



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

SKRIPSI

Oleh:

Muhamad Arfan Muzaqi

NIM 152210101101

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2019



**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN
DALAM PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES*
AMOKSISILIN TRIHIHIDRAT MENGGUNAKAN POLIMER
CARBOMER DAN ETIL SELULOSA**

SKRIPSI

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

Oleh:

Muhamad Arfan Muzaqi

NIM 152210101101

**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 penulis Bapak Sukiran dan Ibu Takhyati sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terimakasih atas segala doa yang tidak pernah berhenti terucap serta jerih payah yang telah dilakukan demi kesuksesan dan kebahagiaan penulis.
3. Kakak Mohamad Arief Budiman, terimakasih untuk doa, semangat, bantuan dan dukungan kepada penulis
4. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. Dan Dr. Lina Winarti, S.Farm., MSc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis dan memberikan ilmunya hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik
5. Guru-guru penulis dari tingkat SD, SMP, dan SMA, serta dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi wahana menimba ilmu dan membimbing selama menempuh pendidikan Strata Satu ini
6. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2015 “Libitum” dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“ILMU ADALAH UNTUK MENGETAHUI TEMPAT DARI SEGALA HAL,
DAN MENEMPATKAN SEGALA HAL PADA TEMPAT YANG TEPAT”

“MAN ARAFA NAFSAHU FAQAD ARAFA RABBAHU”

barang siapa mengenal dirinya, maka ia mengenal Tuhannya

“FA INNA MA'AL-'USRI YUSRĀ”

maka sesungguhnya beserta kesulitan ada kemudahan



PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

nama : Muhamad Arfan Muzaqi

NIM : 152210101101

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat Menggunakan Polimer *Carbomer* 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 bertanggungjawab 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 mendapatkan sanksi akademik jika ternyata di kemudian harin ini tidak benar.

Jember, Januari 2019

Yang menyatakan,

Muhamad Arfan Muzaqi

NIM. 152210101101

SKRIPSI

OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN
DALAM PREPARASI *MUCOADHESIVE MICRODPHERES*
AMOKSISILIN TRIHIDRAT MENGGUNAKAN POLIMER
CARBOMER DAN ETIL SELULOSA

Oleh

Muhamad Arfan Muzaqi NIM 152210101101

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Dr. Lina Winarti, S.Farm., MSc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Mucoadhesive Microspheres Amoksisilin Trihidrat Menggunakan Polimer Carbomer dan Etil Selulosa” telah diuji dan disahkan pada :

hari, tanggal : Januari 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

Dr. Lina Winarti, S.Farm., MSc.,

Apt. NIP. 197910032003122001

NIP. 197910192006042002

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.

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

Apt. NIP. 198401242008011001

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 *Carbomer* dan Etil Selulosa; Muhamad Arfan Muzaqi; 118 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember

Amoksisilin merupakan obat antibiotik yang digunakan untuk terapi *first line* infeksi lambung yang disebabkan oleh bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Amoksisilin dipilih untuk terapi karena secara peroral memiliki penyerapan yang lebih baik dibandingkan dengan obat antibiotik golongan β -laktam lainnya. Amoksisilin trihidrat dalam bentuk sediaan konvensional, belum mampu membunuh *H. pylori* secara menyeluruh. Hal tersebut terjadi karena amoksisilin trihidrat mempunyai waktu tinggal yang pendek dalam lambung, sehingga konsentrasi efektif amoksisilin trihidrat dalam membunuh *H. pylori* tidak tercapai. *H. pylori* yang tidak terbunuh sempurna akan meningkatkan risiko resistensi terhadap antibiotik. Jadi, dibutuhkan pengembangan obat dengan teknologi dan sistem penghantaran yang sesuai agar obat amoksisilin trihidrat dapat bertahan lebih lama di lambung.

Salah satu pendekatan di bidang ini adalah GRDDS (*Gastro Retentive Drug Delivery System*). GRDDS merupakan pendekatan untuk memperpanjang waktu tinggal obat dalam saluran pencernaan. Salah satu sistem GRDDS dapat dicapai dengan mekanisme *mucoadhesive systems*. *Mucoadhesive* merupakan melekatnya material pada lapisan mukosa jaringan sehingga dapat memperpanjang waktu tinggal obat dalam suatu jaringan. Sistem *mucoadhesive* dapat dikombinasikan dengan bentuk sediaan *microspheres* untuk meningkatkan efektivitasnya. *Microspheres* merupakan salah satu bentuk sediaan *multiple unit*, berbentuk sferis dengan ukuran mikrometer dan terdiri dari matriks polimer. Sistem penghantaran obat *mucoadhesive microspheres* diharapkan dapat memperpanjang waktu tinggal amoksisilin trihidrat di dalam lambung dan dapat meningkatkan efektivitasnya.

Pada penelitian ini dilakukan optimasi kecepatan dan lama pengadukan dalam preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat menggunakan metode *solvent evaporation*. *Microspheres* dipreparasi menggunakan etil selulosa yang bertindak sebagai polimer matriks dan *carbomer* yang berfungsi sebagai polimer *mucoadhesive*, aseton sebagai pelarut fase internal, parafin cair sebagai pelarut fase eksternal, dan span 80 sebagai surfaktan. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dari faktor kecepatan dan lama pengadukan beserta interaksinya terhadap respon yang dipilih yaitu ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*. Formula optimum yang didapatkan selanjutnya dilakukan karakterisasi berupa *drug loading*, *yield*, analisis FTIR, dan analisis SEM.

Hasil dari penelitian yang dilakukan yaitu peningkatan kecepatan pengadukan akan meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, menurunkan ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive*. Semakin lama pengadukan yang dilakukan akan menurunkan ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*. Pada penelitian ini diperoleh formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dengan kecepatan pengadukan 1000 rpm selama 1 jam. Formula optimum yang didapatkan memiliki ukuran partikel berkisar 451,475 μm , nilai *entrapment efficiency* berkisar 85,390 %, nilai kekuatan *mucoadhesive* berkisar 41,100 gram, dan nilai *drug loading* berkisar 31,215 %, serta *yield* berkisar 82,387 %.

Hasil analisis FTIR menunjukkan tidak adanya interaksi antara bahan aktif dan polimer selama preparasi yang mengakibatkan perubahan gugus fungsi pada amoksisilin trihidrat. Hasil analisis SEM menunjukkan formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat memiliki bentuk sferis dengan permukaan berpori.

PRAKATA

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

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih yang tak terhingga kepada :

1. Orang tua penulis Bapak Sukiran dan Ibu Takahyati, serta Kakak Mohamad Arief Budiman, terimakasih atas doa, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, nasihat, semangat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
3. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
4. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. M.Farm. selaku Dosen Penguji Utama dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., MSc., Apt. selaku Dosen Penguji Anggota, terimakasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
5. Bapak Ari Satia Nugraha S.F., GdipSc., MSc-Res., Ph.D., Apt. dan Ibu Diana Holiday, S.F., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran dan kritik kepada

penulis;

7. Guru-guru sejak bersekolah di SDN Grenden 03, SMPN 1 Puger, dan SMAN 1 Balung, terimakasih atas segala ilmu yang telah diajarkan kepada penulis;
8. *Team* Skripsi sekaligus keluarga “Bahagia Selalau Yaa” Afi Naufal Adani, Regita Ramadhanty Adyakna, dan Nurul Aini Damayanti, yang saling berjuang, bekerjasama, memberi semangat, dan doa serta melewati suka dan duka selama penyusunan dan penelitian skripsi;
9. Adik sekaligus Sahabat Dimas Pratama, terima kasih atas segala kebaikan, ketulusan, dan keikhlasan yang diberikan selama ini;
10. 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, Mbak Indri dan Mbak Dini selaku teknisi Bagian FKK, serta Mbak Parka selaku teknisi Bagian Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
11. Keluarga besar di Puger yang telah memberi dukungan, semangat, perhatian, doa, dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
12. Sahabat terhebat MBVT FC (Aul, Afi, Ridho, Bayu, Daniel, Yoga, Beryl, Tinton, Mamad, Zulfikar, dan Bagus) terimakasih atas kebersamaan, kekompakan, semangat, dukungan, dan doa yang diberikan mulai dari awal masuk kuliah hingga saat ini. Kalian kumpulan orang-orang hebat calon pemimpin negeri ini;
13. Keluarga COROGAN15ASI (Damek, Daniel, Dewi, Idho, Obby, Ofi, Suppo, Septi sud, Yesika, Sakka, Atika, Afi, Cani, Aul, Iwan, Yoga, Septi O, Fawwas, dan Daris) terimakasih atas semangat, doa, kebersamaan, dukungan selama ini, kalian sangat menginspirasi serta banyak membantu penulis dalam segala hal;
14. Kakak-kakak, teman-teman dan adik-adik dari keluarga besar BEMFF Rangers 2017 dan BEMFF Kabinet Pioneer 2018 yang telah banyak

memberikan pelajaran dalam berorganisasi, kerjasama, motivasi dan semangat;

15. Teman-teman seperjuangan angkatan 2015 “Libitum” yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
16. Teman-teman sekolah dari kanak-kanak hingga SMA;
17. Teman-teman KKN HORE Gebangan-Krejengan Probolinggo (Dzikri, Kholifi, Ridho, Alif, Nila, Suni, Ikrom, Huda, Nurul) terimakasih telah memberikan pengalaman dan kesan selama 45 hari mengabdikan ;
18. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi;
19. Seluruh civitas akademika Universitas Jember dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Hanya doa dan ucapan terimakasih yang dapat penulis sampaikan atas semua kebaikan dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis. 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 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	1
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS).....	5
2.2 Mucoadhesive Microspheres.....	6
2.3 Preparasi Mucoadhesive Microspheres.....	7
2.4 Amoksisilin Trihidrat.....	8
2.5 Etil Selulosa.....	10
2.6 Karbomer.....	11
2.7 Anatomi Lambung.....	12
2.8 Histologi Lambung.....	14
2.9 Desain Faktorial.....	15
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN.....	17
3.1 Rancangan Penelitian.....	17
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	17
3.2.1 Alat.....	17
3.2.2. Bahan.....	17
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	18
3.4 Prosedur Penelitian.....	20
3.4.1 Rancangan Formula <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisillin Trihidrat.....	20
3.4.2 Pembuatan <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisillin Trihidrat.....	21
3.4.3 Pembuatan Kurva Baku Amoksisillin Trihidrat.....	21
3.4.4 Penentuan Ukuran Partikel.....	23
3.4.5 Penentuan Entrapment Efficiency (Venkateswara et al., 2013).....	23
3.4.6 Penentuan Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	23

3.4.7 Penentuan Formula Optimum.....	24
3.4.8 Verifikasi Formula Optimum	24
3.4.9 Karakterisasi Formula Optimum	25
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	26
4.1 Hasil Pembuatan <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat	26
4.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat	28
4.2.1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	28
4.2.2. Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat	28
4.3 Hasil Penentuan Ukuran Partikel.....	29
4.3.1 Analisis Desain Faktorial pada Ukuran Partikel.....	32
4.4 Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i>	35
4.4.1 Analisis Desain Faktorial <i>Entrapment Efficiency</i>	37
4.5 Hasil Penentuan Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	41
4.5.1 Analisis Desain Faktorial Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	43
4.6 <i>Overlay Plot</i>	46
4.7 Verifikasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat	47
4.8 Karakterisasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat	49
4.8.1. Nilai <i>Drug Loading</i>	49
4.8.2. Nilai <i>Yield</i>	49
4.8.3. Analisis FTIR.....	50
4.8.4. Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....	56
BAB 5. PENUTUP.....	58
5.1 Kesimpulan	58
5.2 Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN.....	65

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua <i>level</i>	20
Tabel 3. 2 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial	21
Tabel 3. 3 Susunan formula <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisillin trihidrat..	21
Tabel 3. 4 Susunan formula <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisillin trihidrat..	21
Tabel 4. 1 Organoleptis <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat	27
Tabel 4. 2 Hasil pengujian nilai ukuran partikel	30
Tabel 4. 3 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) nilai ukuran partikel antar formula.....	36
Tabel 4. 4 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap ukuran partikel.....	32
Tabel 4. 5 Hasil pengujian nilai <i>entrapment efficiency</i>	36
Tabel 4. 6 Hasil analisis post hoc (LSD) nilai <i>entrapment efficiency</i> antar formula	37
Tabel 4.7 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap nilai <i>entrapment efficiency</i>	37
Tabel 4. 8 Hasil pengujian nilai kekuatan <i>mucoadhseive</i>	41
Tabel 4. 9 Hasil analisis post hoc (LSD) nilai nilai kekuatan <i>mucoadhseive</i> antar formula	42
Tabel 4.10 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap nilai kekuatan <i>mucoadhesive</i>	43
Tabel 4. 11 Kriteria respon dalam penentuan formula optimum	47
Tabel 4. 12 Solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial	47
Tabel 4. 13 Hasil verifikasi formula optimum	48
Tabel 4. 14 Hasil pengujian <i>drug loading</i> formula optimum	49
Tabel 4. 15 Hasil pengujian <i>yield</i> formula optimum	50
Tabel 4.16 Hasil FTIR amoksisilin trihidrat, karbomer, etil selulosa dan <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Morfologi permukaan <i>microspheres</i>	6
Gambar 2. 2 Preparasi mucoadhesive microspheres metode solvent evaporation .	8
Gambar 2. 3 Struktur kimia amoksisilin trihidrat	9
Gambar 2. 4 Rejimen obat untuk membasmi <i>H. pylori</i> (BNF, 2017).....	10
Gambar 2. 5 Struktur kimia etil selulosa.....	11
Gambar 2. 6 Unit monomer asam akrilat dalam polimer <i>carbomer</i>	12
Gambar 2. 7 Anatomi lambung (dimodifikasi dari Tortora dan Derrickson, 2012)	13
Gambar 2. 8 Histologi lambung (dimodifikasi dari Tortora dan Derrickson, 2012)	15
Gambar 4. 1 Mucoadhesive Microspheres Amoksisilin Trihidrat (A) Formula 1; (B) Formula A; (C) Formula B; dan (D) Formula AB	27
Gambar 4. 2 Spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat.....	28
Gambar 4. 3 Kurva baku amoksisilin trihidrat.....	29
Gambar 4. 4 Kurva Distribusi Ukuran Partikel : (A) Formula 1; (B) Formula A; (C) Formula B; (D) Formula AB.....	32
Gambar 4. 5 Contour plot 2D dari respon ukuran partikel	34
Gambar 4. 6 Contour plot 3D dari respon ukuran partikel	35
Gambar 4. 7 Contour plot 2D dari respon <i>entrapment efficiency</i>	40
Gambar 4. 8 Contour plot 3D dari respon <i>entrapment efficiency</i>	40
Gambar 4. 9 Contour plot 2D dari respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	45
Gambar 4. 10 Contour plot 3D dari respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	45
Gambar 4. 11 <i>Overlay plot</i>	46
Gambar 4. 12 Hasil spektra FTIR amoksisilin trihidrat.....	51
Gambar 4. 13 Hasil spektra FTIR polimer karbomer	52
Gambar 4. 14 Hasil spektra FTIR polimer etil selulosa.....	53
Gambar 4. 15 Hasil spektra FTIR mucoadhesive microspheres amoksisilin trihidrat.....	54

Gambar 4. 16 Hasil overlay spektra FTIR amoksisilin trihidrat dan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat..... 56

Gambar 4. 17 Hasil bentuk dan morfologi permukaan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat perbesaran 600 kali 57



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Amoksisilin merupakan obat antibiotik yang digunakan untuk terapi *first line* infeksi lambung yang disebabkan oleh bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Amoksisilin dipilih untuk terapi karena secara peroral memiliki penyerapan yang lebih baik dibandingkan dengan obat antibiotik golongan β -laktam lainnya (Sweetman, 2013). Amoksisilin trihidrat dalam bentuk sediaan konvensional, belum mampu membunuh *H. pylori* secara menyeluruh (Cooreman *et al.*, 1993). Hal tersebut terjadi karena amoksisilin trihidrat mempunyai waktu tinggal yang pendek dalam lambung, sehingga konsentrasi efektif amoksisilin trihidrat dalam membunuh *H. pylori* tidak tercapai. *H. pylori* yang tidak terbunuh sempurna akan meningkatkan risiko resistensi terhadap antibiotik. Jadi, dibutuhkan pengembangan obat dengan teknologi dan sistem penghantaran yang sesuai agar obat amoksisilin trihidrat dapat bertahan lebih lama di lambung.

