



**OPTIMASI KONSENTRASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN  
ETIL SELULOSA DALAM MIKROSFER MUKOADHESIF ASIKLOVIR**

**SKRIPSI**

Oleh :

**Nurhayati**

**NIM 162210101025**

**BAGIAN FARMASETIKA**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**2020**



**OPTIMASI KONSENTRASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN  
ETIL SELULOSA DALAM MIKROSFER MUKOADHESIF ASIKLOVIR**

**SKRIPSI**

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

Oleh :

**Nurhayati**

**NIM 162210101025**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2020**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan ridho-Nya kepada setiap hamba-Nya;
2. Orang tua penulis Bapak Sulaiman dan Ibu Sani sebagai tanda bakti, hormat, dan rasa terima kasih atas segala doa serta jerih payah yang telah dilakukan demi kebahagiaan dan kesuksesan penulis;
3. Kakak Satrio Firmansyah, Adek Bagos Tri Atmojo, dan Adek M.Radja Hakim, terimakasih untuk semangat dan dukungan kepada penulis;
4. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. dan Bapak Dr.Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si. yang telah berkenan membimbing penulis dan memberikan masukan lainnya hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik;
5. Guru-guru penulis sejak SD sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing selama menempuh pendidikan Strata Satu ini;
6. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2016 “Morfin” dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

“Menjadi manusia berkualitas tidak akan pernah takut pada prosesnya”

“Selalu ada harapan bagi orang yang berdo’a dan selalu ada jalan bagi orang yang berusaha”

“Tidak ada sesuatu yang lebih besar pengaruhnya di sisi Allah Ta’ala selain do’a”  
(HR. Tirmidzi)

**MAN JADDA WAJADA**

“Barang siapa yang bersungguh-sungguh pasti berhasil”

"Lawan sastra ngesti mulya (dengan ilmu kita menuju kemuliaan)" – Ki Hadjar Dewantara

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurhayati

NIM : 162210101025

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul ” Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Etil Selulosa dalam Mikrosfer Mukoadhesif Asiklovir” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, Januari 2020

Nurhayati

NIM 162210101025

**SKRIPSI**

**OPTIMASI KONSENTRASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN  
ETIL SELULOSA DALAM MIKROSFER MUKOADHESIF ASIKLOVIR**

Oleh:

Nurhayati

NIM 162210101025

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Dr.Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Etil Selulosa dalam Mikrosfer Mukoadhesif Asiklovir” karya Nurhayati telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Januari 2020

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

**Tim Pembimbing**

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

Dr.Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si.  
NIP 197607242001121006

**Tim Penguji**

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.  
NIP 198004052005012005

Dwi Nurahmanto S.Farm., M.Sc., Apt.  
NIP 198401242008011001

**Mengesahkan**

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.  
NIP 197604142002122001

## RINGKASAN

**Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Etil Selulosa dalam Mikrosfer Mukoadhesif Asiklovir** : Nurhayati : 162210101025; 2020; 113 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Asiklovir merupakan analog nukleosida purin sintetis yang berasal dari guanin. Asiklovir menunjukkan efek antivirus pada *Herpes Simplex Virus* HSV-1, HSV-2 dan virus varicella zoster. Asiklovir merupakan antivirus yang paling banyak digunakan untuk mengobati herpes, tetapi bioavailabilitas oral absolut asiklovir sangat rendah (sekitar 15-30%) dan kelarutan dalam air rendah (sekitar 0,2%, 25°C). Asiklovir memiliki waktu paruh pendek (2,5 jam) sehingga harus dikonsumsi dalam dosis oral 200 mg lima kali sehari, yang menyebabkan masalah ketidakpatuhan pada pasien. Sistem penghantaran obat yang diperlambat dengan waktu tinggal yang diperpanjang di dalam lambung dapat digunakan untuk mengatasi masalah tersebut.

*Gastro Retentive Drug Delivery System* (GRDDS) merupakan sebuah pendekatan yang digunakan secara luas untuk mempertahankan bentuk sediaan di lambung dalam waktu yang lama dan melepaskan obat secara perlahan yang dapat mengatasi banyak permasalahan terkait dengan sediaan oral konvensional, termasuk bioavailabilitas yang rendah. Mukoadhesif merupakan salah satu GRDDS yang melibatkan interaksi antara permukaan mukus dengan polimer sintetis atau alami. Sistem mukoadhesif dapat dikombinasikan dengan bentuk sediaan mikrosfer untuk meningkatkan efektivitasnya. Mikrosfer mukoadhesif meliputi mikropartikel dan mikrokapsul berdiameter 1 hingga 1000  $\mu\text{m}$  yang seluruhnya terdiri dari polimer mukoadhesif atau hanya pada lapisan luarnya. Pada penelitian ini, dibuat penghantaran obat asiklovir dalam bentuk mikrosfer mukoadhesif asiklovir untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dan memperpanjang waktu tinggal di tempat aksi.

Metode yang digunakan pada penelitian ini ada metode *solvent evaporation*. Metode ini merupakan salah satu metode yang paling umum dan cocok untuk



membuat *microspheres*. Preparasi mikrosfer mukoadhesif asiklovir menggunakan HPMC sebagai polimer mukoadhesif dan etil selulosa sebagai polimer matriks. Pemilihan kedua polimer tersebut diharapkan mampu meningkatkan bioavailabilitas asiklovir dan memperpanjang waktu tinggal di lambung.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan formula optimum dari penggunaan polimer HPMC dan etil selulosa serta melihat efek dan interaksinya terhadap respon yang meliputi ukuran partikel, nilai *entrapment efficiency*, dan kekuatan mukoadhesif. Formula optimum yang diperoleh kemudian dilakukan karakterisasi berupa *drug loading*, *yield*, analisis FT-IR, dan SEM.

Hasil analisis menunjukkan bahwa konsentrasi HPMC 200 mg dan etil selulosa 300 mg memiliki rata-rata ukuran partikel 464, 923  $\mu\text{m}$ , rata-rata *entrapment efficiency* 64,392 %, dan rata-rata kekuatan mukoadhesif 54,067 gram. HPMC mempunyai efek meningkatkan kekuatan mukoadhesif dan ukuran partikel, sedangkan etil selulosa mempunyai efek meningkatkan *entrapment efficiency* dan ukuran partikel. Interaksi antara kedua faktor tersebut dapat meningkatkan ukuran partikel dan *entrapment efficiency* tetapi menurunkan kekuatan mukoadhesif.

Formula optimum mikrosfer mukoadhesif asiklovir yang diperoleh mempunyai karakterisasi, nilai *drug loading* sebesar 14,498% dan nilai *yield* sebesar 74,356 %. Berdasarkan analisis FT-IR formula optimum menunjukkan tidak terdapat interaksi antara bahan aktif obat (asiklovir) dengan polimer (HPMC dan etil selulosa) selama preparasi. Mikrosfer Mukoadhesif yang dihasilkan berbentuk sferis dengan permukaan yang relatif halus namun tidak rata, dan terdapat beberapa pori di permukaannya.

## PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Etil Selulosa dalam Mikrosfer Mukoadhesif Asiklovir”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Orang tua penulis Bapak Sulaiman dan Ibu Sani, terima kasih atas doa yang tidak pernah putus, kasih sayang, pengorbanan, jerih payah, dukungan, nasihat, dan semangat yang selalu diberikan kepada penulis;
2. Kakak Satrio Firmansyah, Mbak Endah Kusuma Purbawati, Adek Bagos Tri Atmojo, dan Adek M.Radja Hakim, terimakasih untuk semangat dan dukungan.
3. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
4. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Dr.Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran dalam membimbing selama penyusunan skripsi ini;
5. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Dwi Nurahmanto S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang telah diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
6. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
7. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran, dan kritik kepada penulis;

8. Seluruh civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih telah banyak membantu penulis selama menuntut ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
9. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Bagian Farmasetika, Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Bagian Kimia, serta Mbak Indri dan Mbak Dini selaku teknisi Bagian FKK Fakultas Farmasi Universitas Jember, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
10. Guru-guru sejak bersekolah di RA Perwanida VI, MI Negeri 2 Lamongan, SMP Negeri 1 Karanggeneng, dan SMA Negeri 2 Lamongan, terima kasih atas segala ilmu yang diajarkan kepada penulis;
11. Seluruh keluarga besar di Lamongan, Jakarta, dan Mojokerto yang telah memberi dukungan, semangat, doa, dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
12. Miranti Ade Larasati, Septi Winda Arista, Elvi Suwati, terima kasih sudah menjadi tempat berkeluh kesah, memberi dukungan dan semangat, dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
13. Rachman Adji Prakoso, terima kasih sudah menjadi salah satu orang yang paling sabar untuk tempat berkeluh kesah, bercerita, memberikan solusi, motivasi, semangat, dukungan penuh, dan doa yang tidak pernah putus kepada penulis selama menyelesaikan skripsi ini;
14. Keluarga baru “My Asus” (Tri Ananda A, Melinda Sriwulandari, Eldinia A), terima kasih sudah menjadi teman seperjuangan yang hebat dan atas dukungan, kerja sama, motivasi, semangat menjalani suka duka bersama penulis selama mengerjakan penelitian ini;
15. “Minoritas” (Amrina Rosyada F dan Besty Mutiara), yang telah menemani selama penulis menuntut ilmu di Fakultas Farmasi dan selama di BEMF Fakultas Farmasi, terimakasih sudah menjadi teman seperjuangan yang ambisius dalam segala hal, akademik dan organisasi. No words can describe it;
16. Zuhrotun Nisa A, terimakasih telah menjadi kos mate dan telah menemani suka duka penulis selama menuntut ilmu di Jember;

17. Keluarga “Kismis 2016” (Ayik, Ajik, Arofa, Besty, Intan, Vinda, Ziyah, Fania, Sabda, Ulya, Rifdah, Ferina, Annisa, Lilla), terima kasih atas kebersamaan, suka duka, dan pengalaman yang tidak terbayar selama berorganisasi di BEMFFUJ;
18. Keluarga besar BEMFFUJ “Rangers, Pioneer, dan Pandawa”, terimakasih sudah memberikan ilmu dan pengalaman berharga selama berorganisasi;
19. Keluarga besar “Kelas B 2016”, terima kasih atas kebersamaan selama perkuliahan maupun di luar perkuliahan;
20. Keluarga besar “Morfin 2016”, terima kasih sudah menjadi teman seperjuangan selama menuntut ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
21. “Aliansi Plat S x Bella” (Putri, Eva, Adita, Arofa, Vivi, Bella), terimakasih sudah menjadi teman perantauan yang hebat;
22. Aliffatul Nur Roshita dan Tasya Ainun Jannah terima kasih sudah menjadi sahabat penulis selama ini dan sudah menemani sampai sejauh ini;
23. Panutan saya “Mas Afi, Mas Arfan, dan Mbak Damay”, terima kasih sudah banyak membantu, memberi arahan, dan bimbingan;
24. “Sholih Sholihah” (Fudin, Dandy, Febby, dan Badiah), terima kasih atas dukungan dan semangat, dan atas kebersamaan selama ini;
25. “KKN Patemon Kulon 242” (Debo, Mbak Lida, Liska, Cho, Ojik, Kordes, Adit, dan Okik), terima kasih atas dukungan, semangat, dan kebersamaan, serta pelajaran hidup yang telah diberikan;
26. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Hanya doa dan ucapan terima kasih 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. Penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Januari 2020

Penulis

**DAFTAR ISI**

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| HALAMAN JUDUL.....                   | i   |
| HALAMAN PERSEMBAHAN.....             | ii  |
| HALAMAN MOTTO.....                   | iii |
| HALAMAN PERNYATAAN.....              | iv  |
| HALAMAN PEMBIMBINGAN.....            | v   |
| HALAMAN PENGESAHAN.....              | vi  |
| RINGKASAN.....                       | vii |
| PRAKATA.....                         | ix  |
| DAFTAR ISI.....                      | xii |
| DAFTAR TABEL.....                    | xiv |
| DAFTAR GAMBAR.....                   | xv  |
| BAB 1. PENDAHULUAN.....              | 1   |
| 1.1 Latar Belakang.....              | 1   |
| 1.2 Rumusan Masalah.....             | 3   |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....           | 3   |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....          | 3   |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....         | 4   |
| 2.1 Tinjauan Lambung.....            | 4   |
| 2.2 Mikrosfer mukoadhesif.....       | 6   |
| 2.3 Tinjauan Bahan Penelitian.....   | 11  |
| 2.4 Desain Faktorial.....            | 14  |
| BAB 3. METODE PENELITIAN.....        | 17  |
| 3.1 Rancangan Penelitian.....        | 17  |
| 3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....   | 17  |
| 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian..... | 18  |
| 3.4 Prosedur Penelitian.....         | 19  |
| BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....     | 25  |

|                      |   |    |
|----------------------|---|----|
| 4.1.                 | Hasil Pembuatan Mikrosfer Mukoadhesif Asiklovir .....               | 25 |
| 4.2.                 | Hasil Pembuatan Mikrosfer Mukoadhesif Asiklovir .....               | 27 |
| 4.3.                 | Hasil Pengujian Ukuran Partikel .....                               | 29 |
| 4.4.                 | Hasil Pengujian <i>Entapment Efficiency</i> .....                   | 34 |
| 4.5.                 | Hasil Pengujian Kekuatan Mukoadhesif.....                           | 39 |
| 4.6.                 | <i>Overlay Plot</i> dan Penentuan Formula Optimum .....             | 44 |
| 4.7.                 | Verifikasi Mikrosfer Mukoadhesif Asiklovir.....                     | 46 |
| 4.8.                 | Karakteristik Formula Optimum Mikrosfer Mukoadhesif Asiklovir ..... | 47 |
| BAB 5. PENUTUP ..... |   | 56 |
| DAFTAR PUSTAKA ..... |   | 57 |
| LAMPIRAN .....       |   | 63 |

**DAFTAR TABEL**

|  |    |
|--|----|
| Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial untuk faktor dua level .....                              | 19 |
| Tabel 3.2 Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial .....                              | 20 |
| Tabel 3.3 Susunan formula mikrosfer mukoadhesif asiklovir .....                                | 20 |
| Tabel 4.1 Organoleptis mikrosfer mukoadhesif asiklovir .....                                   | 27 |
| Tabel 4.2 Hasil pengujian ukuran partikel .....  | 30 |
| Tabel 4.3 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) ukuran partikel antar formula .....             | 31 |
| Tabel 4.4 Nilai efek faktor dan interaksinya terhadap ukuran partikel .....                    | 31 |
| Tabel 4.5 Hasil pengujian <i>entrapment efficiency</i> .....                                   | 35 |
| Tabel 4.6 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) <i>entrapment efficiency</i> antar formula..... | 36 |
| Tabel 4.7 Nilai efek faktor dan interaksinya terhadap nilai <i>entrapment efficiency</i>       | 36 |
| Tabel 4.8 Hasil pengujian kekuatan mukoadhesif .....   | 40 |
| Tabel 4.9 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) kekuatan mukoadhesif antar formula ....         | 40 |
| Tabel 4.10 Nilai efek faktor dan interaksinya terhadap kekuatan mukoadhesif ...                | 41 |
| Tabel 4.11 Kriteria pada penentuan formula optimum .....                                       | 45 |
| Tabel 4.12 Solusi yang ditawarkan oleh <i>software design expert</i> .....                     | 45 |
| Tabel 4.13 Hasil uji normalitas formula optimum.....   | 46 |
| Tabel 4.14 Hasil <i>one sample t-test</i> formula optimum.....                                 | 46 |
| Tabel 4.15 Hasil perhitungan <i>drug loading</i> formula optimum .....                         | 47 |
| Tabel 4.16 Hasil perhitungan nilai <i>yield</i> formula optimum .....                          | 48 |
| Tabel 4.17 Interpretasi data hasil analisis FT-IR.....   | 53 |

**DAFTAR GAMBAR**

|   |    |
|---|----|
| Gambar 2.1 Anatomi lambung .....  | 5  |
| Gambar 2.2 Histologi lambung .....  | 6  |
| Gambar 2.3(a) Mikrosfer yang diamati dibawah mikroskop optik dengan perbesaran 100x, (b) Permukaan mikrosfer yang diamati dibawah SEM 200x, (c) Lapisan dalam mikrosfer dibawah SEM dengan perbesaran 1000x (Tao dkk., 2009)..... | 8  |
| Gambar 2.4 Langkah dasar pembuatan mikrosfer mukoadhesif dengan metode <i>solvent evaporation</i> .....   | 10 |
| Gambar 2.5 Struktur asiklovir .....   | 11 |
| Gambar 2.6 Struktur etil selulosa .....   | 12 |
| Gambar 2.7 Struktur hidroksipropil metilselulosa.....   | 13 |
| Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian.....  | 18 |
| Gambar 4.1 Mikrosfer mukoadhesif asiklovir formula (1), formula (A), formula (B), dan formula (AB) .....  | 26 |
| Gambar 4.2 Spektra serapan uv larutan asiklovir 8 ppm dalam HCl 0,1 N.....  | 28 |
| Gambar 4.3 Kurva baku asiklovir.....  | 29 |
| Gambar 4.4 <i>Contour plot</i> 2D dari respon ukuran partikel .....   | 33 |
| Gambar 4.5 <i>Contour plot</i> 3D dari respon ukuran partikel .....   | 33 |
| Gambar 4.6 <i>Contour plot</i> 2D dari respon nilai <i>entrapment efficiency</i> .....  | 38 |
| Gambar 4.7 <i>Contour plot</i> 2D dari respon nilai <i>entrapment efficiency</i> .....  | 38 |
| Gambar 4.8 <i>Contour plot</i> 2D dari respon kekuatan mukoadhesif .....  | 43 |
| Gambar 4.9 <i>Contour plot</i> 3D dari respon kekuatan mukoadhesif .....  | 43 |
| Gambar 4.10 <i>Overlay plot</i> .....   | 44 |
| Gambar 4.11 Analisis spektra asiklovir, bagian (a) gugus O-H; bagian (b) gugus C=O keton; bagian (c) gugus C-N amina; bagian (d) gugus N-H <i>bending</i> .....   | 49 |



- Gambar 4.12 Analisis spektra HPMC, bagian (a) gugus O-H alkohol; bagian (e) gugus C-H alkana; bagian (f) gugus C=C aromatik; bagian (g) gugus CH<sub>3</sub> *bending*; bagian (h) gugus C-O eter ..... 50
- Gambar 4.13 Analisis spektra etil selulosa, bagian (a) gugus O-H alkohol; bagian (e) gugus C-H alkana, bagian (f) gugus CH<sub>3</sub> *bending*; bagian (g) gugus C-O eter, bagian (h) gugus C=C aromatik..... 51
- Gambar 4.14 Analisis spektra formula optimum mikrosfer mukoadhesif asiklovir, bagian (a) gugus O-H alkohol; bagian (b) gugus C=O keton; bagian (c) gugus N-H *bending*; bagian (d) gugus C-N amina ..... 52
- Gambar 4.15 *Overlay* asiklovir murni dan mikrosfer mukoadhesif asiklovir..... 53
- Gambar 4.16 Bentuk dan morfologi permukaan formula optimum ..... **Error!**
- Bookmark not defined.**

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Asiklovir merupakan analog nukleosida purin sintetis yang berasal dari guanin. Asiklovir menunjukkan efek antivirus pada *Herpes Simplex Virus* HSV-1, HSV-2 dan virus varicella zoster (VZV) (Tao dkk., 2009). Asiklovir merupakan antivirus yang paling banyak digunakan untuk mengobati herpes (Sweetman, 2009). Tetapi bioavailabilitas oral absolut asiklovir sangat rendah (sekitar 15-30%) dan kelarutan dalam air rendah (sekitar 0,2%, 25°C). Asiklovir memiliki waktu paruh pendek (2,5 jam) sehingga harus dikonsumsi dalam dosis oral 200 mg lima kali sehari, yang menyebabkan masalah ketidakpatuhan pada pasien (Tao dkk., 2009). Sistem penghantaran obat yang diperlambat dengan waktu tinggal yang diperpanjang di dalam lambung dapat digunakan untuk mengatasi masalah tersebut.

