4
5.	708.1	728.6	725.8
6.	697.7	696	724.4

7.	699.2	698.3	711.7
8.	689.7	708.3	705.3
9.	715.6	711.9	697.7
10.	716.2	716.1	699.2
11.	720	721.8	712.8
12.	717.1	719.5	716.1
13.	714.2	719.8	718.3
14.	712.5	709	726
15.	705.5	725.8	728.1
16.	708.3	726.7	697.6
17.	706.8	729.2	709.3
18.	709.4	698.2	724.6
19.	715.3	716.6	716.9
20.	720.7	723.7	728.6
21.	728.1	697.3	695.8
22.	722.7	696.8	697.6
23.	697.3	708.2	701.9
24.	710.3	711.3	703.7
25.	723.7	713.5	707.4
26.	727.8	717.9	719.7
27.	719.3	721.4	720.6
28.	718.9	722.6	725.1
29.	721.2	719.7	698.4
30.	709.9	698.3	694.3
31.	708.3	710.6	717.2
32.	706.6	698.2	718.3
33.	727.9	699	728.9
34.	709.4	705.4	726.1

35.	707.7	704.9	723.6
36.	712	714.3	730.2
37.	716.1	715.9	697.2
38.	720.3	717.2	696.8
39.	724.8	724.6	709.1
40.	716.9	728.3	711.9
41.	698.6	709.4	699
42.	696.4	697.7	703.6
43.	702.8	698.3	714.2
44.	705.3	701.9	721.1
45.	709.7	717.2	722.6
46.	715.8	722.3	709.3
47.	716.2	715.7	728.8
48.	699.7	702.6	706.7
49.	719.2	721.7	715.9
50.	713.3	723.4	725.5
Rata-rata ± SD	711,356 ± 9,422	712,962 ± 10,448	713,240 ± 11.372

C.4 Formula (AB)

No.	Formula (AB)		
	R1 (µm)	R2 (µm)	R3 (µm)
1.	499.7	490.1	505.2
2.	498.4	495.9	499.1
3.	504.1	507.2	511.3
4.	500.3	508.4	509.8
5.	500.8	493.1	498.6
6.	506.1	498.2	496.9
7.	499.3	502	497.2

8.	501.6	507,3	509,4
9.	504.6	499.5	505.3
10.	501.7	503.8	498.4
11.	502,8	486,4	508,1
12.	505.3	512.6	505.2
13.	502.5	513.6	505.4
14.	498.8	514.3	499.1
15.	499.6	498.3	496.7
16.	502.1	499.5	504.9
17.	504.4	498.6	506.9
18.	505.7	498.1	506.3
19.	502.3	506.2	515.3
20.	501.1	507.1	510.9
21.	505.8	502.8	504.6
22.	502.7	488.4	506.3
23.	503.4	492.4	509.4
24.	505.4	494.6	508.2
25.	504.8	492.3	509.7
26.	498.9	504.6	497.2
27.	503.4	505.7	501.1
28.	503.6	501.5	512.5
29.	498.6	502.9	497.4
30.	503.6	489.9	497.3
31.	502.2	498.2	495.9
32.	503.9	497,8	503.6
33.	498.8	509.2	502.7
34.	501.6	511.9	498.8
35.	498.2	513.7	502.9

36.	504.2	516.2	499.1
37.	503.8	490.3	506.7
38.	501.9	509.5	509.3
39.	505.3	502.4	508.4
40.	504.5	504.8	508.5
41.	501.7	509.3	507.6
42.	499.8	512.4	498.1
43.	499.1	514.2	504.8
44.	504.4	498.1	502.9
45.	498.3	496.7	505.2
46.	501.8	497.4	508.3
47.	503.7	509.3	497.6
48.	502.3	507.4	498.7
49.	498.9	505.8	504.3
50.	505.2	507.2	509.8
Rata-rata ± SD	502,22 ± 3,81	502,639 ± 7,756	504,138 ± 5,059

D. Perhitungan *Entrapment Efficiency*

D.1 Tabulasi hasil *entrapment efficiency* pada masing-masing formula

Formula	Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	<i>EE</i> (%)	Rata-rata ± SD (%)
1	1	0,222	84,115	100,108	84,024	84,379 ± 0,371
	2	0,223	84.500	100,180	84,348	
	3	0,224	84.884	100,140	84,765	
A	1	0,225	85,384	100,200	85,213	85,367 ± 0,575
	2	0,227	86,038	100,040	86,003	

	3	0,204	84.884	100,000	84.884	
B	1	0,205	77,577	100,140	77,468	77,767 ± 0,260
	2	0,206	77,961	100,080	77,898	
	3	0,206	77,961	100,060	77,937	
AB	1	0,215	81,423	100,140	81,309	81,191 ± 0,205
	2	0,215	81,423	100,100	81,342	
	3	0,216	81.807	100,080	81,742	

D.2 Contoh perhitungan *entrapment efficiency*

Diketahui : Formula 1 replikasi 1

a. Kadar sebenarnya

- Absorbansi (y) = 0,222
 $y = 0,0026x + 0,0033$
 $0,222 = 0,0026x + 0,0033$
 $x = 84,115 \text{ ppm}$

b. Kadar teoritis

- Berat *microspheres* yang didapat = 4,402 gram
- Ditimbang *microspheres* yang setara dengan 50 mg (0,05 gram) amoksisilin trihidrat (AT)