Salah satu pendekatan di bidang ini adalah GRDDS (*Gastro Retentive Drug Delivery System*). GRDDS merupakan pendekatan untuk memperpanjang waktu tinggal obat dalam saluran pencernaan dengan demikian memastikan bioavailabilitas obat secara optimal (Adibkia *et al.*, 2013). GRDDS dapat meningkatkan penghantaran obat terkontrol dengan terus melepaskan obat untuk jangka waktu yang lama sebelum mencapai tempat absorpsinya. Salah satu sistem GRDDS dapat dicapai dengan mekanisme *mucoadhesive systems*. *Mucoadhesive* merupakan melekatnya material pada lapisan mukosa jaringan sehingga dapat memperpanjang waktu tinggal obat dalam suatu jaringan (Ahuja *et al.*, 1997). Sistem *mucoadhesive* dapat dikombinasikan dengan bentuk sediaan *microspheres* untuk meningkatkan efektivitasnya.

Microspheres merupakan salah satu bentuk sediaan *multiple unit*, berbentuk sferis dengan ukuran mikrometer dan terdiri dari matriks polimer (Kaurav *et al.*, 2012). Amoksisilin trihidrat dalam penghantaran terkendali berbentuk *microsphere* bertujuan untuk meningkatkan efikasi obat, meminimalisir

efek samping, dan menghindari terjadinya resistensi (Kaurav, *et al.*, 2012). Sistem penghantaran obat *mucoadhesive microspheres* diharapkan dapat memperpanjang waktu tinggal obat di dalam organ target dan dapat meningkatkan bioavailabilitas dari obat.

Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah *carbomer* dan etil selulosa. *Carbomer* merupakan polimer *mucoadhesive* anionik yang memiliki sifat *mucoadhesive* yang tinggi dan toksisitasnya yang rendah (Kaurav *et al.*, 2012; Rowe, 2009). *Carbomer* memiliki kekuatan *mucoadhesive* yang tinggi dan membentuk ikatan hidrogen dengan membran mukosa sehingga sediaan dapat tertahan lama di lambung (Surapaneni *et al.*, 2006). Etil selulosa dapat digunakan dalam sediaan *microspheres* yang berfungsi sebagai polimer matriks (Rao *et al.*, 2005). Pemilihan kedua polimer ini bertujuan agar pelepasan obat terjadi secara perlahan dan dapat mengurangi efek samping yang ditimbulkan, selain itu sifat *mucoadhesive carbomer* akan meningkat jika dikombinasikan dengan etil selulosa (Singla *et al.*, 2000).

Penelitian yang dilakukan oleh Ningtyas (2017) menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi polimer *mucoadhesive (carbomer)* berpengaruh terhadap ukuran partikel, kekuatan *mucoadhesive* dan *entrapment efficiency* yang dimiliki oleh *mucoadhesive microspheres* tersebut. Menurut Ningtyas (2017), semakin meningkat jumlah *carbomer* yang digunakan maka akan meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* dan menurunkan *entrapment efficiency*. Penelitian tersebut belum mencakup keseluruhan variabel yang berpengaruh pada pembuatan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat. Menurut Patel & Chavda (2009) variabel-variabel yang berpengaruh dalam pembuatan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yaitu konsentrasi polimer, kecepatan pengadukan, lama pengadukan, dan konsentrasi surfaktan. Kecepatan dan lama pengadukan akan berpengaruh pada ukuran partikel, kekuatan *mucoadhesive*, *entrapment efficiency*, dan karakteristik *microspheres*.

Berdasarkan penjelasan di atas sangat perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimasi kecepatan dan lama pengadukan dalam preparasi

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

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

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

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan formulasi *mucoadehsive microspheres* sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial untuk pengobatan infeksi *Helicobacter pylori*.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

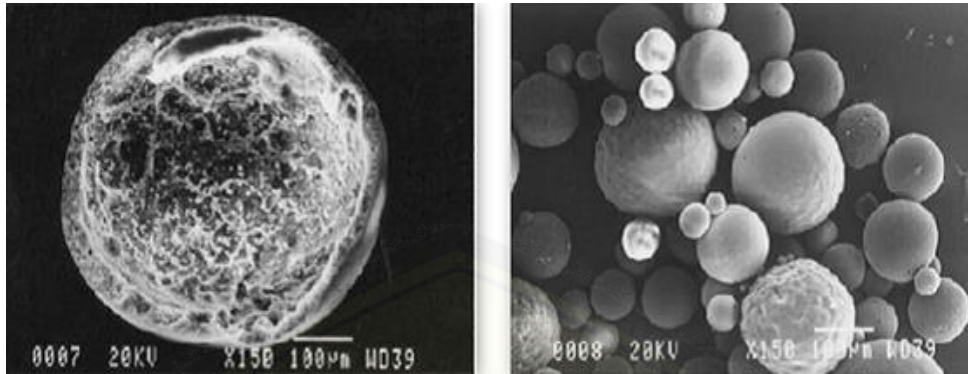
2.1 *Microspheres*

Microspheres adalah partikel kecil berbentuk sferis, dengan diameter 1 μm – 1000 μm . Morfologi permukaan *microsphere* seperti pada gambar 2.1. *Microspheres* dapat disebut sebagai mikropartikel (Sahil *et al.*, 2011). *Microspheres* digunakan untuk meningkatkan efektivitas terapi obat dan menurunkan efek toksik obat. Obat yang diformulasikan dalam *microspheres* akan terdispersi di polimer dalam bentuk matriks atau *reservoir* (Prasad *et al.*, 2014).

Ada tujuh tipe dari *microspheres* yaitu, *bioadhesive microspheres*, *magnetic microspheres*, *floating microspheres*, *radioactive microspheres*, *polymeric microspheres*, *biodegradable polymeric microspheres*, dan *synthetic polymeric microspheres* (Prasad *et al.*, 2014). Penggolongan *microspheres* tersebut berdasarkan tujuan dan target terapi obat.

Sebagai sistem penghantaran obat, *microspheres* memiliki kelebihan sebagai berikut (Sahil *et al.*, 2011).

- a. *Microspheres* memberikan efek terapi yang konstan dan berkepanjangan.
- b. Mengurangi frekuensi pemberian dosis dan dengan demikian meningkatkan kepatuhan pasien.
- c. Dapat diinjeksikan ke dalam tubuh karena memiliki bentuk yang sferis dan ukuran yang kecil.
- d. Penggunaan obat yang lebih baik akan meningkatkan bioavailabilitas dan mengurangi insidensi atau intensitas efek samping.
- e. Morfologi *microspheres* memungkinkan variabilitas yang dapat dikontrol dalam degradasi dan pelepasan obat.



Gambar 2.1 Morfologi permukaan *microspheres* (Gavini et al., 2012)

2.2 Mucoadhesive

Bioadhesive merupakan bahan atau polimer yang dirancang untuk melekat pada jaringan biologis (Páez & Jorge, 2006). Istilah *bioadhesive* mengacu pada ikatan yang terbentuk antara dua permukaan biologis atau ikatan antara permukaan biologis dan sintesis. *Mucoadhesive* adalah istilah yang lebih spesifik dari *bioadhesive*. *Mucoadhesive* dapat didefinisikan sebagai kemampuan makromolekul sintesis atau biologis untuk melekat pada jaringan mukosa (Standring et al., 2008). Konsep *mucoadhesive* berpotensi untuk meningkatkan waktu tinggal obat di saluran pencernaan yang bertujuan mengurangi variabilitas dan meningkatkan efisiensi obat (Varum et al., 2008).

Mucoadhesive microspheres termasuk mikropartikel dan mikrokapsul dengan diameter 1-1000 µm dan terdiri dari polimer mucoadhesive atau memiliki lapisan luar masing-masing (Kaurav et al., 2012). *Microspheres* merupakan salah satu sistem penghantaran obat yang digunakan untuk mencapai pelepasan obat yang berkelanjutan dan terkendali, meningkatkan bioavailabilitas, stabilitas, dan target obat pada tempat yang spesifik. *Mucoadhesive microspheres* dikembangkan dengan penggabungan karakteristik *mucoadhesive* dengan bentuk sediaan, yang menghasilkan peningkatan waktu tinggal di lambung (Patil et al., 2016).

Keuntungan pengembangan *mucoadhesive microspheres* sebagai sistem penghantaran obat yaitu :

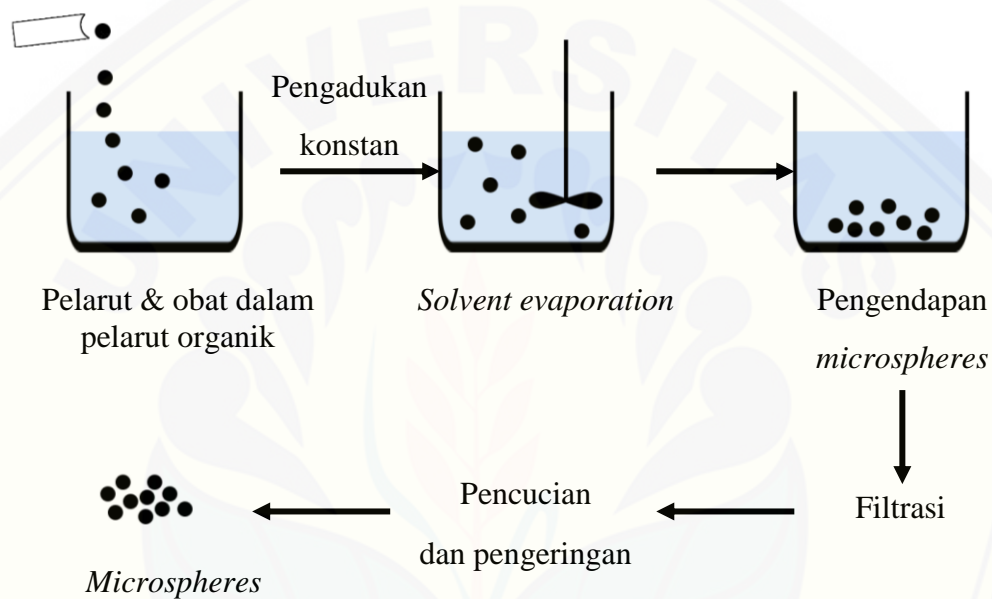
- a. Meningkatkan waktu tinggal obat yang dikombinasikan dengan pelepasan obat terkendali dapat mengurangi frekuensi pemberian obat (Kaurav *et al.*, 2012).
- b. Menawarkan rute pemberian yang sangat baik, untuk penghantaran obat sistemik dengan bioavailabilitas yang lebih besar
- c. Kepatuhan dan kenyamanan pasien yang lebih baik karena berkurangnya frekuensi pemberian obat.
- d. Pelepasan obat yang berkepanjangan dan berkelanjutan.
- e. Pemrosesan yang lebih baik (meningkatkan kelarutan, dispersibilitas, kemampuan mengalir).

Menurunkan fluktuasi pada kondisi *steady state* dan mengurangi intensitas efek samping baik lokal maupun sistemik (Ravi *et al.*, 2007).

2.3 Preparasi *Mecoadhesives Microspheres* dengan Metode *Solvent Evaporation*

Metode *solvent evaporation* banyak digunakan oleh para peneliti dalam preparasi *microspheres* (gambar 2.2). Metode ini telah banyak digunakan dalam sistem penghantaran obat dan dikembangkan pada akhir tahun 1970. Metode *solvent evaporation* ini dipilih karena mudah untuk diaplikasikan dengan menggunakan alat-alat laboratorium yang sederhana seperti beaker glass dan pengaduk. Selain itu, metode ini memerlukan biaya yang lebih sedikit atau ekonomis (Naik *et al.*, 2012). Pada metode ini, polimer matriks dan bahan obat didispersikan ke dalam pelarut *volatile* dan polar (Kaurav *et al.*, 2012). Pelarut yang bisa digunakan seperti etanol (Patel dan Chavda, 2009; Tao *et al.*, 2009) atau aseton (Yellanki *et al.*, 2010; Venkateswara *et al.*, 2013). Proses emulsifikasi dalam pelarut dilakukan setelah pencampuran bahan obat dan polimer yang disebut fase eksternal. Pelarut yang dapat digunakan untuk pelarut sebagai fase eksternal seperti *liquid paraffin* (Tao *et al.*, 2009; Yellanki *et al.*, 2010; Venkateswara *et al.*, 2013). Pelarut dalam fase eksternal dapat ditambahkan surfaktan seperti span 80 (Patel dan Chavda, 2009). Penggunaan surfaktan dapat

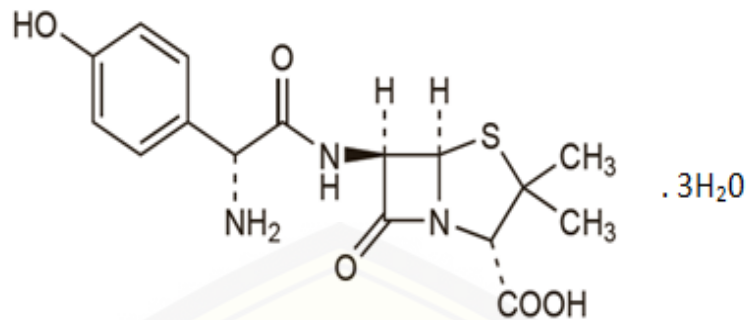
mempertahankan *droplet-droplet* yang telah terbentuk. Selain itu, surfaktan dapat meningkatkan jumlah *microspheres* (Pachua dan Mazumder, 2009). Setelah proses emulsifikasi, campuran larutan tersebut diuapkan dengan bantuan *vacuum pump* dan dicuci menggunakan petroleum eter sampai terbentuk *microspheres*. *Microspheres* yang terbentuk dikeringkan pada suhu kamar selama 24 jam (Patel dan Chavda, 2009).



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

2.4 Amoksisilin Trihidrat

Amoksisilin trihidrat memiliki rumus molekul $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ dengan berat molekul sebesar 419,4 gram/mol. Amoksisilin trihidrat merupakan serbuk putih atau hampir putih, bubuk kristal. Sedikit larut dalam air, sangat sedikit larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam minyak lemak, larut dalam asam encer, dan larutan alkali hidroksida encer. Larutan 0,2% dalam air memiliki pH 3,5 sampai 5,5 (Sweetman, 2013). Struktur kimia amoksisilin trihidrat dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2. 3 Struktur kimia amoksisilin trihidrat

Amoksisilin trihidrat tergolong obat golongan antibiotik dalam kelas aminopenisilin (Hauser, 2013). Antibiotik golongan penisilin memiliki ciri khas pada strukturnya, yaitu adanya cincin β -lactam. Amoksisilin rentan terhadap degradasi oleh enzim β -laktamase pada bakteri. Amoksisilin memiliki penyerapan yang baik jika dibandingkan dengan golongan penisilin lainnya di gastrointestinal yang lebih baik diberikan antara 1-2 jam sebelum atau sesudah makan. Mekanisme aksi amoksisilin dalam membunuh bakteri yaitu dengan menghambat dinding sel bakteri dengan mengikat satu atau lebih *Penicillin Binding Proteins* (PBPs) dengan demikian langkah transpeptidasi pada sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri terhambat (Katzung, 2012). Amoksisilin memiliki spektrum luas biasanya digunakan pada pasien yang menderita beberapa penyakit seperti pneumonia, otitis, infeksi saluran kemih, gastritis, dan *peptic ulcer disease* (Dipiro *et al.*, 2009).

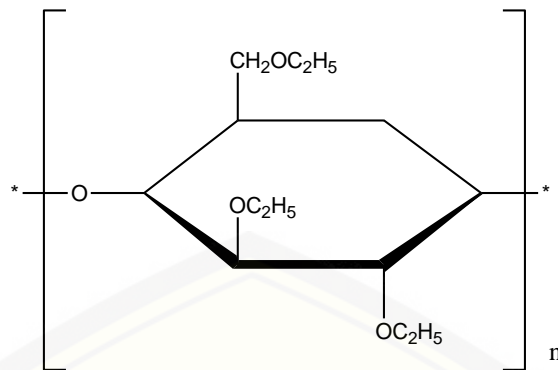
Amoksisilin telah digunakan dalam rejimen obat *triple* terapi bersama PPI dan claritromisin/metronidazole untuk pengobatan penyakit infeksi lambung seperti *peptic ulcer disease* yang disebabkan yang disebabkan oleh *H. pylori*. Amoksisilin dalam bentuk sediaan obat konvensional belum bisa memusnahkan keseluruhan *H. pylori*. Hal ini disebabkan karena amoksisilin memiliki waktu tinggal yang singkat di lapisan mukosa lambung atau permukaan sel epitel dimana *H. pylori* berada (Cooreman *et al.*, 1993).

