



**OPTIMASI KONSENTRASI ETIL SELULOSA DAN KITOSAN DALAM
PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERE ACYCLOVIR***

SKRIPSI

Oleh :

Eldinia Alifaisya

NIM 162210101115

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2020



**OPTIMASI KONSENTRASI ETIL SELULOSA DAN KITOSAN
DALAM PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERE*
*ACYCLOVIR***

SKRIPSI

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

Oleh:

Eldinia Alifaisya

NIM 162210101115

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2020

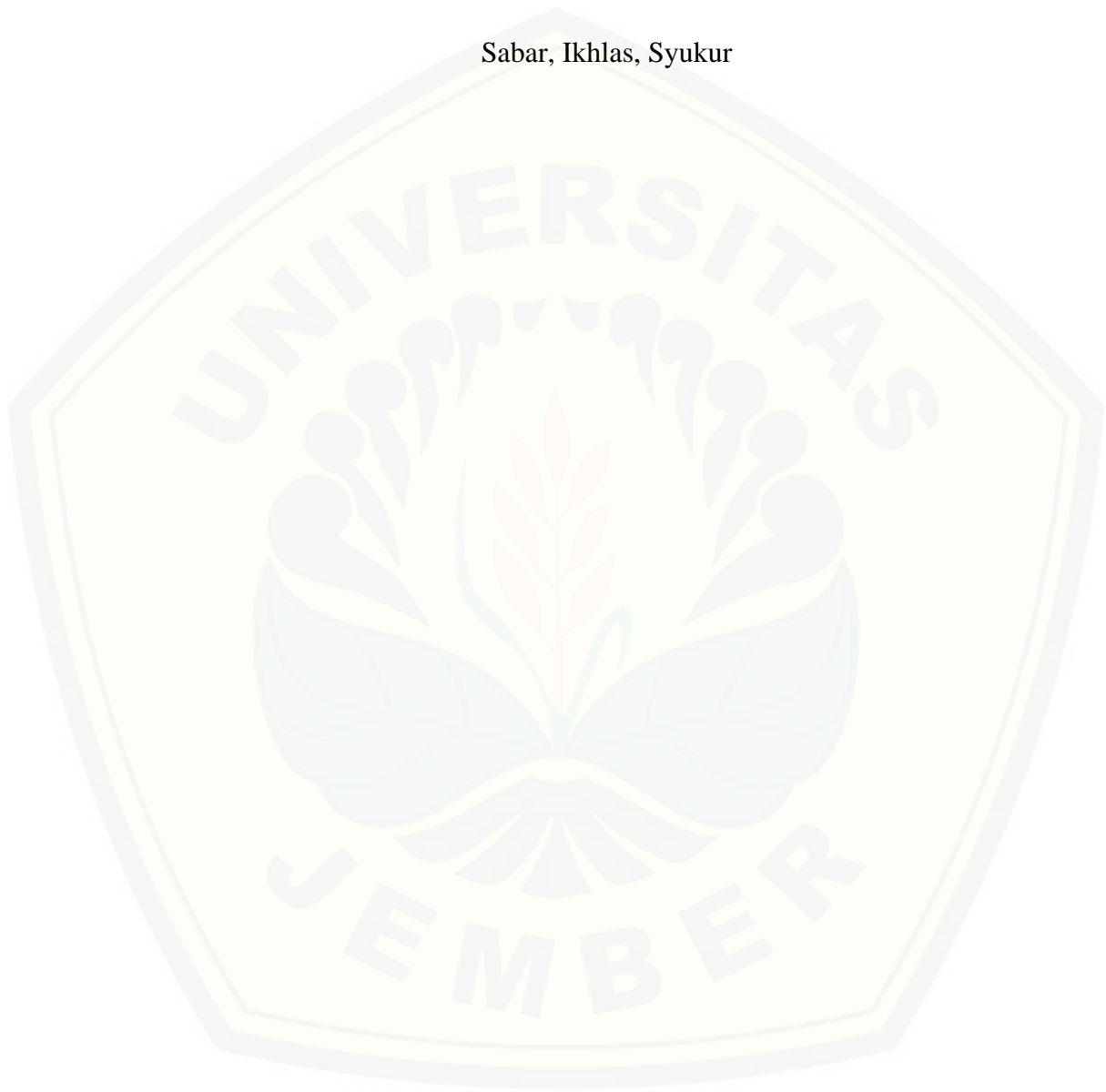
PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Orang tua penulis Bapak Lulun Yudianto dan Ibu Diana Dora Wattimury, sebagai rasa tanggung jawab penulis untuk menyelesaikan studi dan rasa terimakasih atas segala dukungan dan doa yang telah dilakukan untuk kebaikan dan kesuksesan penulis;
2. Bapak, Ibu guru penulis di SDN 2 Jajag, SMPN 01 Genteng, SMAN 01 Genteng, dosen dan segenap civitas akademik Fakultas Farmasi Universitas Jember, yang telah mendampingi penulis hingga terselesaikannya pendidikan Strata Satu Farmasi;
3. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2016 “Morfin”.

MOTO

Sabar, Ikhlas, Syukur



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Eldinia Alifaisya

NIM : 162210101115

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul "Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa dan Kitosan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microsphere Acyclovir*" 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, Februari 2020

Yang menyatakan,



Eldinia Alifaisya

NIM. 162210101115

SKRIPSI

**OPTIMASI KONSENTRASI ETIL SELULOSA DAN KITOSAN
DALAM PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERE*
*ACYCLOVIR***

Oleh:

Eldinia Alifaisya

NIM 162210101115

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lusya Oktora Ruma Kumala Sari, S.F, M.Sc., Apt.