*Gastro Retentive Drug Delivery System* (GRDDS) merupakan sebuah pendekatan yang digunakan secara luas untuk mempertahankan bentuk sediaan di lambung dalam waktu yang lama dan melepaskan obat secara perlahan yang dapat mengatasi banyak permasalahan terkait dengan sediaan oral konvensional, termasuk bioavailabilitas yang rendah (Mandal dkk., 2016). Kandidat obat yang sesuai untuk GRDDS yaitu obat yang memiliki waktu pengosongan lambung cepat sehingga memiliki bioavailabilitas yang buruk, obat yang penyerapannya di lambung atau bagian proksimal usus kecil atau memiliki masalah penyerapan di bagian distal usus, obat yang kurang larut dalam lingkungan pH yang meningkat di usus, obat yang rentan terhadap degradasi di daerah kolon, dan obat yang memiliki waktu paruh pendek (Mandal dkk., 2016).

Mukoadhesif merupakan salah satu GRDDS yang melibatkan interaksi antara permukaan mukus dengan polimer sintetis atau alami (Ahuja dkk., 1997). Sediaan mukoadhesif dirancang untuk melekat pada lapisan mukosa. Bentuk sediaan mukoadhesif dapat memperpanjang waktu tinggal dan waktu kontak obat di

tempat aplikasinya atau absorpsinya sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat. Sistem mukoadhesif dapat dikombinasikan dengan bentuk sediaan mikrosfer untuk meningkatkan efektivitasnya (Pattabhi dkk., 2004).

Polimer mukoadhesif terdiri dari polimer yang larut air (hidrofilik) dan polimer yang tidak larut air (hidrofobik) (Mythri dkk., 2011). HPMC merupakan salah satu polimer hidrofilik yang mengandung gugus karboksilat dengan sifat mukoadhesif yang bagus (Rajput dkk., 2010). HPMC banyak digunakan sebagai bahan tambahan dalam sediaan farmasi karena memiliki toksisitas yang rendah, memiliki pengaruh pada pelepasan obat, adanya kemudahan kompresi, dan pelepasannya tidak tergantung pH lingkungan. HPMC umumnya dikombinasikan dengan polimer lain (Nair dan Kumar, 2010). Pada formulasi mikrosfer mukoadhesif asiklovir yang diteliti, HPMC dikombinasikan dengan etil selulosa. Etil selulosa merupakan polimer dapat digunakan sebagai pembentuk matriks (Rowe dkk., 2009). Etil selulosa digunakan sebagai matriks polimer dimana obat terdispersi karena sifat hidrofobiknya (Hardenia dkk., 2011)

Pada penelitian yang dilakukan Gavini dkk., (2015) menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi HPMC sebagai polimer mukoadhesif berpengaruh terhadap kekuatan mukoadhesif dan nilai *entrapment efficiency* yang dimiliki mikrosfer mukoadhesif. Semakin meningkat jumlah HPMC dapat meningkatkan kekuatan mukoadhesif tetapi dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency*. Menurut penelitian Yellanki dkk., (2010), menunjukkan perbedaan jumlah etil selulosa dalam mikrosfer mukoadhesif dapat mempengaruhi kekuatan mukoadhesif dan nilai *entrapment efficiency*. Semakin meningkat jumlah etil selulosa dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency* tetapi dapat menurunkan kekuatan mukoadhesif. Oleh karena itu diperlukan optimasi konsentrasi polimer HPMC dan etil selulosa untuk mendapatkan formula mikrosfer mukoadhesif asiklovir yang optimum.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi HPMC dan etil selulosa serta interaksinya terhadap ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan mukoadhesif ?
2. Berapa konsentrasi HPMC dan etil selulosa yang menghasilkan mikrosfer mukoadhesif asiklovir dengan ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan mukoadhesif yang optimum?
3. Bagaimana karakterisasi dan verifikasi yang meliputi ukuran partikel, *entrapment efficiency*, kekuatan mukoadhesif, FT-IR, *drug loading*, *yield*, dan morfologi permukaan formula optimum mikrosfer mukoadhesif asiklovir yang dihasilkan?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi HPMC dan etil selulosa serta interaksinya terhadap ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan mukoadhesif.
2. Mengetahui konsentrasi HPMC dan etil selulosa yang menghasilkan mikrosfer mukoadhesif asiklovir dengan ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan mukoadhesif yang optimum.
3. Mengetahui karakterisasi dan verifikasi yang meliputi ukuran partikel, *entrapment efficiency*, kekuatan mukoadhesif, FT-IR, *drug loading*, *yield*, dan morfologi permukaan formula optimum mikrosfer mukoadhesif asiklovir yang dihasilkan.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk pengembangan formulasi mikrosfer mukoadhesif sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

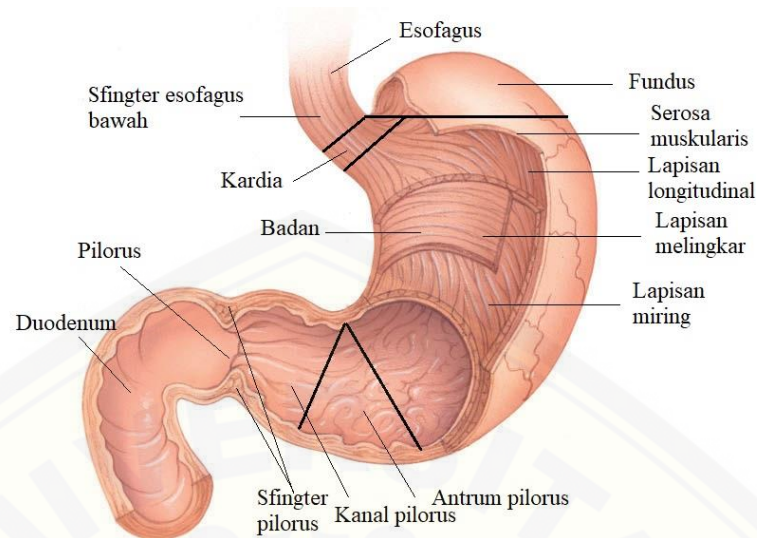
### 2.1 Tinjauan Lambung

#### 2.1.1. Anatomi Lambung

Lambung adalah organ datar berbentuk J yang terletak di kuadran kiri atas abdomen. Pada batas atasnya bergabung dengan esofagus beberapa sentimeter di bawah diafragma, pada batas bawahnya menyatu dengan duodenum, tepat di sebelah kanan dari garis tengah (Tambajong dkk., 1996). Lambung terdiri dari empat bagian, yaitu kardia, fundus, badan (*body*), dan pilorus, dapat dilihat pada Gambar 2.1.

Kardia merupakan bagian yang dilalui makanan dari esofagus menuju ke lambung. Fundus merupakan bagian berbentuk kubah yang terletak lebih rendah dari diafragma, di atas, dan di sebelah kiri kardia. Daerah fundus lambung menghasilkan getah lambung. Getah lambung adalah campuran zat-zat kimia yang sebagian besar terdiri dari air, asam lambung (HCl), serta enzim pepsin, renin, dan lipase. Di bawah fundus terdapat badan (*body*). Pylorus berbentuk corong yang menghubungkan lambung dengan duodenum. Ujung corong yang lebih luas disebut dengan antrum pilorus yang terhubung ke tubuh lambung. Sedangkan ujung yang lebih sempit disebut dengan kanal pilorus yang terhubung ke duodenum.

Pada kedua ujung lambung terdapat klep (sfingter) yaitu sfingter esofagus dan sfinger pilorus. Sfingter esofagus terletak pada ujung berbatasan dengan kerongkongan yang berfungsi untuk menjaga makanan agar tetap di lambung dan hanya akan terbuka saat makanan masuk atau pada saat muntah. Sfingter pilorus terletak pada ujung yang berbatasan dengan duodenum. Makanan yang masuk ke dalam lambung akan tersimpan selama 2-5 jam. Selama berada di dalam lambung, makanan dicerna secara kimiawi dan bercampur dengan getah lambung yang dipengaruhi oleh gerak bergelombang setiap 15-25 detik (Aryulina dkk., 2006).



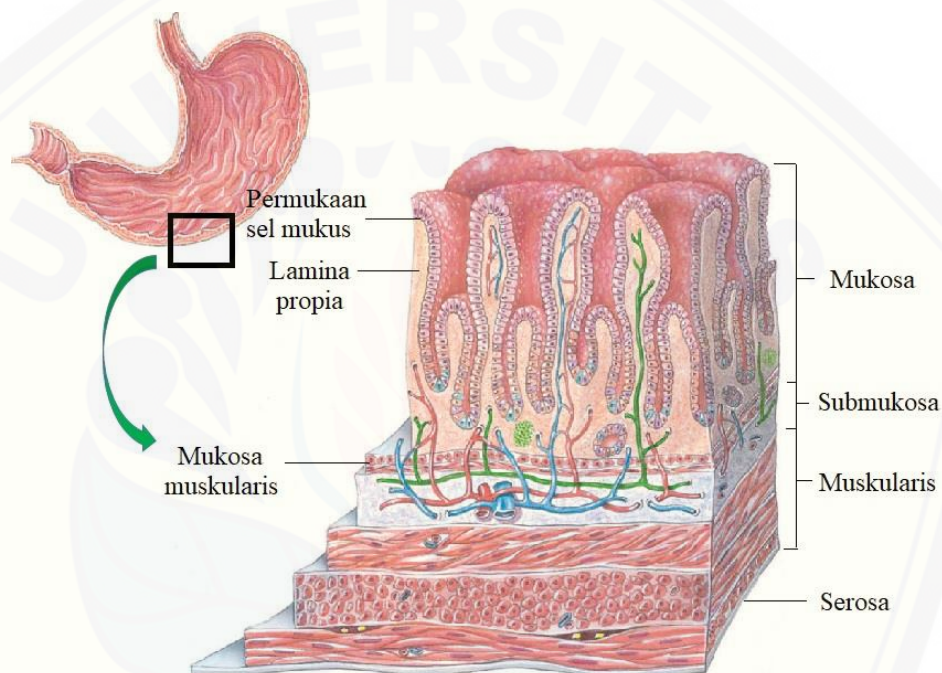
Gambar 2.1 Anatomi lambung

### 2.1.2. Histologi Lambung

Dinding lambung tersusun dari empat lapisan yaitu mukosa, submukosa, propia muskularis, dan serosa, dapat dilihat pada Gambar 2.2. Dalam keadaan hidup mukosa lambung berwarna pucat, merah-keabuan dan dibatasi oleh epitel selapis kolumnar (Gunawijaya, 1994). Lapisan mukosa terdiri dari epitel permukaan, lamina propia, dan muskularis mukosa (Tortora dan Derrickson, 2014). Semua sel epitel permukaan mensekresi lendir dan bersama-sama membentuk selubung sekretoris (Gunawijaya, 1994). Lamina propia mengandung anyaman halus yang dibentuk oleh serat-serat kolagen dan retikulin dengan sedikit fibroblas dan sel retikular selain itu terdapat sel otot polos yang berasal dari muskularis mukosa. Muskularis mukosa tidak tebal, terdiri atas lapisan dalam yang melingkar dan lapisan luar yang memanjang; pada daerah tertentu terdapat lapisan luar ketiga, yaitu lapisan miring (Tambajong dkk., 1996).

Lapisan submukosa mengandung jaringan ikat, pembuluh darah, limfatik, limfosit, dan sel plasma, sebagai tambahan terdapat pleksus submukosa (Schmitz dkk., 2008). Propisa muskularis dibentuk oleh tiga lapisan otot polos : (1) *Lapisan luar longitudinal* dan (2) *Lapisan tengah sirkular* yang merupakan lanjutan dari kedua lapisan otot esofagus dan

ditambah dengan (3) *Lapisan miring (oblik)* berbentuk lengkungan otot yang berjalan dari kardia mengitari fundus dan korpus. Pada pilorus lapisan sirkular tengah menebal sebagai sfingter pilorus (Tambajong dkk., 1996). Serosa merupakan lapisan terluar yang merupakan bagian dari peritoneum visceral (Schmitz dkk., 2008). Lapisan ini terdiri dari mesotelium dan jaringan ikat subserosa (Gunawijaya, 1994). (Tambajong dkk., 1996).



Gambar 2.2 Histologi lambung

## 2.2 Mikrosfer mukoadhesif

Sistem penghantaran obat bioadhesif digunakan untuk meningkatkan pengobatan penyakit dengan mempertahankan konsentrasi obat di tempat aksinya. Membran mukus merupakan tempat administrasi utama untuk sistem bioadhesif (Carvalho dkk., 2012). Umumnya, komposisi membran mukus terdiri dari air (95%), glikoprotein dan lipid (0.5-5%), garam mineral (1%), dan protein (0.5-1%) (Ahuja dkk., 1997). Sistem bioadhesif yang bekerja pada membran mukus disebut dengan mukoadhesif (Carvalho dkk., 2012).

Mekanisme mukoadhesi umumnya dibagi menjadi dua tahapan yaitu tahap kontak dengan mukus dan tahap konsolidasi. Pada tahap awal, formulasi mukoadhesif akan mulai menyebar dan membengkak melalui kontak dengan membran mukus. Pada tahap konsolidasi, material dari mukoadhesif menjadi aktif dengan adanya kelembaban. Kelembaban membahasi sistem, memungkinkan molekul mukoadhesif untuk melepaskan diri dan terikat melalui ikatan van der Waals dan ikatan hidrogen (Carvalho dkk., 2012).

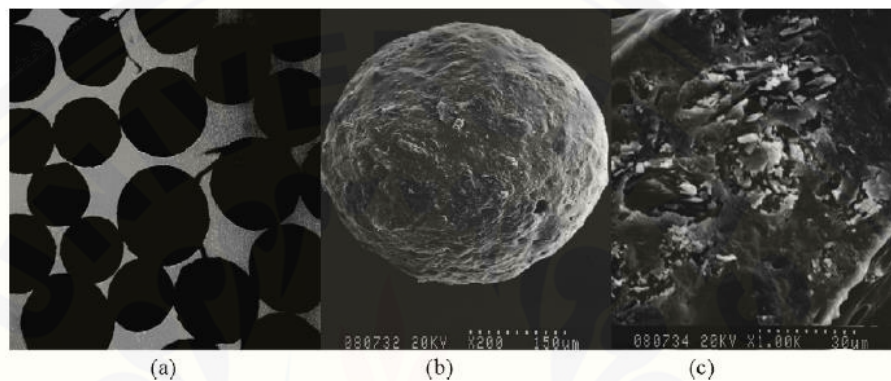
Mikrosfer adalah partikel kecil berbentuk sferis dengan diameter dengan kisaran mikrometer (1 hingga 1000  $\mu\text{m}$ ) (Prasad dkk., 2014). Mikrosfer berupa serbuk yang secara karakteristik mengalir bebas terdiri dari protein atau polimer sintetik yang dapat terurai secara alami dan idealnya memiliki ukuran partikel kurang dari 200  $\mu\text{m}$  (Ganesan dkk., 2012). Keuntungan mikrosfer sebagai sistem penghantaran obat mukoadhesif oral adalah ukurannya yang kecil dapat terjebak di lambung sehingga memiliki waktu tinggal yang lama di lambung (Tao dkk., 2009). Bentuk mikrosfer yang diamati dibawah SEM dapat dilihat pada Gambar 2.3.

Tipe-tipe mikrosfer diantaranya mikrosfer bioadhesif, mikrosfer magnetik, mikrosfer *floating*, mikrosfer radioaktif, mikrosfer mukoadhesif, dan *micellianious*. Mikrosfer mukoadhesif meliputi mikropartikel dan mikrokapsul berdiameter 1 hingga 1000  $\mu\text{m}$  yang seluruhnya terdiri dari polimer mukoadhesif atau hanya pada lapisan luarnya (Kaurav dkk., 2012). Keuntungan pengembangan sistem penghantaran obat mikrosfer mukoadhesif diantaranya adalah :

- a) Sediaan lebih lama di target lokasi untuk meningkatkan bioavailabilitas obat (Pattabhi dkk., 2004)
- b) Memberi fasilitas untuk kontak dengan permukaan yang mendasarinya, dapat memungkinkan modifikasi permeabilitas jaringan untuk penyerapan makromolekul (Pattabhi dkk., 2004)
- c) Memperpanjang waktu tinggal di tempat aksi dan meningkatkan penyerapannya sehingga memungkinkan untuk dosis diberikan sekali atau dua kali sehari (Pattabhi dkk., 2004)



- d) Dapat digunakan untuk penghantaran obat secara sistemik dengan *first pass metabolism* yang tinggi dengan tingkat bioavailabilitas yang besar (Kaurav dkk., 2012)
- e) Dapat mengurangi biaya pengobatan secara signifikan dan mengurangi efek samping karena adanya lokalisasi di tempat penyakit (Kaurav dkk., 2012).



Gambar 2.3 (a) Mikrosfer yang diamati dibawah mikroskop optik dengan perbesaran 100x, (b) Permukaan mikrosfer yang diamati dibawah SEM 200x, (c) Lapisan dalam mikrosfer dibawah SEM dengan perbesaran 1000x (Tao dkk., 2009).

### 2.2.1 Preparasi Mikrosfer Mukoadhesif dengan *Solvent Evaporation*

Pemilihan metode preparasi mikrosfer berdasarkan pada sifat polimer yang digunakan serta sifat obat dan lamanya terapi yang diinginkan. Preparasi mikrosfer dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa macam metode diantaranya *phase separation coacervation technique*, *solvent evaporation*, *emulsion cross linking method*, *ionic gelation*, *spray drying*, *multiple emulsion polymerization technique*, dan *orifice-ionic gelation method*.

Pada penelitian ini, menggunakan metode *solvent evaporation*, karena metode ini banyak diterapkan untuk mendapatkan pelepasan obat yang terkontrol (Li dkk., 2008). Selain itu metode ini juga bisa mengatur morfologi mikrosfer dan karakteristik lainnya ke tingkat yang diinginkan untuk pengiriman bioaktif yang ditargetkan. Metode ini didasarkan pada penguapan fase internal emulsi oleh agitasi. Secara umum, bahan polimer dilarutkan dalam pelarut organik yang mudah menguap. Obat kemudian dilarutkan atau

didispersikan dalam larutan polimer untuk membentuk suspensi, emulsi, atau larutan. Kemudian fase organik diemulsi dengan agitasi dalam fase pendispersi yang terdiri dari polimer yang tidak dapat bercampur dengan pelarut organik yang mengandung zat pengemulsi yang sesuai. Setelah emulsi stabil, agitasi dipertahankan dan pelarut menguap setelah difusi melalui fase kontinu menghasilkan mikrosfer padat. Mikrosfer kemudian disaring atau disentrifugasi kemudian dicuci dan dikeringkan (Hwisa dkk., 2013).

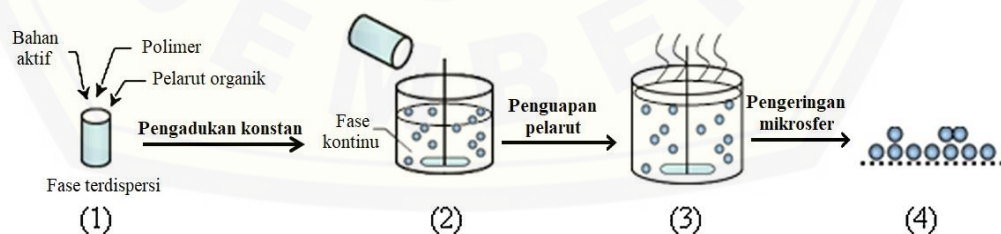
Teknik *solvent evaporation* diklasifikasikan menjadi *single emulsion solvent evaporation* dan *multiple* atau *double emulsion solvent evaporation w/o/w (water in oil in water)*. *Single emulsion solvent evaporation* dibagi menjadi dua yaitu *o/w (oil in water) emulsion solvent evaporation* dan *o/o (oil in oil) emulsion solvent evaporation* atau disebut juga *w/o (water in oil) emulsion solvent evaporation* (Wise, 2000).