Rekomendasi Rejimen Obat untuk Membasmi <i>H. Pylori</i>			
Asam supresan	Antibakteri		
	Amoksisilin	Clarithromysin	Metronidazole
Esomeprazole 20 mg 2x sehari	1 g 2x sehari	500 mg 2x sehari	-
	-	250 mg 2x sehari	400 mg 2x sehari
Lansoprazole 30 mg 2x sehari	1 g 2x sehari	500 mg 2x sehari	-
	1 g 2x sehari	-	400 mg 2x sehari
	-	250 mg 2x sehari	400 mg 2x sehari
Omeprazole 20 mg 2x sehari	1 g 2x sehari	500 mg 2x sehari	-
	500 mg 3x sehari	-	400 mg 3x sehari
	-	250 mg 2x sehari	400 mg 2x sehari
Pantoprazole 40 mg 2x sehari	1 g 2x sehari	500 mg 2x sehari	-
	-	250 mg 2x sehari	400 mg 2x sehari
Na Rabeprazole 20 mg 2x sehari	1 g 2x sehari	500 mg 2x sehari	-
	-	250 mg 2x sehari	400 mg 2x sehari

Gambar 2. 4 Rejimen obat untuk membasmi *H. pylori* (BNF, 2017)

2.5 Etil Selulosa

Etil selulosa ($C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_3)_n C_{12}H_{23}O_5$) merupakan polimer yang digunakan sebagai matriks *microspheres* dengan efisiensi penjebakan (*entrapment efficiency*) tinggi dan rilis yang diperpanjang (Rama *et al.*, 2005). Etil selulosa merupakan turunan dari selulosa yang mengandung beberapa gugus hidroksil pada unit anhidroglukosa yang berulang kemudian dimodifikasi menjadi kelompok etil eter (Murtaza, 2012). Struktur kimia etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.5

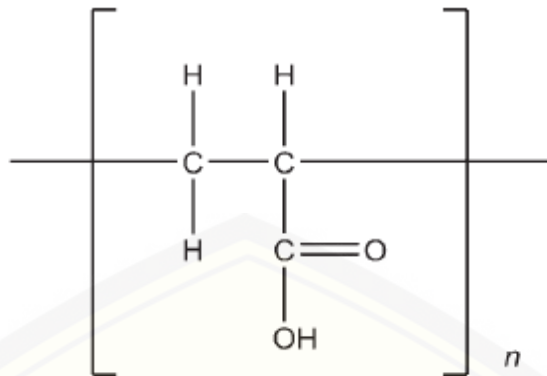


Gambar 2. 5 Struktur kimia etil selulosa

Etil selulosa merupakan suatu polimer *non-biodegradable* dan *biocompatible* yang digunakan dalam formulasi produk sediaan farmasi (Maji *et al.*, 2012). Etil selulosa mudah larut dalam kloroform, metal asetat, tetrahidrofuran, dan campuran hidrokarbon aromatic dengan etanol 95%. Etil selulosa praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air. Etil selulosa banyak digunakan sebagai agen penyalut, pengikat tablet, pengisi tablet ataupun juga sebagai agen peningkat viskositas. Etil selulosa digunakan sebagai penyalut pada tablet lepas lambat dengan konsentrasi 3,0-20,0% (Rowe *et al.*, 2009).

2.6 Carbomer

Carbomer merupakan polimer sintetis yang memiliki berat molekul tinggi dari asam akrilat. *Carbomer* mengandung 52% - 68% gugus asam karboksilat (COOH). Secara teoritis, diperkirakan bahwa berat molekul *carbomer* antara 7×10^5 sampai 4×10^9 . *Carbomer* berupa serbuk halus berwarna putih, higroskopis, bersifat asam, dan memiliki sedikit bau khas. *Carbomer* memiliki *bulk density* 0.2 g / cm^3 , apabila 0.2 % *carbomer* terdispersikan di air maka besar pH = 2.5 – 4.0 dan jika 1 % *carbomer* terdispersikan di air maka besar pH = 2.5 – 3.0. *Carbomer* merupakan bahan higroskopis yang stabil, pada rute pemberian oral memiliki toksisitas yang rendah dan tidak diabsorpsi secara sistemik. Stabilitas *carbomer* akan menurun jika terjadi peningkatan kadar air, karena *carbomer* akan sulit dikendalikan dan mudah terdispersi (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2. 6 Unit monomer asam akrilat dalam polimer *carbomer*

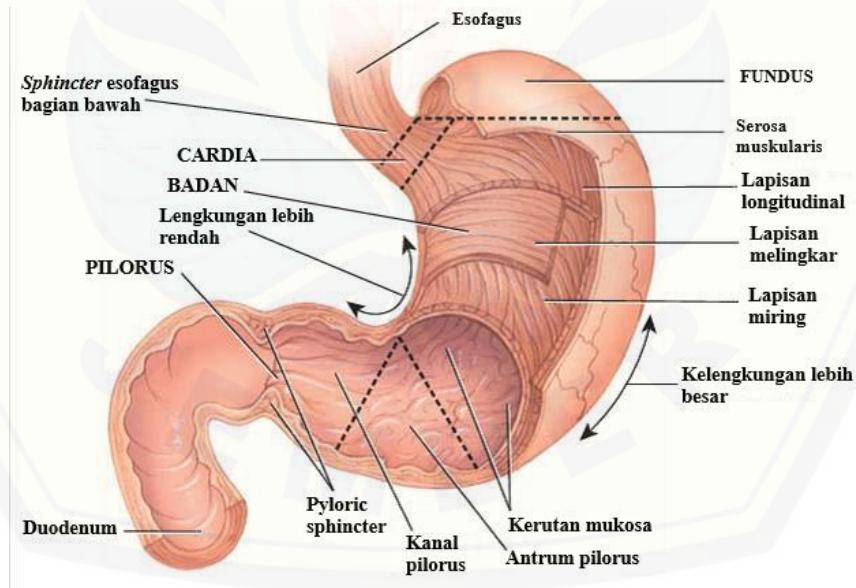
Carbomer memiliki fungsi sebagai berikut, yaitu sebagai bahan *bioadhesive*, agen untuk sediaan lepas lambat, bahan pengemulsi, menjaga kestabilan emulsi, modifikasi rheologi, bahan penstabil, bahan pensuspensi, dan bahan pengikat tablet. Setelah dinetralisasi dalam etanol 95 %, *carbomer* dapat mengembang dalam air dan gliserin. *Carbomer* tidak melarut tetapi hanya mengembang, sehingga dapat memperpanjang waktu pelepasan obat (Rowe *et al.*, 2009).

Carbomer digunakan sebagai polimer *mucoadhesive* dan sejumlah penelitian yang relevan telah dilakukan untuk mengetahui potensi *bioadhesive* dari polimer tersebut (Bonacucina *et al.*, 2004). *Carbomer* memiliki sifat *mucoadhesive* yang baik dengan menghantarkan obat ke tempat aksi dan meningkatkan konsentrasi obat pada tempat absorpsinya. *Carbomer* digunakan sebagai bahan *mucoadhesive* karena adanya interaksi antara gugus karboksilat dengan gugus fungsi dari mukus. Interaksi tersebut dihasilkan dari ikatan hidrogen antara *carbomer* dengan gugus proton dalam glikoprotein mukus. Bahan *bioadhesive* seperti *carbomer* akan terionisasi pada suasana netral atau sedikit basa yang mengakibatkan terjadinya relaksasi ikatan gugus karboksilat dalam jumlah yang besar karena adanya gaya tolak menolak di antara muatan ion sejenis pada gugus karboksila (Singla *et al.*, 2000).

2.7 Anatomi Lambung

Lambung merupakan suatu kantung yang berada di bawah diafragma berbentuk huruf J, terletak pada daerah epigastrik, umbilikal, dan hipokondria kiri pada daerah abdomen (Tortora & Derrickson, 2010).

Lambung terdiri dari kardia, fundus, badan, antrum, dan pilorus (gambar 2.7). Kardia merupakan pita sirkuler sempit yang berada di bagian ujung lambung teratas yang berhubungan langsung dengan esophagus (Junqueira, 2007). Fundus merupakan daerah berbentuk kubah yang menonjol ke bagian kiri di atas kardia. Badan merupakan suatu rongga longitudinal yang berdampingan dengan fundus dan merupakan bagian terbesar dari lambung. Antrum merupakan bagian lambung yang menghubungkan badan ke pilorus dan terdiri dari otot yang kuat. Pilorus merupakan suatu struktur tubular yang berfungsi sebagai penghubung lambung dengan duodenum. Pilorus mengandung spinkter pylorus yang berfungsi sebagai katup untuk mengatur keluarnya makanan menuju usus halus (Schmitz & Martin, 2008).

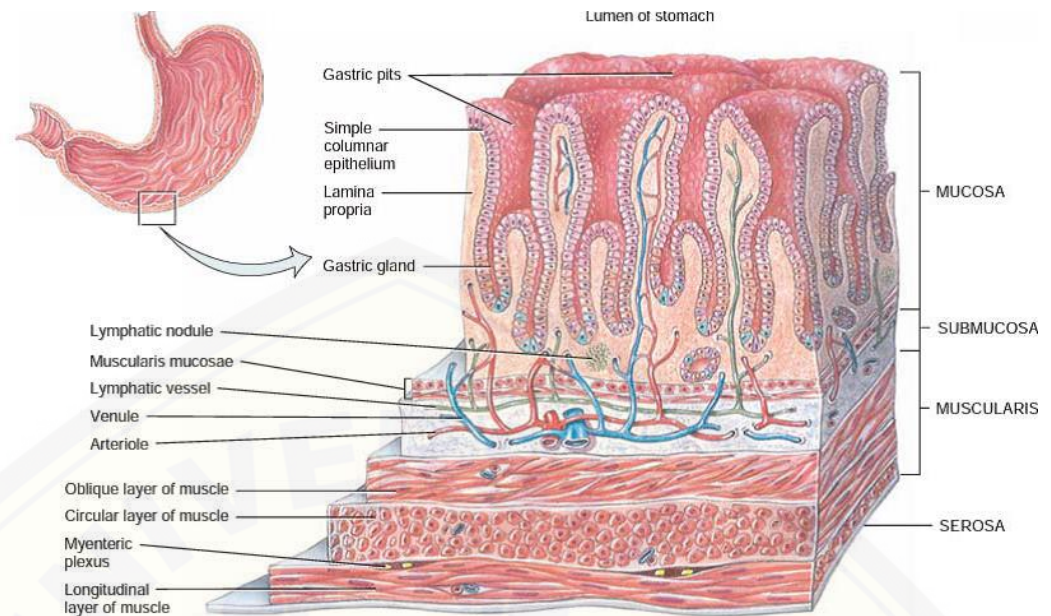


Gambar 2.7 Anatomi lambung (modifikasi dari Tortora dan Derrickson, 2012)

2.8 Histologi Lambung

Dinding lambung tersusun atas empat lapisan dasar, yaitu lapisan mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan serosa (gambar 2.8) (Schmitz & Martin, 2008).

1. Lapisan mukosa lambung terdiri dari epitel permukaan, lamina propia, dan muskularis mukosa. Permukaan lumen mukosa ditutupi epitel selapis silindris (Tortora dan Derrickson, 2012). Di bawah epitel permukaan terdapat lapisan jaringan ikat longgar yaitu lamina propia yang disusupi sel-sel otot polos dan limfoid. Lapisan luar mukosa dibatasi selapis otot polos yaitu mukosa muskularis (Eroschenko, 2003).
2. Lapisan sub mukosa terdapat pembuluh darah, jaringan ikat, sel plasma, sistem limfatik, dan limfosit. Sebagai tambahan yaitu terdapat pleksus submukosa (Meissnerr) (Schmitz & Martin, 2008).
3. Lapisan muskularis propia tersusun atas tiga lapisan otot, yaitu (1) *inner oblique*, (2) *middle circular*, (3) *outer longitudinal*. Pada muskularis propia terdapat *plecsus myenteric (auerbach)* (Schmitz & Martin, 2008)..
4. Lapisan serosa merupakan lapisan terluar dan bagian dari viseral peritoneum (Schmitz dan Martin, 2008). Lapisan serosa tersusun atas mesotelium dan jaringan ikat areolar (Tortora dan Derrickson, 2012).



Gambar 2. 1 Histologi lambung (modifikasi dari Tortora dan Derrickson, 2012)

2.9 Desain Faktorial

Desain pilihan untuk menentukan efek simultan dari beberapa faktor dan interaksi dapat digunakan desain faktorial dimana berbagai faktor atau kondisi yang berbeda perlu dijelaskan pada hasil percobaan. Desain faktorial alam dunia farmasi digunakan untuk menghasilkan formulasi sediaan yang optimal, contoh dalam formulasi sediaan tablet dihasilkan efek tekanan dan lubrikan yang optimal pada kekerasan tablet (Bolton & Bon, 2010). Desain faktorial sangat penting digunakan pada fenomena dimana sejumlah besar faktor mempengaruhi masalah tertentu (Kothari, 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).

Beberapa istilah yang terdapat pada desain faktorial, yaitu faktor, *level*, efek, dan interaksi. Faktor adalah variabel yang ditentukan sesuai dengan percobaan dan memiliki pengaruh pada efek, 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, 2010).

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

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B \dots \dots \dots (1)$$

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

Keuntungan dari desain faktorial yaitu sebagai berikut :

1. Dapat menentukan efek utama dari dua faktor dengan hanya satu penelitian tunggal.
2. Desain faktorial memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek karena tidak adanya interaksi.
3. Jika terdapat interaksi, desain faktorial diperlukan untuk mengungkapkannya dan mengidentifikasi interaksi.
4. Karena efek dari faktor diukur dengan berbagai *level* dari faktor lain, maka kesimpulan berlaku untuk berbagai kondisi.
5. Dapat menghemat biaya dibandingkan dengan melakukan penelitian tunggal untuk ketelitian yang sama (Bolton & Bon, 2010).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian sebagai berikut: (1) Perancangan optimasi formula dengan kecepatan pengadukan dan lama pengadukan sebagai variable bebas menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat sesuai dengan rancangan formula; (3) Pembuatan kurva baku amoksisilin trihidrat; (4) Penetapan ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*; (5) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert* 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), spektrofotometer FTIR (Alpha Bruker) Texture analyzer (TA-TX2, Stable Micro System), Mikroskop optic (Olympus), Corong Buchner. Alat-alat gelas, Kertas saring Whatmann nomor 41, Kertas saring biasa, *Design Expert 10 versi trial* dan aplikasi SPSS Versi 16.

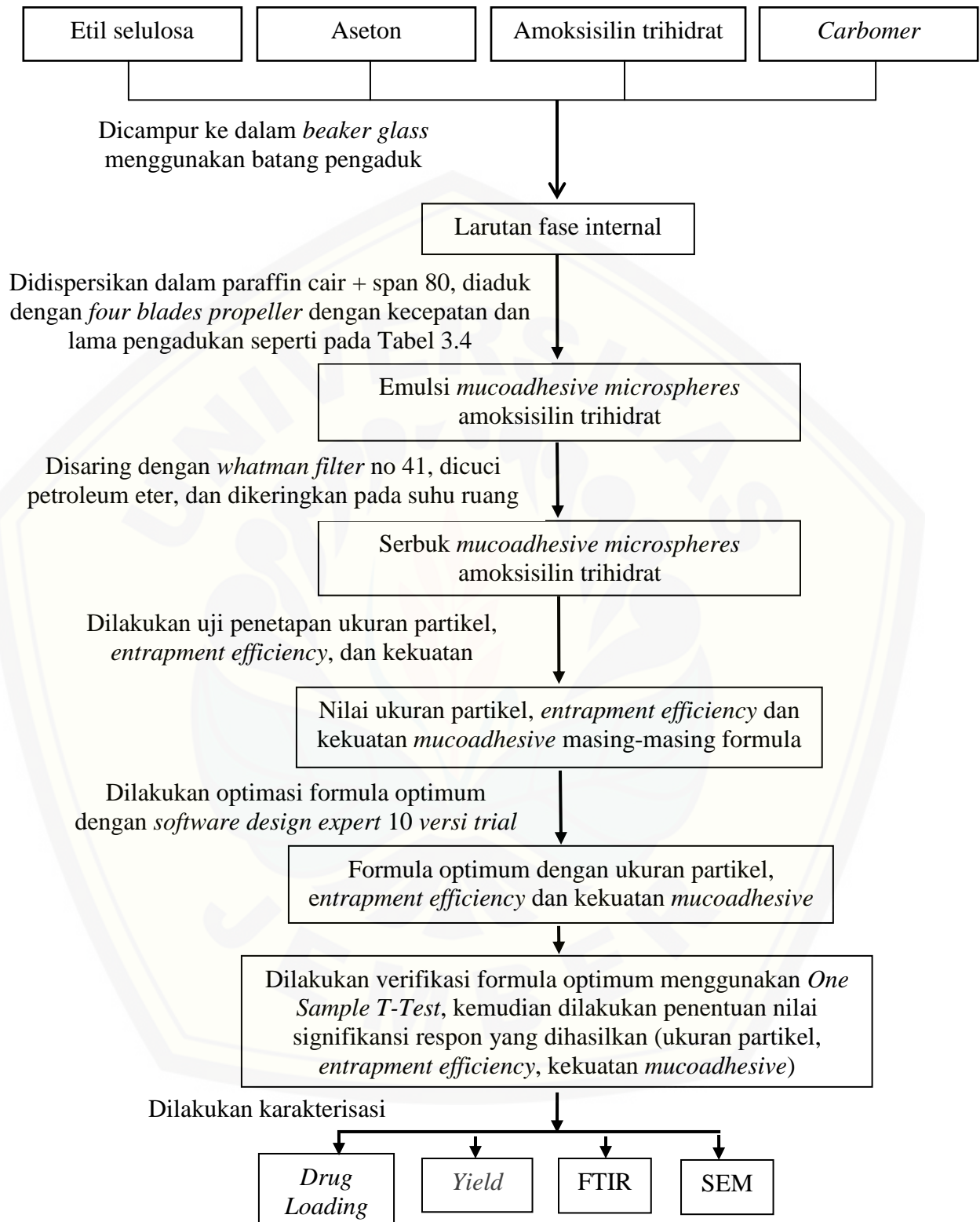
3.2.2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah amoksisilin trihidrat, etil selulosa (PT. Lawsim Zecha), *carbomer* (PT. Bratachem), aseton (PT. Smart Lab), span 80 (PT. Brataco Chemika), parafin cair (PT. Brataco Chemika), *petroleum ether* (PT. Brataco Chemika), NaCl fisiologis 0,9%, *aquadest*.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan November 2018 – selesai.





Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Rancangan Formula *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisillin Trihidrat

Penelitian ini dibuat empat macam formula *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat. Hal yang membedakan masing-masing formula adalah perlakuan terhadap kecepatan dan lama pengadukan yang dilakukan menggunakan *four-blades propeller* dalam pembentukan *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat.

Optimasi pada penelitian ini menggunakan desain faktorial dua faktor dua *level* dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon) sebagai berikut :1

- a. Variabel bebas : kecepatan dan lama pengadukan
- b. Variabel terkontrol : komposisi *carbomer*, etil selulosa, pelarut
- c. Variabel terikat : ukuran partikel, *entrapment efficiency*, kekuatan *mucoadhesive*

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang diuji pada dua *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Tujuannya adalah untuk mengetahui kecepatan dan lama pengadukan yang optimum untuk mendapatkan karakteristik *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat yang optimum pula. Berikut tabel 3.1 rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua *level* :

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan 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

Susunan *level* rendah dan *level* tinggi untuk masing masing faktor dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	Level rendah (-1)	Level tinggi (+)
Kecepatan Pengadukan	600 rpm	1000 rpm
Lama Pengadukan	1 jam	2 jam

Adapun susunan formula *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat yang akan dilihat pada Tabel 3.3 :

Tabel 3.3 Susunan formula *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat

Komposisi	Jumlah yang digunakan	Fungsi
Amoksisilin trihidrat	575 mg	Bahan aktif
<i>Carbomer</i>	333,3 mg	Polimer <i>mucoadhesive</i>
Etil selulosa	1000 mg	Polimer matriks
Aseton	10 ml	Pelarut fase internal
Parafin cair	80 ml	Pelarut fase eksternal
Span 80	1,6 ml	Surfaktan

3.4.2 Pembuatan Mucoadhesive Microspheres Amoksisillin Trihidrat

Mucoadhesive microspheres amoksisillin trihidrat dipreparasi menggunakan metode *solvent evaporation*. Etil selulosa sebanyak 1000 mg dilarutkan dengan aseton sebanyak 10 ml kemudian ditambahkan amoksisillin trihidrat sebanyak 575 mg dan *Carbomer* sebanyak 333,3 mg (Ningtyas, 2017). Campuran etil selulosa-aseton, amoksisillin trihidrat dan *Carbomer* dimasukkan kedalam 80 ml parafin cair yang mengandung span 80 dengan konsentrasi 2% v/v, kemudian dilakukan pengadukan menggunakan *four blades propeller* dengan kecepatan dan lama pengadukan yang berbeda, untuk formula (1) diaduk dengan kecepatan pengadukan 600 rpm dan lama pengadukannya adalah 1 jam, formula A diaduk dengan kecepatan 1000 rpm dan lama pengadukannya adalah 1 jam, formula B

diaduk dengan kecepatan 600 rpm dan lama pengadukannya adalah 2 jam, formula AB diaduk dengan kecepatan 1000 rpm dan lama pengadukannya 2 jam, seperti pada tabel 3.4 berikut.

Tabel 3. 4 Preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat

Formula	Amoksisilin trihidrat (mg)	Carbomer (mg)	Etil selulosa (mg)	Aseton (ml)	Parafin cair (ml)	Span 80 (ml)	Pengadukan
(1)	575	333,3	1000	10	80	1,6	600 rpm selama 1 jam
A	575	333,3	1000	10	80	1,6	1000 rpm selama 1 jam
B	575	333,3	1000	10	80	1,6	600 rpm selama 2 jam
AB	575	333,3	1000	10	80	1,6	1000 rpm selama 2 jam

Setelah proses pengadukan selesai, larutan yang terbentuk disaring menggunakan *vacuum pump* dan *mucoadhesive microspheres* yang terbentuk dicuci secara berulang menggunakan *petroleum ether*. *Mucoadhesive microspheres* yang didapat dikeringkan pada suhu ruang sampai diperoleh berat konstan. *Mucoadhesive microspheres* yang sudah kering disimpan dalam desikator. Selanjutnya *mucoadhesive microspheres* yang sudah kering dapat dievaluasi.

3.4.3 Pembuatan Kurva Baku Amoksisillin Trihidrat

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan induk 500 ppm dan 600 ppm dibuat dengan melarutkan 50 mg dan 60 mg amoksisilin trihidrat dalam 100 mL *aquadest*. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan membuat larutan 180 ppm sebagai standar baku. Standar baku tersebut dilakukan *scanning* pada panjang gelombang 200-400 nm

menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum ditentukan dari nilai absorbansi yang paling besar.

b. Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat

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

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 Entrapment Efficiency (Venkateswara *et al.*, 2013)

Entrapment efficiency menunjukkan seberapa besar obat yang terperangkap ke dalam partikel *microspheres*. Pengukuran *entrapment efficiency* dilakukan dengan cara menimbang *microspheres* sejumlah ekuivalen 50 mg dengan jumlah obat, selanjutnya dilarutkan dalam 50 ml *aquadest*. Suspensi disonikasi selama 10 menit, kemudian disaring. Kemudian mengukur konsentrasi obat dalam filtrat menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Perhitungan persen entrapment efficiency dilakukan menggunakan persamaan (2)

$$\text{Entrapment Efficiency (\%)} = \frac{\text{konsentrasi obat sebenarnya}}{\text{konsentrasi obat teoritis}} \times 100\% \dots (2)$$

3.4.6 Penentuan Kekuatan Mucoadhesive

Uji daya perlekatan *mucoadhesive microspheres* dilakukan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang terkoneksi dengan komputer dan dioperasikan dengan *Exponent Lite software*. Adapun cara melakukan uji daya perlekatan *mucoadhesive microspheres* sebagai berikut, bagian dalam lambung dari lambung

tikus dibersihkan menggunakan NaCl fisiologis 0,9%. Kemudian sejumlah tertentu *microspheres* ditempelkan di atas jaringan lambung tersebut dan dibiarkan kontak selama 20 menit. Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa dan *microspheres* menghadap keluar. Permukaan *probe* yang kontak dengan *microsphere* diberi perekat. Alat dinyalakan dan 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 (Gough *et al.*, 2011; Yellanki *et al.*, 2010).

3.4.7 Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menganalisis data yang didapatkan menggunakan desain faktorial. Dari data hasil penelitian dihasilkan nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* yang disebut sebagai respon yang selanjutnya dianalisis menggunakan metode desain faktorial untuk melengkapi persamaan (1), sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*).

Berdasarkan persamaan (1), dapat ditentukan nilai dari koefisien b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Sedangkan *countour plot* dapat dibuat dari hasil perhitungan persamaan di atas. *Contour plot* dibuat menggunakan *software design expert 10 versi trial* yang meliputi nilai *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* agar dapat diketahui pengaruh kedua faktor (kecepatan dan lama pengadukan) serta interaksinya terhadap perubahan respon..

3.4.8 Verifikasi Formula Optimum

Verifikasi formula optimum dilakukan dengan cara mempreparasi formula optimum dengan replikasi 3 kali. Nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency* 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 significansinya $< 0,05\%$ (Suryani *et al.*, 2012).

3.4.9 Karakterisasi Formula Optimum

Formula optimum yang didapatkan, dilakukan karakterisasi antara lain:

a. *Drug Loading* (Garud dan Garud, 2012)

Drug loading merupakan nilai yang menunjukkan seberapa efisien formula yang digunakan dalam preparasi. Sebelum menentukan *drug loading*, dilakukan penentuan bobot bahan aktif yang sebenarnya melalui perkalian entrapment efficiency dengan bobot amoksisilin trihidrat teoritis. Perhitungan *drug loading* dilakukan menggunakan persamaan (3)..

$$\text{Drug Loading (\%)} = \frac{\text{bobot obat yang terjerap microspheres}}{\text{bobot microspheres yang didapat}} \times 100\% \dots (3)$$

b. *Yield* (Metkari *et al.*, 2014)

Persentase *yield* digunakan untuk menunjukkan seberapa efisien metode yang digunakan sehingga membantu menentukan metode pembuatan microspheres yang tepat. Perhitungan *yield* dilakukan menggunakan persamaan (4).

$$\text{Yield (\%)} = \frac{\text{bobot microspheres yang didapat}}{\text{total bobot obat dan polimer teoritis}} \times 100\% \dots (4)$$

c. Analisis *Fourier Transform Infra Red* (FTIR)

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

d. 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

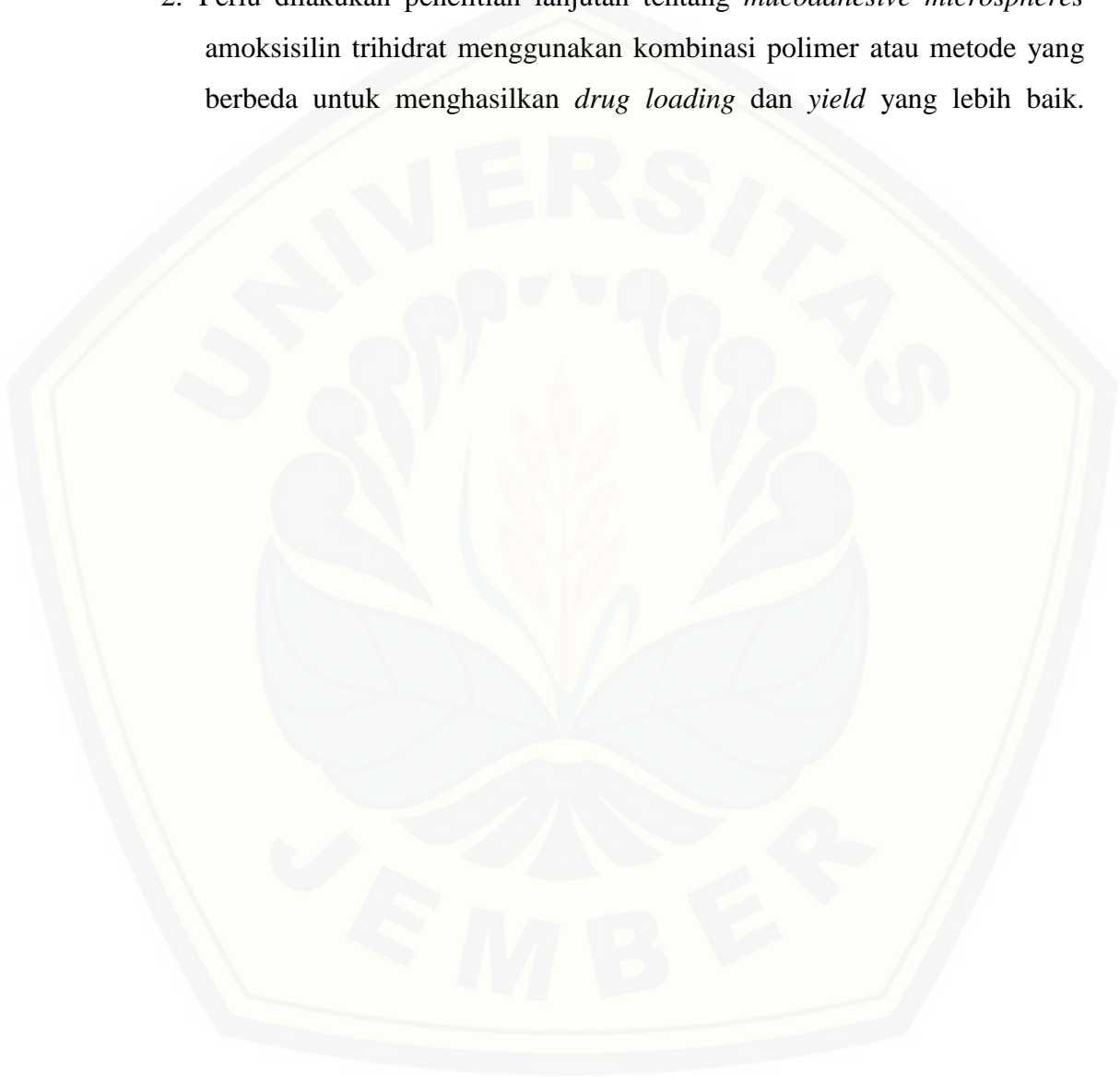
Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Kecepatan pengadukan memiliki efek meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan menurunkan ukuran partikel serta kekuatan *mucoadhesive*, sedangkan lama pengadukan memiliki efek menurunkan nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*. Interaksi antara kedua faktor tersebut memiliki efek meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, menurunkan ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive*.
2. Kombinasi optimum antara kecepatan dan lama pengadukan *four blades propeller* dalam preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dengan metode *solvent evaporation* untuk mendapatkan nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive* yang optimum adalah 1000 rpm dan 1 jam.
3. Formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan memiliki ukuran partikel berkisar $451,475 \mu\text{m} \pm 0,843$, nilai *entrapment efficiency* berkisar $85,390 \% \pm 0,237$, dan nilai kekuatan *mucoadhesive* berkisar $41,100 \text{ g} \pm 0,529$, serta nilai *drug loading* berkisar $31,215 \% \pm 0,412$ dan yield berkisar $82,387 \% \pm 1,155$. Hasil analisis FTIR menunjukkan tidak adanya interaksi antara bahan aktif dan polimer selama preparasi yang mengakibatkan perubahan gugus fungsi pada amoksisilin trihidrat. Hasil analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM) menunjukkan bahwa *mucoadhesive microspheres* yang dihasilkan berbentuk sferis dengan permukaan relatif halus dan berongga.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka disarankan :

1. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat menggunakan kombinasi polimer atau metode yang berbeda untuk menghasilkan *drug loading* dan *yield* yang lebih baik.



DAFTAR PUSTAKA

- Adibkia, K., Ghanbarzadeh, S., Mohammadi, G., Atashgah, R. B., & Sabzevari, A. (2013). Gastro retentive drug delivery systems: A review. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 100-114
- Ahuja, Alka., Khar, K.R, dan Ali, Javed. 1997. Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 46(1):1–17. doi: 10.4103/0975-7406.76478.
- 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 Formula Optimization Of Lozenges Containing *Alpinia galanga* L. Stuntz. 17(3):39–46.
- BNF. 2007. *British National Formulary 73th Edition*. London : BMJ Publishing Group.
- Bolton, S., dan Bon, C. 2010. *Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Applications Fourth Edition*. New York : Marcel Dekker. Inc.
- Bonacucina, G., Martelli, S. dan Palmieri, G. F. 2004. Rheological, Mucoadhesive and Release Properties of Karbomer Gels in Hydrophilic Cosolvents. *International Journal of Pharmaceutics*. 282(1–2):115– 130. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.06.012.
- Cooreman, M. P., Krausgrill, P. dan Hengels, K. J. 1993. Local Gastric and Serum Amoxicillin Concentrations After Different Oral Application Forms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37(7):506– 1509. doi: 10.1128/AAC.37.7.1506.
- Dashora, A., & Jain, C. P. (2009). Development and characterization of pectin-prednisolone microspheres for colon targeted delivery. *Int J Chem Tech Res*, 1(3), 751-7.
- 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."
- Eroschenko, VP. 2003. *Atlas Histologi di Fiore*. Edisi 9. Jakarta: EGC.
- Gandjar, I.G., dan A. Rohman. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.