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa dan Kitosan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microsphere Acyclovir*” karya Eldinia Alifaisya telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Senin, 3 Februari 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. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 197910192006042002

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

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

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

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



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

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa dan Kitosan dalam Preparasi Mucoadhesive Microsphere Acyclovir: Eldinia Alifaisya: 162210101115; 2020; 115 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Acyclovir merupakan sintesis analog nukleosida purin yang memiliki aktifitas antivirus dengan selektifitas yang tinggi. *Acyclovir* merupakan antivirus untuk herpes simplex HSV-1, HSV-2 dan *Varicella zoster virus* (VZV). Mekanisme *acyclovir* untuk mematikan virus adalah dengan mengganggu sintesis DNA dan menghambat replikasi virus (Pan dkk., 2009). *Acyclovir* dalam bentuk sediaan oral konvensional mempunyai bioavailabilitas yang rendah (10-20%), waktu tinggal obat pada tempat absorpsi (saluran cerna bagian atas ke duodenum dan jejunum) yang singkat, persen obat yang terabsorpsi sangat rendah (Dhaliwal dkk., 2008) dan waktu paruhnya yang singkat (2,5 jam), sehingga *acyclovir* dalam sediaan oral konvensional 200 mg diberikan sebanyak lima kali sehari, yang dapat berdampak pada ketidakpatuhan pasien (Kyada dkk., 2014), untuk mengatasi masalah tersebut, maka *acyclovir* dapat dikembangkan menjadi sediaan *microsphere* dengan menggunakan polimer *mucoadhesive*.

Polimer *mucoadhesive* memiliki kemampuan yang dapat melekat pada lapisan mukosa dengan berbagai macam mekanisme dan dapat memperpanjang waktu tinggal di saluran *gastrointestinal*, sehingga terjadi gradien konsentrasi disekitar tempat absorpsi menyebabkan obat dapat terabsorpsi (Karolewicz, 2016), sedangkan *microsphere* merupakan sistem *multiple unit* yang dapat mengontrol pelepasan obat terkendali pada *gastrointestinal*, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Kombinasi keduanya menghasilkan sediaan *mucoadhesive microsphere* yang dapat membantu meningkatkan absorpsi karena memiliki kemampuan dapat melekat pada lapisan mukosa dalam jangka waktu yang lebih lama dan meningkatkan bioavailabilitas *acyclovir* dengan pelepasan terkontrol (Pan dkk., 2009).

Penelitian ini ditujukan untuk pengembangan formula sediaan *mucoadhesive microspheres acyclovir* dengan kitosan sebagai polimer *mucoadhesive* dan etil selulosa sebagai polimer matriks. Masing-masing formula

dilakukan analisis tiga respon antara lain ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive* dan dilakukan penentuan formula optimum menggunakan desain faktorial. Karakterisasi yang dilakukan terhadap formula optimum yaitu penentuan *drug loading*, *yield*, analisis gugus fungsi menggunakan FTIR, dan analisis morfologi menggunakan SEM.

Peningkatan kitosan dan etil selulosa meningkatkan ketiga respon yang dianalisis. Formula AB dengan komposisi kitosan 800 mg dan etil selulosa 300 mg didapatkan sebagai formula optimum dengan nilai ukuran partikel $371,985 \pm 7,175 \mu\text{m}$; nilai *entrapment efficiency* sebesar $90,107 \% \pm 0,320$ dan kekuatan *mucoadhesive* sebesar $92,900 \text{ gram} \pm 2,882$. Analisis FTIR *mucoadhesive microspheres acyclovir* menunjukkan tidak adanya interaksi antara bahan aktif dengan bahan lain yang digunakan dalam formula dilihat dari keberadaan serapan khas dan gugus fungsi dari *acyclovir* yang masih terdapat pada spektra FTIR *mucoadhesive microsphere acyclovir*. *Mucoadhesive microspheres acyclovir* menghasilkan bentuk mendekati sferis, berbau khas, dan berwarna putih sedikit kekuningan memiliki nilai *drug loading* dan *yield* sebesar $8,327 \%$ dan $88,70 \%$.

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa dan Kitosan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microsphere Acyclovir*”. Skripsi ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

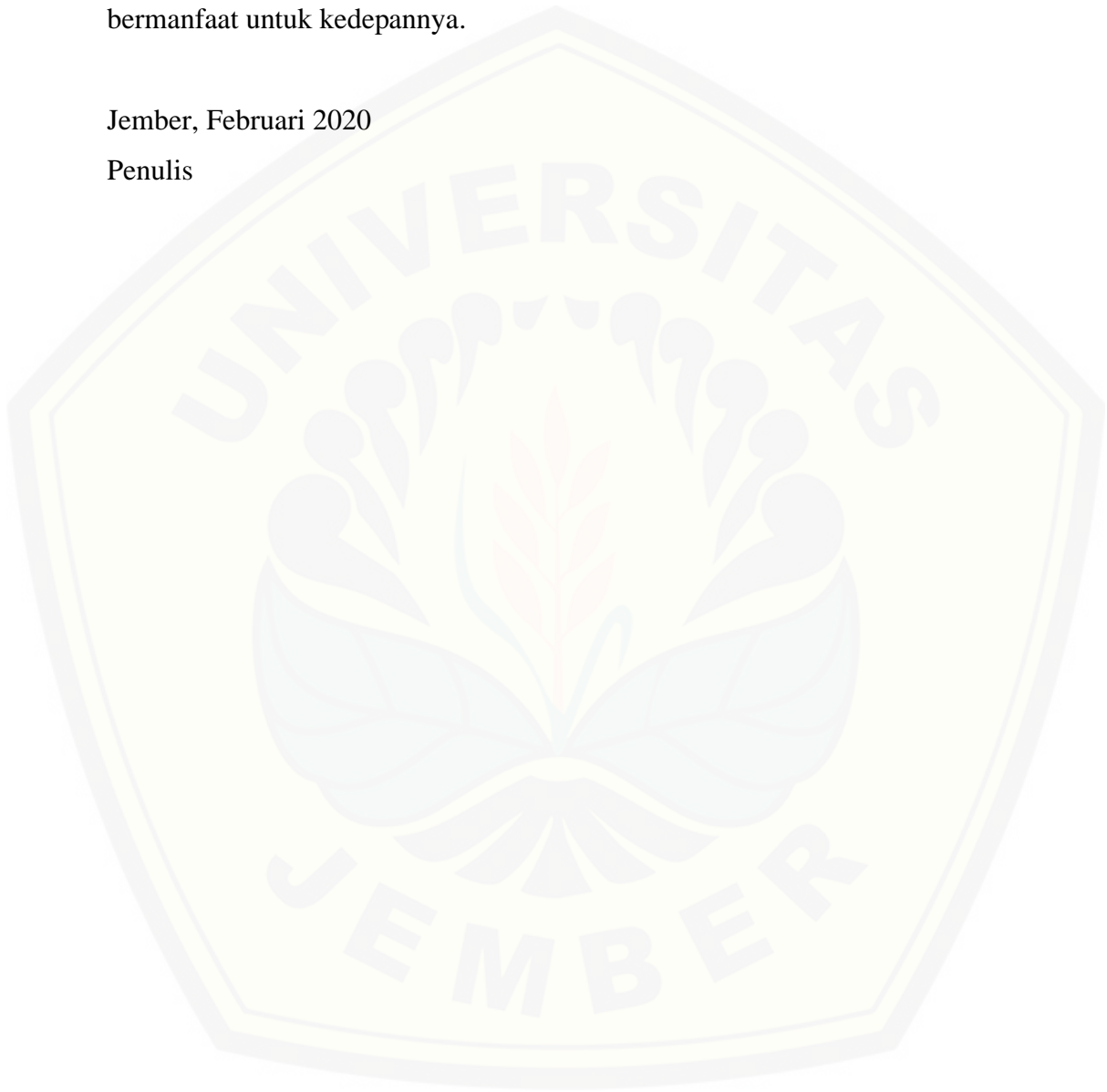
1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt. atas kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
2. Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktunya untuk memberi bimbingan kepada penulis hingga terselesaikannya skripsi ini;
3. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik dan saran yang diberikan demi menyempurnakan skripsi ini
4. Bapak Dwi Koko Pratoko., S.Farm., M.Farm., Apt., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang bersedia membimbing selama berada di jenjang S1;
5. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md dan Mbak Titin Nur Farida, S.Farm., Apt., selaku teknisi Bagian Farmasetika; Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Bagian Kimia; serta Mbak Dini dan Mbak Indri selaku teknisi Bagian Biomed Fakultas Farmasi, terimakasih atas dampingannya selama proses penelitian berlangsung;
6. Keluarga penulis, khususnya Bapak dan Ibu yang tiada hentinya memanjatkan doa, dan dukungan selama penyusunan skripsi;
7. Teman penelitian Nunu, Nanda, Wulan yang selalu membantu dan bekerja sama hingga terselesaikannya skripsi ini;