Teknik minyak dalam air (*o/w*) sering digunakan untuk obat yang tidak larut air atau obat yang sedikit larut dalam air. Teknik ini adalah yang paling sederhana dibandingkan dengan teknik lain. Pada teknik *o/w single emulsion solvent evaporation* terdiri dari empat langkah utama diantaranya; (1) disolusi obat hidrofobik dalam pelarut organik yang mengandung polimer; (2) emulsifikasi fase organik disebut fase terdispersi, dalam fase berair yang disebut fase kontinu; (3) ekstraksi pelarut dari fase terdispersi oleh fase kontinu, disertai dengan penguapan pelarut, mengubah tetesan fase terdispersi menjadi partikel padat; dan (4) pengeringan mikrosfer untuk menghilangkan sisa pelarut. Metode *single emulsion solvent evaporation (o/w)* tidak sesuai untuk enkapsulasi obat hidrofilik. Ada dua alasan utama diantaranya obat hidrofilik tidak boleh dilarutkan dalam pelarut organik dan obat akan berdifusi ke dalam fase kontinu selama emulsi, menyebabkan hilangnya obat (Li dkk., 2008).

Metode *o/o emulsification solvent evaporation* dapat digunakan untuk obat yang hidrofilik (larut air). Pada metode ini, polimer dan obat yang terkandung dalam pelarut polar diemulsifikasikan ke dalam fase minyak yang terdiri dari minyak mineral ringan dan surfaktan yang larut minyak. Namun,

kelemahan menggunakan fase eksternal berupa minyak adalah membersihkan produk akhir. Minyak harus dihilangkan dengan menggunakan pelarut organik (Wise, 2000).

Selain metode *o/o emulsification solvent evaporation*, ada empat metode alternatif yang dapat juga digunakan untuk obat-obat hidrofilik diantaranya adalah *w/o/w double emulsion method*, *o/w co-solvent method*, *o/w dispersion method*, dan *o/o non-aqueous solvent evaporation*. *Double emulsion solvent evaporation* melibatkan preparasi emulsi *w/o/w* atau *o/w/o*. Larutan obat hidrofilik diemulsi dengan fase organik (*w/o emulsion*) emulsi yang sudah terbentuk kemudian didispersikan menjadi larutan kedua yang membentuk emulsi kedua (*w/o/w double emulsion*). Pada *o/w co-solvent method*, bila obat tidak larut dalam pelarut organik utama, maka diperlukan kosolven untuk membantu melarutkan obat. Pada *o/w dispersion method*, obat didispersikan dalam bentuk serbuk padatan dalam larutan polimer dan pelarut organik (Li dkk., 2008). Pada metode *o/o non-aqueous solvent evaporation*, fase kontinu dan fase terdispersi bersifat berminyak tetapi tidak dapat bercampur satu sama lain. Fase kontinu biasanya berupa mineral atau minyak nabati yang mudah menguap. Teknik ini dapat digunakan untuk memberikan penghalang antara obat dan fase pelarut polimer dan untuk mencegah obat yang sangat larut dalam air keluar dari mikrosfer (Hwisa dkk., 2013). Preparasi mikrosfer mukoadhesif dapat dilihat pada Gambar 2.4.

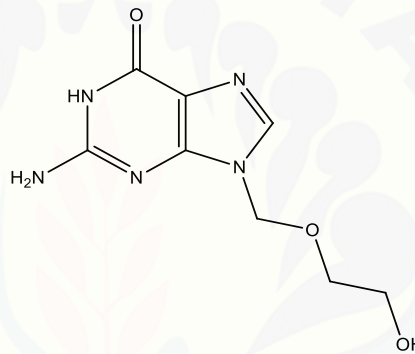


Gambar 2.4 Langkah dasar pembuatan mikrosfer mukoadhesif dengan metode *solvent evaporation*

## 2.3 Tinjauan Bahan Penelitian

### 2.3.1. Asiklovir

Asiklovir merupakan antivirus yang memiliki berat molekul sebesar 225,2 g/mol dengan rumus molekul  $C_8H_{11}N_5O_3$ . Asiklovir merupakan serbuk kristal putih atau hampir putih. Sedikit larut dalam air, sangat sedikit larut dalam alkohol, bebas larut dalam dimetil sulfoksida, larut dalam larutan encer alkali hidroksida dan asam mineral. Penyimpanannya dalam wadah yang kedap udara karena tidak stabil terhadap cahaya dan kelembaban (Sweetman, 2009). Struktur asiklovir dapat dilihat pada Gambar 2.5.

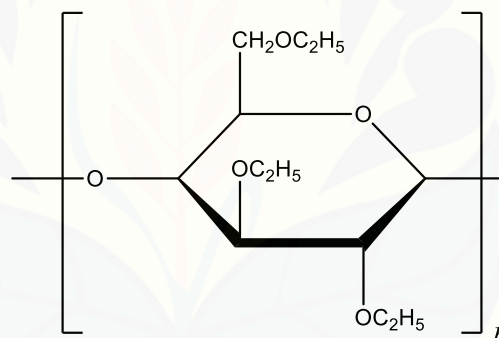


Gambar 2.5 Struktur asiklovir

Asiklovir memiliki aktivitas untuk melawan HSV tipe 1 dan tipe 2 serta melawan virus varicella-zoster (VZV). HSV tipe 1 primer menginfeksi di area oral (herpes labial), sedangkan HSV tipe 2 biasanya menginfeksi di area genital (herpes genital), dan area lain seperti, jari dan rektum (herpes proktitis). VZV menyebabkan infeksi varicella zoster (Sweetman, 2009). Dosis asiklovir oral yang diberikan untuk terapi pada pengobatan herpes labial labial adalah 15 mg/kg 5 kali sehari selama 7 hari (Cernik dkk., 2008). Dosis asiklovir oral yang diberikan untuk terapi genital awal adalah 200 mg setiap 4 jam sekali (5 kali sehari) selama 10 hari atau 400 mg 3 kali sehari selama 5-10 hari. Sedangkan untuk mengobati herpes zoster adalah 800 mg setiap 4 jam (5 kali sehari) selama 7-10 hari (Lacy dkk., 2008).

### 2.3.2. Etil Selulosa

Etil selulosa adalah polimer rantai panjang unit  $\beta$ -anhidroglukosa yang dihubungkan dengan ikatan asetal yang memiliki rumus molekul  $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$ . Etil selulosa merupakan serbuk yang tidak memiliki rasa, mengalir bebas, dan berwarna putih hingga terang. Etil selulosa praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air. Etil selulosa yang mengandung kurang dari 46.5% gugus etoksil dapat larut dalam kloroform, metil asetat, dan tetrahidrofur, dan dalam campuran hidrokarbon aromatic dengan etanol (95%). Etil selulosa yang mengandung tidak kurang dari 46.5% gugus etoksil larut dalam kloroform, etanol (95%), etil asetat, metanol, dan toluene (Rowe dkk., 2009). Rumus struktur etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.6



Gambar 2.6 Struktur etil selulosa

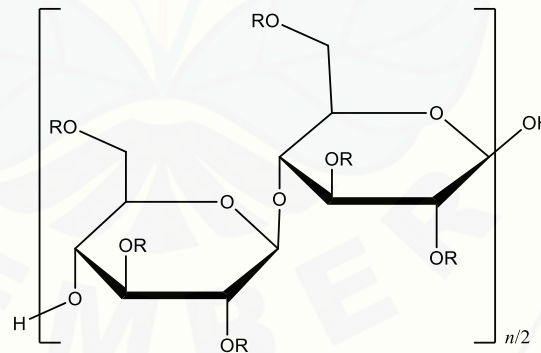
Etil selulosa digunakan secara luas dalam preparasi sediaan oral dan topikal. Etil selulosa digunakan sebagai agen pelapis (*coating agent*), agen pengaroma (*flavoring agent*), pengikat tablet, pengisi tablet, dan agen peningkat viskositas (Rowe dkk., 2009). Etil selulosa merupakan polimer non ionik, *inert*, hidrofobik (tidak larut air), *non-biodegradable*, biokompatibel dengan toksisitas yang rendah (Garud dan Garud, 2012).

Etil selulosa adalah polimer hidrofobik yang banyak digunakan pada preparasi sediaan pelepasan terkendali (Hamid dkk., 2013). Karena sifat hidrofobiknya, etil selulosa digunakan sebagai polimer matriks. Etil selulosa

menunjukkan pelepasan obat yang bagus, terutama untuk obat yang lipofilik karena etil selulosa memiliki kemampuan untuk membentuk membran yang baik, selain itu harganya juga murah (Hamid dkk., 2013).

### 2.3.3. HPMC (*Hydroxy Propyl Methyl Cellulose*)

Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) merupakan bagian dari selulosa *O-methylated* dan *O-(2-hydroxypropylated)*. HPMC dibedakan menjadi beberapa jenis yang ditentukan berdasarkan menambahkan empat digit angka dibelakang. Dua digit pertama menunjukkan presentase kelompok metoksi (OCH<sub>3</sub>) dan dua digit kedua yang mengacu pada presentase kelompok hidroksipropoksi (OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>), dihitung dari basis kering (Rowe dkk., 2009). HPMC memiliki rumus molekul C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>6</sub>-(C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub> (Ahuja dkk., 1997). Berat molekul HPMC sekitar 10.000-1.500.000. HPMC tidak berbau dan tidak berasa, berbentuk serbuk berserat atau granular berwarna putih atau putih krem (Rowe dkk., 2009). Rumus struktur HPMC dapat dilihat pada Gambar 2.7.



Gambar 2.7 Struktur hidroksipropil metilselulosa

HPMC merupakan salah satu polimer hidrofilik atau polimer yang larut dalam air (Pattabhi dkk., 2004). HPMC larut dalam air dingin membentuk larutan koloid kental, praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, dan campuran air dan

alkohol. Sebagian HPMC larut dalam larutan aseton encer, campuran diklorometana dan propan-2-ol, dan pelarut organik lainnya (Rowe dkk., 2009). HPMC sangat stabil dalam kondisi kering dan pada pH 3-11 (Ahuja dkk., 1997).

HPMC banyak digunakan dalam formulasi sediaan oral, optalmik, nasal, dan topikal. Pada sediaan oral, HPMC digunakan sebagai agen pengikat pada tablet, pembentuk film, dan sebagai matriks dalam formulasi sediaan tablet lepas lambat. Nilai viskositas yang tinggi dapat digunakan untuk memperlambat pelepasan obat dari matriks pada konsentrasi 10-80% b/b pada tablet dan kapsul (Rowe dkk., 2009).

Adapun kelebihan HPMC dalam hal mengendalikan pelepasan obat yaitu bahan tersebut apabila kontak dengan cairan maka akan membentuk lapisan gel sehingga matriks akan sulit mengalami erosi dan obat berdifusi keluar dari matriks dengan sangat lambat (Nair dan Kumar, 2010). HPMC memiliki banyak dipilih sebagai bahan tambahan dalam sediaan farmasi karena memiliki toksisitas yang rendah dan adanya kemudahan manufaktur.

#### 2.4 Desain Faktorial

Desain faktorial adalah desain pilihan untuk menentukan efek simultan dari beberapa faktor dan interaksinya. Desain faktorial digunakan dalam percobaan untuk menjelaskan efek dari berbagai faktor atau kondisi pada hasil percobaan. Dalam dunia kefarmasian desain faktorial digunakan untuk menghasilkan formulasi sediaan yang optimal (Bolton dan Bon, 2019). Desain faktorial penting digunakan dalam beberapa fenomena dimana sejumlah besar faktor mempengaruhi masalah tertentu. Desain faktorial dibagi menjadi dua tipe yaitu *simple factorial design* dan *complex factorial design* (Kothari, 2004).

*Simple factorial design* disebut juga *two-factor-factorial design*. *Simple factorial design* merupakan desain faktorial yang mempertimbangkan efek dari dua faktor pada variabel terikat. Contoh : *simple factorial design* 2x2, 3x4, atau 5x3. Sedangkan *complex factorial design* atau disebut *multifactor-factorial design*

merupakan desain faktorial yang mempertimbangkan efek dari lebih dari dua faktor dalam satu waktu pada variabel bebas. Contoh : *complex factorial design* 2x2x2 (Kothari, 2004).

Ada beberapa istilah yang terdapat pada desain faktorial, yaitu faktor, level, efek, dan interaksi. Faktor merupakan variabel yang ditentukan sesuai dengan percobaan dan memiliki pengaruh pada efek. Terdapat dua jenis faktor yaitu faktor kuantitatif dan faktor kualitatif. Faktor kuantitatif memiliki nilai numerik sedangkan faktor kualitatif bersifat non numerik. Contoh faktor dalam percobaan adalah konsentrasi, suhu, lubrikan, dan lain sebagainya (Bolton dan Bon, 2019).

Level merupakan nilai dari faktor, dalam desain faktorial terdapat dua level, yaitu level tinggi dan level rendah. Simbol yang digunakan untuk kombinasi berbagai faktor adalah (1), a, b, dan ab. Ketika kedua faktor berada pada level rendah maka simbol yang digunakan adalah (1). Ketika faktor A berada pada level tinggi dan faktor B berada pada level rendah, maka simbol yang digunakan adalah a. Simbol b digunakan ketika hanya faktor B yang berada pada level tinggi, dan simbol ab digunakan ketika kedua faktor A dan B berada di level tinggi (Bolton dan Bon, 2019).

Efek merupakan perubahan respon yang disebabkan oleh berbagai level dari faktor. Interaksi adalah suatu respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bolton dan Bon, 2019).

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

$$Y = b_0 + b_1XA + b_2XB + b_{12}XAXB \dots\dots\dots(1)$$

Y = efek respon yang diamati

XA = level A

XB= level B

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

Desain faktorial memiliki beberapa keuntungan, diantaranya :

1. Memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama (dengan tidak adanya interaksi)



2. Digunakan untuk mengungkap dan mengidentifikasi interaksi (jika ada interaksi)
3. Berlaku untuk berbagai kondisi karena efek faktor diukur pada berbagai level faktor lain
4. Semua efek utama dan interaksi dihitung dari semua data
5. Semua perkiraan efek dan interaksi tidak tergantung pada pengaruh faktor-faktor lain (Bolton dan Bon, 2019).



## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: 1) Perancangan optimasi formula dengan konsentrasi HPMC dan etil selulosa menggunakan desain faktorial; 2) Preparasi mikrosfer mukoadhesif asiklovir sesuai rancangan formula; 3) Penentuan ukuran partikel; 4) Penentuan *entrapment efficiency*; 5) Uji kekuatan mukoadhesif; 6) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert* versi 12; 7) Verifikasi dan karakterisasi formula optimum (*drug loading*, *yield*, FT-IR, dan SEM). Skema penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.

### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian adalah *four blades propeller* (IKA Labortechnik RW 20.n), *hot plate magnetic stirrer* (Ika c-mag HS7), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10s*, *Thermo scientific*), *Scanning Electron Microscopy/SEM* (*Hitachi TM3000*), spektroskopi FT-IR (*Alpha Bruker*), neraca analitik (*Adventure<sup>TM</sup> Ohaus*, *desikator* (*Normax*), *texture analyzer* (*TA-TX2*, *Stable Micro System*), pH meter (*Elmetron CP-502*), *vacumm pump*, mikroskop optik, alat gelas, kertas saring *whatman* nomor 41, *Design Expert* versi 12 dan aplikasi SPSS Versi 22.

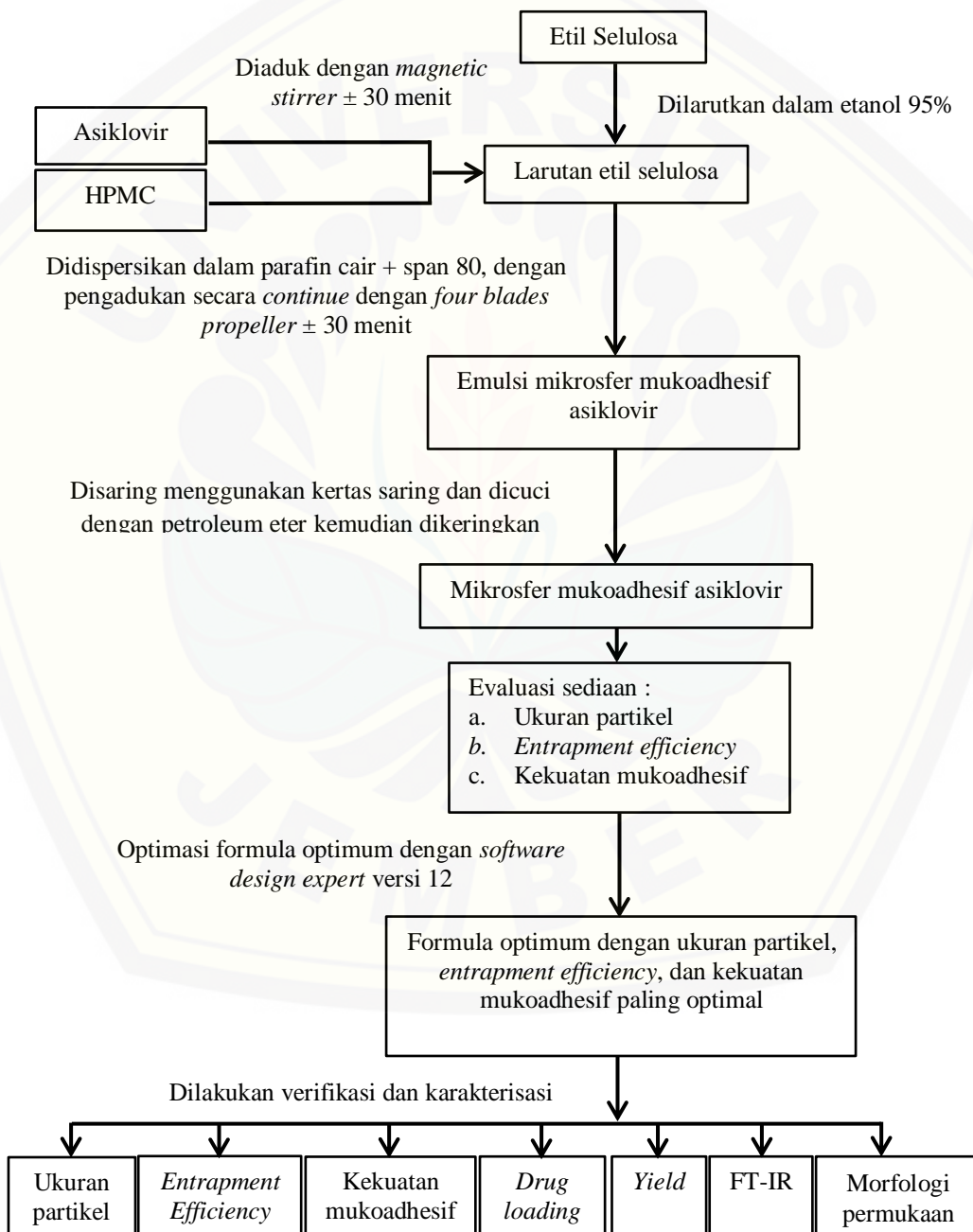
#### 3.2.2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah asiklovir (diperoleh dari Zhejiang Carioter China), HPMC (PT. Hexpharm), etil selulosa (PT. Lawsim Zecha), span 80 (PT. Brataco Chemika), parafin cair (PT. Brataco Chemika), etanol 95% (PT. Inalab), petroleum eter (PT. Brataco Chemika), *aquadest*, cairan

lambung buatan pH 1,2, dan NaCl fisiologis 0,9% (PT. Gunung Batu Medica).

### 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida, Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Oktober 2019 – Januari 2020.



Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1. Perancangan Optimasi Formula

Penelitian dibuat dalam empat formula mikrosfer mukoadhesif asiklovir. Perbedaan masing-masing formula adalah perlakuan mengenai jumlah konsentrasi HPMC dan etil selulosa yang digunakan dalam pembentukan mikrosfer mukoadhesif.