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

$$\frac{0,575 \text{ g}}{0,05 \text{ g}} = \frac{4,402 \text{ g}}{X}$$

$$X = 0,383 \text{ g}$$

- Yang ditimbang = 0,3832 g

$$\frac{0,575 \text{ g}}{Y} = \frac{4,402}{0,3832 \text{ g}}$$

$$Y = 0,050054 \text{ g}$$

$$Y = 50,054 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 50 ml

$$\frac{50,054 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 1000 = 1001,08 \text{ ppm}$$

- Pengenceram sebanyak 10 kali

$$\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 1001,08 = 100,108 \text{ ppm}$$

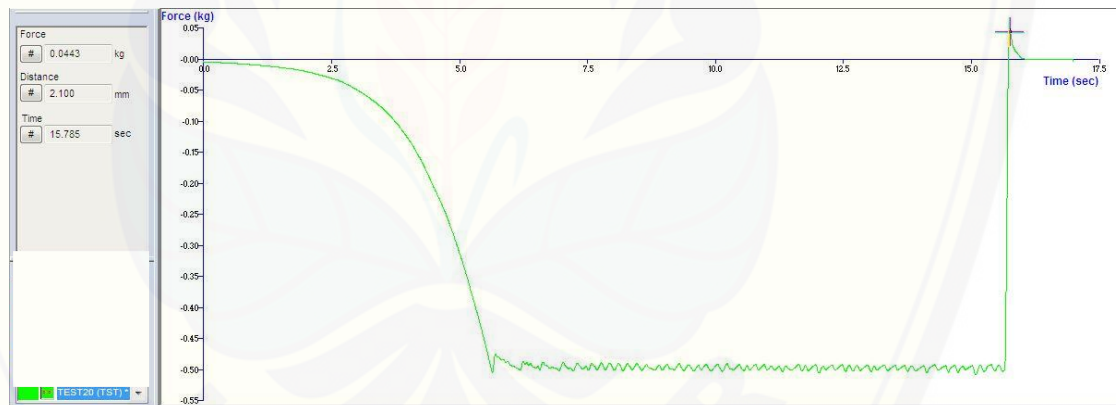
Jadi, % *entrapment efficiency* =

$$\frac{84,115 \text{ ppm}}{100,108 \text{ ppm}} \times 100\% = 84,024 \%$$

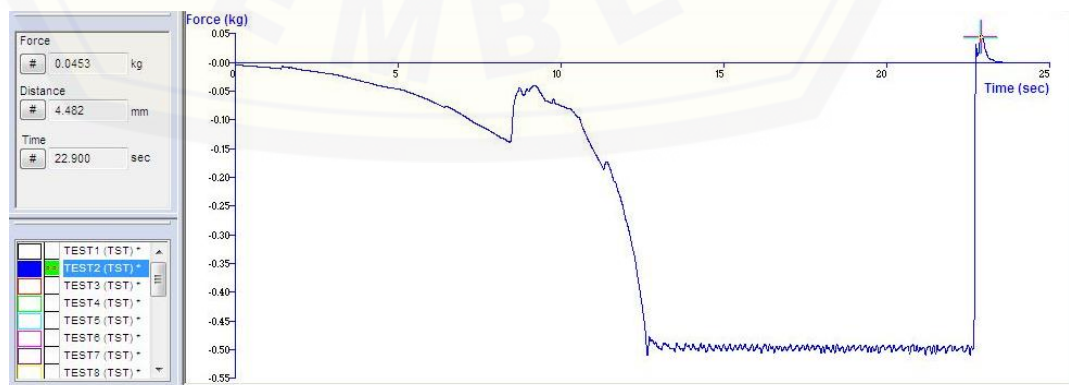
E. Uji Kekuatan *Mucoadhesive*

E.1 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 1

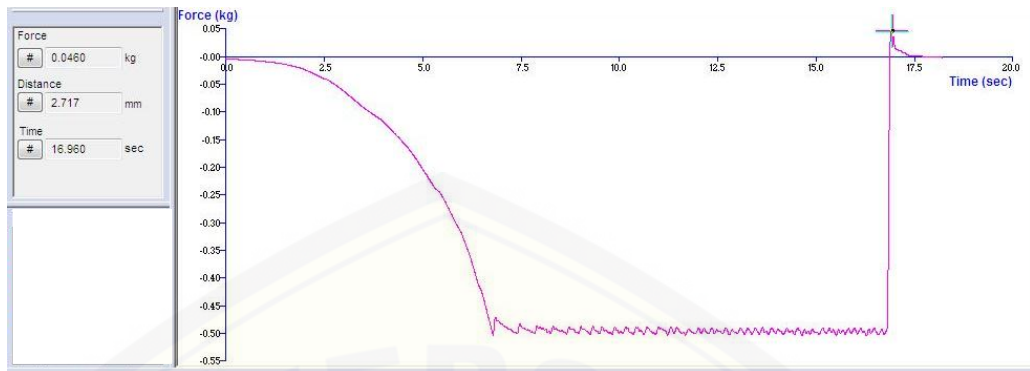
Replikasi 1



Replikasi 2

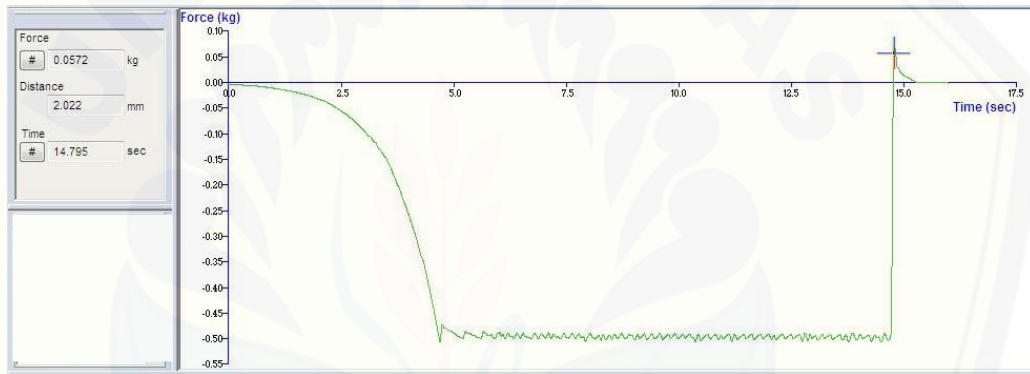


Replikasi 3

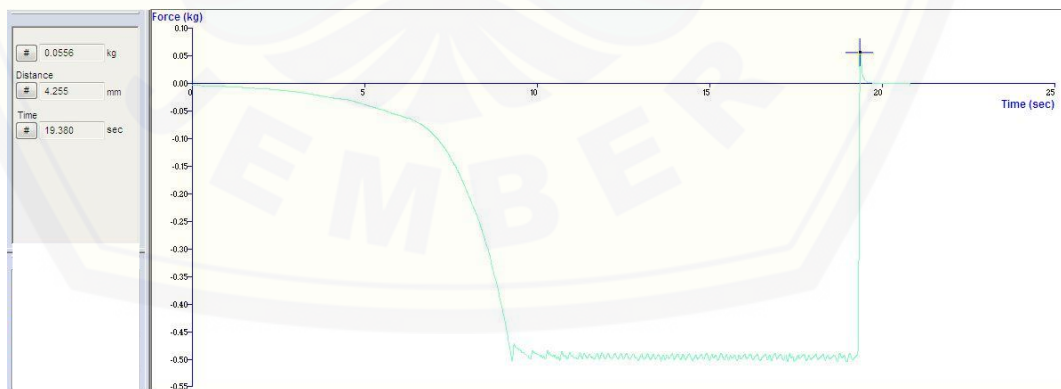


E.2 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula A

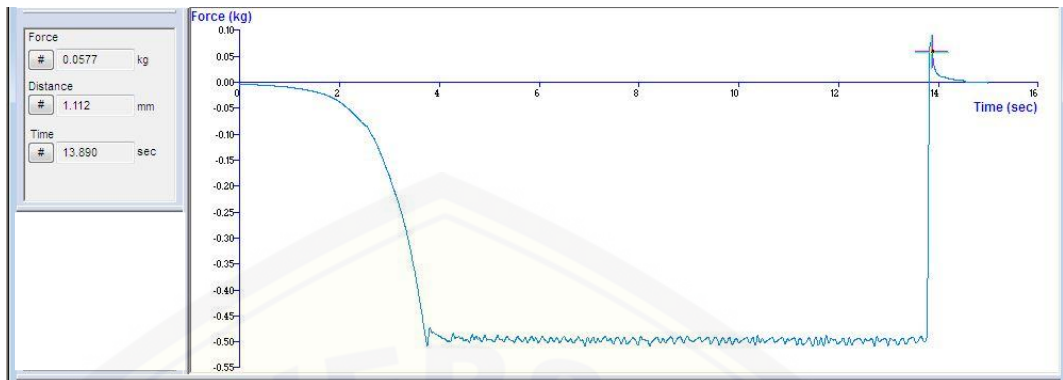
Replikasi 1



Replikasi 2

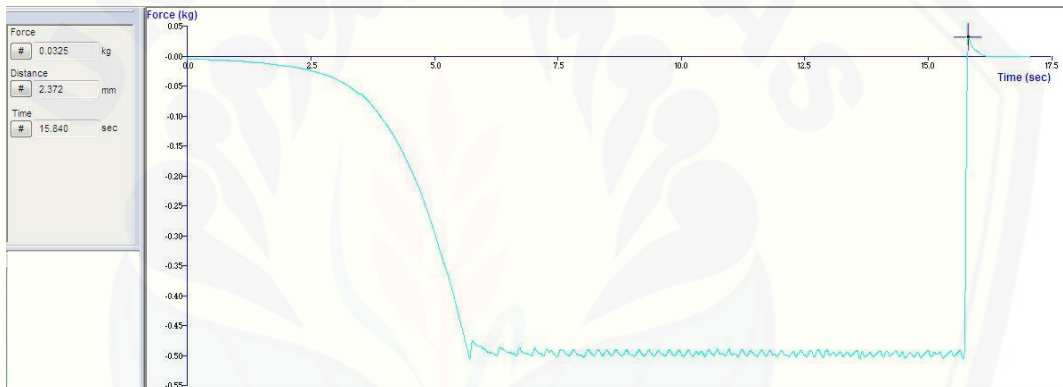


Replikasi 3

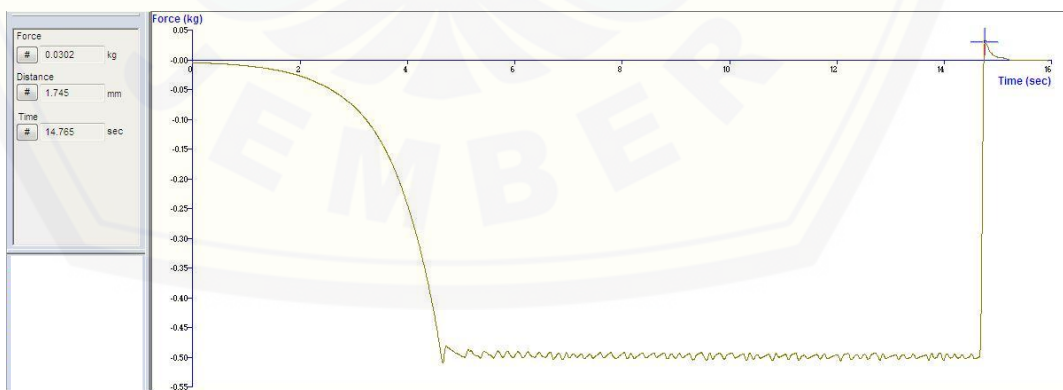