8. Teman cerita Dina, Dila, Cahya, Sasa, Sisi, Afifah yang telah memberikan semangat, hiburan, dan motivasi hingga terselesaikannya skripsi ini;

Penulis menyadari bahwa masih memerlukan kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini dan penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk kedepannya.

Jember, Februari 2020

Penulis

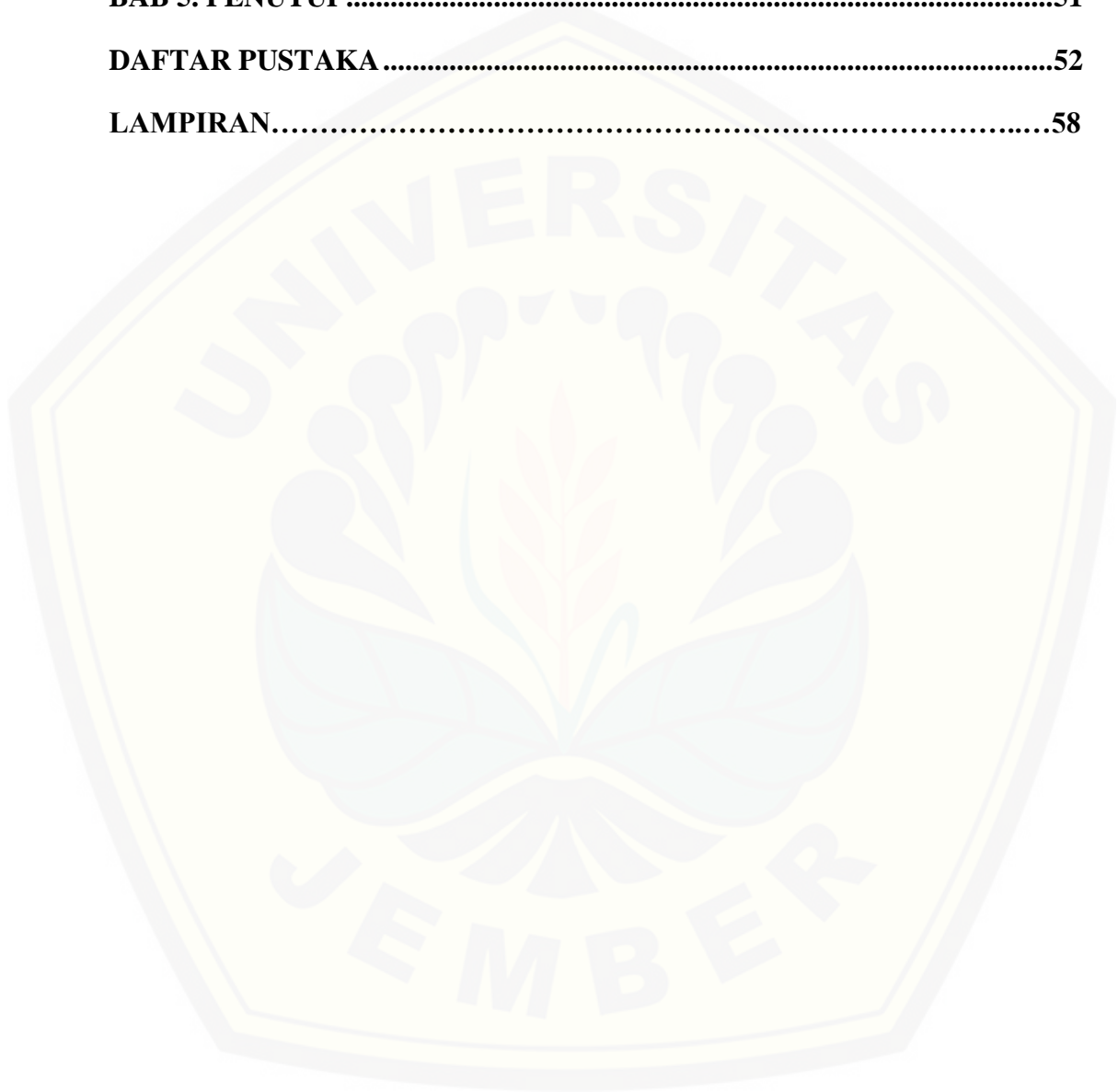


DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	ii
HALAMAN MOTO.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 <i>Mucoadhesive microsphere</i>	5
2.2 Tinjauan Bahan Penelitian.....	11
2.2.1 <i>Acyclovir</i>	11
2.2.2 Kitosan.....	12
2.2.3 Etil Selulosa.....	13
2.2.4 Desain Faktorial	14
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	15