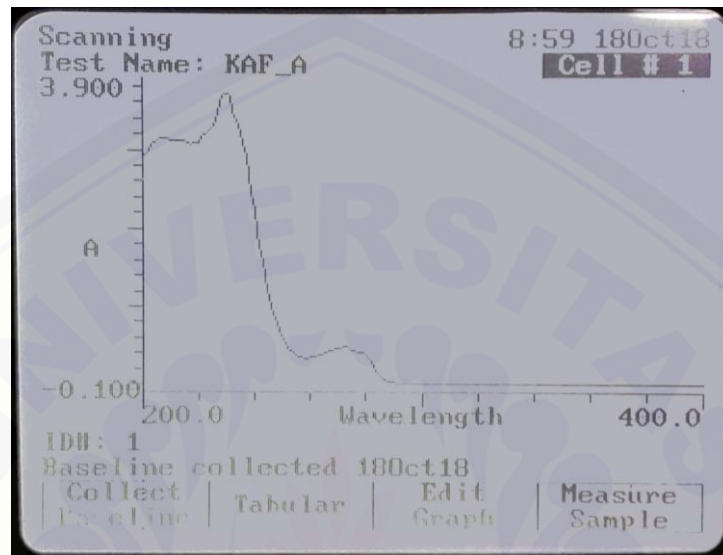
- Gavini, Venkatesh & NS, Ganesh & Joshi, Hanumanthachar. (2012). Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Microspheres of Macromolecular Polymers using Flurbiprofen as a model drug. *Der Pharmacia Lettre*. 4. 1560-1566.
- Garud, N. dan Garud, A. 2012. Preparation and In-Vitro Evaluation of Metformin Microspheres Using Non-Aqueous Solvent Evaporation Technique. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 11(4):577-583. doi:10.4314/tjpr.v11i4.8.
- Hauser, A. R. 2013. *Antibiotic Basic for Clinicians : The ABCs of Choosing the Right Antibacterial Agent 2nd ed.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Katzung, B. G., S. B. Masters, dan A. J. Trevor. 2012. *Basic dan Clinical Pharmacology 12th ed.* New York: Mc Graw Hill.
- Kaurav, H., Hari Kumar, S. L. dan Kaur, A. 2012. Mucoadhesive Microspheres as Carriers in Drug Delivery: A review. *International Journal of Drug Development and Research*. 4(2):21–34.
- Kothari, C. R. 2004. *Research Methodology: Method & Techniques Second Ed.* New Delhi: New Age International.
- Kusters, J. G., Van Vliet, A. H. M. dan Kuipers, E. J. 2006. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3):449–490. doi: 10.1128/CMR.00054-05.
- Liu, Z., W. Lu, L. Qian, X. Zhang, P. Zeng, dan J. Pan. 2005. In Vitro and in Vivo Studies on Mucoadhesive Microspheres of Amoxicillin. *Journal of Controlled Release*. 102(1):135–144. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.06.022.
- Maji, R., S. Ray, B. Das, dan A.K. Nayak. 2012. Ethyl Cellulose Microparticles Containing Metformin HCl by Emulsification-Solvent Evaporation Technique: Effect of Formulation Variables. *ISRN Polymer Science*. 1–7. doi: 10.5402/2012/801827.
- Metkari, V. B., Kulkarni, L. V., Patil, P. S., Jadhav, P. A., Bamane, G. S, dan Kumbhar, C. M. 2014. Review Article Microspheres - A Novel Drug Delivery System. 1(1):113–128.
- Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop, B., & Watts, J. (2011). *Clarke's analysis of drugs and poisons* (Vol. 3). London: Pharmaceutical press.
- Murtaza, G. 2012. Ethylcellulose microparticles: A review. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 69(1), pp. 11–22.
- Naik, J. B., Lokhande, A. B., Mishra, S., dan Kulkarni, R. D. 2012. Development Of Sustained Release Micro/Nano Particles Using Different Solvent

- Emulsification Techniques : A Review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences ISSN*. 3(4):573–590.
- Ningtyas, Rizka O. A. 2017. Pengaruh Konsentrasi Karbomer dalam Preparasi Mucoadhesive Microspheres Amoksisilin Trihidrat. Jember : Universitas Jember.
- Pachau, L. dan Mazumder, B. 2009. A Study on The Effects of Different Surfactants on Ethylcellulose Microspheres. *International Journal of PharmTech Research*. 1(4):966–971. doi: 10.4992/jjpsy.32.381.
- Páez, J. M. G., & Jorge-Herrero, E. (2006). *Biological adhesives. Modified Fibers with Medical and Specialty Applications*. https://doi.org/10.1007/1-4020-3794-5_9
- Pandey, G., Yadav, S. K., & Mishra, B. (2016). Preparation and characterization of isoniazid and lamivudine co-loaded polymeric microspheres. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 44(8), 1867–1877. <https://doi.org/10.3109/21691401.2015.1111229>
- Patel, J. K. dan Chavda, J. R. 2009. Formulation and Evaluation of Stomach-Specific Amoxicillin-loaded Karbomer-934P Mucoadhesive Microspheres for Anti-Helicobacter pylori Therapy. *Journal of Microencapsulation*, 26(4):365–376. doi: 10.1080/02652040802373012.
- Patil, S. B. dan Sawant, K. K. 2018. *Mucoadhesive Microspheres : A Promising Tool in Drug Delivery*. 312–318.
- 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.
- Prasad, S. G., B., Gupta, V. R. M., Devanna, N., & Jayasurya, K. (2014). Microspheres as drug delivery system - A review. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, 5(3), 1961–1972.
- Prem, P., Swapnika, K. dan Babu, S. M. 2017. General Methods Used in Formulation of Mucoadhesive Microspheres As Novel Drug Carriers in Pharmaceutical Dosage Forms - a Review. 6(2):1–6.
- Rajput, G. C., Dr. F. D. Majmudar, Dr. 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.
- Rao, R. K., Senapati, P. dan Das, M. K. 2005. Formulation and In Vitro Evaluation of Ethyl Cellulose Microspheres Containing Zidovudine. *Journal of Microencapsulation*. 22(8): 863–876. doi: 10.1080/02652040500273498.

- Ravi, P. R., Ganga, S., & Saha, R. N. (2007). Design and study of lamivudine oral controlled release tablets. *AAPS PharmSciTech*, 8(4), E101. <https://doi.org/10.1208/pt0804101>
- Rowe, R. C. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*. 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.
- Sahasathian, T., Praphairaksit, N., & Muangsin, N. (2010). Mucoadhesive and floating chitosan-coated alginate beads for the controlled gastric release of amoxicillin. *Archives of Pharmacal Research*, 33(6), 889–899. <https://doi.org/10.1007/s12272-010-0612-8>
- Sahil, K., Akanksha, M., Premjeet, S., Bilandi, A., & Kapoor, B. (2011). Microsphere: a review. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 1(4), 1184–1198.
- Schmitz, P., dan K. J. Martin. 2008. *Internal Medicine Just the Facts*. 1st ed. New York: McGraw-Hill.
- Singla, A. K., Chawla, M., dan Singh, A. 2000. Potential Applications of Carbomer in Oral Mucoadhesive Controlled Drug Delivery System: A Review Potential Applications of Carbomer in Oral Mucoadhesive Controlled Drug Delivery System: A Review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 26(9):913–24. doi: 10.1081/DDC-100101318.
- Suryani *et al.* 2012. Optimasi Formula Tablet Hisap Ekstrak Rimpang Lengkuas (*Alpinia Galanga L. Stuntz*) Dengan Kombinasi Bahan Pemanis Manitol Dan Sukrosa Menggunakan Metode Simplex Lattice Design Formula Optimization Of Lozenges Containing *Alpinia galanga L. Stuntz*. 17(3), pp. 39–46.
- Standring, S., Borley, N. R., Collins, P., Crossman, A. R., Gatzoulis, M. A., Healy, J. C., Wigley, C. (2008). *Neuroanatomy. Gray's Anatomy* (Vol. 57). <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06684-9.50095-0>
- Surapaneni, M. S., Das, S. K. dan Das, N. G. 2006. Effect of Excipient and Processing Variables on Adhesive Properties and Release Profile of Pentoxifylline from Mucoadhesive Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 32(3):377–387. doi:10.1080/03639040500519 367.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical Press.

- Tao, Y., Lu, Y., Sun, Y., Gu, B., Lu, W., dan Pan, J. 2009. Development of Mucoadhesive Microspheres of Acyclovir with Enhanced Bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*. 378(1–2):30–36. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.05.025.
- Tortora, G. J., dan B. Derrickson. 2012. *Principles of Anatomy and Physiology*. 13th ed. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc.
- Tiwari, S., & Verma, P. (2011). Microencapsulation technique by solvent evaporation method (Study of effect of process variables). *Tiwari, Shashank Verma, Prerana*, 2(8), 998–1005.
- Varde, N. K. dan Pack, D. W. 2004. Microspheres for Controlled Release Drug Delivery. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 4(1):35–51. doi: 10.1517/14712598.4.1.35.
- 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.
- Yellanki, S. K., J. Singh, J. A. Syed, R. Bigala, S. Goranti, dan N. K. Nerella. 2010. Design and Characterization of Amoxicillin Trihydrate Mucoadhesive Microspheres for Prolonged Gastric Retention. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2(2):112–114.

LAMPIRAN

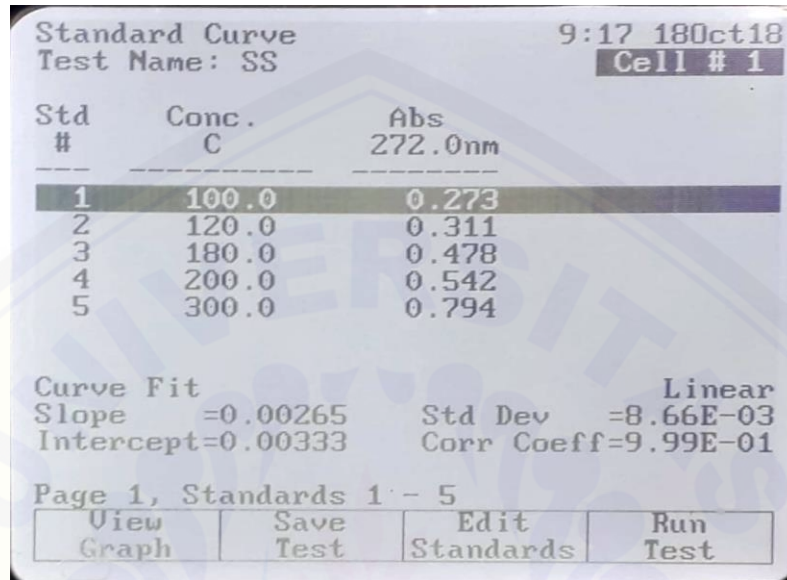
A. Scanning Panjang Gelombang Maksimum Amoksisilin Trihidrat**A.1 Kurva spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat****A.2 Tabulasi hasil absorbansi pada masing-masing panjang gelombang amoksisilin trihidrat**

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	3,088	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

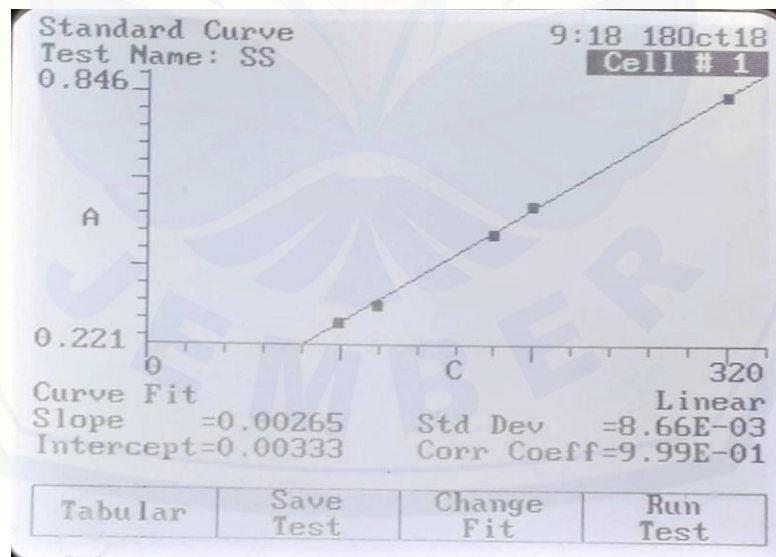
220	3,094	271	0,477	322	0,005	373	0,005
221	3,157	272	0,484	323	0,004	374	0,004
222	3,194	273	0,483	324	0,005	375	0,005
223	3,222	274	0,469	325	0,005	376	0,005
224	3,259	275	0,447	326	0,005	377	0,005
225	3,294	276	0,426	327	0,005	378	0,004
226	3,367	277	0,414	328	0,005	379	0,005
227	3,470	278	0,408	329	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	0,045	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	0,004
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



B.2 Kurva baku amoksisilin trihidrat



B.3 Hasil perhitungan linearitas kurva baku amoksisilin trihidrat

Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 5
Line equation	: $Y = 0.00332585 + 0.00264597X$
Corelation coefficient	: 0.99935320
Sy value	: 0.00865634
Vx0 value	: 1.81751200%
Xp value	: 23.52851000
The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)	
The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)	
The Xp value is OK (< 100.00000000)	

C. Perhitungan Ukuran Partikel

C.1 Formula (1)

Replikasi	Ukuran Partikel (μm)					Rata-rata	
1	705,5	690,1	712,2	697,8	718,6	706,386	12,225
	709,1	698,5	714,2	720,5	719,7		
	712,5	687,6	725,2	687,6	699,8		
	710,6	705,2	707,1	691,5	693,4		
	707,2	721,2	723,5	710,6	689,2		
	702,5	716,4	694,5	692,7	701,8		
	699,7	721,6	715,6	718,9	709,2		
	696,8	696,7	717,4	720,8	713,9		
	680,2	692,5	687,8	714,8	713,7		
	701,3	688,7	723,1	722,4	717,9		
2	697,5	710,4	712,5	713,2	709,1	705,694	9,671
	698,7	718,2	705,1	714,7	689,7		
	707,2	711,4	709,8	697,5	721,6		
	719,8	687,7	698,2	702,4	704,6		
	710,8	705,4	695,4	686,8	720,7		

	707,6	716,7	697,2	685,7	703,2		
	700,3	713,9	700,2	706,8	701,4		
	699,1	694,3	706,4	717,8	721,6		
	697,2	716,8	715,3	698,6	709,5		
	703,4	720,4	707,8	689,6	705,5		
3	689,1	721,3	705,4	710,4	724,1	706,675	9,963
	703,2	698,4	699,2	704,2	715,7		
	721,9	711,2	705,5	707,8	715,6		
	710,6	704,2	699,5	697,1	698,3		
	705,6	717,9	708,2	687,9	716,5		
	715,4	689,6	712,5	707,9	720,4		
	698,9	692,1	708,5	714,7	709,5		
	711,9	717,9	701,5	700,2	687,4		
	708,9	722,3	718,9	697,2	689,4		
	709,1	701,3	698,7	705,2	718,4		

Rata-rata ± SD : 706,251 ± 0,504

C.2 Formula (A)

Replikasi	Ukuran Partikel (µm)					Rata-rata	SD
1	460,1	449,5	441,7	465,7	431,6	451,408	20,830
	457,8	432,1	498,7	420,1	465,2		
	430,7	452,6	441,9	457,7	435,6		
	480,8	476,2	433,9	484,7	477,8		
	421,6	455,6	433,6	457,2	420,8		
	489,9	461,2	432,9	479,2	432,2		
	466,5	430,5	469,4	428,4	464,9		
	441,9	488,6	456,1	432,1	445,7		
	450,2	457,8	452,7	435,9	412,9		
	465,2	453,1	466,2	468,9	422,8		
2	442,6	467,6	430,1	459,6	477,1	452,350	21,436

	411,5	420,9	487,5	450,6	458,4		
	433,9	450,9	455,1	473,8	487,9		
	423,9	460,5	473,1	458,3	447,3		
	456,4	453,2	428,8	443,3	444,1		
	477,1	465,2	458,1	437,9	420,6		
	467,3	450,1	440,7	456,7	432,1		
	465,7	475,6	466,3	413,2	478,5		
	485,4	490,2	445,1	437,8	476,2		
	434,0	410,2	468,3	451,9	416,9		
3	478,2	416,9	458,4	411,5	449,5	450,668	19,716
	467,5	446,7	439,7	428,1	458,2		
	468,5	457,4	452,9	433,2	456,2		
	447,8	444,1	467,4	455,7	430,6		
	488,1	432,5	411,9	464,9	440,7		
	435,6	430,7	460,7	425,6	458,6		
	432,1	425,7	488,5	436,7	475,4		
	451,0	469,7	458,7	433,9	422,1		
	469,3	453,1	446,9	445,7	432,1		
	470,8	485,6	465,3	477,2	411,6		

Rata-rata \pm SD : 451,475 \pm 0,843

C.3 Formula (B)

Replikasi	Ukuran Partikel (μm)					Rata-rata	SD
1	608,8	589,7	593,6	607,0	604,5	605,186	10,882
	612,3	620,5	598,4	588,5	616,7		
	610,3	587,3	621,8	601,5	604,4		
	598,5	613,2	602,3	611,5	620,0		