E.3 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula B

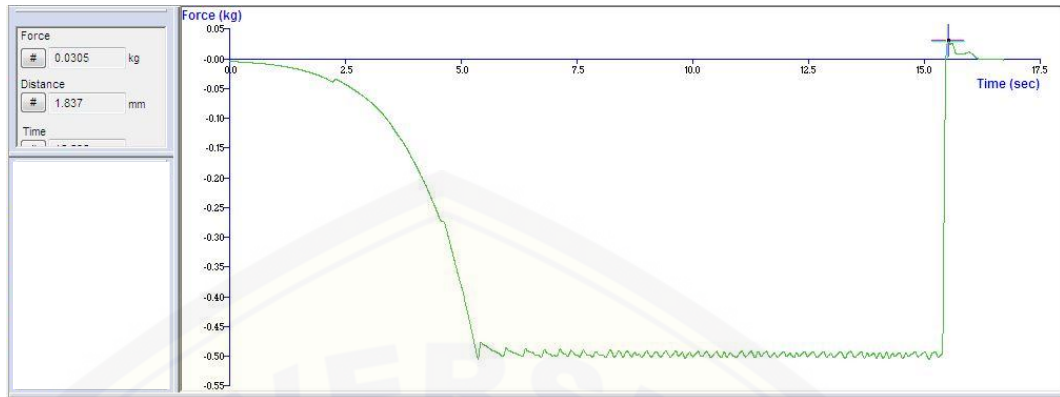
Replikasi 1



Replikasi 2

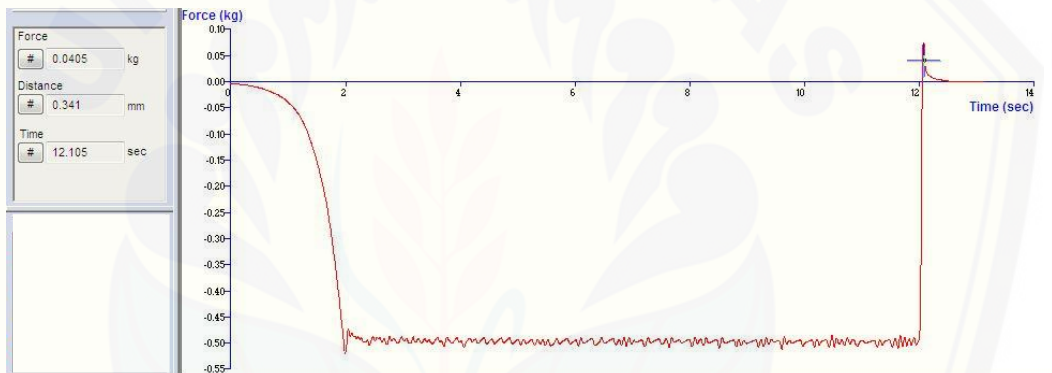


Replikasi 3

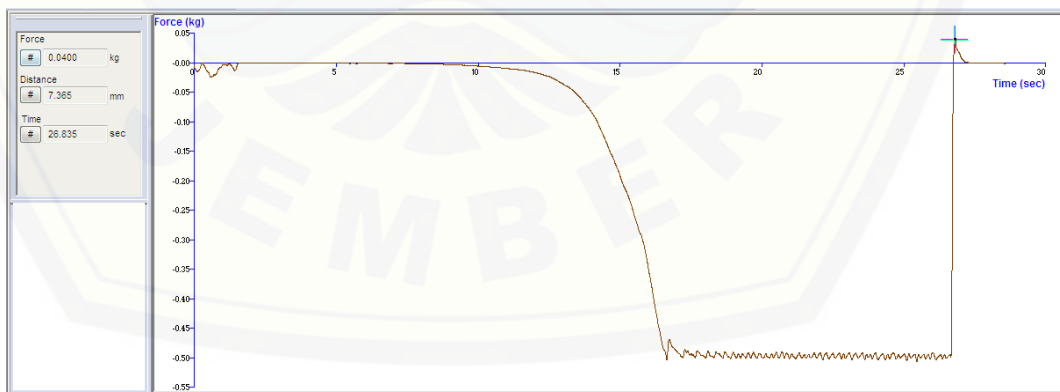


E.4 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula AB

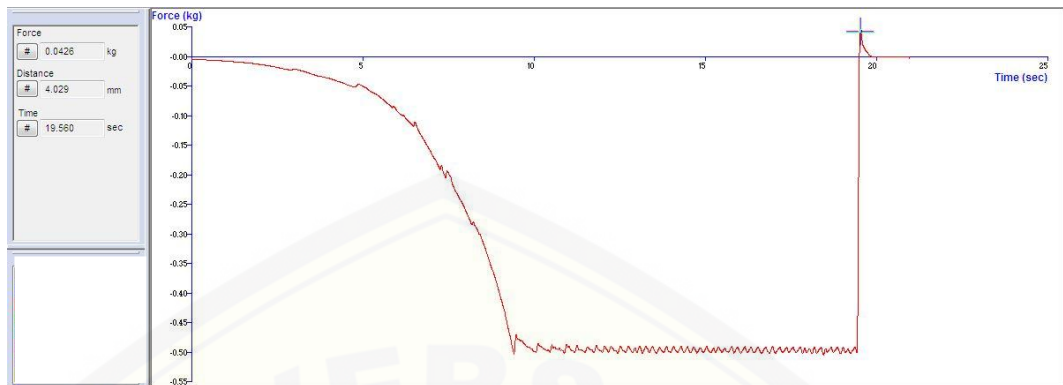
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



F. Hasil Analisis Desain Faktorial

F.1 Hasil ANOVA *Entrapment Efficiency* menggunakan *software Design Expert*

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	117,85	3	39,28	55,41	< 0.0001	significant
<i>A-kecepatan pengadukan</i>	25,63	1	25,63	36,15	0,0003	
<i>B-lama pengadukan</i>	88,91	1	88,91	125,40	< 0.0001	
<i>AB</i>	3,31	1	3,31	4,67	0,0627	
Pure Error	5,67	8	0,71			
Cor Total	123,52	11				

The Model F-value of 55,41 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,84	R-Squared	0,9541
Mean	81,73	Adj R-Squared	0,9369

C.V. %	1,03	Pred R-Squared	0,8967
PRESS	12,76	Adeq Precision	17,211
-2 Log Likelihood	25,06	BIC	35,00
		AICc	38,78

The "Pred R-Squared" of 0,8967 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9369; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 17,211 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		df	Standard Error		95% CI		VIF