3.1 Rancangan Penelitian	15
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	15
3.2.1 Alat	15
3.2.2 Bahan.....	15
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian	16
3.4 Prosedur Penelitian.....	17
3.4.1 Perancangan Optimasi Formula	17
3.4.2 Preparasi <i>Mucoadhesive microspheres Acyclovir</i>	19
3.4.3 Pembuatan Kurva Baku <i>Acyclovir</i>	19
3.4.4 Penentuan Ukuran Partikel	20
3.4.5 Penetapan <i>Entrapment Efficiency</i>	20
3.4.6 Penentuan Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	20
3.4.7 Penentuan Formula Optimum	21
3.4.8 Verifikasi Formula Optimum	21
3.4.9 Karakterisasi Formula Optimum	22
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	23
4.1 Hasil Pembuatan <i>Mucoadhesive microsphere acyclovir</i>	23
4.2 Hasil Penentuan Ukuran Partikel	25
4.2.1 Hasil Analisis Desain Faktorial Terhadap Respon Ukuran Partikel	27
4.3 Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i>	30
4.3.1 Pembuatan Kurva Baku <i>Acyclovir</i>	30
4.3.2 Nilai <i>entrapment efficiency</i>	32
4.3.3 Hasil Analisis Desain Faktorial.....	34
4.4 Hasil Penentuan Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	36
4.4.1 Analisis Desain Faktorial Terhadap Respon Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	37

4.5 Hasil <i>Overlay Plot</i> dari <i>Software Design Expert</i>	41
4.6 Verifikasi Formula Optimum	42
4.7 Karakterisasi Formula Optimum <i>Mucoadhesive Microsphere Acyclovir</i> ...	44
BAB 5. PENUTUP	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	58



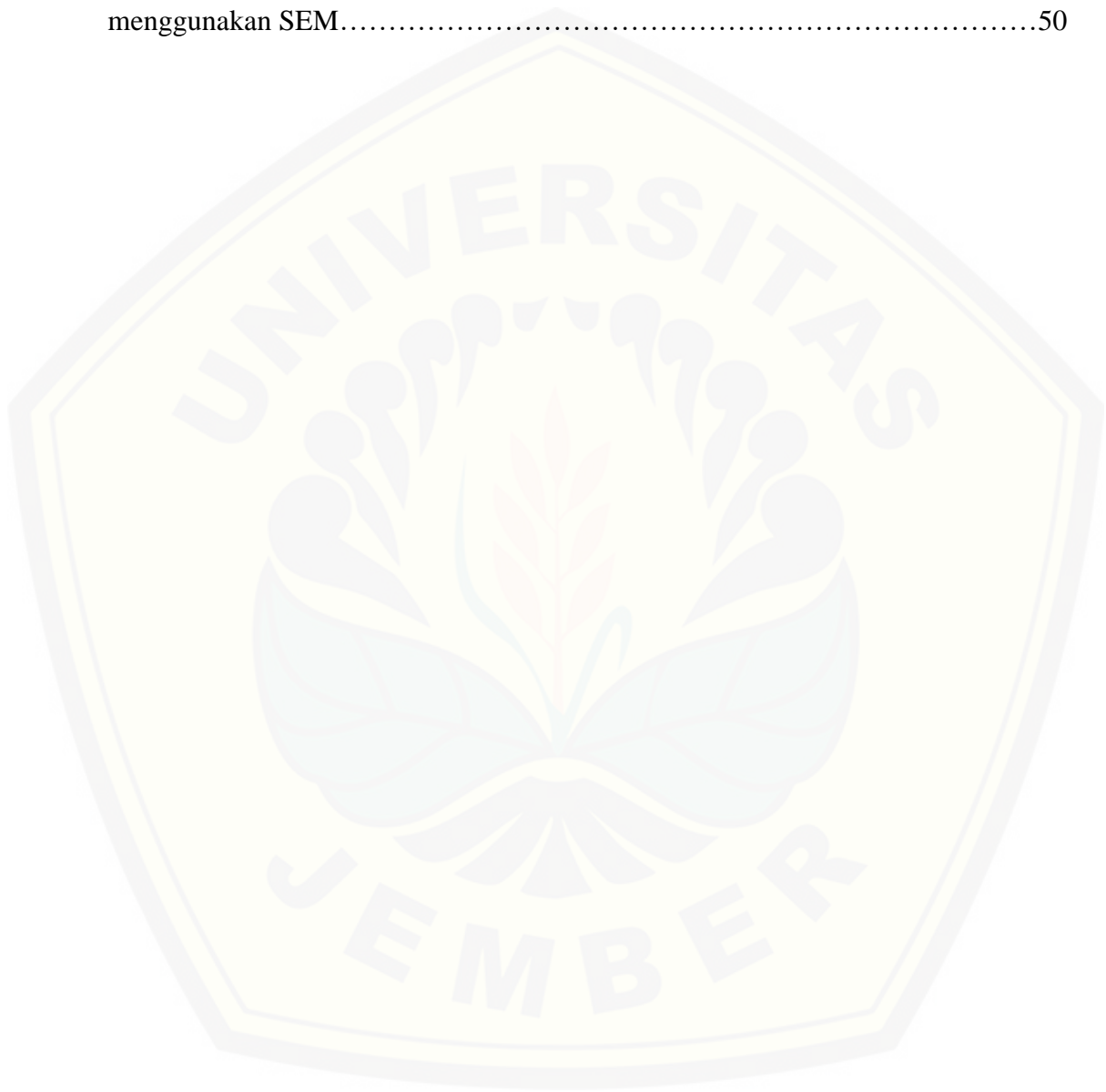
DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dua <i>level</i>	17
Tabel 3.2 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial	18
Tabel 3.3 Susunan formula <i>mucoadhesive microsphere acyclovir</i> yang akan diteliti	18
Tabel 4.1 Hasil organoleptis <i>mucoadhesive microsphere acyclovir</i>	24
Tabel 4.2 Hasil penentuan ukuran partikel	26
Tabel 4.3 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) nilai ukuran partikel	27
Tabel 4.4 Hasil perhitungan nilai efek dan interaksinya terhadap ukuran partikel ..	27
Tabel 4.5 Hasil penentuan <i>entrapment efficiency</i>	33
Tabel 4.6 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) <i>entrapment efficiency</i>	34
Tabel 4.7 Hasil perhitungan nilai efek dan interaksinya terhadap <i>entrapment efficiency</i>	34
Tabel 4.8 Hasil penentuan kekuatan <i>mucoadhesive</i>	37
Tabel 4.9 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) kekuatan <i>mucoadhesive</i>	37
Tabel 4.10 Hasil perhitungan nilai efek dan interaksinya terhadap kekuatan <i>mucoadhesive</i>	37
Tabel 4.11 Kriteria penentuan formula optimum <i>mucoadhesive microsphere acyclovir</i>	41
Tabel 4.12 Solusi yang ditawarkan <i>software design expert</i>	39
Tabel 4.13 Hasil uji normalitas formula optimum <i>mucoadhesive microsphere acyclovir</i>	43
Tabel 4.14 Tabulasi hasil analisis <i>one sample t-test</i>	43
Tabel 4.15 Hasil perhitungan <i>drug loading</i> formula optimum	44
Tabel 4.16 Hasil perhitungan <i>yield</i> formula optimum	44
Tabel 4.17 Hasil pengujian FTIR dari bilangan gelombang <i>acyclovir</i> , kitosan dan etil selulosa dan <i>mucoadhesive microsphere acyclovir</i>	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Morfologi permukaan <i>microsphere</i>	5
Gambar 2.2 Preparasi <i>mucoadhesive microsphere acyclovir</i>	8
Gambar 2.3 Struktur kimia <i>acyclovir</i>	11
Gambar 2.4 Struktur kimia kitosan	12
Gambar 2.5 Struktur kimia etil selulosa.....	13
Gambar 3.1 Skema penelitian	16
Gambar 4.1 Serbuk <i>mucoadhesive microsphere acyclovir</i>	25
Gambar 4.2 Kurva distribusi ukuran partikel <i>mucoadhesive microsphere acyclovir</i>	28
Gambar 4.3 <i>Countour plot</i> 2D pengaruh kitosan dan etil selulosa terhadap efek nilai ukuran partikel <i>mucoadhesive microsphere acycloir</i>	30
Gambar 4.4 <i>Countour plot</i> 3D pengaruh kitosan dan etil selulosa terhadap efek nilai ukuran partikel <i>mucoadhesive microsphere acycloir</i>	30
Gambar 4.5 Kurva spektra hasil <i>scanning</i> panjang gelombang <i>acyclovir</i>	31
Gambar 4.6 Kurva baku <i>acyclovir</i>	32
Gambar 4.7 <i>Contour plot</i> 2D pengaruh kitosan dan etil selulosa terhadap efek <i>entrapment efficiency</i> dari <i>mucoadhesive microsphere acyclovir</i>	35
Gambar 4.8 <i>Contour plot</i> 3D pengaruh kitosan dan etil selulosa terhadap efek <i>entrapment efficiency</i> dari <i>mucoadhesive microsphere acyclovir</i>	36
Gambar 4.9 <i>Contour plot</i> 2D pengaruh kitosan dan etil selulosa terhadap efek kekuatan <i>mucoadhesive</i> dari <i>mucoadhesive microsphere acyclovir</i>	39
Gambar 4.10 <i>Contour plot</i> 3D pengaruh kitosan dan etil selulosa terhadap efek kekuatan <i>mucoadhesive</i> dari <i>mucoadhesive microsphere acyclovir</i>	40
Gambar 4.11 <i>Overlay plot</i> dari <i>mucoadhesive microsphere acyclovir</i>	41
Gambar 4.12 Hasil spektra FTIR <i>acyclovir</i>	46
Gambar 4.13 Hasil spektra FTIR kitosan.....	46
Gambar 4.14 Hasil spektra FTIR etil selulosa.....	47