	621,2	618,3	609,3	611,4	606,5		
	598,1	599,5	588,6	623,1	608,2		
	620,1	609,4	600,2	603,4	617,8		
	601,2	615,6	585,7	579,9	602,1		
	589,1	603,2	609,8	601,8	588,5		
	598,4	602,8	605,6	621,6	608,1		
2	608,1	620,6	597,5	608,8	607,0	604,728	12,235
	612,5	605,4	623,1	598,7	585,4		
	602,1	600,8	607,8	587,5	616,7		
	589,9	594,2	601,7	592,8	600,7		
	620,7	618,6	601,3	586,7	612,8		
	603,8	580,9	590,4	618,3	620,8		
	619,8	613,7	592,3	622,1	610,2		
	586,4	600,4	617,5	607,9	591,9		
	611,8	582,9	625,7	602,3	610,5		
	589,7	593,6	608,7	618,9	614,5		
3	616,7	609,8	605,4	610,5	608,1	605,274	10,765
	588,7	589,6	600,3	587,6	609,7		
	601,2	617,8	623,5	620,7	592,6		
	608,9	614,6	618,2	594,5	612,2		
	621,2	608,8	589,7	593,6	622,4		
	580,3	587,9	604,5	619,8	603,8		
	607,8	618,2	602,1	593,2	608,9		
	601,4	600,8	598,0	616,7	609,1		
	591,2	595,6	608,9	617,8	607,8		
	598,4	608,8	607,3	611,4	597,7		

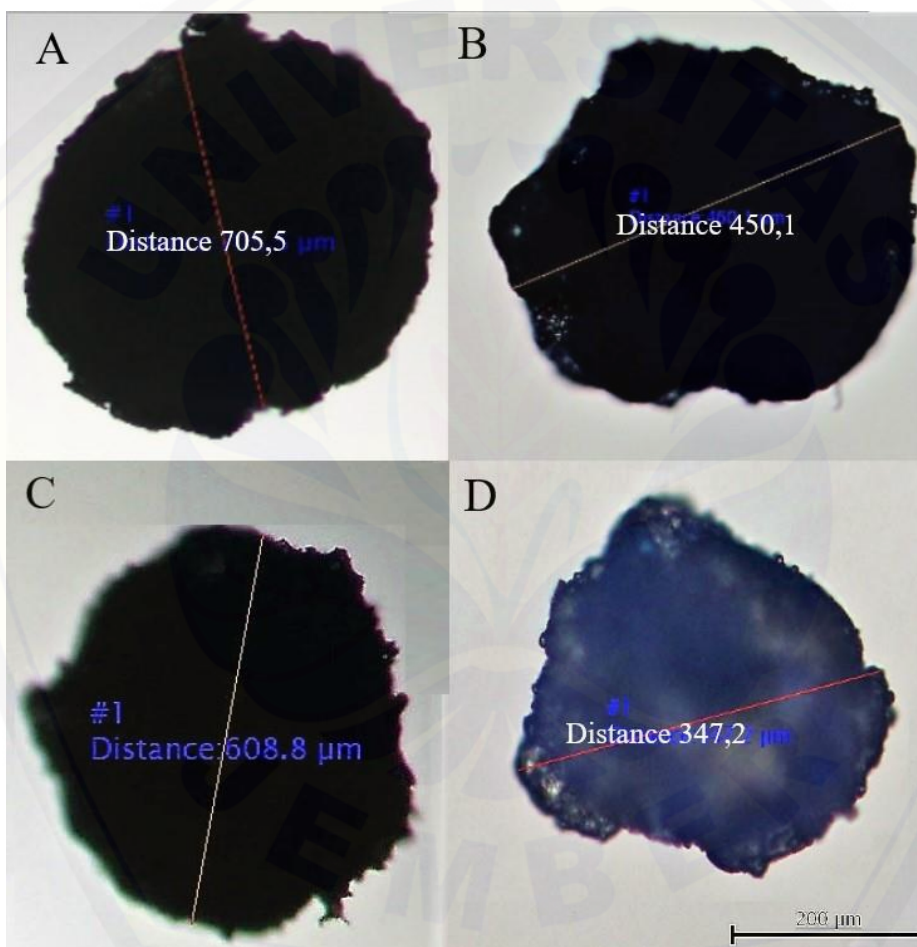
Rata-rata \pm SD : 605,063 \pm 0,293

C.4 Formula (AB)

Replikasi	Ukuran Partikel (μm)					Rata-rata	SD
1	348,2	352,0	320,5	325,1	339,4	334,212	13,145
	340,5	320,1	360,5	310,2	336,7		
	328,4	358,6	310,8	340,5	342,1		
	332,4	321,4	321,5	344,7	356,1		
	342,5	325,6	315,7	347,5	336,5		
	315,7	327,4	341,6	320,6	340,6		
	347,8	331,6	326,7	346,8	355,8		
	320,8	344,4	337,6	315,6	346,8		
	325,5	341,4	326,9	319,6	330,6		
	350,6	334,6	335,6	318,7	329,8		
2	325,1	321,8	343,2	335,6	352,0	335,646	12,169
	351,7	332,1	340,7	319,7	328,6		
	324,6	332,1	320,6	342,4	327,6		
	342,6	351,2	332,6	347,6	327,1		
	339,8	322,6	339,4	326,5	332,7		
	343,6	336,7	325,7	347,8	356,4		
	357,4	345,1	322,4	319,3	329,8		
	326,5	357,6	317,5	342,6	350,6		
	338,6	312,5	359,7	325,1	339,5		
	348,2	330,2	326,4	342,7	320,5		
3	323,4	341,6	328,5	331,7	342,7	335,318	10,324
	340,5	328,6	360,1	319,7	335,6		
	351,8	341,6	318,2	328,7	348,2		
	330,8	321,5	326,7	352,0	343,2		
	351,2	341,8	320,5	330,7	340,2		

	331,8	325,1	327,6	340,1	325,6		
	339,4	328,5	342,1	329,8	340,2		
	327,6	335,6	345,3	326,7	330,8		
	341,2	354,3	321,4	337,8	335,6		
	356,0	332,4	341,2	322,5	327,8		

C.5 Gambar pengukuran partikel pada mikroskop optic



D. Perhitungan Entrapment Efficiency

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

Formula	Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya	Kadar teoritis	EE (%)	Rata-rata ± SD (%)
---------	-----------	-----	------------------	----------------	--------	--------------------

			(ppm)	(ppm)		
1	1	0,218	82,577	100,028	82,346	82,356 ± 0,211
	2	0,217	82,192	100,005	82,150	
	3	0,218	82,577	100,006	82,572	
A	1	0,226	85,654	100,003	85,651	85,390 ± 0,237
	2	0,225	85,269	100,016	85,255	
	3	0,225	85,269	100,003	85,226	
B	1	0,206	77,962	100,032	77,937	77,567 ± 0,374
	2	0,205	77,577	100,005	77,573	
	3	0,204	77,192	100,002	77,190	
AB	1	0,217	82,192	100,006	82,187	81,931 ± 0,221
	2	0,216	81,808	100,006	81,803	
	3	0,216	81,808	100,003	81,805	

D.2 Contoh perhitungan *entrapment efficiency*

Diketahui pada formula 1 replikasi 1

- a. Kadar sebenarnya

$$\text{Absorbansi (y)} = 0.218$$

$$y = 0,0026x + 0,0033$$

$$0,218 = 0,0026x + 0,0033$$

$$x = 82,576 \text{ ppm}$$

- b. Kadar teoritis

Berat *microspheres* yang didapat = 1488,8 mg

Ditimbang *microspheres* setara dengan 50 mg amoksisilin trihidrat (AT)

$$\frac{\text{berat AT yang ditimbang}}{50 \text{ mg}} = \frac{\text{berat microspheres yang didapat}}{x}$$

$$\frac{575 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} = \frac{1488,8 \text{ mg}}{x}$$

$$x = 129,47 \text{ mg}$$

Yang ditimbang = 129,5 mg

$$\frac{575 \text{ mg}}{y} = \frac{1448,8 \text{ mg}}{129,5}$$

$$y = 50,014 \text{ mg}$$

Kadar dalam 50 ml

$$\frac{50,014 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \times 1000 = 1000,28 \text{ ppm}$$

Pengenceran

$$\frac{1 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 1000,28 \text{ ppm} = 100,28 \text{ ppm}$$