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

Variabel bebas : konsentrasi HPMC dan etil selulosa

Variabel terkontrol: lama pengadukan, kecepatan pengadukan, suhu, jumlah asiklovir, etanol 95%, parafin cair, dan span 80.

Variabel terikat : ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan mukoadhesif.

Desain faktorial dua level dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang akan diuji pada dua level, yaitu level tinggi dengan notasi (+1) dan level rendah dengan notasi (-1). Hal ini ditujukan untuk mengetahui konsentrasi HPMC dan etil selulosa yang optimum untuk mendapatkan karakteristik mikrosfer mukoadhesif asiklovir yang optimum pula. Rancangan desain faktorial untuk dua level dua faktor dapat dilihat pada Tabel 3.1. Susunan level rendah dan level tinggi untuk masing-masing faktor dapat pula dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial untuk faktor dua level

| Formula | Faktor A (konsentrasi HPMC) | Faktor B (konsentrasi Etil Selulosa) | Interaksi A dan B |
|---------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| (1)     | -1                          | -1                                   | +1                |
| (A)     | +1                          | -1                                   | -1                |
| (B)     | -1                          | +1                                   | -1                |
| (AB)    | +1                          | +1                                   | +1                |

Tabel 3.2 Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial

| Faktor                    | Level rendah (-1) | Level tinggi (+1) |
|---------------------------|-------------------|-------------------|
| Konsentrasi HPMC          | 75 mg             | 200 mg            |
| Konsentrasi etil selulosa | 225 mg            | 300 mg            |

Pemilihan batas konsentrasi HPMC didasarkan pada formulasi dan karakterisasi mikrosfer mukoadhesif silimarín yaitu sebesar 3 : 10 terhadap bahan aktif dengan nilai kekuatan mukoadhesif tertinggi 98.91 % (Gavini dkk., 2015). Oleh karena itu dipilih batas bawah konsentrasi HPMC sebesar 20 mg (2 : 10 terhadap bahan aktif) dan batas atas konsentrasi HPMC sebesar 40 mg (4 : 10 terhadap bahan aktif). Konsentrasi etil selulosa sebesar 6 : 10 terhadap bahan aktif sehingga pada penelitian ini dicoba dengan batas bawah 50 mg (5 : 10 terhadap bahan aktif) dan batas atas 70 mg (7:10 terhadap bahan aktif).

Susunan formula mikrosfer mukoadhesif asiklovir yang akan diteliti adalah yang tercantum pada Tabel 3.3 sebagai berikut :

Tabel 3.3 Susunan formula mikrosfer mukoadhesif asiklovir

| Bahan         | Fungsi                 | Formula |        |        |        |
|---------------|------------------------|---------|--------|--------|--------|
|               |                        | (1)     | (A)    | (B)    | (AB)   |
| Asiklovir     | Bahan aktif            | 100 mg  | 100 mg | 100 mg | 100 mg |
| HPMC          | Polimer                | 75 mg   | 200 mg | 75 mg  | 200 mg |
| Etil Selulosa | Polimer matriks        | 225 mg  | 225 mg | 300 mg | 300 mg |
| Parafin cair  | Pelarut fase eksternal | 39 mL   | 39 mL  | 39 mL  | 39 mL  |
| Etanol 95%    | Pelarut fase internal  | 7 mL    | 7 mL   | 7 mL   | 7 mL   |
| Span 80       | Surfaktan              | 1 mL    | 1 mL   | 1 mL   | 1 mL   |

#### 3.4.2. Pembuatan Mikrosfer Mukoadhesif Asiklovir

Mikrosfer dibuat dengan menggunakan metode *solvent evaporation*. Etil selulosa dilarutkan dalam etanol 95%, HPMC dan asiklovir ditambahkan dalam larutan etil selulosa dengan *magnetic stirrer* dan dicampur selama 30 menit. Kemudian larutan etanol yang mengandung HPMC, etil selulosa, dan

asiklovir didispersikan dalam parafin cair yang sebelumnya telah dicampur dengan span 80 sebagai surfaktan dengan pengadukan *continue* menggunakan *four blades propeller* selama  $\pm 30$  menit dengan kecepatan 600 rpm. Mikrosfer dicuci dengan petroleum eter dan disaring menggunakan kertas saring dengan bantuan corong *buchner* dan pompa vakum, kemudian dikeringkan pada suhu kamar selama 24 jam.

#### 3.4.3. Pembuatan Kurva Baku Asiklovir

##### a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan induk 40 ppm dan 30 ppm dibuat dengan melarutkan 2 mg dan 1,5 mg asiklovir dalam 50 mL HCl 0,1 N. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan membuat larutan 8 ppm sebagai standar baku. Standar baku tersebut dilakukan scanning pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV. Panjang gelombang maksimum ditentukan dari nilai absorbansi paling besar.

##### b. Pembuatan Kurva Baku Asiklovir

Larutan baku dibuat dari pengenceran larutan baku induk 40 ppm dan 30 ppm. Larutan baku yang dibuat yaitu konsentrasi 4, 6, 8, 12, dan 15 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 (Komati dkk., 2018)

Ukuran mikrosfer ditentukan dengan mikroskop optik dan diukur menggunakan skala mikrometer dan mikrometer okular. Mikrosfer diletakkan pada *object glass* dan ditetesi dengan aquades. Minimal 50 mikrosfer dihitung rata-ratanya untuk penentuan ukuran partikel.

Untuk mengetahui distribusi ukuran partikel, diukur dengan menghitung *coefficient of variation* (CV) melalui persamaan berikut:

$$CV = \frac{SD}{rata-rata} \dots\dots\dots(2)$$

#### 3.4.5 Penentuan *Entrapment Efficiency* (Dhaliwal dkk., 2008)

Ditimbang mikrosfer sejumlah tertentu yang setara dengan 10 mg asiklovir dan dilarutkan dengan HCl 0,1 N 10 mL 0,1 N dan diultrasonik selama  $\pm 2$  jam. Kemudian disaring dan filtrat dianalisis untuk mengetahui kandungan obatnya dengan Spektrofotometer UV Vis pada panjang gelombang maksimum. % *Entrapment Efficiency* dapat dilakukan menggunakan persamaan (3):

$$\% \text{ Entrapment Efficiency} = \frac{\text{Konsentrasi obat sebenarnya}}{\text{Konsentrasi obat teoritis}} \times 100\% \dots\dots(3)$$

#### 3.4.6 Penentuan Kekuatan Mukoadhesif (Surini dkk., 2009; Alexander dkk., 2011)

Uji kekuatan mukoadhesif ditentukan dengan mengukur kekuatan yang diperlukan untuk melepaskan polimer dari jaringan hewan. Kekuatan yang diperlukan untuk memisahkan polimer dari lambung tikus yang dipotong diukur menggunakan *Texture Analyzer* yang terhubung ke komputer yang dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Jenis tikus yang digunakan adalah tikus wistar jantan, dengan berat 200-250 g. Sebelum percobaan, dipuasakan selama 24 jam (boleh minum air). Tikus dianestesi menggunakan kloroform. Pembedahan dilakukan pada bagian abdominal kemudian organ lambungnya diangkat. Bagian lambung tikus dibersihkan dengan NaCl fisiologis 0.9% untuk membersihkan isi lambung, kemudian direndam dengan menggunakan cairan lambung buatan tanpa enzim pH 1,2. Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa yang menghadap keluar. Kemudian mikrosfer disebar pada jaringan. Alat dijalankan, mikrosfer dibiarkan kontak dengan jaringan lambung selama 1 menit dan ditekan menggunakan *probe* dengan gaya sebesar 2 g. Kemudian *probe* ditarik dengan kecepatan 0,1 mm/detik dan kurva antara waktu dengan

besar gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga mikrosfer terlepas dari permukaan jaringan.

#### 3.4.7 Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menganalisis data yang dihasilkan menggunakan desain faktorial. Nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan mukoadhesif yang didapatkan dari data hasil penelitian disebut dengan respon dan 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 mukoadhesif).

Berdasarkan persamaan (1) dapat ditentukan nilai dari koefisien  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_{12}$ . Dari hasil perhitungan, dapat dibuat *countour plot* dengan menggunakan *software design expert 12*. Pembuatan *countour plot* meliputi nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan mukoadhesif agar dapat diketahui pengaruh kedua faktor (konsentrasi HPMC dan etil selulosa) serta interaksinya terhadap perubahan respon.

#### 3.4.8 Verifikasi Formula Optimum

Verifikasi formula optimum dilakukan dengan cara membandingkan data prediksi respon yang dihasilkan dari desain faktorial dengan data observatif formula optimum dengan taraf kepercayaan 95% secara statistik dengan menggunakan uji-t (*One sample T-test*). Data dikatakan tidak berbeda bermakna jika tingkat signifikansinya  $> 0,05\%$  dan sebaliknya, data dikatakan berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya  $< 0,05\%$  (Aufiya dkk., 2012).

#### 3.4.9 Karakterisasi Formula Optimum

a. *Drug Loading* (Garud dan Garud, 2012; Metkari dkk., 2014)

*Drug loading* menunjukkan seberapa efisien formula yang digunakan dalam preparasi. Bahan aktif dimuat dengan cara penjebakan



fisik, ikatan kimia, dan absorpsi permukaan. Obat dapat dimuat dalam mikrosfer melalui penetrasi atau difusi obat melalui pori-pori mikrosfer serta dengan cara penyerapan obat pada permukaan mikrosfer. Perhitungan persen *drug loading* dilakukan dengan persamaan (4) :

$$\text{Drug Loading} = \frac{\text{bobot obat yang terjerap mikrosfer}}{\text{bobot mikrosfer yang didapat}} \times 100\% \dots\dots\dots(4)$$

b. *Yield* (Kyada dkk., 2014)

Nilai *yield* mikrosfer dari berbagai *batch* dihitung menggunakan bobot produk akhir setelah pengeringan dibandingkan dengan bobot total awal obat dan polimer. Nilai *yield* dihitung menggunakan persamaan (5) :

$$\text{Yield} = \frac{\text{bobot mikrosfer yang didapat}}{\text{bobot total obat dan polimer teoritis}} \times 100 \dots\dots\dots(5)$$

c. Analisis Fourier Transform Infrared (FT-IR) (Shahi dkk., 2013)

Analisis gugus fungsi menggunakan spektrofotometer FT-IR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidak perubahan gugus fungsi asiklovir dengan polimer setelah proses emulsifikasi. Pemeriksaan gugus fungsi pada bilangan gelombang 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Hasil dari masing-masing sampel dibandingkan untuk mengetahui interaksi antar bahan.

d. Morfologi Permukaan (Kyada dkk., 2014)

Pemeriksaan morfologi mikrosfer dilakukan dengan *scanning electron microscopy* (SEM). Mikrosfer diamati di bawah SEM, dipasang ke tempat sampel menggunakan pita karbon yang menempel pada dua sisi dan dilapisi dengan film platinum. Hasil *scanning* diambil pada tegangan 15 kV dengan tekanan *chamber* 0.8 mm Hg.

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. HPMC mempunyai efek meningkatkan ukuran partikel dan kekuatan mukoadhesif tetapi menurunkan nilai *entrapment efficiency*, sedangkan etil selulosa mempunyai efek meningkatkan ukuran partikel dan nilai *entrapment efficiency* tetapi dapat menurunkan kekuatan mukoadhesif. Interaksi antara kedua faktor tersebut dapat meningkatkan ukuran partikel dan *entrapment efficiency* tetapi menurunkan kekuatan mukoadhesif.
2. Formula optimum mikrosfer mukoadhesif asiklovir yang diperoleh dari design expert yaitu F(AB) dengan konsentrasi HPMC 200 mg dan etil selulosa 300 mg.
3. Hasil verifikasi formula optimum mikrosfer mukoadhesif asiklovir mempunyai nilai ukuran partikel sebesar 464,961  $\mu\text{m}$ , nilai *entrapment efficiency* sebesar 64,658 %, dan kekuatan mukoadhesif sebesar 54,133 gram. Karakteristik mikrosfer mukoadhesif asiklovir menghasilkan nilai *drug loading* sebesar 14,498% dan nilai *yield* sebesar 74,322 %. Analisis FT-IR formula optimum menunjukkan tidak terdapat interaksi antara bahan aktif obat (asiklovir) dengan polimer (HPMC dan etil selulosa) selama preparasi. Mikrosfer mukoadhesif asiklovir yang dihasilkan berbentuk sferis dengan permukaan yang relatif halus namun tidak rata, dan terdapat beberapa pori di permukaannya.

### 5.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka disarankan :

1. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan mikrosfer mukoadhesif asiklovir.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang mikrosfer mukoadhesif asiklovir menggunakan kombinasi polimer yang berbeda untuk menghasilkan nilai respon yang lebih baik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahuja, A., R. K. Khar, dan J. Ali. 1997. Mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 23(5):489–515.
- Alexander, A., Ajazuddin, T. Giri, Swarna, dan P. Shukla. 2011. Various evaluation parameters used for the evaluation of different mucoadhesive dosage forms. *International Journal of Drug Formulation & Research*. 2:1–26.
- Aryulina, D., C. Muslim, S. Manaf, dan E. W. Winarni. 2006. *Biologi 2*. Jakarta: Esis.
- Aufiya, D., S. Pramono, dan Mufrod. 2012. Optimasi formula tablet hisap ekstrak rimpang lengkuas ( alpinia galanga ( l . ) stuntz ) dengan kombinasi bahan pemanis manitol dan sukrosa menggunakan metode simplex lattice design. *Majalah Obat Tradisional*. 17(3):39–46.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2019. *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications*. Edisi Fourth. New York: Marcel Dekker. Inc. 9.
- Ca, A., E. Agbamu, dan O. Se. 2018. Evaluation of mucoadhesive microspheres of metronidazole formulated using ionic gelation technique. *Scholars Academic Journal of Pharmacy ( SAJP )*. 480–487.
- Carvalho, F. C., M. L. Bruschi, R. C. Evangelista, dan M. P. D. Gremiao. 2012. Mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 38(6):643–652.
- Cernik, C., K. Gallina, dan R. T. Brodell. 2008. The treatment of herpes simplex infections. *American Medical Association*. 168(11):1137–1144.
- De La Vega, J. C., P. Elischer, T. Schneider, dan U. O. Häfeli. 2013. Uniform polymer microspheres: monodispersity criteria, methods of formation and applications. *Nanomedicine*. 8(2):265–285.

- Dey, S., S. Pramanik, dan A. Malgope. 2011. Formulation and optimization of sustained release stavudine microspheres using response surface methodology. *ISRN Pharmaceutics*. 2011:1–7.
- Dhaliwal, S., S. Jain, H. P. Singh, dan A. K. dan Tiwary. 2008. Mucoadhesive microspheres for gastroretentive delivery of acyclovir: in vitro and in vivo evaluation mucoadhesive microspheres for gastroretentive delivery of acyclovir: in vitro and in vivo evaluation. *The AAPS Journal*. 10(June):322–330.
- Freiberg, S. dan X. X. Zhu. 2004. Polymer microspheres for controlled drug release. *International Journal of Pharmaceutics*. 282(1–2):1–18.
- Gandjar, I. . dan A. Rohman. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Ganesan, P., A. J. D. Johnson, L. Sabapathy, dan A. Duraikannu. 2012. Review on microsphere. *American Journal of Drug Discovery and Development*. 66:37–39.
- Garud, N. dan A. Garud. 2012. Preparation and in-vitro evaluation of metformin microspheres using non-aqueous solvent evaporation technique. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 11(4):577–583.
- Gavini, V., R. Batta, K. Kuchi, dan M. S. Murthy. 2015. Formulation and characterization of mucoadhesive microparticulate drug delivery system encapsulated with silymarin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 7:244–250.
- Gunawijaya, A. 1994. *Buku Teks Histologi Jilid 2*. Jakarta: Binarupa Aksara.
- Hamid, M. S., F. Iqbal, M. Raza, K. Rehman, S. Ahmed, Y. Shahzad, dan S. N. H. Shah. 2013. Characterization of ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose microspheres for controlled release of flurbiprofen. *Journal of Pharmaceutics & Drug Delivery Research*. 02(01):1–10.

- Hardenia, S. S., A. Jain, P. Ritesh, dan A. Kaushal. 2011. Formulation and evaluation of mucoadhesive microspheres of ciprofloxacin. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. 1(4):214–224.
- Hwisa, N. T., P. Katakam, B. R. Chandu, dan S. K. Adiki. 2013. Biological medicinal chemistry solven evaporation techniques as promising advancement in microencapsulation. *Vedic Research International*. 1(1):8–21.
- Kaurav, H., S. L. Hari Kumar, dan A. Kaur. 2012. Mucoadhesive microspheres as carriers in drug delivery: a review. *International Journal of Drug Development and Research*. 4(2):21–34.
- Kenechukwu, F. dan M. Momoh. 2016. Formulation, characterization and evaluation of the effect of polymer concentration on the release behavior of insulin-loaded eudragit ® -entrapped mucoadhesive microspheres. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 6(2):69.
- Komati, S., S. Swain, M. Eswara, B. Rao, B. Ranjan, S. Unnam, dan V. Dasi. 2018. QbD-based design and characterization of mucoadhesive microspheres of quetiapine fumarate with improved oral bioavailability and brain biodistribution potential. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. (September):0–1.
- Kothari, C. R. 2004. *Research Methodology Methods and Techiques*. Edisi Second. New Delhi: New Age International Publishers.
- Kyada, C., K. Ranch, dan D. Shah. 2014. Optimization of mucoadhesive microspheres of acyclovir by applying 32 full factorial design. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 24(1):61–68.
- Lacy, C. F., L. R. Armstrong, M. P. Goldman, dan L. L. Lanco. 2008. *Drug Information Handbook*. America: Lexi-Comp's Drug Reference Handbooks.
- Li, M., O. Rouaud, dan D. Poncelet. 2008. Microencapsulation by solvent evaporation: state of the art for process engineering approaches. *International Journal of Pharmaceutics*. 363:26–39.

- Liu, H., W. Pan, P. Ke, Y. Dong, dan L. Ji. 2010. Preparation and evaluation of a novel gastric mucoadhesive sustained-release acyclovir microsphere. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 36(9):1098–1105.
- Lokhande, A. B., S. Mishra, R. D. Kulkarni, dan J. B. Naik. 2013. Influence of different viscosity grade ethylcellulose polymers on encapsulation and in vitro release study of drug loaded nanoparticles. *Journal of Pharmacy Research*. 7(5):414–420.
- Mandal, U. K., B. Chatterjee, dan F. G. Senjoti. 2016. Gastro-retentive drug delivery systems and their in vivo success : a recent update. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 11:575–584.
- Metkari, V. B., L.V.Kulkarni, P.S.Patil, P.A.Jadhav, G.S.Bamane, dan C.M.Kumbhar. 2014. Microspheres - a new drug delivery system: a review. *Journal of Current Pharma Research*. 4(2):1128–1133.
- Muzaki, M. A. 2019. *Optimasi Kecepatan Dan Lama Pengadukan Dalam Preparasi Mucoadhesive Microspheres Amoksisilin Trihidrat Menggunakan Polimer Carbomer Dan Etil Selulosa*. Dalam Skripsi. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Mythri, G., K. Kavitha, M. R. Kumar, dan S. D. Jagadeesh Singh. 2011. Novel mucoadhesive polymers- a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 1(8):37–42.
- Nair, A. B. dan A. Kumar. 2010. Controlled release matrix uncoated. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 71–75.
- Nanjwade, B. K., K. A. Parikh, R. V Deshmukh, V. K. Nanjwade, K. R. Gaikwad, dan S. A. Thakare. 2011. Development and evaluation of intranasal mucoadhesiv microspheres of neostigmine bromide. *Pharmaceutica Analytica Acta*. 2(2)
- Patil, S. K., S. R. Joshi, S. V. Patil, S. S. Patil, dan S. A. Nitave. 2019. Design and characterization of mucoadhesive microspheres of anti-inflammatory drug. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 11(03):865–877.