	Estimate			Low	High	Low	High	
Intercept	81,73		1	0,24		81,17	82,29	
A-kecepatan pengadukan	1,46		1	0,24		0,90	2,02	1,00
B-lama pengadukan	-2,72		1	0,24		-3,28	-2,16	1,00
AB	0,53		1	0,24		-0,035	1,09	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{entrapment efficiency} &= \\
 &+81,73 \\
 &+1,46 * A \\
 &-2,72 * B \\
 &+0,53 * AB
 \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors:

entrapment efficiency =

+86,21628

+9,13148E-004 * kecepatan pengadukan

-3,94750 * lama pengadukan

+1,16722E-003 * kecepatan pengadukan * lama pengadukan

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

F.2 Hasil ANOVA Ukuran Partikel menggunakan *software Design Expert*

ANOVA for selected factorial model**Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	1,081E+005	3	36029,42	31447,10	< 0.0001	significant
<i>A-kecepatan pengadukan</i>	85524,55	1	85524,55	74647,32	< 0.0001	
<i>B-lama pengadukan</i>	17599,92	1	17599,92	15361,52	< 0.0001	
<i>AB</i>	4963,77	1	4963,77	4332,47	< 0.0001	
Pure Error	9,17	8	1,15			

Cor Total 1,081E+005 11

The Model F-value of 31447,10 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	1,07	R-Squared	0,9999
Mean	646,06	Adj R-Squared	0,9999
C.V. %	0,17	Pred R-Squared	0,9998
PRESS	20,62	Adeq Precision	397,158
-2 Log Likelihood	30,82	BIC	40,76