Gambar 4. 15 Hasil spektra FTIR *mucoadhesive microsphere acyclovir*.....48
Gambar 4.16 Hasil *overlay* spektra FTIR *acyclovir* dan *mucoadhesive microsphere acyclovir*48
Gambar 4.17 Hasil analisis morfologi *mucoadhesive microsphere acyclovir* menggunakan SEM.....50



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Sertifikat Analisis <i>Acyclovir</i>	58
B. <i>Scanning</i> Panjang gelombang <i>Acyclovir</i>	59
B.1 Kurva spektra panjang gelombang <i>Acyclovir</i>	59
B.2 Tabulasi hasil absorbansi pada masing-masing panjang gelombang <i>Acyclovir</i>	59
C. Hasil Kurva Baku <i>Acyclovir</i> dalam <i>Aquadest</i>	61
C.1 Hasil absorbansi larutan baku <i>Acyclovir</i>	61
C.2 Kurva baku <i>Acyclovir</i>	61
D. Hasil Perhitungan Linearitas Kurva Baku <i>Acyclovir</i>	62
E. Hasil Penentuan Ukuran Partikel	62
E.1 Formula 1.....	62
E.2 Formula A.....	64
E.3 Formula B	66
E.4 Formula AB	67
F. Hasil <i>Entrapment Efficiency</i>	69
F.1 Tabulasi hasil <i>entrapment efficiency</i> pada masing-masing formula.....	69
F.2 Contoh perhitungan <i>entrapment efficiency</i>	70
G. Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	71
G.1 Grafik hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula 1.....	72
G.2 Grafik hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula A.....	73
G.3 Grafik hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula B	74
G.4 Grafik hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula AB	75
H. Hasil Analisis SPSS.....	76
H.1 Ukuran partikel.....	76
H.2 <i>Entrapment efficiency</i>	77
H.3 Kekuatan <i>mucoadhesive</i>	78
I. Hasil Analisis Desain Faktorial.....	79
I.1 Tabulasi hasil perhitungan manual efek masing-masing faktor dan interaksinya.....	79