- Pattabhi, K., R. C. Howdary, dan Y. S. R. R. Ao. 2004. Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery. *Biol. Pharm. Bull.* 27(11):1717–1724.
- Pavia, Lampman, Kriz, dan Vyvyan. 2009. *Introduction to Spectroscopy*. Edisi Fourth Edi. USA: Brooks/Cole Cengage Learning.
- Prasad, B. S. G., V. R. M. Gupta, N. Devanna, dan K. Jayasurya. 2014. Microspheres as drug delivery system – a review. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences.* 5(3):1961–1972.
- Rajput, G. C., F. D. Majmudar, J. K. Patel, K. N. Patel, R. S. Thakor, B. P. Patel, dan R. Nb. 2010. Stomach specific mucoadhesive tablets as controlled drug delivery system – a review work. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research.* 1(1):30–41.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edition.* Pharmaceutical Press.
- Sabitha, P., J. Vijaya Ratna, dan K. Ravindra Reddy. 2010. Design and evaluation of controlled release chitosan-calcium alginate microcapsules of anti tubercular drugs for oral use. *International Journal of ChemTech Research.* 2(1):88–98.
- Schmitz, P., K. J. Martin, dan D. D. Miller. 2008. *Internal Medicine Just the Facts.* New York: The McGraw-Hill Companies.
- Shahi, S., A. Sonawane, S. Vanamore, dan N. Zadbuke. 2013. Formulation and in-vitro characterization of acyclovir floating matrix tablets : a factorial design study. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 3(05):65–74.
- Surini, S., V. Anggriani, dan E. Anwar. 2009. Study of mucoadhesive microspheres based on pregelatinized cassava starch succinate as a new carrier for drug delivery. *Journal of Medical Sciences.* 9(6):249–256.

- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale: the complete drugs reference thirty-sixth edition*. RPS Publishing
- Tambajong, J., S. Wonodirekso, K. S. Siswojo, I. A. Suryono, R. Tanzil, R. Soeharto, S. Roewijoko, I. Goeritnoko, dan M. Martoprawiro. 1996. *Buku Ajar Histologi*. Edisi V. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Tao, Y., Y. Lu, Y. Sun, B. Gu, W. Lu, dan J. Pan. 2009. Development of mucoadhesive microspheres of acyclovir with enhanced bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*. 378:30–36.
- Tortora, G. J. dan B. Derrickson. 2014. *Principles of Anatomy & Physiology 14th Edition*. Wiley.
- Vasir, J. K., K. Tambwekar, dan S. Garg. 2003. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*. 255(1–2):13–32.
- Wise, D. L. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker. Inc.
- Yellanki, S. K., J. Singh, J. A. Syed, R. Bigala, S. Goranti, dan N. Kumar. 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 Asiklovir*

A.1. Tabulasi hasil absorbansi pada masing-masing panjang gelombang asiklovir

| $\lambda$ | Abs   | $\lambda$  | Abs          | $\lambda$ | Abs   | $\lambda$ | Abs   |
|-----------|-------|------------|--------------|-----------|-------|-----------|-------|
| 200       | 0,553 | 251        | 0,693        | 302       | 0,105 | 353       | 0,033 |
| 201       | 0,553 | <b>252</b> | <b>0,698</b> | 303       | 0,095 | 354       | 0,032 |
| 202       | 0,548 | 253        | 0,694        | 304       | 0,085 | 355       | 0,031 |
| 203       | 0,548 | 254        | 0,69         | 305       | 0,077 | 356       | 0,032 |
| 204       | 0,546 | 255        | 0,69         | 306       | 0,07  | 357       | 0,031 |
| 205       | 0,542 | 256        | 0,687        | 307       | 0,064 | 358       | 0,031 |
| 206       | 0,533 | 257        | 0,681        | 308       | 0,059 | 359       | 0,031 |
| 207       | 0,532 | 258        | 0,67         | 309       | 0,056 | 360       | 0,03  |
| 208       | 0,531 | 259        | 0,658        | 310       | 0,053 | 361       | 0,03  |
| 209       | 0,531 | 260        | 0,632        | 311       | 0,051 | 362       | 0,03  |
| 210       | 0,526 | 261        | 0,619        | 312       | 0,049 | 363       | 0,03  |
| 211       | 0,526 | 262        | 0,607        | 313       | 0,047 | 364       | 0,03  |
| 212       | 0,52  | 263        | 0,598        | 314       | 0,046 | 365       | 0,03  |
| 213       | 0,512 | 264        | 0,583        | 315       | 0,044 | 366       | 0,029 |
| 214       | 0,511 | 265        | 0,571        | 316       | 0,044 | 367       | 0,029 |
| 215       | 0,491 | 266        | 0,561        | 317       | 0,043 | 368       | 0,029 |
| 216       | 0,456 | 267        | 0,553        | 318       | 0,042 | 369       | 0,028 |
| 217       | 0,426 | 268        | 0,536        | 319       | 0,041 | 370       | 0,028 |
| 218       | 0,398 | 269        | 0,511        | 320       | 0,041 | 371       | 0,028 |
| 219       | 0,351 | 270        | 0,499        | 321       | 0,041 | 372       | 0,028 |
| 220       | 0,369 | 271        | 0,493        | 322       | 0,04  | 373       | 0,028 |
| 221       | 0,37  | 272        | 0,488        | 323       | 0,039 | 374       | 0,028 |
| 222       | 0,379 | 273        | 0,485        | 324       | 0,04  | 375       | 0,028 |
| 223       | 0,38  | 274        | 0,482        | 325       | 0,04  | 376       | 0,027 |
| 224       | 0,385 | 275        | 0,479        | 326       | 0,039 | 377       | 0,027 |
| 225       | 0,398 | 276        | 0,476        | 327       | 0,038 | 378       | 0,027 |
| 226       | 0,403 | 277        | 0,474        | 328       | 0,039 | 379       | 0,027 |
| 227       | 0,41  | 278        | 0,47         | 329       | 0,038 | 380       | 0,027 |

|     |       |     |       |     |       |     |       |
|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 228 | 0,417 | 279 | 0,465 | 330 | 0,038 | 381 | 0,026 |
| 229 | 0,426 | 280 | 0,46  | 331 | 0,038 | 382 | 0,026 |
| 230 | 0,431 | 281 | 0,453 | 332 | 0,037 | 383 | 0,026 |
| 231 | 0,442 | 282 | 0,445 | 333 | 0,037 | 384 | 0,026 |
| 232 | 0,455 | 283 | 0,437 | 334 | 0,037 | 385 | 0,026 |
| 233 | 0,468 | 284 | 0,426 | 335 | 0,036 | 386 | 0,025 |
| 234 | 0,472 | 285 | 0,412 | 336 | 0,037 | 387 | 0,025 |
| 235 | 0,481 | 286 | 0,398 | 337 | 0,036 | 388 | 0,025 |
| 236 | 0,493 | 287 | 0,384 | 338 | 0,036 | 389 | 0,025 |
| 237 | 0,55  | 288 | 0,368 | 339 | 0,035 | 390 | 0,024 |
| 238 | 0,559 | 289 | 0,348 | 340 | 0,035 | 391 | 0,024 |
| 239 | 0,561 | 290 | 0,327 | 341 | 0,035 | 392 | 0,024 |
| 240 | 0,571 | 291 | 0,307 | 342 | 0,035 | 393 | 0,024 |
| 241 | 0,587 | 292 | 0,288 | 343 | 0,035 | 394 | 0,024 |
| 242 | 0,598 | 293 | 0,267 | 344 | 0,034 | 395 | 0,024 |
| 243 | 0,609 | 294 | 0,243 | 345 | 0,034 | 396 | 0,023 |
| 244 | 0,624 | 295 | 0,222 | 346 | 0,034 | 397 | 0,023 |
| 245 | 0,64  | 296 | 0,202 | 347 | 0,033 | 398 | 0,023 |
| 246 | 0,657 | 297 | 0,181 | 348 | 0,034 | 399 | 0,023 |
| 247 | 0,672 | 298 | 0,164 | 349 | 0,033 | 400 | 0,023 |
| 248 | 0,677 | 299 | 0,149 | 350 | 0,033 |     |       |
| 249 | 0,682 | 300 | 0,133 | 351 | 0,033 |     |       |
| 250 | 0,689 | 301 | 0,118 | 352 | 0,033 |     |       |

## B. Kurva Baku Asiklovir dalam HCl

### B.1. Hasil absorbansi larutan baku asiklovir

Standard Curve  
Test Name: 1908  
9:55 28Oct19  
Cell #

| Std # | Conc. C | Abs 252.0nm |
|-------|---------|-------------|
| 1     | 4.600   | 0.256       |
| 2     | 6.000   | 0.383       |
| 3     | 9.200   | 0.563       |
| 4     | 12.00   | 0.797       |
| 5     | 15.00   | 0.950       |

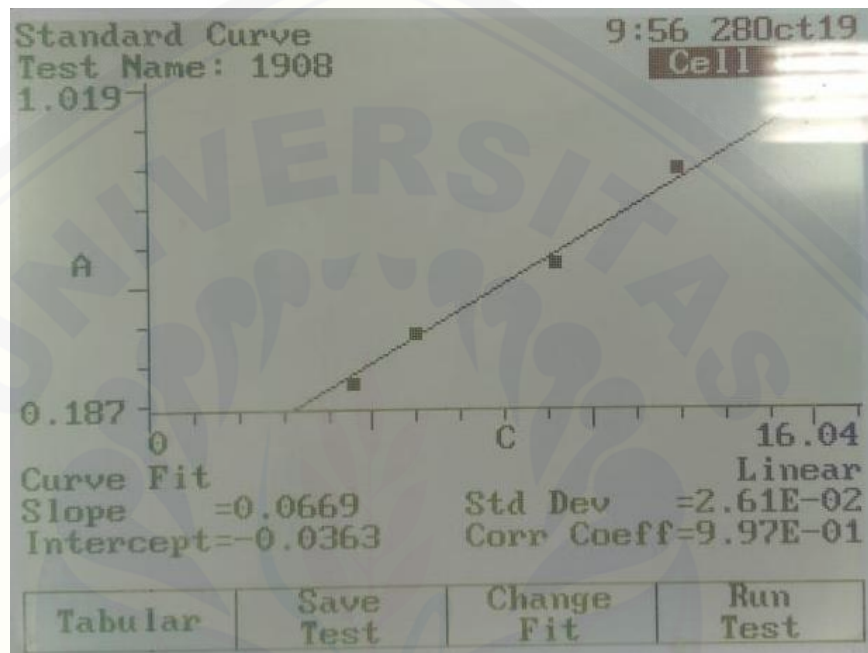
Curve Fit  
Slope =0.0669  
Intercept=-0.0363

Linear  
Std Dev =2.61E-02  
Corr Coeff=9.97E-01

Page 1, Standards 1 - 5

|            |           |                |          |
|------------|-----------|----------------|----------|
| View Graph | Save Test | Edit Standards | Run Test |
|------------|-----------|----------------|----------|

## B.2. Kurva baku asiklovir



## B.3. Hasil perhitungan linieritas kurva baku asiklovir

Method : Linearity  
Probability : 95%  
Number of data : 5  
Line equation :  $Y = -0.03631340 + 0.06689246X$   
Corelation coefficient : 0.99687130  
Sy value : 0.02611925  
Vx0 value : 4.17164800%  
Xp value : 2.64090800

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement ( > 0.99 )  
The Vx0 value is fullfilled the requirement ( 0% to 5% )  
The Xp value is OK ( < 4.60000000 )

### C. Perhitungan Ukuran Partikel

#### C.1. Formula (1)

| No. | Formula (1)          |                      |                      |
|-----|----------------------|----------------------|----------------------|
|     | R1 ( $\mu\text{m}$ ) | R2 ( $\mu\text{m}$ ) | R3 ( $\mu\text{m}$ ) |
| 1.  | 161,6                | 160,1                | 162,9                |
| 2.  | 169,5                | 162,5                | 166,4                |
| 3.  | 162,3                | 163,7                | 165,5                |
| 4.  | 169,2                | 169,7                | 165,6                |
| 5.  | 170,2                | 170,2                | 163,4                |
| 6.  | 174,5                | 177,8                | 179,8                |
| 7.  | 165,5                | 164,2                | 167,1                |
| 8.  | 168,3                | 164,9                | 167,2                |
| 9.  | 164,2                | 156,4                | 162,1                |
| 10. | 166,1                | 167,5                | 156,8                |
| 11. | 167,2                | 163,7                | 176,4                |
| 12. | 172,2                | 165,9                | 172,1                |
| 13. | 175,6                | 178,6                | 162,2                |
| 14. | 165,9                | 172,3                | 172,6                |
| 15. | 163,3                | 165,7                | 181,2                |
| 16. | 162,5                | 179,8                | 169,8                |
| 17. | 159,4                | 163,3                | 164,1                |
| 18. | 178,9                | 165,7                | 170,9                |
| 19. | 168,6                | 176,4                | 178,3                |
| 20. | 170,5                | 180,1                | 160,1                |
| 21. | 171,2                | 158,2                | 163,6                |
| 22. | 168,7                | 165,7                | 180,7                |
| 23. | 165,8                | 162,9                | 167,4                |
| 24. | 164,7                | 166,1                | 152,4                |
| 25. | 162,9                | 161,9                | 167,4                |
| 26. | 166,7                | 165,7                | 168,4                |
| 27. | 163,4                | 161,6                | 169,3                |
| 28. | 162,2                | 179,9                | 162,1                |
| 29. | 159,9                | 180,1                | 176,3                |
| 30. | 170,2                | 175,5                | 161,7                |
| 31. | 177,9                | 165,5                | 167,4                |
| 32. | 176,3                | 169,1                | 168,1                |

|                   |                 |                 |                 |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 33.               | 173,4           | 165,6           | 163,7           |
| 34.               | 161,1           | 163,3           | 169,9           |
| 35.               | 165,3           | 164,7           | 162,1           |
| 36.               | 162,4           | 170,8           | 174,2           |
| 37.               | 158,8           | 174,6           | 167,2           |
| 38.               | 159,3           | 162,4           | 166,2           |
| 39.               | 176,8           | 164,3           | 159,8           |
| 40.               | 179,2           | 166,6           | 165,1           |
| 41.               | 180,1           | 171,1           | 167,7           |
| 42.               | 160,3           | 162,2           | 160,8           |
| 43.               | 163,9           | 160,3           | 164,1           |
| 44.               | 164,1           | 161,6           | 166,9           |
| 45.               | 160,2           | 171,4           | 166,3           |
| 46.               | 161,2           | 163,3           | 166,7           |
| 47.               | 169,8           | 167,3           | 170,1           |
| 48.               | 163,9           | 168,2           | 174,6           |
| 49.               | 171,1           | 162,2           | 161,4           |
| 50.               | 172,6           | 167,2           | 168,1           |
| Rata-rata<br>± SD | 167,233 ± 5,828 | 167,356 ± 6,079 | 167,284 ± 5,991 |

## C.2. Formula (A)

| No. | Formula (A) |         |         |
|-----|-------------|---------|---------|
|     | R1 (µm)     | R2 (µm) | R3 (µm) |
| 1   | 386,5       | 388,8   | 389,1   |
| 2   | 375,2       | 383,2   | 385,4   |
| 3   | 386,4       | 388,6   | 377,2   |
| 4   | 393,6       | 381,1   | 383,3   |
| 5   | 376,6       | 376,2   | 378,5   |
| 6   | 379,6       | 378,2   | 387,2   |
| 7   | 387,5       | 378,6   | 375,5   |
| 8   | 386,9       | 380,2   | 378,7   |
| 9   | 366,5       | 376,5   | 370,1   |
| 10  | 381,0       | 377,7   | 391,9   |
| 11  | 376,9       | 372,2   | 370,5   |
| 12  | 376,7       | 366,8   | 380,3   |
| 13  | 379,9       | 361,1   | 387,2   |
| 14  | 376,5       | 388,7   | 378,9   |
| 15  | 384,7       | 377,6   | 388,2   |

|                     |                 |                 |                 |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 16                  | 376,5           | 376,7           | 394,4           |
| 17                  | 383,3           | 384,6           | 387,6           |
| 18                  | 387,6           | 376,1           | 384,6           |
| 19                  | 377,6           | 376,5           | 387,1           |
| 20                  | 375,5           | 372,2           | 373,3           |
| 21                  | 376,9           | 382,8           | 371,1           |
| 22                  | 374,2           | 386,5           | 394,3           |
| 23                  | 381,3           | 381,3           | 382,2           |
| 24                  | 380,1           | 382,2           | 385,5           |
| 25                  | 379,9           | 365,8           | 386,9           |
| 26                  | 389,9           | 386,3           | 388,8           |
| 27                  | 387,7           | 387,6           | 384,4           |
| 28                  | 375,7           | 376,2           | 379,2           |
| 29                  | 379,1           | 377,3           | 378,6           |
| 30                  | 387,7           | 378,9           | 387,7           |
| 31                  | 376,5           | 387,4           | 380,3           |
| 32                  | 380,2           | 386,5           | 376,9           |
| 33                  | 376,3           | 378,9           | 384,4           |
| 34                  | 387,7           | 378,7           | 379,4           |
| 35                  | 387,6           | 378,8           | 377,7           |
| 36                  | 379,9           | 386,9           | 382,2           |
| 37                  | 371,7           | 372,2           | 382,5           |
| 38                  | 370,5           | 376,4           | 371,1           |
| 39                  | 389,8           | 398,6           | 374,3           |
| 40                  | 387,5           | 388,1           | 377,6           |
| 41                  | 387,7           | 378,7           | 385,5           |
| 42                  | 383,3           | 381,2           | 369,8           |
| 43                  | 377,3           | 387,6           | 375,3           |
| 44                  | 385,4           | 388,5           | 379,4           |
| 45                  | 370,6           | 380,7           | 387,9           |
| 46                  | 386,5           | 386,5           | 371,9           |
| 47                  | 385,6           | 377,6           | 377,6           |
| 48                  | 373,9           | 382,3           | 368,8           |
| 49                  | 377,8           | 383,1           | 372,3           |
| 50                  | 384,4           | 389,9           | 381,1           |
| Rata - rata<br>± SD | 380,954 ± 6,013 | 380,702 ± 6,817 | 380,874 ± 6,647 |