		AICc	44,54

The "Pred R-Squared" of 0,9998 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9999; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 397,158 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient Estimate	Standard Error	95% CI		VIF
			Low	High	
Intercept	646,06	1 0,31	645,34	646,77	
A-kecepatan pengadukan	-84,42	1 0,31	-85,13	-83,71	1,00
B-lama pengadukan	-38,30	1 0,31	-39,01	-37,58	1,00
AB	-20,34	1 0,31	-21,05	-19,63	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

ukuran partikel =
 +646,06
 -84,42 * A
 -38,30 * B
 -20,34 * AB

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded

equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors:

ukuran partikel =

+824,72222

-0,097211 * kecepatan pengadukan

+9,15911 * lama pengadukan

-0,045196 * kecepatan pengadukan * lama pengadukan

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

F.3 Hasil ANOVA Kekuatan *Mucoadhesive* menggunakan *software DesignExpert*

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	1024,01	3	341,34	252,84	< 0.0001	significant
<i>A-kecepatan pengadukan</i>	349,92	1	349,92	259,20	< 0.0001	

<i>B-lama pengadukan</i>	672,00	1	672,00	497,78	< 0.0001
<i>AB</i>	2,08	1	2,08	1,54	0,2493
Pure Error	10,80	8	1,35		
Cor Total	1034,81	11			