I.2 Contoh perhitungan masing-masing faktor.....	79
I.3 Hasil ANOVA ukuran partikel menggunakan <i>software design expert</i> ...	80
I.4 Hasil ANOVA <i>entrapment efficiency</i> menggunakan <i>software design expert</i>	83
I.5 Hasil ANOVA kekuatan <i>mucoadhesive</i> menggunakan <i>software design expert</i>	85
J. Hasil Pengujian Formula Optimum.....	88
I.1 Ukuran partikel.....	88
I.2 <i>Entrapment efficiency</i>	90
I.3 Kekuatan <i>mucoadhesive</i>	90
K. Hasil Verifikasi Formula Optimum <i>Mucoadhesive Microspheres Acyclovir</i>	91
K.1 Hasil uji normalitas	91
K.2 Hasil uji-t (<i>One Sample T-test</i>) ukuran partikel menggunakan <i>software SPSS</i>	91
K.3 Hasil uji-t (<i>One Sample T-test</i>) <i>entrapment efficiency</i> menggunakan <i>software SPSS</i>	92
K.4 Hasil uji-t (<i>One Sample T-test</i>) kekuatan <i>mucoadhesive</i> menggunakan <i>software SPSS</i>	92
L. Perhitungan <i>Drug Loading</i>	93
M. Perhitungan <i>Yield</i>	93
N. Dokumentasi Penelitian.....	94
N.1 Bahan yang digunakan dalam penelitian	94
N.2 Proses dalam penelitian	94
N.3 Alat pengujian <i>mucoadhesvie microspheres Acyclovir</i>	95

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Acyclovir merupakan sintesis analog nukleosida purin yang memiliki aktifitas antivirus dengan selektifitas yang tinggi. *Acyclovir* merupakan antivirus untuk herpes simplex HSV-1, HSV-2 dan *Varicella zoster virus* (VZV). Mekanisme *acyclovir* untuk mematikan virus adalah dengan mengganggu sintesis DNA dan menghambat replikasi virus (Pan dkk., 2009). *Acyclovir* dalam bentuk sediaan oral konvensional mempunyai bioavailabilitas yang rendah (10-20%), waktu tinggal obat pada tempat absorpsi (saluran cerna bagian atas ke duodenum dan jejunum) yang singkat, persen obat yang terabsorpsi sangat rendah (Dhaliwal dkk., 2008) dan waktu paruhnya yang singkat (2,5 jam), sehingga *acyclovir* dalam sediaan oral konvensional 200 mg diberikan sebanyak lima kali sehari, yang dapat berdampak pada ketidakpatuhan pasien (Kyada dkk., 2014), untuk mengatasi masalah tersebut, maka *acyclovir* dapat dikembangkan menjadi sediaan *microsphere* dengan menggunakan polimer *mucoadhesive*.

Polimer *mucoadhesive* memiliki kemampuan yang dapat melekat pada lapisan mukosa dengan berbagai macam mekanisme dan dapat memperpanjang waktu tinggal di saluran *gastrointestinal*, sehingga terjadi gradien konsentrasi disekitar tempat absorpsi menyebabkan obat dapat terabsorpsi (Karolewicz, 2016), sedangkan *microsphere* merupakan sistem *multiple unit* yang dapat mengontrol pelepasan obat terkendali pada *gastrointestinal*, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Kombinasi keduanya menghasilkan sediaan *mucoadhesive microsphere* yang dapat membantu meningkatkan absorpsi karena memiliki kemampuan dapat melekat pada lapisan mukosa dalam jangka waktu yang lebih lama dan meningkatkan bioavailabilitas *acyclovir* dengan pelepasan terkontrol (Pan dkk., 2009).

Hal yang berpengaruh pada sifat akhir *microsphere* adalah konsentrasi polimer, konsentrasi surfaktan, kecepatan pengadukan dan suhu. Konsentrasi polimer berpengaruh pada pelepasan obat, *entrapment efficiency*, dan ukuran

microsphere. Semakin besar berat molekul suatu polimer maka akan menghasilkan pelepasan obat yang lebih lama, semakin tinggi konsentrasi polimer maka akan meningkatkan *entrapment efficiency*, semakin tinggi rasio antara obat dan polimer maka ukuran partikel *microsphere* akan meningkat (Subedi dkk., 2016).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kitosan sebagai polimer *mucoadhesive*, etil selulosa sebagai polimer matriks, etanol 95% sebagai pelarut internal, paraffin cair sebagai pelarut fase eksternal, dan span 80 sebagai surfaktan. Metode preparasi *mucoadhesive microsphere acyclovir* pada penelitian ini menggunakan metode *solvent evaporation*. Metode *solvent evaporation* telah mendapatkan banyak perhatian dan lebih disukai dalam pembuatan *microsphere* untuk sistem penghantaran obat terkendali karena kemudahan dalam fabrikasi dan biaya yang terjangkau (Parida dkk., 2016).

Polimer yang telah digunakan dalam beberapa penelitian dalam pembuatan sediaan *mucoadhesive microsphere acyclovir* adalah carbopol 934 (Liu dkk., 2010), kombinasi carbopol 974 dan etil selulosa (Pan dkk., 2009), kitosan (Shadab dkk., 2011), dan kombinasi carbopol 940 dan etil selulosa (Kyada dkk., 2014). Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah etil selulosa dan kitosan dipilih keduanya, karena kitosan merupakan polimer yang *biocompatible*, *biodegradable*, mempunyai toksisitas yang rendah (Sinha dkk., 2004), dan mempunyai karakteristik yang dapat melekat pada mukosa, dengan mekanisme protonasi gugus NH_2 pada kitosan menjadi gugus NH_3^+ yang bersifat kationik sehingga dapat berikatan dengan mukosa yang bermuatan anionik (Illum dkk., 1998), sedangkan dipilih etil selulosa karena etil selulosa telah diteliti secara luas dapat digunakan sebagai matriks polimer *microsphere* untuk mengenkapsulasi bahan aktif dengan tujuan pelepasan terkontrol (Rama Rao dkk., 2005), sehingga gabungan kedua polimer ini diharapkan mampu menghasilkan sediaan yang dapat melekat pada mukosa dan dapat mengontrol pelepasan *acyclovir*.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yuniarsih (2018) penggunaan kitosan sebagai polimer dalam formulasi *mucoadhesive microspheres* mempunyai efek meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yellanki dkk (2010), menyatakan