## C.3. Formula (B)

| No. | Formula (B)          |                      |                      |
|-----|----------------------|----------------------|----------------------|
|     | R1 ( $\mu\text{m}$ ) | R2 ( $\mu\text{m}$ ) | R3 ( $\mu\text{m}$ ) |
| 1.  | 229,8                | 230,1                | 228,2                |
| 2.  | 216,6                | 227,2                | 227,5                |
| 3.  | 223,7                | 233,9                | 216,6                |
| 4.  | 226,9                | 228,1                | 221,1                |
| 5.  | 222,2                | 226,8                | 216,7                |
| 6.  | 227,4                | 227,8                | 212,2                |
| 7.  | 215,7                | 250,4                | 212,6                |
| 8.  | 216,8                | 215,9                | 220                  |
| 9.  | 222,8                | 226,7                | 231,9                |
| 10. | 212,5                | 218,9                | 234,6                |
| 11. | 214,4                | 234,7                | 232,1                |
| 12. | 219,1                | 234,8                | 225,0                |
| 13. | 225,6                | 220,0                | 216,5                |
| 14. | 213,2                | 215,6                | 223,4                |
| 15. | 229,9                | 231,9                | 215,6                |
| 16. | 228,0                | 243,2                | 211,9                |
| 17. | 229,0                | 212,8                | 225,6                |
| 18. | 231,3                | 227,8                | 214,2                |
| 19. | 227,4                | 225,2                | 226,6                |
| 20. | 212,7                | 227,2                | 225,2                |
| 21. | 236,4                | 231,1                | 223,2                |
| 22. | 237,7                | 234,5                | 237,9                |
| 23. | 226,8                | 226,6                | 227,5                |
| 24. | 223,3                | 217,1                | 224,7                |
| 25. | 228,8                | 224,4                | 232,2                |
| 26. | 235,4                | 231,9                | 233,6                |
| 27. | 233,1                | 224,5                | 233,3                |
| 28. | 221,9                | 218,9                | 229,2                |
| 29. | 221,1                | 224,5                | 231,2                |
| 30. | 233,4                | 217,7                | 233,2                |
| 31. | 216,1                | 233,7                | 239,1                |
| 32. | 228,1                | 217,6                | 231,2                |
| 33. | 229,8                | 225,1                | 231,3                |
| 34. | 229,7                | 218,2                | 215,2                |
| 35. | 235,2                | 221,1                | 228,5                |
| 36. | 226,1                | 224,3                | 235,6                |

|                   |                |                 |                 |
|-------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 37.               | 231,1          | 231,1           | 224,2           |
| 38.               | 237,5          | 236,7           | 237,5           |
| 39.               | 233,3          | 234,2           | 235,9           |
| 40.               | 226,4          | 234,6           | 229,9           |
| 41.               | 234,5          | 227,4           | 235,7           |
| 42.               | 234,5          | 225,9           | 234,1           |
| 43.               | 221,9          | 214,6           | 228,9           |
| 44.               | 236,8          | 218,8           | 227,6           |
| 45.               | 235,5          | 234,0           | 228,2           |
| 46.               | 216,7          | 229,1           | 228,1           |
| 47.               | 227,5          | 226,6           | 225,5           |
| 48.               | 228,8          | 219,5           | 226,2           |
| 49.               | 227,7          | 226,6           | 221,4           |
| 50.               | 231,4          | 229,0           | 216,7           |
| Rata-rata<br>± SD | 226,63 ± 7,127 | 226,766 ± 7,510 | 226,486 ± 7,370 |

## C.4. Formula (AB)

| No. | Formula (AB) |         |         |
|-----|--------------|---------|---------|
|     | R1 (µm)      | R2 (µm) | R3 (µm) |
| 1.  | 469,8        | 478,6   | 464,3   |
| 2.  | 478,1        | 453,3   | 455,5   |
| 3.  | 466,2        | 455,6   | 453,3   |
| 4.  | 462,2        | 467,5   | 454,3   |
| 5.  | 466,5        | 467,8   | 456,6   |
| 6.  | 463,3        | 462,2   | 470,1   |
| 7.  | 477,8        | 465,5   | 473,2   |
| 8.  | 478,3        | 456,6   | 476,7   |
| 9.  | 466,1        | 457,6   | 465,3   |
| 10. | 476,7        | 461,1   | 472,2   |
| 11. | 466,5        | 465,4   | 456,5   |
| 12. | 458,8        | 470,2   | 475,1   |
| 13. | 463,3        | 477,6   | 460,2   |
| 14. | 470,2        | 468,8   | 466,6   |
| 15. | 473,7        | 456,8   | 479,9   |
| 16. | 475,5        | 472,1   | 462,2   |
| 17. | 454,2        | 456,3   | 462,1   |
| 18. | 472,9        | 456,7   | 467,5   |



|                   |                 |                 |                 |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 19.               | 472,1           | 466,7           | 457,7           |
| 20.               | 468,7           | 472,2           | 466,4           |
| 21.               | 470,2           | 453,2           | 451,2           |
| 22.               | 462,7           | 454,4           | 479,9           |
| 23.               | 450,4           | 476,7           | 469,1           |
| 24.               | 458,8           | 471,8           | 461,1           |
| 25.               | 457,8           | 468,9           | 457,9           |
| 26.               | 472,2           | 470,4           | 461,1           |
| 27.               | 472,5           | 462,8           | 460,2           |
| 28.               | 456,7           | 463,4           | 470,1           |
| 29.               | 459,5           | 467,1           | 472,0           |
| 30.               | 459,0           | 462,6           | 479,3           |
| 31.               | 463,8           | 466,7           | 478,7           |
| 32.               | 468,7           | 451,1           | 470,2           |
| 33.               | 459,9           | 465,5           | 453,2           |
| 34.               | 457,4           | 478,9           | 452,2           |
| 35.               | 465,7           | 466,7           | 466,1           |
| 36.               | 470,1           | 463,3           | 468,5           |
| 37.               | 469,8           | 461,4           | 466,7           |
| 38.               | 467,1           | 471             | 468,6           |
| 39.               | 459,9           | 473,3           | 463,9           |
| 40.               | 469,6           | 477,9           | 469,7           |
| 41.               | 471,1           | 469,9           | 463,3           |
| 42.               | 470,2           | 476,7           | 456,6           |
| 43.               | 466,1           | 453,3           | 464,4           |
| 44.               | 457,7           | 462,8           | 462,1           |
| 45.               | 458,8           | 456,0           | 473,2           |
| 46.               | 453,3           | 456,6           | 461,1           |
| 47.               | 468,9           | 462,1           | 452,8           |
| 48.               | 471,1           | 463,9           | 461,7           |
| 49.               | 451,0           | 466,6           | 450,1           |
| 50.               | 453,0           | 456,6           | 463,7           |
| Rata-rata<br>± SD | 465,478 ± 7,343 | 464,804 ± 7,561 | 464,488 ± 7,970 |

#### D. Perhitungan *Entrapment Efficiency*

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

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

|    |   |       | (ppm)  |        |        |                   |
|----|---|-------|--------|--------|--------|-------------------|
| 1  | 1 | 0,754 | 11,791 | 20,016 | 58,908 | 59,158 ±<br>0,220 |
|    | 2 | 0,758 | 11,851 | 20,004 | 59,243 |                   |
|    | 3 | 0,760 | 11,881 | 20,028 | 59,322 |                   |
| A  | 1 | 0,587 | 9,299  | 20,038 | 46,407 | 46,305 ±<br>0,359 |
|    | 2 | 0,580 | 9,194  | 20,028 | 45,906 |                   |
|    | 3 | 0,589 | 9,328  | 20,16  | 46,603 |                   |
| B  | 1 | 0,860 | 13,373 | 20,008 | 66,838 | 67,045 ±<br>0,259 |
|    | 2 | 0,862 | 13,403 | 20,016 | 66,961 |                   |
|    | 3 | 0,867 | 13,478 | 20,016 | 67,336 |                   |
| AB | 1 | 0,834 | 12,985 | 20,464 | 63,453 | 64,392 ±<br>0,870 |
|    | 2 | 0,839 | 13,06  | 20,04  | 65,17  |                   |
|    | 3 | 0,830 | 12,925 | 20,022 | 64,554 |                   |

## D.2. Contoh perhitungan *entrapment efficiency*

Formula 1 replikasi 1

a. Kadar sebenarnya

- Absorbansi (y) = 0,754
- $$y = 0,067x - 0,036$$
- $$0,754 = 0,067x - 0,036$$
- $$X = 11,97 \text{ ppm}$$

b. Kadar teoritis

- Berat mikrosfer yang didapat = 354,2 mg
- Ditimbang mikrosfer yang setara dengan 10 mg asiklovir

$$\frac{\text{berat asiklovir yang ditimbang}}{10 \text{ mg}} = \frac{\text{berat mikrosfer yang didapat}}{x}$$

$$\frac{100 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} = \frac{354,2}{x}$$

$$X = 35,42 \text{ mg}$$

- Yang ditimbang = 35,45 mg

$$\frac{100 \text{ mg}}{Y} = \frac{354,2}{35,45}$$

$$Y = 10,008 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 10 mL

$$\frac{10,008 \text{ mg}}{10 \text{ mL}} \times 1000 = 1000,8 \text{ ppm}$$

- Pengenceran sebanyak 50 kali

$$\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1000,8 \text{ ppm} = 20,016 \text{ ppm}$$

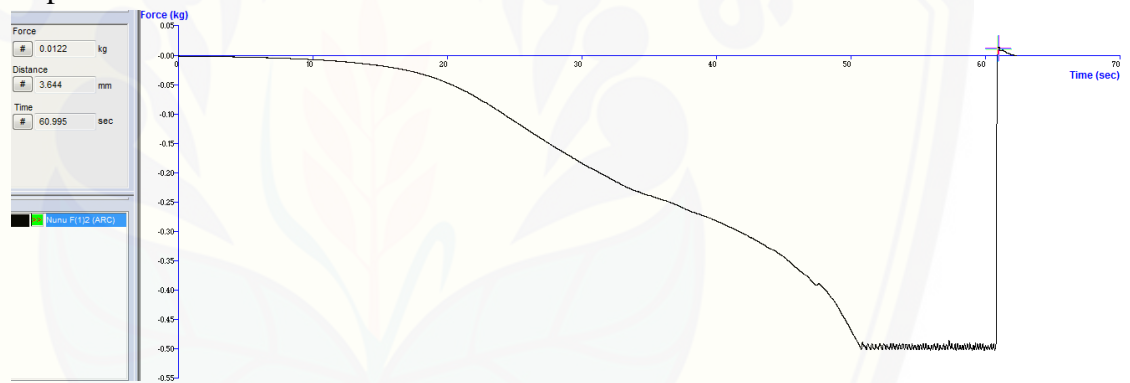
Jadi nilai *entrapment efficiency* (%) =

$$\frac{11,791 \text{ ppm}}{20,016 \text{ ppm}} \times 100 \% = 58,908 \%$$

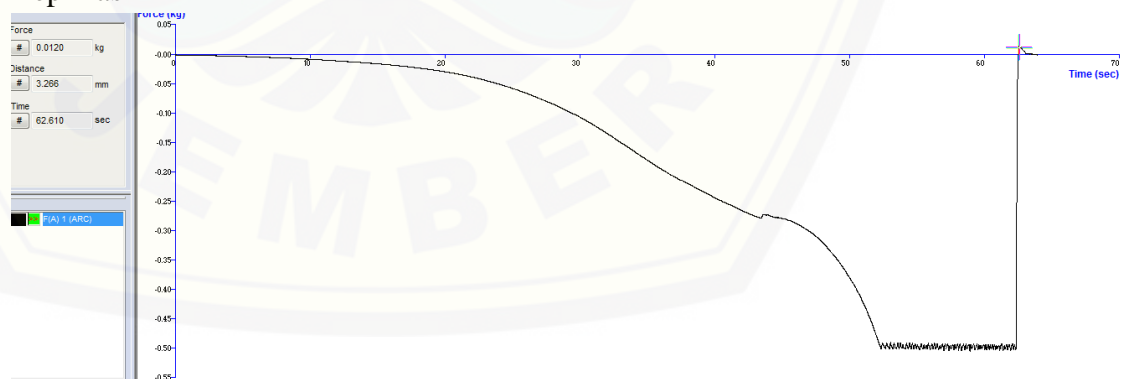
## E. Uji Kekuatan Mukoadhesif

### E.1. Hasil uji kekuatan mukoadhesif formula 1

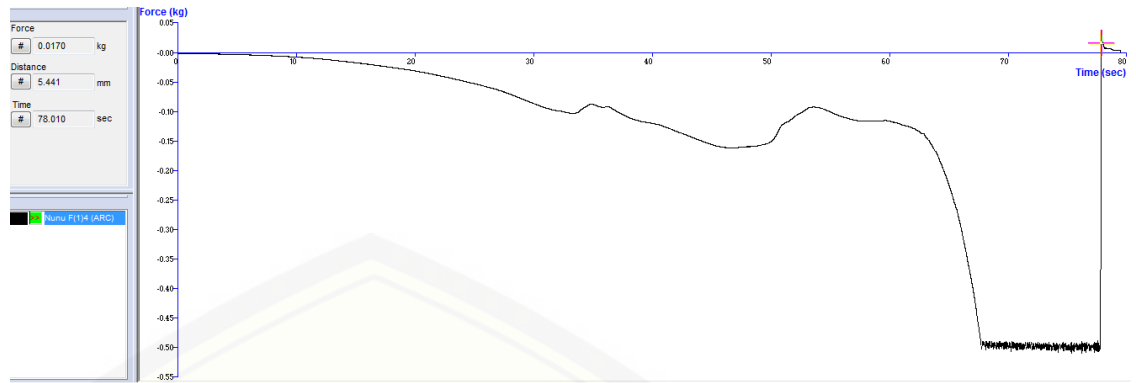
#### Replikasi 1



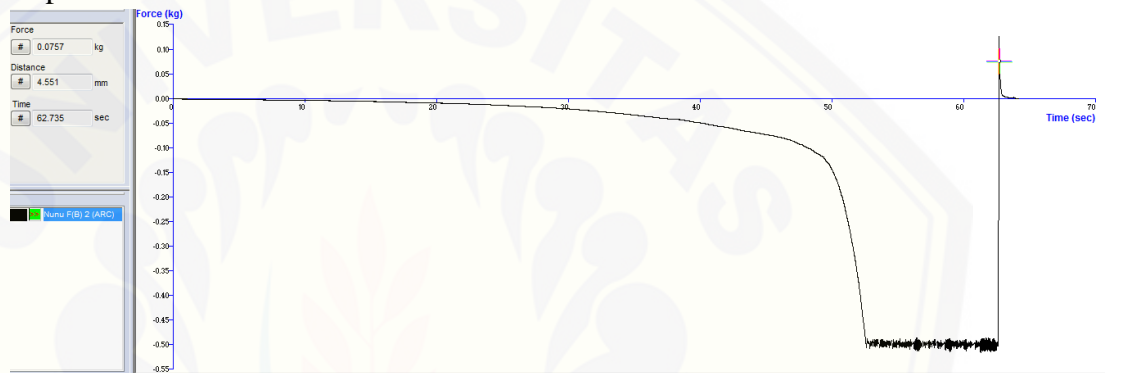
#### Replikasi 2



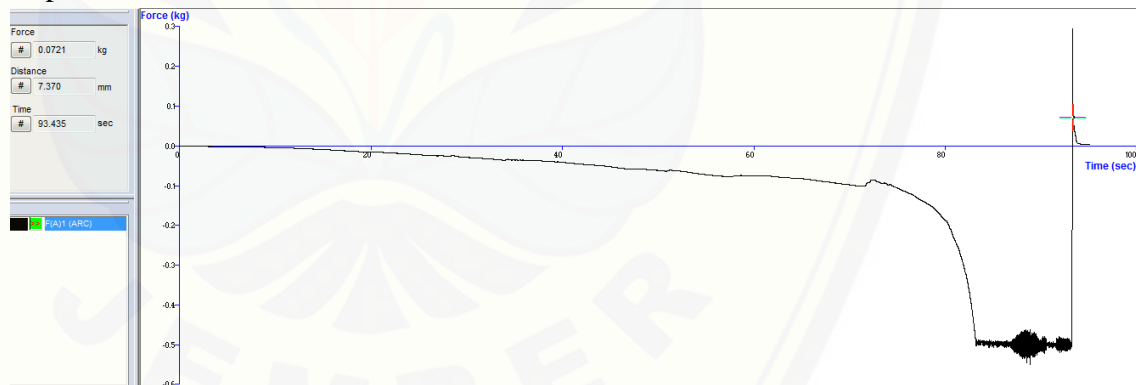
#### Replikasi 3



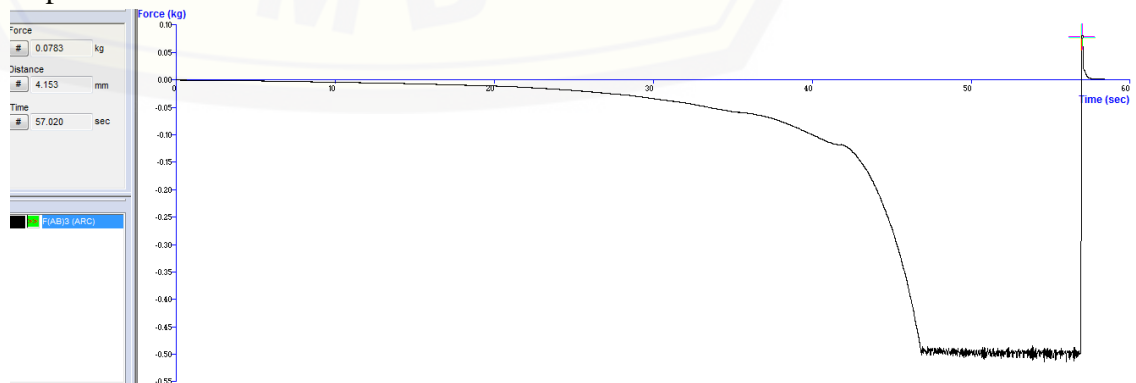
E.2. Hasil uji kekuatan mukoadhesif formula A  
Replikasi 1



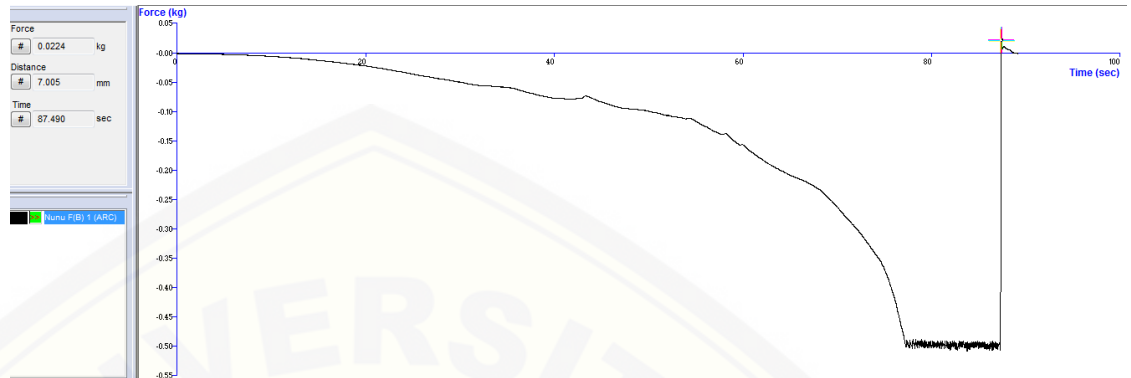
Replikasi 2



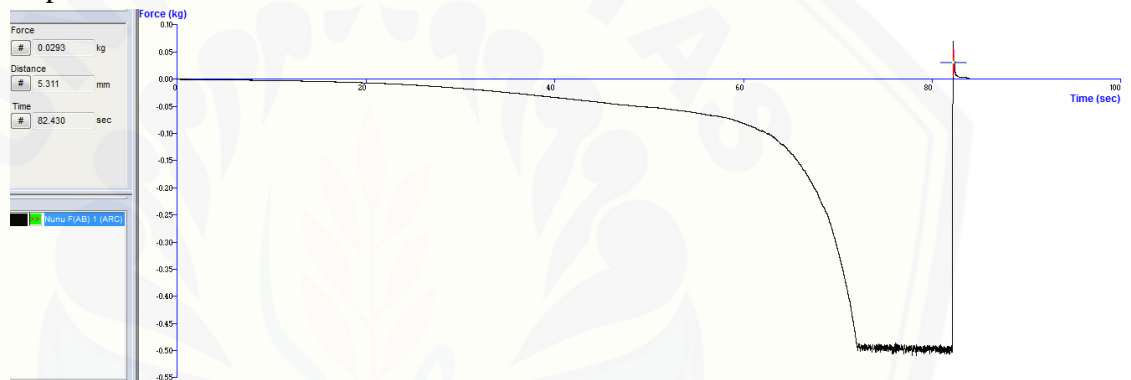
Replikasi 3



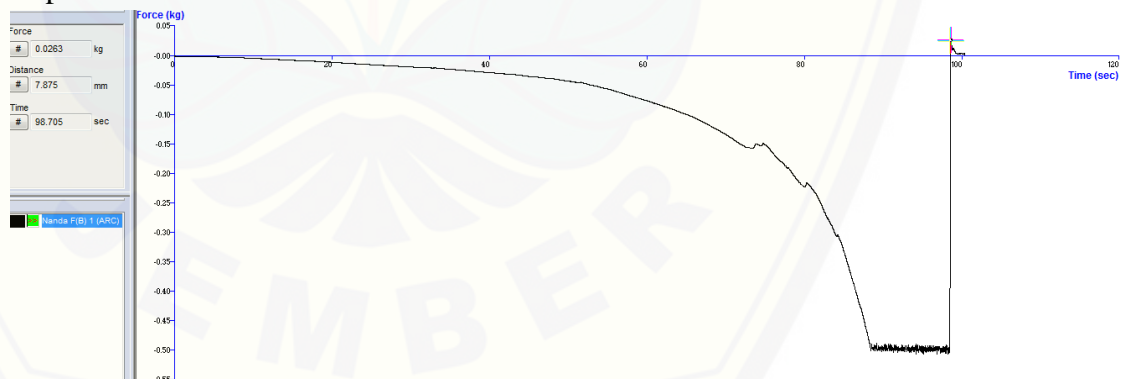
E.3. Hasil uji kekuatan mukoadhesif formula B  
 Replikasi 1