The Model F-value of 252,84 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	1,16	R-Squared	0,9896
Mean	43,53	Adj R-Squared	0,9856
C.V. %	2,67	Pred R-Squared	0,9765
PRESS	24,30	Adeq Precision	38,411
-2 Log Likelihood	32,79	BIC	42,73
		AICc	46,50

The "Pred R-Squared" of 0,9765 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9856; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 38,411 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	43,53	1	0,34	42,76	44,31	
A-kecepatan pengadukan	5,40	1	0,34	4,63	6,17	1,00
B-lama pengadukan	-7,48	1	0,34	-8,26	-6,71	1,00

AB	-0,42	1	0,34	-1,19	0,36	1,00
----	-------	---	------	-------	------	------

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{mucoadhesive} &= \\ &+43,53 \\ &+5,40 \quad * A \\ &-7,48 \quad * B \\ &-0,42 \quad * AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{mucoadhesive} &= \\ &+43,95556 \\ &+0,013852 \quad * \text{kecepatan pengadukan} \\ &-6,51111 \quad * \text{lama pengadukan} \\ &-9,25926\text{E-}004 \quad * \text{kecepatan pengadukan} * \text{lama pengadukan} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.

4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon

G. Hasil Pengujian Formula Optimum

G.1 Ukuran partikel

No	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
1.	602,7	608.7	638
2.	627,5	606.6	628.3
3.	638,4	622.2	643.7
4.	628.5	625.5	605,4
5.	612,2	621.1	612
6.	638,4	627.6	620.1
7.	612	626.1	613.2
8.	619.6	625.1	623.8
9.	607.1	624.3	615
10.	623.1	612.2	604.9
11.	618.7	618.7	622.9
12.	624.5	621.9	623
13.	618.6	623.6	624.9
14.	627.5	625.9	615.5
15.	631.8	622	611.9
16.	622.9	616.7	623.6
17.	615.7	617.9	621.7
18.	628.6	628.6	618.9
19.	611.4	610.9	620.3
20.	620.8	619.1	619.3
21.	607.7	622.8	621.7

22.	611.9	618.4	623.4
23.	612.8	615.4	622.4
24.	623.8	623.4	628.4
25.	629.5	626.8	627.7
26.	622.3	621.3	626.5
27.	616	624.5	613.4
28.	621.7	625.1	621.3
29.	619.3	628.5	618.7
30.	604.9	622.2	622
31.	622.3	624.4	608.7
32.	625.7	625.6	613.3
33.	628.4	617.4	619.9
34.	619.3	622.9	621.3
35.	629.5	617.5	627.3
36.	617.4	627.3	614.3
37.	613.2	623.4	617.5
38.	614.7	617.3	613.9
39.	625.4	614.8	622.5
40.	611.9	625.9	625.8
41.	621.3	618	619.3
42.	618.3	607.8	623.4
43.	617.4	615.3	628.1
44.	628	618.3	625.3
45.	626.3	621.2	629.9
46.	615.7	623.7	624.7
47.	619.2	622	618
48.	614.4	624.3	623.5
49.	627.3	625.1	626.9

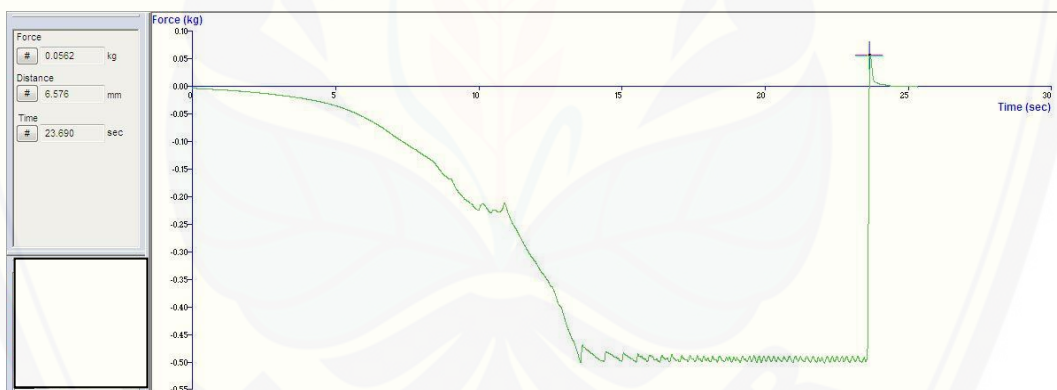
50.	629.3	616.7	628.4
Rata-rata ± SD	620,127 ± 6,764	620,840 ± 5,367	621,602 ± 6,919

G.2 Entrapment Efficiency

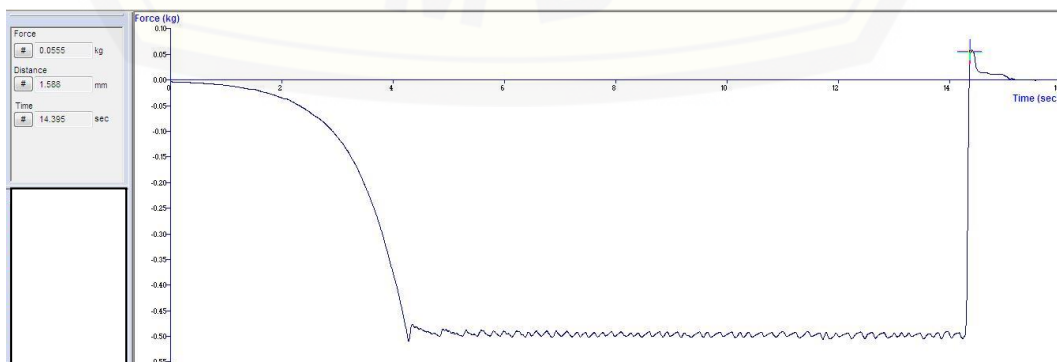
Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata ± SD (%)
1	0,228	86,423	100,090	86,345	86,338 ± 0,410
2	0,227	86,038	100,130	85,926	
3	0,229	86,808	100,072	86,745	