bahwa peningkatan jumlah etil selulosa dalam preparasi *mucoadhesive microspheres* dapat berpengaruh pada *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*. Semakin meningkat jumlah etil selulosa menunjukkan peningkatan terhadap nilai *entrapment efficiency*, namun dapat menurunkan kekuatan *mucoadhesive*. Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan optimasi konsentrasi polimer etil selulosa dan kitosan dengan metode *solvent evaporation*, guna diperoleh formula *mucoadhesive microspheres acyclovir* yang optimum.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi etil selulosa dan kitosan serta interaksinya terhadap *entrapment efficiency*, ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive microspheres acyclovir* ?
2. Berapa konsentrasi etil selulosa dan kitosan yang menghasilkan *mucoadhesive microspheres acyclovir* dengan *entrapment efficiency*, ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive* yang optimum ?
3. Bagaimana karakteristik (analisis FT-IR, *drug loading*, *yield*, dan SEM) formula optimum *mucoadhesive microspheres acyclovir* yang dihasilkan ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi etil selulosa dan kitosan serta interaksinya terhadap *entrapment efficiency*, ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive microspheres acyclovir*.
2. Mengetahui konsentrasi etil selulosa dan kitosan yang menghasilkan *mucoadhesive microspheres acyclovir* dengan *entrapment efficiency*, ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive* yang optimum.
3. Mengetahui karakteristik (analisis FT-IR, *drug loading*, *yield*, dan SEM) formula optimum *mucoadhesive microspheres acyclovir* yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

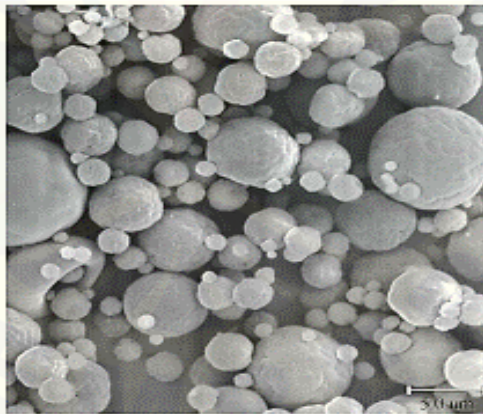
Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk pengembangan formulasi *mucoadhesive microspheres acyclovir* sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Mucoadhesive microsphere*

Microsphere adalah partikel padat yang berbentuk *spheris* dengan rentang ukuran 1 hingga 1000 μm . *Microsphere* terdiri dari polimer alam atau sintesis yang dapat membuat obat atau agen biologi lainnya dapat terjebak atau terenkapsulasi didalamnya (Wang dan Burgess, 2012). Polimer yang sesuai digunakan dalam pembuatan *microsphere* adalah gabungan antara polimer larut dan tidak larut air, dan gabungan antara polimer *nonbiodegradable* dan *degradable* (Singh dkk., 2016). Morfologi permukaan *microsphere* dapat dilihat pada Gambar 2.1. Berdasarkan letak obatnya *microsphere* dibagi menjadi dua jenis yaitu mikrokapsul dan mikromatriks (Prajapati dkk., 2015). Sistem mikrokapsul atau *reservoir* yaitu sistem yang letak bahan aktifnya berada di tengah-tengah cangkang polimer, sedangkan sistem matriks yaitu sistem yang letak bahan aktifnya menyebar di cangkang polimer (Paulo dan Santos, 2017).



Gambar 2. 1 Morfologi permukaan *microsphere* (Oliveira dkk., 2005)

Bioadhesion adalah peristiwa melekatnya makromolekul baik biologis maupun sintetis pada jaringan biologis. Ikatan perlekatannya dapat terletak pada lapisan sel epitel, lapisan lendir atau kombinasi keduanya (Vasir dkk., 2003). *Mucoadhesive* adalah peristiwa melekatnya polimer pada mukosa (Juliane Hombach and Andreas Bernkop-Schnürch, 2010).

Beberapa teori yang menjelaskan mekanisme *mucoadhesive* pada permukaan biologis, meliputi teori adsorpsi, pembasahan, difusi dan interaksi elektrostatik melalui ikatan non kovalen (Singh dan Rana, 2012)

a. Teori adsorpsi

Polimer dapat melekat pada mukosa karena adanya gaya permukaan antara mukosa dan polimer yang menghasilkan ikatan kimia yang kuat (ikatan kovalen), sedangkan ikatan yang lemah adalah ikatan nonkovalen seperti ikatan ionik, ikatan hidrogen dan gaya *Van der Waals*.

b. Teori Pembasahan

Polimer dapat melekat pada mukosa karena adanya kemampuan *mucoadhesive* untuk menyebar dan kontak dengan lapisan mukosa.

c. Teori Difusi

Polimer dapat melekat pada mukosa karena adanya kemampuan interpretasi dan keterlibatan rantai polimer dan rantai mukosa untuk menghasilkan ikatan yang bersifat semipermanen.

d. Teori elektrostatik

Polimer dapat melekat pada mukosa karena adanya gaya elektrostatik sehingga terbentuk lapisan listrik ganda antar muka glikoprotein dan polimer *mucoadhesive* sehingga terjadi tarik menarik antar keduanya untuk menjaga kontak antara dua lapisan.

Sistem *bioadhesive* yang termasuk didalamnya terdapat sistem *mucoadhesive*, dapat memiliki kontak antara bentuk sediaan dan tempat absorpsi, sehingga obat dapat terlokalisasi di tempat absorpsi menyebabkan tingginya konsentrasi ditempat absorpsi dan meningkatkan fluks obat melewati jaringan absorpsi (Bruschi Freitas, 2005).

Secara umum *microsphere* berguna untuk sistem penghantaran obat tertarget dan terkontrol, namun gabungan karakteristik antara *microsphere* dan sistem *mucoadhesive* menjadikan absorpsi obat yang efisien dan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena dapat memperpanjang waktu kontak obat dengan permukaan absorpsi (Vasir dkk., 2003).

Mucoadhesive microsphere termasuk mikropartikel dengan ukuran 1-1000 μm yang lapisan luarnya tersusun dari polimer *mucoadhesive* (Kaurav dkk., 2012). *Mucoadhesive microspheres* dapat disesuaikan untuk melekat pada setiap jaringan mukosa termasuk di saluran cerna, mata, rongga hidung, dan saluran kemih dengan pelepasan obat yang terlokalisasi dan terkendali sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Chowdary dan Rao, 2004; Kaurav dkk., 2012).