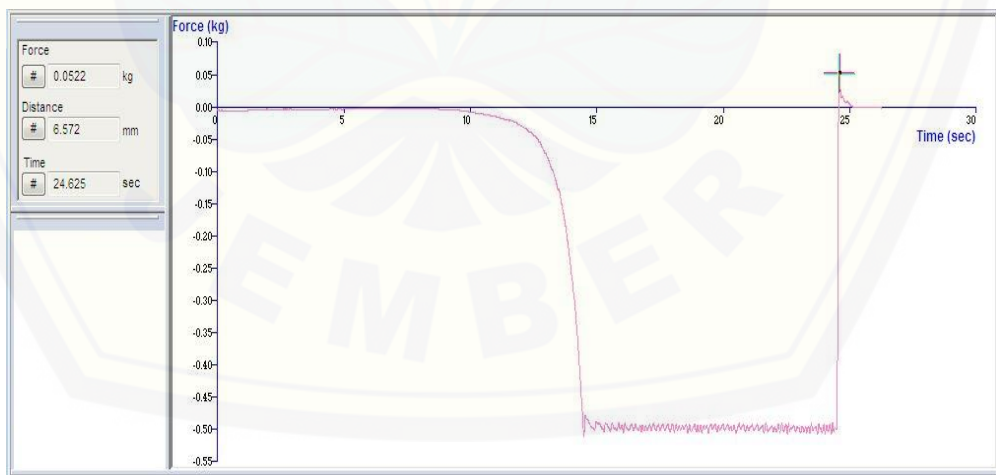
Jadi, *entrapment efficiency* =

$$\frac{82,576}{100,28 \text{ ppm}} \times 100 \% = 82,346 \text{ ppm}$$

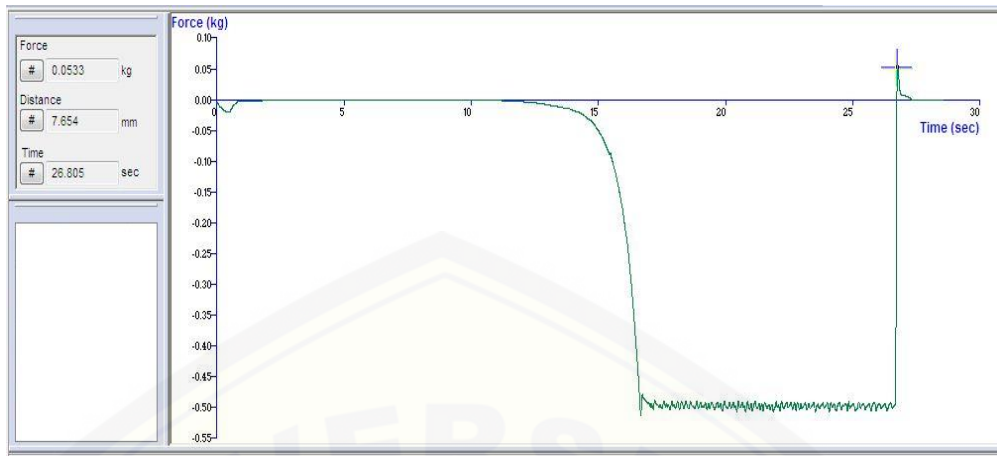
E. Uji Kekuatan *Mucoadhesive*

E.1 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 1

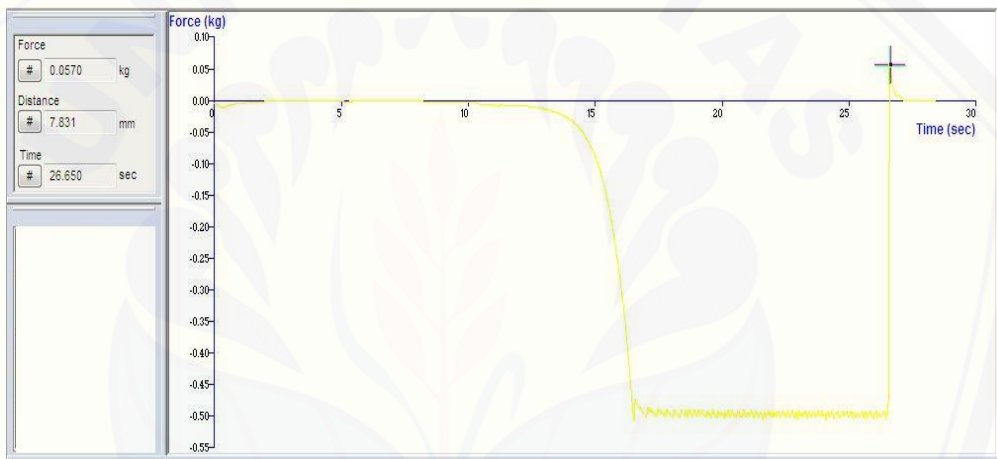
Replikasi 1



Replikasi 2

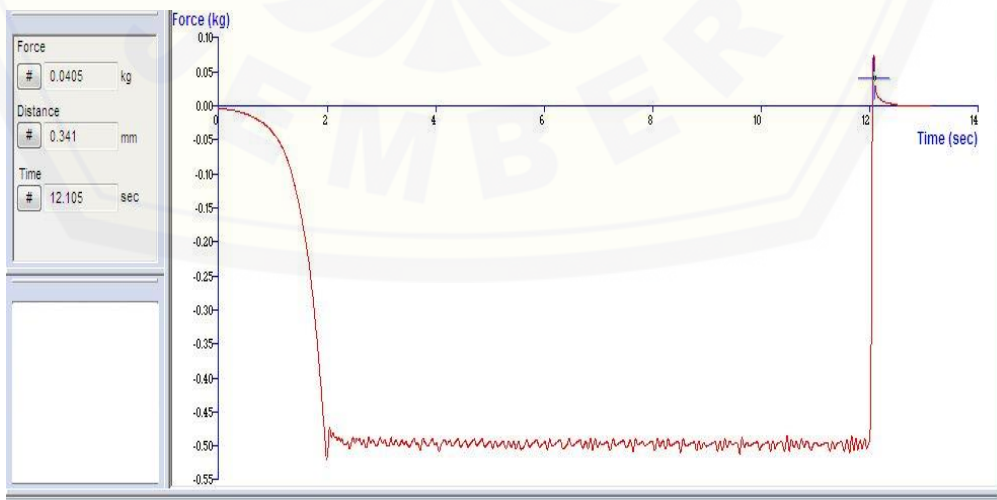


Replikasi 3

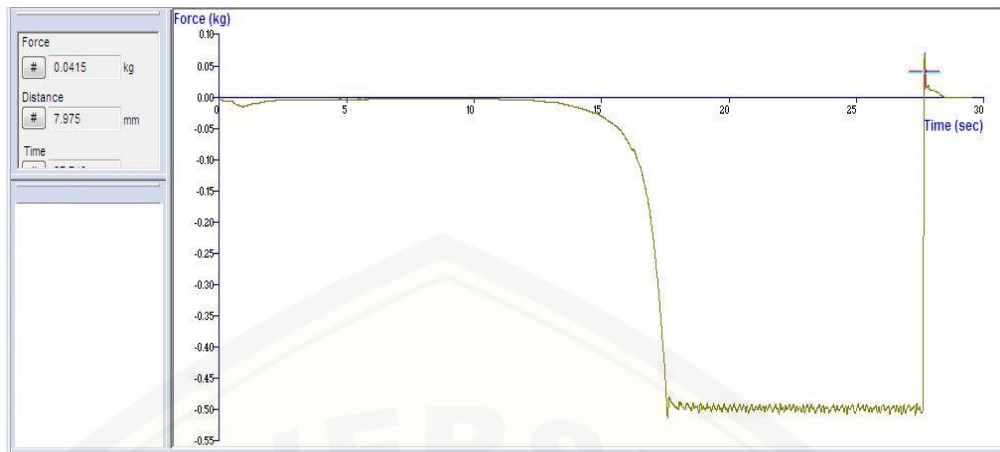


E.2 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula A

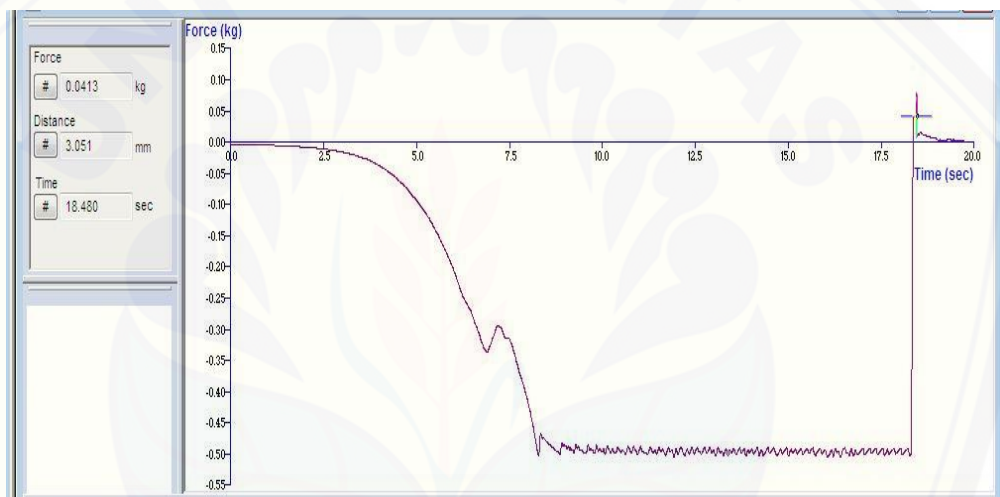
Replikasi 1



Replikasi 2

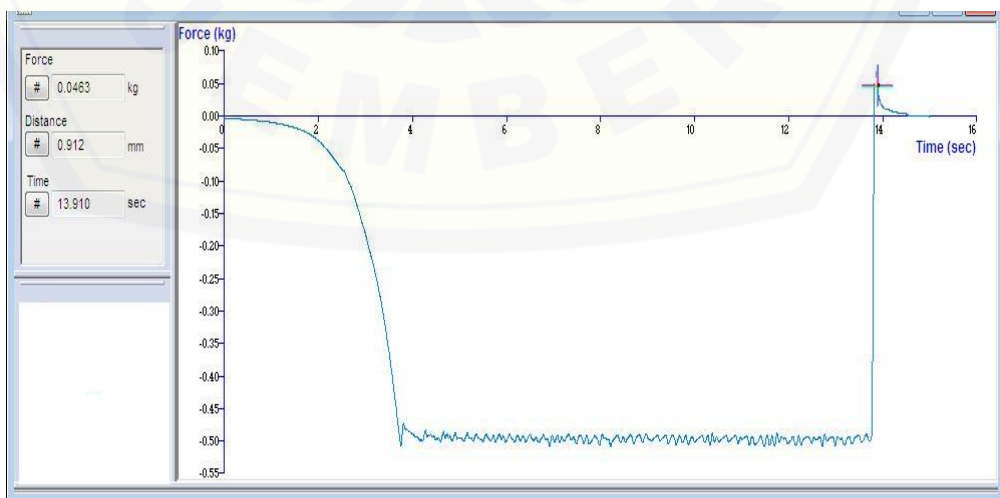


Replikasi 3

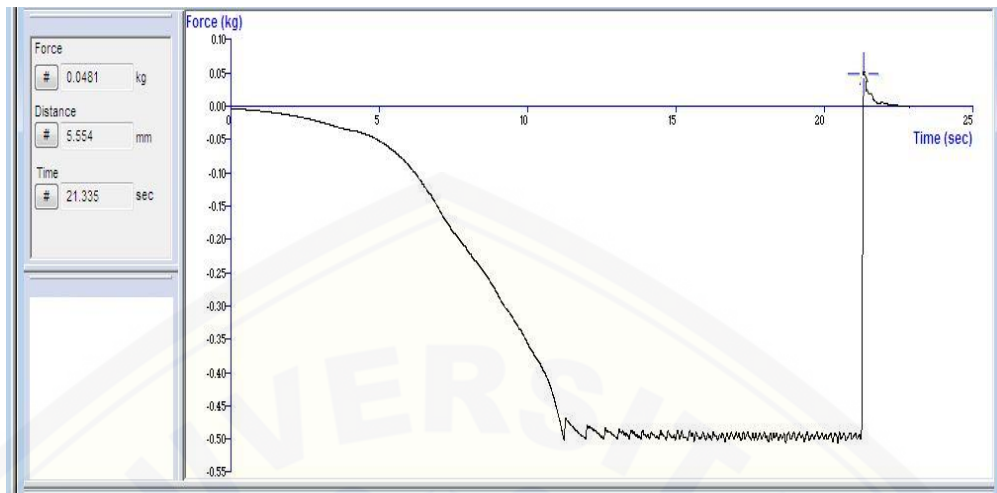


E.3 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula B

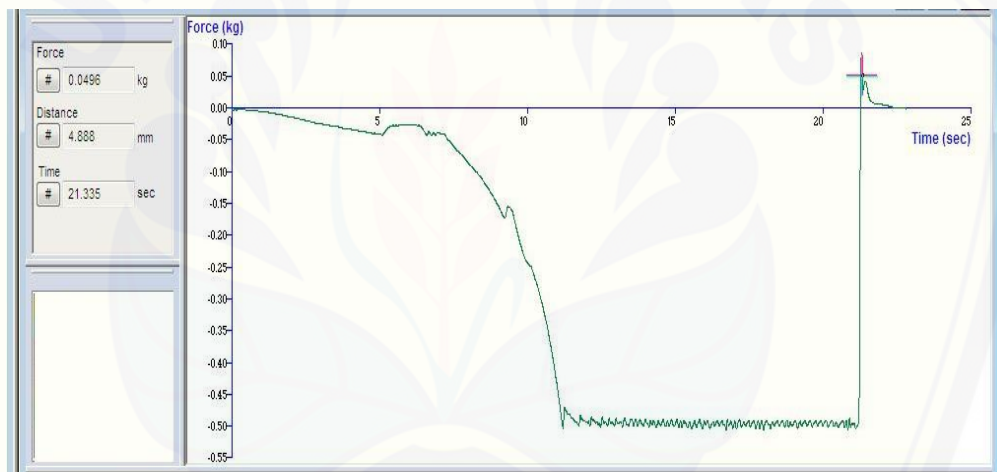
Replikasi 1



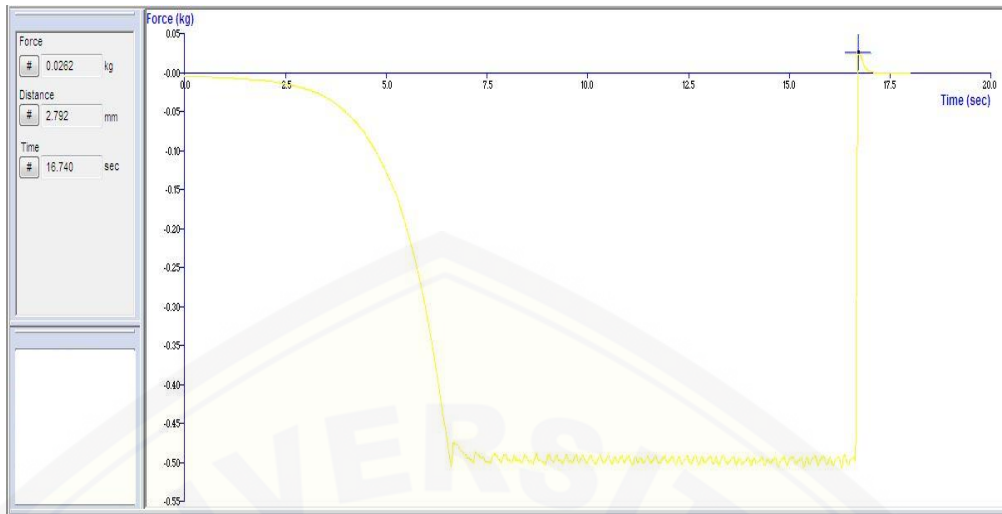
Replikasi 2



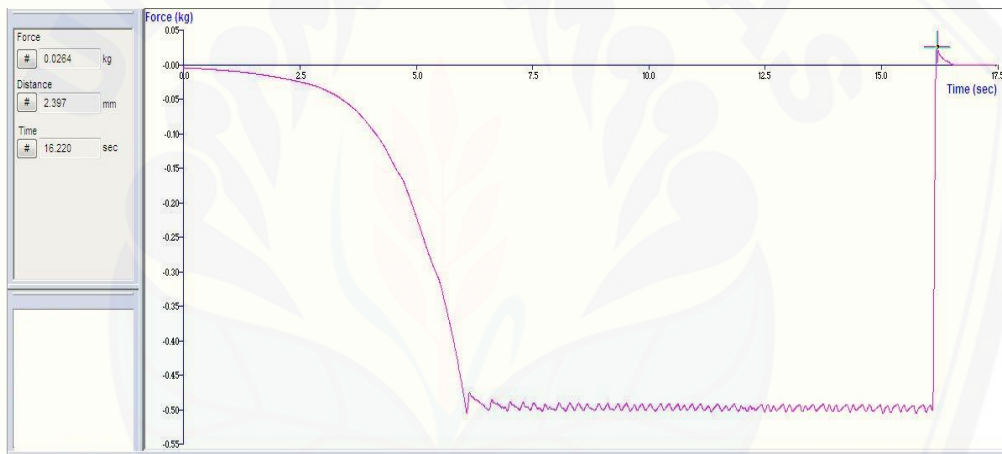
Replikasi 3

E.4 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula AB

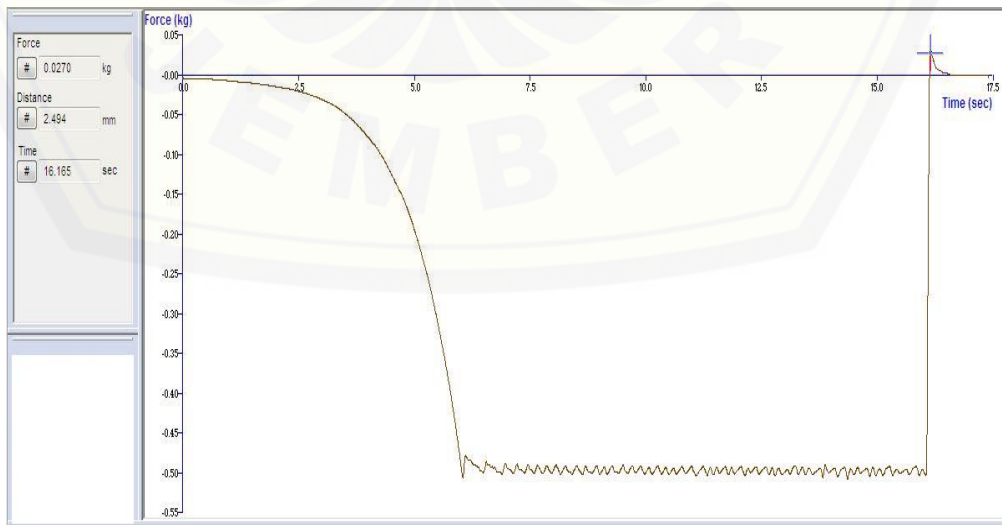
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



F. Hasil Analisis SPSS

F.1 Ukuran Partikel

Tests of Normality

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ukuran_Partikel						
Formula 1	.272	3	.	.947	3	.555
Formula A	.190	3	.	.997	3	.904
Formula B	.330	3	.	.867	3	.288
4	.302	3	.	.911	3	.420

Test of Homogeneity of Variances

Ukuran Partikel

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.354	3	8	.324

ANOVA

Ukuran Partikel

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	242233.880	3	80744.627	1.435E5	.000
Within Groups	4.503	8	.563		
Total	242238.382	11			

Multiple Comparisons

Ukuran_Partikel
LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula A	254.776333 ¹	.612546	.000	253.36380	256.18887
	Formula B	101.189000 ¹	.612546	.000	99.77647	102.60153
	4	371.193000 ¹	.612546	.000	369.78047	372.60553
Formula A	Formula 1	-254.776333 ¹	.612546	.000	-256.18887	-253.36380
	Formula B	-153.587333 ¹	.612546	.000	-154.99987	-152.17480
	4	116.416667 ¹	.612546	.000	115.00413	117.82920
Formula B	Formula 1	-101.189000 ¹	.612546	.000	-102.60153	-99.77647
	Formula A	153.587333 ¹	.612546	.000	152.17480	154.99987
	4	270.004000 ¹	.612546	.000	268.59147	271.41653
4	Formula 1	-371.193000 ¹	.612546	.000	-372.60553	-369.78047
	Formula A	-116.416667 ¹	.612546	.000	-117.82920	-115.00413
	Formula B	-270.004000 ¹	.612546	.000	-271.41653	-268.59147

F.2 Entrapment Efficiency

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Entrapment_Efficiency	Formula 1	.186	3	.	.998	3	.922
	Formula A	.363	3	.	.801	3	.117
	Formula B	.177	3	.	1.000	3	.972
	Formula AB	.383	3	.	.754	3	.009

Test of Homogeneity of Variances

Entrapment_Efficiency

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.356	3	8	.786

ANOVA

Entrapment_Efficiency

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	93.134	3	31.045	429.081	.000
Within Groups	.579	8	.072		
Total	93.713	11			

Multiple Comparisons

Entrapment_Efficiency
LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula A	-3.021333 [*]	.219623	.000	-3.52779	-2.51488
	Formula B	4.789333 [*]	.219623	.000	4.28288	5.29579
	Formula AB	.424333	.219623	.089	-.08212	.93079
Formula A	Formula 1	3.021333 [*]	.219623	.000	2.51488	3.52779
	Formula B	7.810667 [*]	.219623	.000	7.30421	8.31712
	Formula AB	3.445667 [*]	.219623	.000	2.93921	3.95212
Formula B	Formula 1	-4.789333 [*]	.219623	.000	-5.29579	-4.28288
	Formula A	-7.810667 [*]	.219623	.000	-8.31712	-7.30421
	Formula AB	-4.365000 [*]	.219623	.000	-4.87145	-3.85855
Formula AB	Formula 1	-.424333	.219623	.089	-.93079	.08212
	Formula A	-3.445667 [*]	.219623	.000	-3.95212	-2.93921
	Formula B	4.365000 [*]	.219623	.000	3.85855	4.87145

4.3 Kekuatan *Mucoadhesive*

Tests of Normality

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kekuatan_Mucoadhesive	Formula 1	.301	3	.911	3	.421
	Formula A	.314	3	.893	3	.363
	Formula B	.191	3	.997	3	.900
	Formula AB	.292	3	.923	3	.463

Test of Homogeneity of Variances

Kekuatan_Mucoadhesive

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.526	3	8	.068

ANOVA

Kekuatan_Mucoadhesive

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1269.737	3	423.246	178.084	.000
Within Groups	19.013	8	2.377		
Total	1288.750	11			

Multiple Comparisons

Kekuatan_Mucoadhesive
LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula A	13.066667 [*]	1.258747	.000	10.16399	15.96934
	Formula B	6.166667 [*]	1.258747	.001	3.26399	9.06934
	Formula AB	27.633333 [*]	1.258747	.000	24.73066	30.53601
Formula A	Formula 1	-13.066667 [*]	1.258747	.000	-15.96934	-10.16399
	Formula B	-6.900000 [*]	1.258747	.001	-9.80268	-3.99732
	Formula AB	14.566667 [*]	1.258747	.000	11.66399	17.46934
Formula B	Formula 1	-6.166667 [*]	1.258747	.001	-9.06934	-3.26399
	Formula A	6.900000 [*]	1.258747	.001	3.99732	9.80268
	Formula AB	21.466667 [*]	1.258747	.000	18.56399	24.36934
Formula AB	Formula 1	-27.633333 [*]	1.258747	.000	-30.53601	-24.73066
	Formula A	-14.566667 [*]	1.258747	.000	-17.46934	-11.66399
	Formula B	-21.466667 [*]	1.258747	.000	-24.36934	-18.56399

G. Hasil Analisis Desain Faktorial

G.1 Tabulasi hasil perhitungan efek masing-masing faktor dan interaksinya

Formula	Karbomer (A)	Etil Selulosa	Interaksi A dan B	Ukuran Partikel	Entrapment Efficiency	Kekuatan Mucoadhesive
---------	--------------	---------------	-------------------	-----------------	-----------------------	-----------------------

	(B)	(μm)	(%)	(gram)
1	-1	-1	+1	706,251
A	+1	-1	-1	451,475
B	-1	+1	-1	605,063
AB	+1	+1	+1	335,058

G.2 Contoh perhitungan masing-masing faktor

- Respon Ukuran Partikel

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{451,475 + 335,058}{2} - \frac{706,251 + 605,063}{2} = -262,39$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{605,063 + 335,058}{2} - \frac{706,251 + 451,475}{2} = -108,302$$

$$\text{Efek Interaksi A dan B} = \frac{706,251 + 335,058}{2} - \frac{451,475 + 605,063}{2} = -7,61$$

- Respon *Entrapment Efficiency*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{85,390 + 81,931}{2} - \frac{82,356 + 77,567}{2} = 6,699$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{77,567 + 81,931}{2} - \frac{82,356 + 85,390}{2} = -4,124$$

$$\text{Efek Interaksi A dan B} = \frac{82,356 + 81,931}{2} - \frac{85,390 + 77,567}{2} = 0,6645$$

- Respon Kekuatan *Mucoadhesive*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{41,100 + 26,533}{2} - \frac{54,167 + 48,000}{2} = -17,2675$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{48,000 + 26,533}{2} - \frac{41,100 + 54,167}{2} = -10,37$$

$$\text{Efek Interaksi A dan B} = \frac{54,167 + 26,533}{2} - \frac{41,100 + 48,000}{2} = -4,2$$