G.3 Kekuatan Mucoadhesive

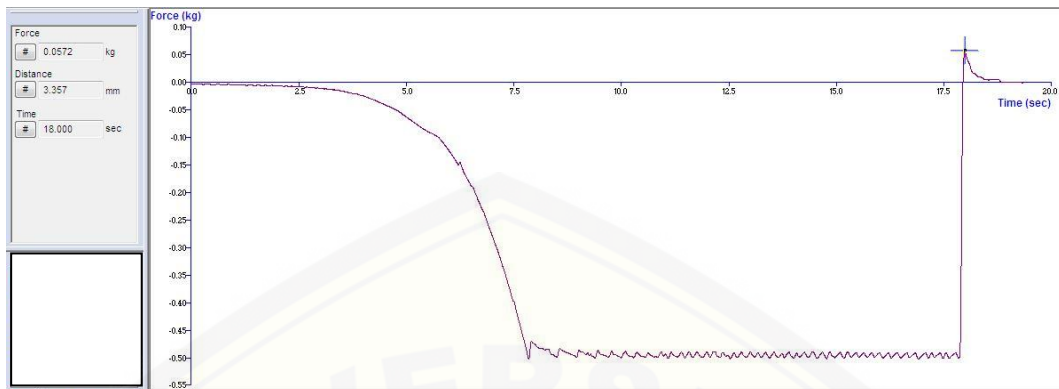
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



H. Hasil Analisis Normalitas dan Uji t-Test

H.1 Hasil analisis normalitas dan uji-t (*One Sample T-test*) ukuran partikel menggunakan *software SPSS*

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ukuran_Partikel	.177	3	.	1.000	3	.963

a. Lilliefors Significance Correction

T-Test

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Ukuran	3	620.85633	.737636	.425874

One-Sample Test

	Test Value = 620.27					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Ukuran	1.377	2	.302	.586333	-1.24606	2.41872

H.2 Hasil analisis normalitas dan uji-t (*One Sample T-test*) *entrapment efficiency* menggunakan *software SPSS*

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Entrapment_Efficiency	.177	3	.	1.000	3	.974

a. Lilliefors Significance Correction

T-Test

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
EE	3	86.33867	.409537	.236446

One-Sample Test

	Test Value = 85.3893					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
EE	4.015	2	.057	.949367	-.06798	1.96671

H.3 Hasil analisis normalitas dan uji-t (*One Sample T-test*) kekuatan *mucoadhesive* menggunakan *software SPSS*

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kekuatan_Mucoadhesive	.213	3	.	.990	3	.806

a. Lilliefors Significance Correction

T-Test**One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Mucohesive	3	56.01667	.407226	.235112

One-Sample Test

	Test Value = 56.8333					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Mucohesive	-3.473	2	.074	-.816633	-1.82824	.19497

I. Perhitungan Drug Loading

Diketahui : formula optimum replikasi 1

$$\text{Entrapment efficiency} = 86,354\%$$

$$\text{Massa amoksisilin trihidrat} = 575 \text{ mg}$$

$$\text{Bobot microspheres yang didapat} = 4049 \text{ mg}$$

$$\text{Drug loading} = \frac{\text{bobot obat yang terjerap microspheres}}{\text{bobot microspheres yang didapat}} \times 100\%$$

$$= \frac{(86,345\%) \times 575 \text{ mg}}{4049 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$= 12,272\%$$