Replikasi 2

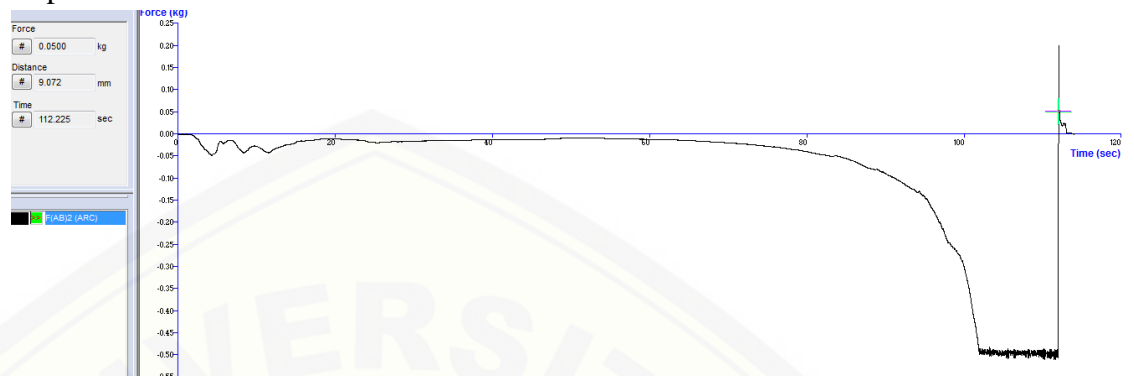


Replikasi 3

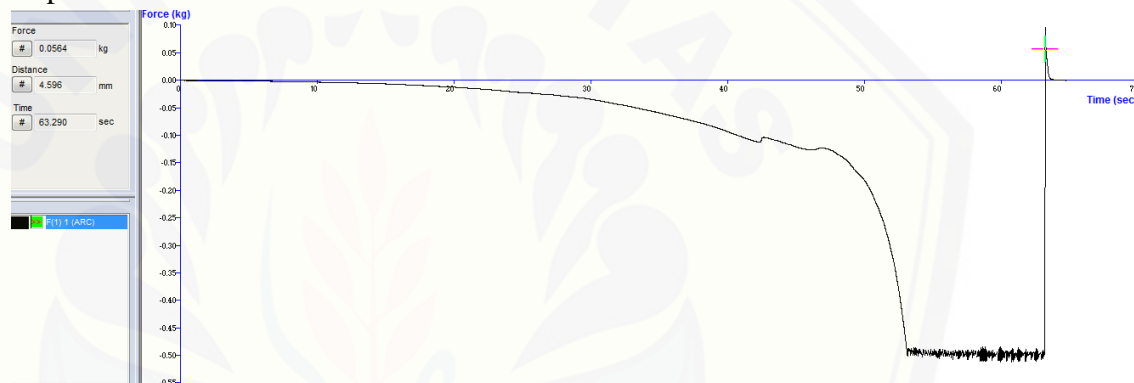


E.4. Hasil uji kekuatan mukoadhesif formula AB

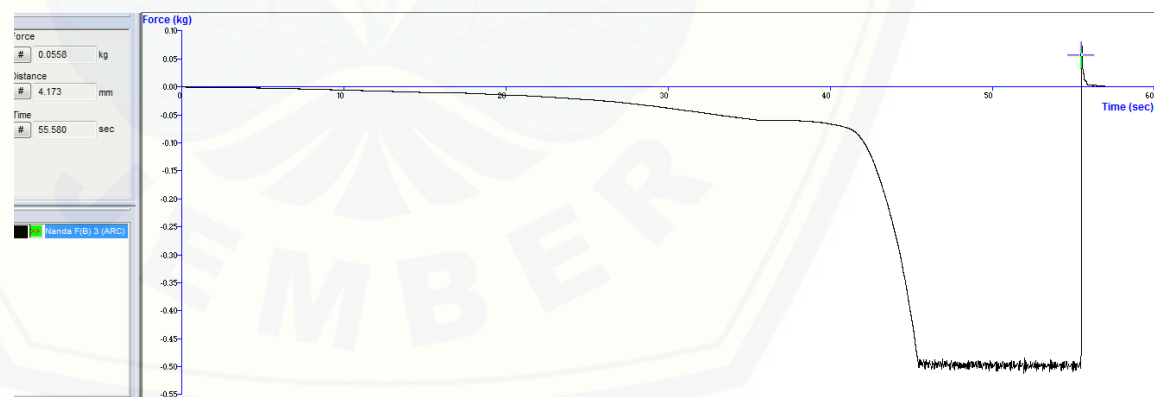
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



## F. Hasil Analisis SPSS

### F.1. Ukuran Partikel

#### F.2. Tests of Normality

|                | Perlakuan | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|----------------|-----------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
|                |           | Statistic                       | df | Sig. | Statistic    | df | Sig. |
| Ukuranpartikel | F(1)      | ,212                            | 3  | .    | ,990         | 3  | ,812 |
|                | F(A)      | ,261                            | 3  | .    | ,957         | 3  | ,603 |
|                | F(B)      | ,177                            | 3  | .    | 1,000        | 3  | ,968 |
|                | F(AB)     | ,260                            | 3  | .    | ,958         | 3  | ,607 |

a. Lilliefors Significance Correction

#### Test of Homogeneity of Variances

Ukuranpartikel

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 4,310            | 3   | 8   | ,044 |

#### ANOVA

Ukuranpartikel

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F          | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|------------|------|
| Between Groups | 169010,558     | 3  | 56336,853   | 762052,849 | ,000 |
| Within Groups  | ,591           | 8  | ,074        |            |      |
| Total          | 169011,149     | 11 |             |            |      |

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Ukuranpartikel

LSD

| (I) Perlakuan | (J) Perlakuan | Mean Difference (I-J)    | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|---------------|---------------|--------------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|               |               |                          |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| F(1)          | F(A)          | -213,552333 <sup>*</sup> | ,222003    | ,000 | -214,06427              | -213,04039  |
|               | F(B)          | -59,336333 <sup>*</sup>  | ,222003    | ,000 | -59,84827               | -58,82439   |
|               | F(AB)         | -297,632333 <sup>*</sup> | ,222003    | ,000 | -298,14427              | -297,12039  |
| F(A)          | F(1)          | 213,552333 <sup>*</sup>  | ,222003    | ,000 | 213,04039               | 214,06427   |
|               | F(B)          | 154,216000 <sup>*</sup>  | ,222003    | ,000 | 153,70406               | 154,72794   |
|               | F(AB)         | -84,080000 <sup>*</sup>  | ,222003    | ,000 | -84,59194               | -83,56806   |
| F(B)          | F(1)          | 59,336333 <sup>*</sup>   | ,222003    | ,000 | 58,82439                | 59,84827    |
|               | F(A)          | -154,216000 <sup>*</sup> | ,222003    | ,000 | -154,72794              | -153,70406  |

|       |       |              |         |      |            |            |
|-------|-------|--------------|---------|------|------------|------------|
|       | F(AB) | -238,296000* | ,222003 | ,000 | -238,80794 | -237,78406 |
| F(AB) | F(1)  | 297,632333*  | ,222003 | ,000 | 297,12039  | 298,14427  |
|       | F(A)  | 84,080000*   | ,222003 | ,000 | 83,56806   | 84,59194   |
|       | F(B)  | 238,296000*  | ,222003 | ,000 | 237,78406  | 238,80794  |

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

F.2. Entrapment Efficiency

F.3. Tests of Normality

|                      | Perlakuan | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|----------------------|-----------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
|                      |           | Statistic                       | df | Sig. | Statistic    | df | Sig. |
| Entrapmentefficiency | F(1)      | ,318                            | 3  | .    | ,887         | 3  | ,345 |
|                      | F(A)      | ,278                            | 3  | .    | ,940         | 3  | ,527 |
|                      | F(B)      | ,294                            | 3  | .    | ,921         | 3  | ,457 |
|                      | F(AB)     | ,240                            | 3  | .    | ,974         | 3  | ,691 |

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Entrapmentefficiency

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 2,603            | 3   | 8   | ,124 |

ANOVA

Entrapmentefficiency

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F        | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|----------|------|
| Between Groups | 764,328        | 3  | 254,776     | 1017,647 | ,000 |
| Within Groups  | 2,003          | 8  | ,250        |          |      |
| Total          | 766,331        | 11 |             |          |      |

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Entrapmentefficiency

LSD

| (I) Perlakuan | (J) Perlakuan | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|---------------|---------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|               |               |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| F(1)          | F(A)          | 12,852333*            | ,408540    | ,000 | 11,91024                | 13,79443    |
|               | F(B)          | -7,887333*            | ,408540    | ,000 | -8,82943                | -6,94524    |
|               | F(AB)         | -5,234667*            | ,408540    | ,000 | -6,17676                | -4,29257    |
| F(A)          | F(1)          | -12,852333*           | ,408540    | ,000 | -13,79443               | -11,91024   |



|       |       |             |         |      |           |           |
|-------|-------|-------------|---------|------|-----------|-----------|
|       | F(B)  | -20,739667* | ,408540 | ,000 | -21,68176 | -19,79757 |
|       | F(AB) | -18,087000* | ,408540 | ,000 | -19,02910 | -17,14490 |
| F(B)  | F(1)  | 7,887333*   | ,408540 | ,000 | 6,94524   | 8,82943   |
|       | F(A)  | 20,739667*  | ,408540 | ,000 | 19,79757  | 21,68176  |
|       | F(AB) | 2,652667*   | ,408540 | ,000 | 1,71057   | 3,59476   |
| F(AB) | F(1)  | 5,234667*   | ,408540 | ,000 | 4,29257   | 6,17676   |
|       | F(A)  | 18,087000*  | ,408540 | ,000 | 17,14490  | 19,02910  |
|       | F(B)  | -2,652667*  | ,408540 | ,000 | -3,59476  | -1,71057  |

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

### F.3. Kekuatan Mukoadhesif

#### F.4. Tests of Normality

|                     | Perlakuan | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|---------------------|-----------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
|                     |           | Statistic                       | df | Sig. | Statistic    | df | Sig. |
| Kekuatanmukoadhesif | F(1)      | ,373                            | 3  | .    | ,780         | 3  | ,067 |
|                     | F(A)      | ,209                            | 3  | .    | ,991         | 3  | ,823 |
|                     | F(B)      | ,201                            | 3  | .    | ,994         | 3  | ,856 |
|                     | F(AB)     | ,355                            | 3  | .    | ,820         | 3  | ,162 |

a. Lilliefors Significance Correction

#### Test of Homogeneity of Variances

Kekuatanmukoadhesif

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| ,092             | 3   | 8   | ,962 |

#### ANOVA

Kekuatanmukoadhesif

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F       | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|------|
| Between Groups | 6940,809       | 3  | 2313,603    | 219,455 | ,000 |
| Within Groups  | 84,340         | 8  | 10,542      |         |      |
| Total          | 7025,149       | 11 |             |         |      |

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kekuatanmukoadhesif

LSD

| (I) Perlakuan | (J) Perlakuan | Mean | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |
|---------------|---------------|------|------------|------|-------------------------|
|---------------|---------------|------|------------|------|-------------------------|

|       |       | Difference (I-J) |          |      | Lower Bound | Upper Bound |
|-------|-------|------------------|----------|------|-------------|-------------|
| F(1)  | F(A)  | -61,633333*      | 2,651100 | ,000 | -67,74678   | -55,51988   |
|       | F(B)  | -12,266667*      | 2,651100 | ,002 | -18,38012   | -6,15322    |
|       | F(AB) | -40,333333*      | 2,651100 | ,000 | -46,44678   | -34,21988   |
| F(A)  | F(1)  | 61,633333*       | 2,651100 | ,000 | 55,51988    | 67,74678    |
|       | F(B)  | 49,366667*       | 2,651100 | ,000 | 43,25322    | 55,48012    |
|       | F(AB) | 21,300000*       | 2,651100 | ,000 | 15,18655    | 27,41345    |
| F(B)  | F(1)  | 12,266667*       | 2,651100 | ,002 | 6,15322     | 18,38012    |
|       | F(A)  | -49,366667*      | 2,651100 | ,000 | -55,48012   | -43,25322   |
|       | F(AB) | -28,066667*      | 2,651100 | ,000 | -34,18012   | -21,95322   |
| F(AB) | F(1)  | 40,333333*       | 2,651100 | ,000 | 34,21988    | 46,44678    |
|       | F(A)  | -21,300000*      | 2,651100 | ,000 | -27,41345   | -15,18655   |
|       | F(B)  | 28,066667*       | 2,651100 | ,000 | 21,95322    | 34,18012    |

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

## G. Hasil Analisis Desain Faktorial

### G.1. Hasil ANOVA Ukuran Partikel menggunakan *software Design Expert*

#### ANOVA for selected factorial model

\*\*Response 1: Ukuran Partikel\*\*

| Source                      | Sum of Squares | df | Mean Square | F-value   | p-value              |
|-----------------------------|----------------|----|-------------|-----------|----------------------|
| <b>Model</b>                | 1,690E+05      | 3  | 56336,85    | 7,621E+05 | < 0.0001 significant |
| A-Konsentrasi HPMC          | 1,531E+05      | 1  | 1,531E+05   | 2,071E+06 | < 0.0001             |
| B-Konsentrasi Etil Selulosa | 15426,18       | 1  | 15426,18    | 2,087E+05 | < 0.0001             |
| AB                          | 459,19         | 1  | 459,19      | 6211,29   | < 0.0001             |
| <b>Pure Error</b>           | 0,5914         | 8  | 0,0739      |           |                      |
| <b>Cor Total</b>            | 1,690E+05      | 11 |             |           |                      |

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 762052,85 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

**P-values** 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.

#### Fit Statistics

|                          |        |                                |           |
|--------------------------|--------|--------------------------------|-----------|
| <b>Std. Dev.</b>         | 0,2719 | <b>R<sup>2</sup></b>           | 1,0000    |
| <b>Mean</b>              | 309,92 | <b>Adjusted R<sup>2</sup></b>  | 1,0000    |
| <b>C.V. %</b>            | 0,0877 | <b>Predicted R<sup>2</sup></b> | 1,0000    |
| <b>PRESS</b>             | 1,33   | <b>Adeq Precision</b>          | 1895,9941 |
| <b>-2 Log Likelihood</b> | -2,07  | <b>BIC</b>                     | 7,87      |
|                          |        | <b>AICc</b>                    | 11,65     |

#### Coefficients in Terms of Coded Factors

| <b>Factor</b>               | <b>Coefficient Estimate</b> | <b>df</b> | <b>Standard Error</b> | <b>95% CI Low</b> | <b>95% CI High</b> | <b>VIF</b> |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------|-----------------------|-------------------|--------------------|------------|
| Intercept                   | 309,92                      | 1         | 0,0785                | 309,74            | 310,10             |            |
| A-Konsentrasi HPMC          | 112,96                      | 1         | 0,0785                | 112,78            | 113,14             | 1,0000     |
| B-Konsentrasi Etil Selulosa | 35,85                       | 1         | 0,0785                | 35,67             | 36,04              | 1,0000     |
| AB                          | 6,19                        | 1         | 0,0785                | 6,00              | 6,37               | 1,0000     |

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

#### Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Ukuran Partikel} = & \\ & +309,92 \\ & +112,96 *A \\ & +35,85 * B \\ & +6,19 *AB \end{aligned}$$

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 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

$$\begin{aligned} \text{Ukuran Partikel} = & \\ & -94,31080 \\ & +1,11457 * \text{Konsentrasi HPMC} \\ & +0,593202 * \text{Konsentrasi Etil Selulosa} \\ & +0,002639 * \text{Konsentrasi HPMC} * \text{Konsentrasi Etil Selulosa} \end{aligned}$$

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.

G.2. Hasil ANOVA *Entrapment Efficiency* menggunakan *software Design Expert*

### ANOVA for selected factorial model

\*\*Response 2: Entrapment Efficiency\*\*

| Source                      | Sum of Squares | df | Mean Square | F-value | p-value  |             |
|-----------------------------|----------------|----|-------------|---------|----------|-------------|
| <b>Model</b>                | 764,33         | 3  | 254,78      | 1017,65 | < 0.0001 | significant |
| A-Konsentrasi HPMC          | 180,30         | 1  | 180,30      | 720,18  | < 0.0001 |             |
| B-Konsentrasi Etil Selulosa | 506,00         | 1  | 506,00      | 2021,10 | < 0.0001 |             |
| AB                          | 78,02          | 1  | 78,02       | 311,65  | < 0.0001 |             |
| <b>Pure Error</b>           | 2,00           | 8  | 0,2504      |         |          |             |
| <b>Cor Total</b>            | 766,33         | 11 |             |         |          |             |

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 1017,65 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

**P-values** 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.

#### Fit Statistics

|                  |        |                                |         |
|------------------|--------|--------------------------------|---------|
| <b>Std. Dev.</b> | 0,5004 | <b>R<sup>2</sup></b>           | 0,9974  |
| <b>Mean</b>      | 59,23  | <b>Adjusted R<sup>2</sup></b>  | 0,9964  |
| <b>C.V. %</b>    | 0,8448 | <b>Predicted R<sup>2</sup></b> | 0,9941  |
|                  |        | <b>Adeq Precision</b>          | 71,7929 |

#### Coefficients in Terms of Coded Factors

| Factor                      | Coefficient Estimate | df | Standard Error | 95% CI Low | 95% CI High | VIF    |
|-----------------------------|----------------------|----|----------------|------------|-------------|--------|
| Intercept                   | 59,23                | 1  | 0,1444         | 58,89      | 59,56       |        |
| A-Konsentrasi HPMC          | -3,88                | 1  | 0,1444         | -4,21      | -3,54       | 1,0000 |
| B-Konsentrasi Etil Selulosa | 6,49                 | 1  | 0,1444         | 6,16       | 6,83        | 1,0000 |
| AB                          | 2,55                 | 1  | 0,1444         | 2,22       | 2,88        | 1,0000 |

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

#### Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +59,23 \\ & -3,88 *A \\ & +6,49 *B \\ & +2,55 *AB \end{aligned}$$

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 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

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +61,56647 \\ & -0,347611 * \text{Konsentrasi HPMC} \\ & +0,023567 * \text{Konsentrasi Etil Selulosa} \\ & +0,001088 * \text{Konsentrasi HPMC} * \text{Konsentrasi Etil Selulosa} \end{aligned}$$

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.

G.3. Hasil ANOVA Kekuatan Mukoadhesif menggunakan *software Design Expert*

### ANOVA for selected factorial model

\*\*Response 3: Kekuatan Mukoadhesif\*\*

| Source                      | Sum of Squares | df | Mean Square | F-value | p-value              |
|-----------------------------|----------------|----|-------------|---------|----------------------|
| <b>Model</b>                | 6940,81        | 3  | 2313,60     | 219,45  | < 0.0001 significant |
| A-Konsentrasi HPMC          | 6034,57        | 1  | 6034,57     | 572,40  | < 0.0001             |
| B-Konsentrasi Etil Selulosa | 61,20          | 1  | 61,20       | 5,81    | 0,0425               |
| AB                          | 845,04         | 1  | 845,04      | 80,16   | < 0.0001             |
| <b>Pure Error</b>           | 84,34          | 8  | 10,54       |         |                      |
| <b>Cor Total</b>            | 7025,15        | 11 |             |         |                      |

Factor coding is Coded.