G.3 Hasil ANOVA Ukuran Partikel menggunakan *software Design Expert*

ANOVA for selected factorial model

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

Sum of Mean F p-value

Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F
Model	2,422E+005	3	80746,93	1,430E+005	< 0.0001 significant
<i>A-kecepatan pengadukan</i>	2,066E+005	1	2,066E+005	3,657E+005	< 0.0001
<i>B-lama pengadukan</i>	35516,24	1	35516,24	62876,29	< 0.0001
<i>AB</i>	173,77	1	173,77	307,63	< 0.0001
Pure Error	4,52	8	0,56		
Cor Total	2,422E+005	11			

The Model F-value of 142950,59 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.	0,75	R-Squared	1,0000
Mean	524,46	Adj R-Squared	1,0000
C.V. %	0,14	Pred R-Squared	1,0000
PRESS	10,17	Adeq Precision	855,456
-2 Log Likelihood	22,33	BIC	32,27
		AICc	36,05

The "Pred R-Squared" of 1,0000 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 1,0000; 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 855,456 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficient Standard 95% CI 95% CI

Factor	Estimate	df	Error	Low	High	VIF
Intercept	524,46	1	0,22	523,96	524,96	
A-kecepatan pengadukan	-131,20	1	0,22	-131,70	-130,70	1,00
B-lama pengadukan	-54,40	1	0,22	-54,90	-53,90	1,00
AB	-3,81	1	0,22	-4,31	-3,31	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{ukuran partikel} = & \\ & +524,46 \\ & -131,20 * A \\ & -54,40 * B \\ & -3,81 * AB \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{ukuran partikel} = & \\ & +1166,79533 \\ & -0,59890 * \text{Kecepatan pengadukan} \\ & -78,36333 * \text{Lama pengadukan} \\ & -0,038053 * \text{Kecepatan pengadukan} * \text{lama pengadukan} \end{aligned}$$

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.4 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	93,13	3	31,04	429,08	< 0.0001	significant
<i>A-kecepatan pengadukan</i>	40,92	1	40,92	565,55	< 0.0001	
<i>B-lama pengadukan</i>	50,86	1	50,86	702,98	< 0.0001	
<i>AB</i>	1,35	1	1,35	18,72	0,0025	
Pure Error	0,58	8	0,072			
Cor Total	93,71	11				

The Model F-value of 429,08 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.	0,27	R-Squared	0,9938
Mean	81,81	Adj R-Squared	0,9915
C.V. %	0,33	Pred R-Squared	0,9861
PRESS	1,30	Adeq Precision	50,295

-2 Log Likelihood	-2,33	BIC	7,61
		AICc	11,39

The "Pred R-Squared" of 0,9861 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9915; 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 50,295 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	81,81	1	0,078	81,63	81,99	
A-kecepatan pengadukan	1,85	1	0,078	1,67	2,03	1,00
B-lama pengadukan	-2,06	1	0,078	-2,24	-1,88	1,00
AB	0,34	1	0,078	0,16	0,51	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Entrapment efficiency} = & \\
 & +81,1 \\
 & +1,85 * A \\
 & -2,06 * B \\
 & +0,34 * AB
 \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned}
 \text{Entrapment efficiency} = & \\
 & +84,62883 \\
 & +4,19417E-003 * \text{Kecepatan pengadukan} \\
 & -6,80483 * \text{Lama pengadukan}
 \end{aligned}$$

+3,35917E-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.

G.5 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	1269,74	3	423,25	178,08	< 0.0001	significant
<i>A-kecepatan pengadukan</i>	<i>894,41</i>	<i>1</i>	<i>894,41</i>	<i>376,33</i>	<i>< 0.0001</i>	
<i>B-lama pengadukan</i>	<i>322,40</i>	<i>1</i>	<i>322,40</i>	<i>135,65</i>	<i>< 0.0001</i>	
<i>AB</i>	<i>52,92</i>	<i>1</i>	<i>52,92</i>	<i>22,27</i>	<i>0,0015</i>	
Pure Error	19,01	8	2,38			
Cor Total	1288,75	11				

The Model F-value of 178,08 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.	1,54	R-Squared	0,9852
Mean	42,45	Adj R-Squared	0,9797
C.V. %	3,63	Pred R-Squared	0,9668
PRESS	42,78	Adeq Precision	31,046
-2 Log Likelihood	39,58	BIC	49,52
		AICc	53,29

The "Pred R-Squared" of 0,9668 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9797; 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 31,046 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient	Standard	95% CI	95% CI	VIF
	Estimate	df Error	Low	High	
Intercept	42,45	1 0,45	41,42	43,48	
A-kecepatan pengadukan	-8,63	1 0,45	-9,66	-7,61	1,00
B-lama pengadukan	-5,18	1 0,45	-6,21	-4,16	1,00
AB	-2,10	1 0,45	-3,13	-1,07	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan } \mu\text{coadhesive} = & \\ & +42,45 \\ & -8,63 * A \\ & -5,18 * B \\ & -2,10 * AB \end{aligned}$$

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:

Kekuatan *mucoadhesive* =

+67,33333

-0,011667 * Kecepatan pengadukan

+6,43333 * Lama pengadukan

-0,021000 * 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.

H. Hasil Pengujian Formula Optimum

H.1 Ukuran partikel

Replikasi	Ukuran Partikel (μm)					Rata-rata	SD
1	472,5	440,1	457,0	475,1	484,3	454,192	19,199
	467,6	440,2	430,5	420,1	462,3		
	458,3	451,4	468,5	463,9	438,7		

	477,3	448,5	438,9	458,5	430,2		
	432,1	484,7	443,9	465,7	480,5		
	421,7	451,4	458,1	492,5	468,9		
	478,4	462,4	420,4	437,8	455,6		
	450,7	462,3	472,9	438,2	443,9		
	464,5	451,6	427,4	491,5	432,1		
	452,9	461,1	453,2	472,3	420,1		
2	457,6	461,4	442,4	430,1	484,3	450,698	17,462
	457,8	465,7	470,5	443,5	451,2		
	420,1	432,4	458,6	480,1	421,2		
	412,5	487,2	451,2	439,7	456,1		
	452,1	468,3	441,5	436,2	448,2		
	425,4	437,6	461,2	452,4	429,8		
	431,2	455,8	458,1	447,8	453,4		
	463,2	446,5	432,1	428,6	437,6		
	452,5	450,7	442,6	467,3	477,2		
	468,7	437,1	480,3	461,4	466,5		
3	484,3	475,1	478,3	475,7	466,5	458,478	17,097
	457,6	461,4	468,7	480,2	476,5		
	445,3	430,1	458,5	463,4	467,2		
	451,4	453,6	465,9	448,6	476,3		
	475,2	449,3	471,5	451,4	432,8		
	436,5	471,8	488,4	482,5	425,3		
	477,5	468,2	459,4	447,4	452,3		
	432,5	437,6	448,4	451,2	478,2		
	423,5	468,7	454,5	455,7	468,2		
	439,7	449,3	456,3	465,1	420,9		

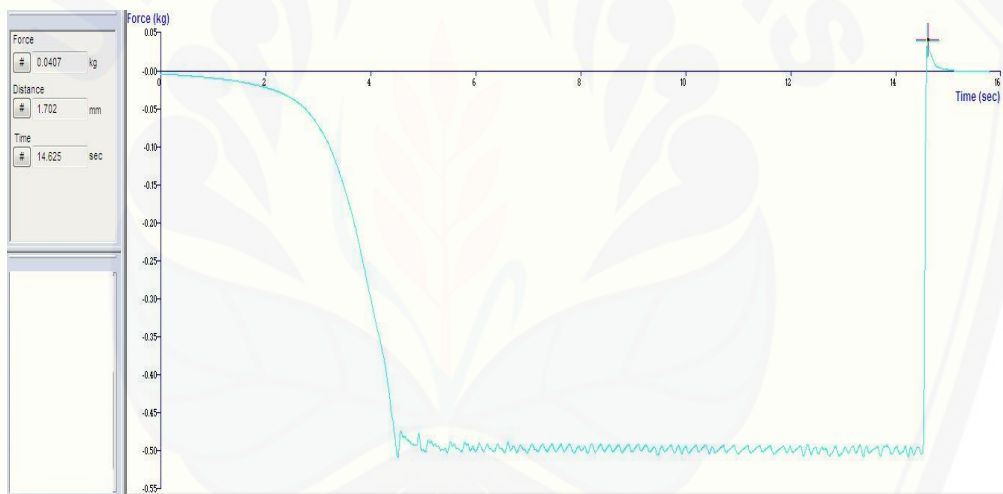
Rata-rata ± SD : 454,456 ± 3,897

H.2 *Entrapment Efficiency*

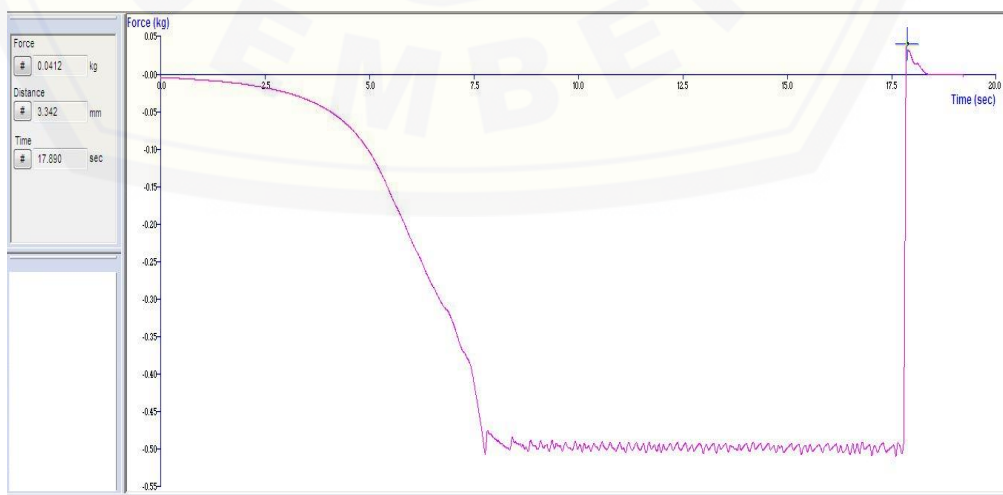
Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata ± SD (%)
1	0,228	86,423	100,032	86,395	85,509 ± 0,963
2	0,226	85,653	100,005	85,649	
3	0,223	84,500	100,019	84,483	

H.3 Kekuatan *Mucoadhesive*

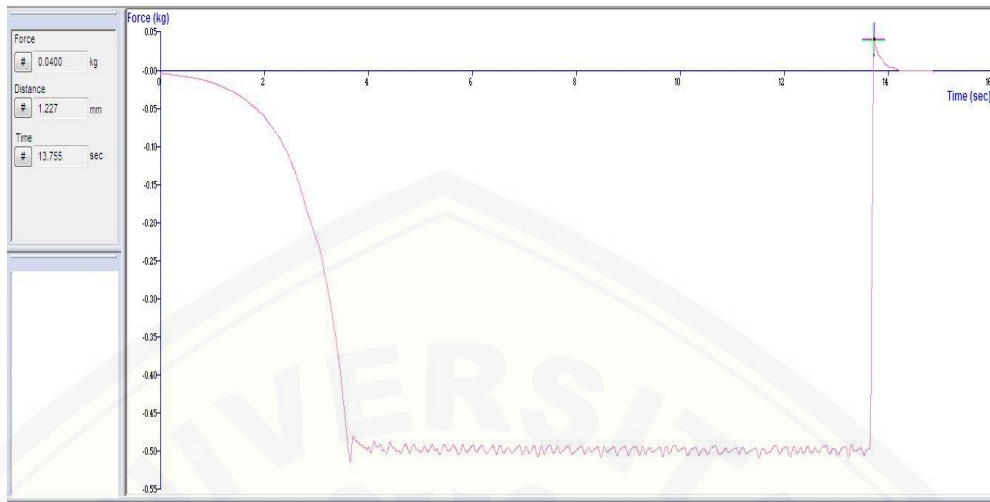
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



I. Hasil Analisis Uji t-Test

I.1 Hasil 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	.194	3	.	.997	3	.888

→ T-Test

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
upartikel	3	4.5428E2	4.143823	2.392437

One-Sample Test

	Test Value = 451.475					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
upartikel	1.176	2	.361	2.812333	-7.48149	13.10616

I.2 Hasil 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	.224	3	.	.984	3	.759

T-Test

[DataSet0] D:\skripsi\ttest\arfan.sav

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ee	3	8.5509E1	.963658	.556368

One-Sample Test

	Test Value = 85.3773					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
ee	.237	2	.835	.131700	-2.26216	2.52556

I.3 Hasil 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	.211	3	.	.991	3	.817

→ T-Test

[DataSet0] D:\skripsi\ttest\arfan.sav

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
mucoadhesive	3	4.0633E1	.602771	.348010

One-Sample Test

	Test Value = 41.0000					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
mucoadhesive	-1.054	2	.403	-.366667	-1.86403	1.13070

J. Perhitungan *Drug Loading*

Diketahui : formula optimum replikasi 1

Contoh perhitungan *drug loading*

Diketahui : pada formula optimum replikasi 1

Entrapment efficiency = 85,651 %

Massa amoksisilin trihidrat = 575 mg

Bobot *microspheres* yang didapat = 1581,2 mg

$$\begin{aligned}
 \text{Drug Loading} &= \frac{\text{bobot obat yang terjerap } \textit{microspheres}}{\text{bobot } \textit{microspheres} \text{ yang didapat}} \times 100 \% \\
 &= \frac{(85,651\%) \times 575 \text{ mg}}{1581,2 \text{ mg}} \times 100 \% \\
 &= 31,134 \%
 \end{aligned}$$

K. Perhitungan *Yield*

Diketahui : pada formula optimum replikasi 1

Bobot *microspheres* yang didapat = 1581,2

Total bobot obat dan polimer teoritis = 1908,7 mg

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

$$= \frac{1581,2 \text{ mg}}{1908,7 \text{ mg}} \times 100 \%$$

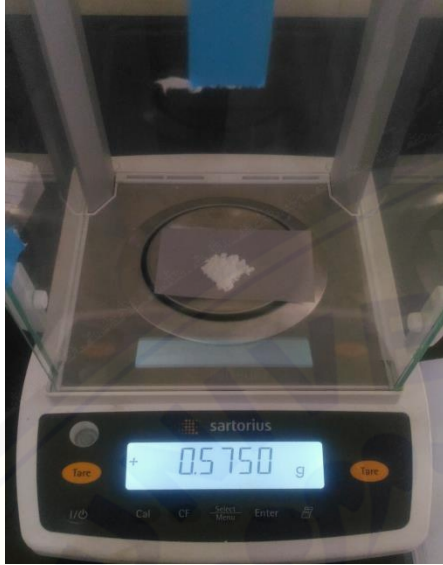
$$= 82,41 \%$$

L. Dokumentasi Penelitian

L.1 Bahan yang digunakan dalam penelitian



L.2 Penimbangan bahan



Penimbangan Amoksisilin Trihidrat



Penimbangan Carbomer

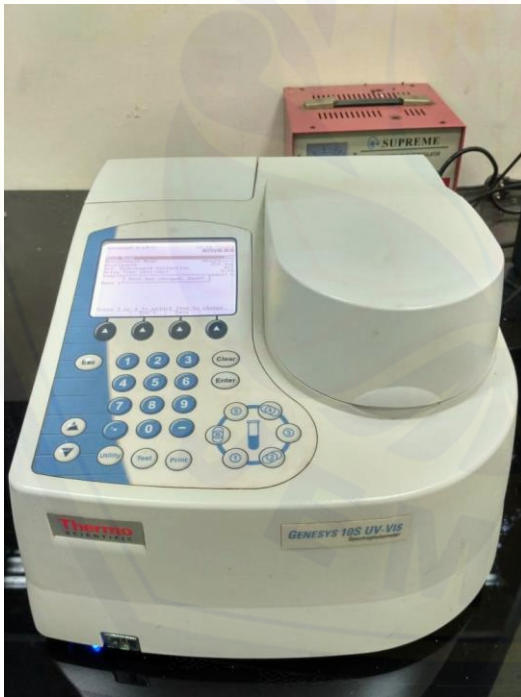


Penimbangan Etil Selulosa

L.3 Preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat



K.4 Alat pengujian *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat



Spektrofotometer UV-Vis



Mikroskop optik



Texture analyzer

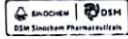




FTIR



SEM

M. 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 NH ₄ OH	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 facilities. 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 quality checks. The applicability of any other general terms and conditions is explicitly rejected and superseded by our General Terms and Conditions of Sale as mentioned on our website www.dsm.com</small>			