J. Perhitungan Yield

Diketahui : formula optimum replikasi 1

$$\text{Bobot microspheres yang didapat} = 4049 \text{ mg}$$

$$\text{Total bobot obat dan polimer teoritis} = 4600 \text{ mg}$$

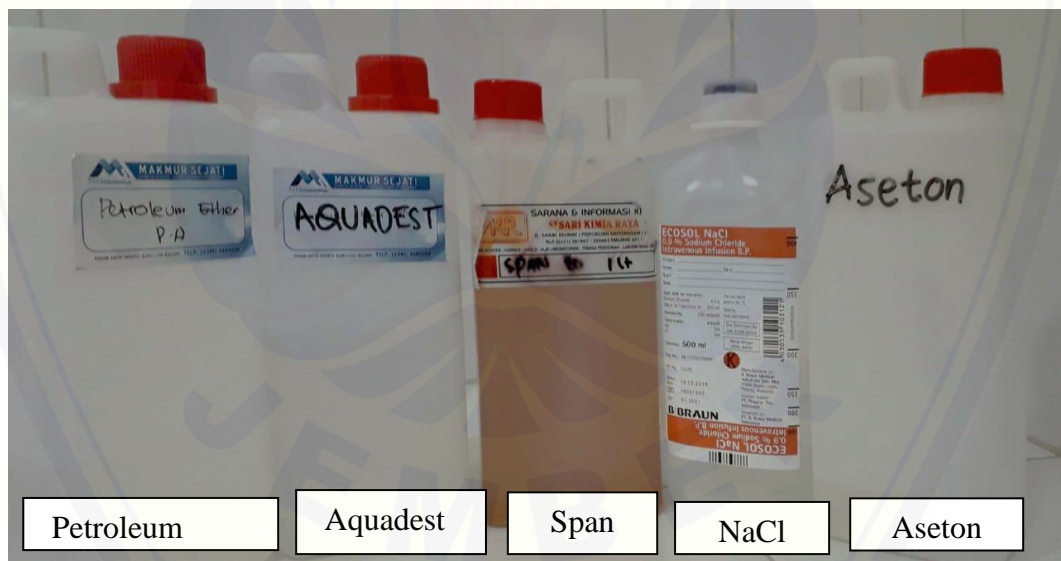
$$\text{Yield} = \frac{\text{bobot microspheres yang didapat}}{\text{total bobot obat dan polimer teoritis}} \times 100\%$$

$$= \frac{4049 \text{ mg}}{4600 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$= 88,022\%$$

K. Dokumentasi Penelitian

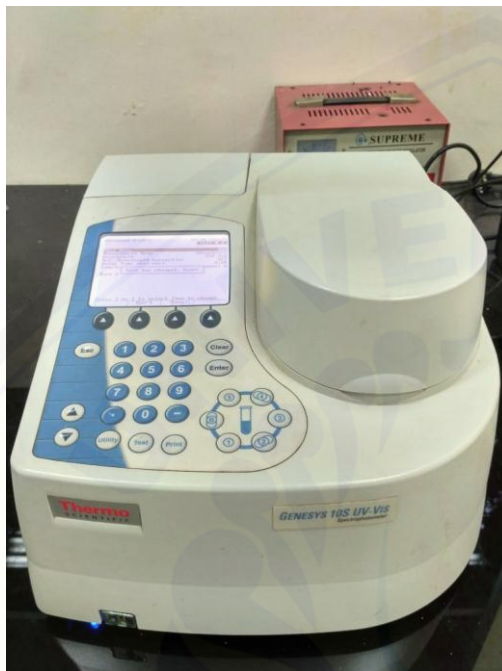
K.1 Bahan yang digunakan dalam penelitian



K.2 Penimbangan bahan

K.3 Preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat

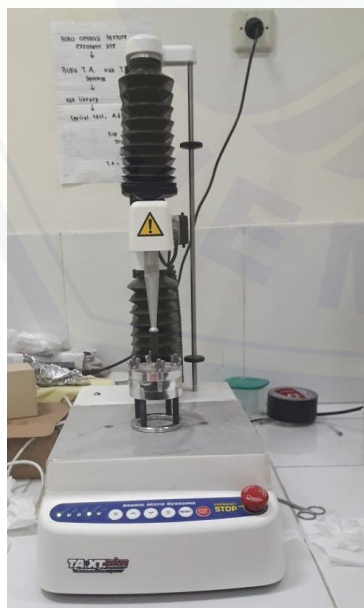
K.4 Alat pengujian *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat



Spektrofotometer UV-Vis



Mikroskop optik



Texture analyzer



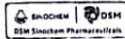


FTIR



SEM



L. Sertifikat Analisis Amoksisilin Trihidrat

DSM Sinochem Pharmaceuticals India Pvt. Ltd Bhai Mohar Singh Nagar, Toansa, Distt. Nawanshahr, Punjab 144 533 India. Tel. : + 91-1881-509690 - 509692 Fax : + 91-1881-509890, 509891 Website : www.dsm.com			
Certificate of Analysis			
AMOXICILLIN TRIHYDRATE			
PURIMOX ® POWDER		Batch/lot: M482081	Batch/lot size: 1500 KG
Manufacturing date: Mar 2014		Expiration Date: Feb 2019	Release date: 11-Mar-2014
Tests	Specifications	Units	Results
BP SPECIFICATION			
Appearance	White to almost white crystalline powder		Complies
Solubility	Conforms with test		Complies
Identification (IR/HPLC)	Conforms with test		Complies
pH	3.5 to 5.5		5.0
Appearance of solution in HCl	Not more opalescent than ref. soln. II		Complies
Appearance of solution in NH4OH	Not more opalescent than ref. soln. II		Complies
Specific optical rotation	290.0 to 315.0	deg	302.7
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	13.1
Sulphated ash	< = 1.0	%w/w	0.1
Assay (on anhydrous)	95.0 to 102.0	%w/w	99.7
Tapped Bulk density ²	> = 0.65	g/ml	0.70
Pharmacopoeia quality (wherever applicable): Complies with the current editions: IP 2014, USP 36, Ph.Eur 7.0 & BP 2014 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. DSM order#: 47325 Customer order#: 4412660 Ship-to: PT PARIT PADANG GLOBAL , JL.RAWA UDANG NO.4A , 13930 , JAKARTA , ID ² Additional Test ¹ Related Impurities			
			
Date of issue: Toansa, March 20, 2014		COA Approved with Digital Signature by Neeraj Pasricha , 10:41:57, 20.03.2014	
<small>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 plants. 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 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 http://www.dsm.com</small>			