Sum of squares is Type III – Partial

The Model F-value of 219,45 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values 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.

### Fit Statistics

|                          |        |                                |         |
|--------------------------|--------|--------------------------------|---------|
| <b>Std. Dev.</b>         | 3,25   | <b>R<sup>2</sup></b>           | 0,9880  |
| <b>Mean</b>              | 42,29  | <b>Adjusted R<sup>2</sup></b>  | 0,9835  |
| <b>C.V. %</b>            | 7,68   | <b>Predicted R<sup>2</sup></b> | 0,9730  |
| <b>PRESS</b>             | 189,77 | <b>Adeq Precision</b>          | 32,8779 |
| <b>-2 Log Likelihood</b> | 57,45  | <b>BIC</b>                     | 67,39   |
|                          |        | <b>AICc</b>                    | 71,17   |

The Predicted R<sup>2</sup> of 0,9730 is in reasonable agreement with the Adjusted R<sup>2</sup> of 0,9835; 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 32,878 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

### Coefficients in Terms of Coded Factors

| <b>Factor</b>               | <b>Coefficient Estimate</b> | <b>df</b> | <b>Standard Error</b> | <b>95% CI Low</b> | <b>95% CI High</b> | <b>VIF</b> |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------|-----------------------|-------------------|--------------------|------------|
| Intercept                   | 42,29                       | 1         | 0,9373                | 40,13             | 44,45              |            |
| A-Konsentrasi HPMC          | 22,43                       | 1         | 0,9373                | 20,26             | 24,59              | 1,0000     |
| B-Konsentrasi Etil Selulosa | -2,26                       | 1         | 0,9373                | -4,42             | -0,0969            | 1,0000     |
| AB                          | -8,39                       | 1         | 0,9373                | -10,55            | -6,23              | 1,0000     |

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

### Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mukoadhesif} &= \\ &+42,29 \\ &+22,43 *A \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & -2,26 *B \\ & -8,39 *AB \end{aligned}$$

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 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

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mukoadhesif} &= \\ & -120,46667 \\ & +1,29867 * \text{Konsentrasi HPMC} \\ & -0,432089 * \text{Konsentrasi Etil Selulosa} \\ & -0,003580 * \text{Konsentrasi HPMC} * \text{Konsentrasi Etil Selulosa} \end{aligned}$$

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.

## H. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya

H.1. Rumus yang digunakan untuk menghitung efek faktor adalah sebagai berikut:

- Efek faktor A =  $\frac{A+AB}{2} - \frac{1+B}{2}$
- Efek faktor B =  $\frac{B+AB}{2} - \frac{1+A}{2}$
- Efek faktor AB =  $\frac{AB+1}{2} - \frac{A+B}{2}$

H.2. Ukuran Partikel

- Efek Faktor A =  $\frac{380,843 + 464,923}{2} - \frac{167,291 + 226,627}{2} = 225,924$
- Efek Faktor B =  $\frac{226,627 + 464,923}{2} - \frac{167,291 + 380,843}{2} = 71,708$
- Efek Faktor AB =  $\frac{464,923 + 167,291}{2} - \frac{380,843 + 226,627}{2} = 12,372$



## H.3. Entrapment Efficiency

- Efek Faktor A =  $\frac{46,305 + 64,392}{2} - \frac{59,158 + 67,045}{2} = -7,735$
- Efek Faktor B =  $\frac{67,045 + 64,392}{2} - \frac{59,158 + 46,305}{2} = 12,987$
- Efek Faktor AB =  $\frac{64,392 + 59,158}{2} - \frac{46,305 + 67,045}{2} = 5,100$

## H.4. Kekuatan Mukoadhesif

- Efek Faktor A =  $\frac{75,37 + 54,07}{2} - \frac{13,73 + 26}{2} = 44,855$
- Efek Faktor B =  $\frac{26 + 54,07}{2} - \frac{13,73 + 75,37}{2} = -4,515$
- Efek Faktor AB =  $\frac{54,07 + 13,73}{2} - \frac{75,37 + 26}{2} = -16,785$

## I. Hasil Pengujian Formula Optimum

## I.1. Ukuran Partikel

| No. | Replikasi 1 | Replikasi 2 | Replikasi 3 |
|-----|-------------|-------------|-------------|
| 1.  | 467,7       | 465,5       | 460,1       |
| 2.  | 461,4       | 469,8       | 465,6       |
| 3.  | 467,8       | 460,8       | 465,7       |
| 4.  | 464,4       | 465,7       | 478,9       |
| 5.  | 465,6       | 465,8       | 456,2       |
| 6.  | 467,8       | 476,1       | 452,1       |
| 7.  | 465,7       | 472,6       | 459,4       |
| 8.  | 456,9       | 473,6       | 463,8       |
| 9.  | 452,3       | 453,8       | 462,2       |
| 10. | 450,8       | 463,6       | 463,9       |
| 11. | 466,6       | 452,5       | 467,7       |
| 12. | 468,2       | 460,9       | 473,2       |
| 13. | 464,1       | 462,4       | 460,2       |
| 14. | 453,2       | 451,1       | 460,9       |
| 15. | 453,5       | 467,9       | 458,5       |
| 16. | 456,4       | 450,1       | 469,9       |
| 17. | 461,8       | 457,3       | 463,2       |
| 18. | 455,7       | 466,3       | 463,3       |
| 19. | 456,1       | 463,6       | 464,4       |
| 20. | 457,8       | 459,9       | 465,9       |

|                |                 |                 |                 |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 21.            | 461,1           | 465,5           | 461,4           |
| 22.            | 465,9           | 463,7           | 464,7           |
| 23.            | 461,1           | 468,8           | 470,3           |
| 24.            | 463,1           | 454,4           | 458,6           |
| 25.            | 465,8           | 460,7           | 464,4           |
| 26.            | 461,1           | 466,2           | 456,6           |
| 27.            | 468,9           | 452,9           | 469,9           |
| 28.            | 461,4           | 452,2           | 473,3           |
| 29.            | 472,2           | 462,1           | 477,7           |
| 30.            | 478,8           | 463,9           | 471,2           |
| 31.            | 472,9           | 462,2           | 460,5           |
| 32.            | 472,2           | 466,8           | 472,3           |
| 33.            | 476,7           | 468,8           | 471,5           |
| 34.            | 479,9           | 475,7           | 468,7           |
| 35.            | 460,8           | 461,7           | 450,5           |
| 36.            | 470,1           | 473,2           | 461,5           |
| 37.            | 474,8           | 475,4           | 467,7           |
| 38.            | 460,4           | 470,1           | 467,6           |
| 39.            | 461,1           | 469,4           | 464,5           |
| 40.            | 469,9           | 465,8           | 460,8           |
| 41.            | 474,5           | 462,6           | 464,1           |
| 42.            | 461,8           | 468,8           | 460,3           |
| 43.            | 471,2           | 474,1           | 462,6           |
| 44.            | 470,6           | 474,4           | 463,7           |
| 45.            | 471,7           | 478,5           | 460,5           |
| 46.            | 460,9           | 465,6           | 465,2           |
| 47.            | 469,9           | 469,2           | 463,1           |
| 48.            | 464,5           | 464,2           | 460,4           |
| 49.            | 465,7           | 463,7           | 479,4           |
| 50.            | 463,9           | 469,6           | 479,9           |
| Rata-rata ± SD | 464,934 ± 6,858 | 464,990 ± 6,959 | 464,960 ± 6,430 |

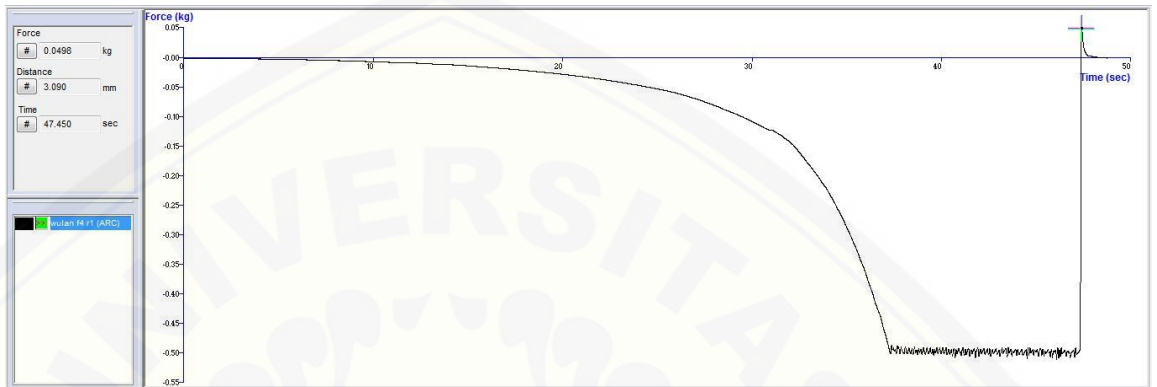
### 1.2. Entrapment Efficiency

| Replikasi | Abs   | Kadar sebenarnya (ppm) | Kadar teoritis (ppm) | EE (%) | Rata-rata ± SD (%) |
|-----------|-------|------------------------|----------------------|--------|--------------------|
| 1         | 0,832 | 12,955                 | 20,116               | 64,401 | 64,658 ± 0,304     |

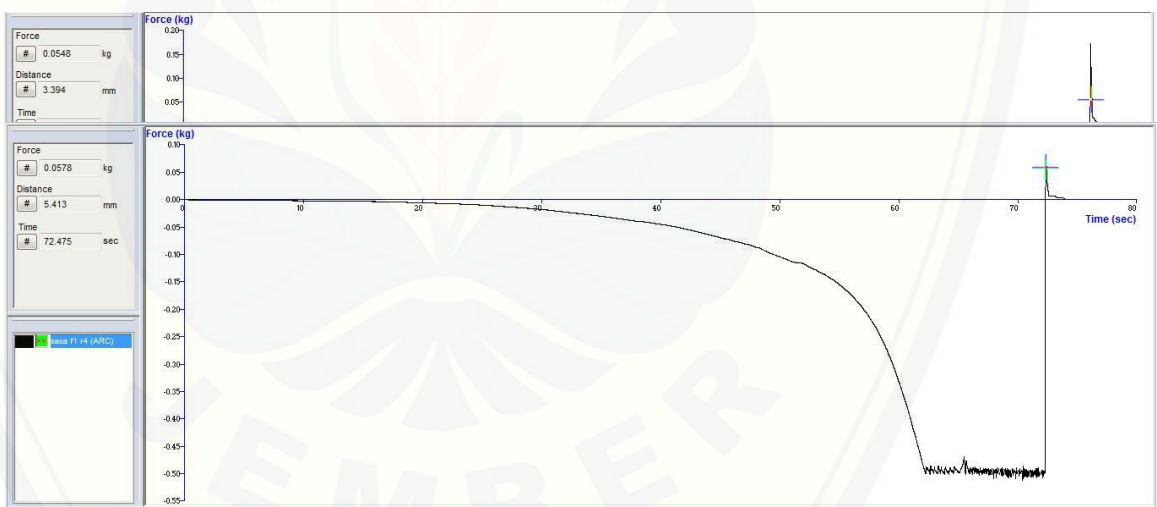
|   |       |        |        |        |  |
|---|-------|--------|--------|--------|--|
| 2 | 0,835 | 13,000 | 20,012 | 64,580 |  |
| 3 | 0,837 | 13,030 | 20,048 | 64,994 |  |

I.3. Kekuatan Mukoadhesif

Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3

J. Hasil Analisis Normalitas dan Uji t-Test

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

I.1. Tests of Normality

|  |           |                                 |              |
|--|-----------|---------------------------------|--------------|
|  | Perlakuan | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> | Shapiro-Wilk |
|--|-----------|---------------------------------|--------------|

|                |      | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
|----------------|------|-----------|----|------|-----------|----|------|
| Ukuranpartikel | F(0) | ,186      | 3  | .    | ,998      | 3  | ,921 |

a. Lilliefors Significance Correction

**One-Sample Statistics**

|                | N | Mean      | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|----------------|---|-----------|----------------|-----------------|
| Ukuranpartikel | 3 | 464,96133 | ,028024        | ,016180         |

**One-Sample Test**

|                | Test Value = 464.923 |    |                 |                 |   |        |
|----------------|----------------------|----|-----------------|-----------------|---|--------|
|                | t                    | df | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | 95% Confidence Interval of the Difference |        |
|                |                      |    |                 |                 | Lower                                     | Upper  |
| Ukuranpartikel | 2,369                | 2  | ,141            | ,038333         | -,03128                                   | ,10795 |

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

**1.2. Tests of Normality**

|                      | Perlakuan | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |           |    | Shapiro-Wilk |           |    |      |
|----------------------|-----------|---------------------------------|-----------|----|--------------|-----------|----|------|
|                      |           | n                               | Statistic | df | Sig.         | Statistic | df | Sig. |
| Entrapmentefficiency | F(0)      |                                 | ,268      | 3  | .            | ,950      | 3  | ,570 |

a. Lilliefors Significance Correction

**One-Sample Statistics**

|                      | N | Mean     | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|----------------------|---|----------|----------------|-----------------|
| Entrapmentefficiency | 3 | 64,65833 | ,304162        | ,175608         |

**One-Sample Test**

|                      | Test Value = 64.392 |    |                 |                 |   |         |
|----------------------|---------------------|----|-----------------|-----------------|---|---------|
|                      | t                   | df | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | 95% Confidence Interval of the Difference |         |
|                      |                     |    |                 |                 | Lower                                     | Upper   |
| Entrapmentefficiency | 1,517               | 2  | ,269            | ,266333         | -,48925                                   | 1,02191 |

Hasil analisis normalitas dan uji-t (*One Sample T-test*) kekuatan mukoadhesif menggunakan *software* SPSS

### I.3. Tests of Normality

|                     | Perlakuan | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|---------------------|-----------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
|                     |           | Statistic                       | df | Sig. | Statistic    | df | Sig. |
| Kekuatanmukoadhesif | F(0)      | ,232                            | 3  | .    | ,980         | 3  | ,726 |

a. Lilliefors Significance Correction

### One-Sample Statistics

|                     | N | Mean     | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|---------------------|---|----------|----------------|-----------------|
| Kekuatanmukoadhesif | 3 | 54,13333 | 4,041452       | 2,333333        |

### One-Sample Test

|                     | Test Value = 54.067 |    |                 |                 |   |          |
|---------------------|---------------------|----|-----------------|-----------------|---|----------|
|                     | t                   | df | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | 95% Confidence Interval of the Difference |          |
|                     |                     |    |                 |                 | Lower                                     | Upper    |
| Kekuatanmukoadhesif | ,028                | 2  | ,980            | ,066333         | -9,97319                                  | 10,10586 |

### K. Perhitungan *Drug Loading*

Replikasi 1

Diketahui :

*Entrapment efficiency* = 64,401 %

Massa asiklovir = 100 mg

Bobot mikrosfer yang didapat = 443,5 mg

$$\begin{aligned}
 \text{Drug loading} &= \frac{\text{bobot obat yang terjerap mikrosfer}}{\text{bobot mikrosfer yang didapat}} \times 100\% \\
 &= \frac{64,401 \% \times 100 \text{ mg}}{443,5 \text{ mg}} \times 100\% \\
 &= 14,521\%
 \end{aligned}$$

### L. Perhitungan *yield*

Replikasi 1

Diketahui :

Bobot mikrosfer yang didapat = 443,5 mg

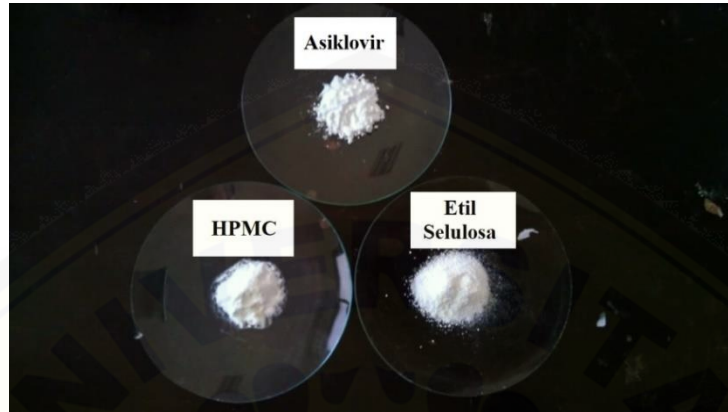
Total bobot obat dan polimer teoritis = 600 mg

$$\begin{aligned}
 \text{Yield} &= \frac{\text{bobot mikrosfer yang didapat}}{\text{bobot total obat dan polimer teoritis}} \times 100\% \\
 &= \frac{443,5 \text{ mg}}{600 \text{ mg}} \times 100\%
 \end{aligned}$$

= 73,917 %

## M. Dokumentasi Penelitian

### M.1. Bahan yang Digunakan dalam Penelitian



### M.2. Proses Penelitian

#### a. Penimbangan Bahan



b. Pencampuran Bahan dengan Bantuan *Magnetic Stirrer*



c. Proses Pembentukan Emulsi dengan Alat *Four Blades Propeller*



d. Penyaringan dengan Pompa Vakum dan Corong *Buchner*



M.3. Alat Pengujian Mikrosfer Mukoadhesif Asiklovir

a. Mikroskop Optik



b. Spektrofotometer UV Vis



c. *Texture Analyzer*





d. FT-IR



e. SEM



N. Certificate of Analysis

N.1. Asiklovir

PT. Kimia Farma (Persero)  
 Plant Jakarta  
 Jl. Raya Gelam V no 1 Kawasan 1 Jakarta 13930  
 Telp. 021-4609354 Fax. 021-4603143

27 FEB 2019

**kimia farma**

### INSPECTION REPORT

Bahan aktif

|                        |                              |                         |                    |
|------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------|
| Inspection Lot :       | 10000090032                  | Start Inspection Date : | 22 02 2019         |
| Material Document :    | 5001015/8270061/2019         | End Inspection Date :   | 28 02 2019         |
| Material Number :      | 31000015                     | Inspected By :          | AN-GF              |
| Material Description : | ACYCLOVIR MICRONIZED         | Production Date :       | 20 01 2019         |
| Batch Number :         | 0000052401                   | Expiration Date :       | 20 01 2024         |
| Vendor Batch :         | 1934/1414                    | Next Inspection Date :  | 28 02 2020         |
| Lot Size :             | 630 KG                       | Purchase Order :        | 60A013212          |
| Sample Size :          | 0,090 KG                     | Manufacturer :          | ZHEJIANG CHAROTEPH |
| Vendor :               | TIGAKA DISTRINDO PERKASA, PT | Sampling Date :         | 22 02 2019         |
|                        |                              | Sampling By :           | OCTA               |

| Characteristic               | Result                 | Unit | Specification                            | Metho |
|------------------------------|------------------------|------|--|-------|
| Bentuk                       | Serbuk kristal         |      | Serbuk kristal                           | FI V  |
| Warna                        | Putih                  |      | Putih atau hampir putih                  | FI V  |
| Identifikasi Acyclovir       | Memenuhi Id. Acyclovir |      | Memenuhi Id. Acyclovir                   | FI V  |
| Kejernihan Dan Warna Larutan | Memenuhi pengujian     |      | Mem. uji Kjrnh & In House Method Wm. Lit |       |
| Kelarutan                    | Memenuhi pengujian     |      | Memenuhi uji Kelarutan                   | FI V  |
| Kadar Air                    | 5,01                   | %    | 0,00 - 6,00                              | FI V  |
| Kadar Terhadap Zat Anhydriat | 99,76                  | %    | 98,00 - 101,00                           | FI V  |

**Usage Decision :** DILULUSKAN

**Note :**

| Authorization | In Charge/Position    | Signatur | Date/Time | Note |
|---------------|-----------------------|----------|-----------|------|
| Prepared By   | Supervisor            |          |           |      |
| Approve       | Asman Pengawasan Mutu |          |           |      |