Keuntungan sistem penghantaran obat *mucoadhesive microspheres* yaitu : (Chowdary dan Rao, 2004; Rahamatullah Shaikh, 2011; Kaurav dkk., 2012; Li dkk., 2008)

1. Sediaan dapat kontak dengan organ target dalam waktu lama sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dari obat.
2. Pengontrolan konsentrasi obat dalam plasma dapat mengurangi terjadinya fluktuasi pada saat kondisi *steady state* sehingga dapat menurunkan efek samping lokal atau sistemik.
3. Kombinasi waktu tinggal yang lama dengan pelepasan obat terkontrol dapat mengurangi frekuensi pemberian sehingga meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan pasien.
4. Pengurangan frekuensi pemberian obat dapat menurunkan biaya pengobatan yang cukup signifikan.

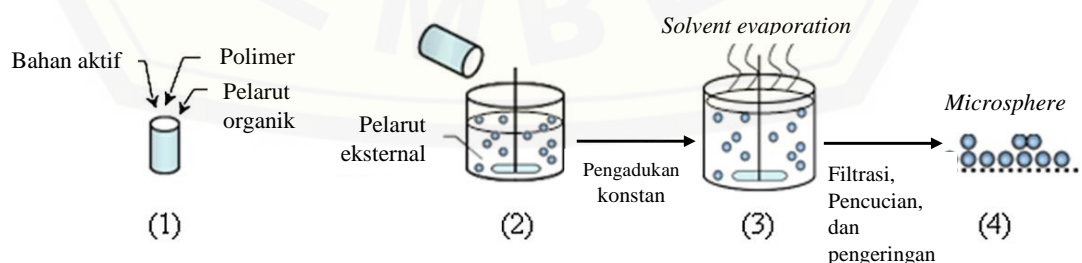
Teknik mikroenkapsulasi pada perkembangan sistem penghantaran obat dan secara luas digunakan oleh industri farmasi untuk mengembangkan sistem penghantaran obat terkendali. Mikroenkapsulasi didefinisikan sebagai proses ketika tetesan kecil atau droplet dikelilingi oleh lapisan homogen atau heterogen, agar didapatkan cangkang kecil yang memiliki beberapa karakteristik yang bermanfaat (Deshmukh dkk., 2016). Metode yang digunakan untuk membuat *microsphere* diantaranya yaitu *complex coacervation*, *polyelectrolyte complexes*, *ionotropic gelation*, *emulsification-crosslinking*, *coprecipitation* and *spray-drying* (Méndez dkk., 2017) dan *solvent evaporation* (Bruschi Freitas, 2005).

Metode *solvent evaporation* merupakan metode yang paling sederhana, biaya yang efektif, dan tidak memerlukan bahan kimia dan instrument yang mahal (Li dkk., 2008; Parida dkk., 2016). Preparasi *mucoadhesive microsphere* menggunakan

metode *solvent evaporation* dapat dilihat pada gambar 2.2. Metode *solvent evaporation* dilakukan dengan beberapa langkah yaitu melarutkan obat hidrofobik ke dalam pelarut organik yang mengandung polimer (Li dkk., 2008).

Pelarut organik yang dapat digunakan seperti kloroform, methanol, etanol, diklormetan dan pelarut lain yang dapat melarutkan polimer yang digunakan, bersifat mudah menguap, memiliki titik didih yang rendah, dan memiliki toksisitas yang rendah, sedangkan polimer yang biasa digunakan dalam teknik *solvent evaporation* yaitu polietilen glikol, etil selulosa, poli asam laktat, polimetil metakrilat (McGinity dan O'Donnell, 1997; Li dkk., 2008). Ketika bahan aktif dan polimer telah tercampur dalam pelarut organik, proses selanjutnya yaitu emulsifikasi campuran bahan aktif, polimer dan pelarut organik ke dalam pelarut eksternal seperti paraffin cair (Bruschi Freitas, 2005), yang berisi surfaktan yang berfungsi untuk menurunkan tegangan permukaan ketika pengadukan, mencegah terjadinya koalsen dan aglomerasi droplet dan sebagai agen penstabil emulsi, surfaktan yang dapat digunakan diantaranya yaitu polivinil alkohol, tween 80, span 80 (Dewan dkk., 2015).

Proses selanjutnya terjadi perubahan dari *droplet* menjadi partikel padat, karena adanya peristiwa menguapnya pelarut dan proses terakhir partikel padat yang didapat selanjutnya dapat dicuci dengan menggunakan n-hexane (Dewan dkk., 2015), dan petroleum eter untuk membersihkan sisa pelarut (Dhaliwal dkk., 2008). *Microsphere* yang didapat dikeringkan untuk kemudian disimpan dalam vial kaca yang diletakkan dalam desikator (Li dkk., 2008; Dewan dkk., 2015).



Gambar 2.2 Preparasi *mucoadhesive microsphere* menggunakan metode *solvent evaporation* (Li dkk., 2008)

Penentuan karakterisasi *mucoadhesive microsphere* digunakan untuk mengetahui sifat fisika-kimia *microsphere*, agar selanjutnya dapat digunakan untuk pengembangan formulasi. Berikut beberapa karakterisasi dari *mucoadhesive microsphere* :

a. Ukuran partikel

Ukuran partikel dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya yaitu konsentrasi polimer, konsentrasi surfaktan, kecepatan pengadukan dan suhu, selain itu, ukuran partikel akan meningkat apabila rasio obat dan polimer juga meningkat, serta nilai HLB surfaktan juga meningkat. Ukuran partikel akan menurun apabila konsentrasi penggunaan surfaktan meningkat dan apabila kecepatan pengadukan ditingkatkan. Ukuran partikel dapat berpengaruh pada luas permukaan, yaitu semakin besar ukuran partikel, maka luas permukaan akan semakin kecil (Subedi dkk., 2016).

b. *Entrapment efficiency* (EE)

Entrapment efficiency adalah parameter yang menunjukkan jumlah obat yang berhasil terenkapsulasi di dalam *microsphere* yang dihitung dengan membandingkan kandungan obat hasil analisis dengan kandungan obat teoritis. *Microsphere* dengan preparasi yang baik seharusnya dapat menghasilkan nilai *entrapment efficiency* yang tinggi, dengan ini dapat meminimalkan bahan yang terbuang (Wang dan Burgess, 2012).

c. *Drug loading*

Drug loading menunjukkan efisiensi formula yang digunakan dalam preparasi. Nilai *drug loading* didapatkan dari pembagian antara bobot obat yang berhasil terperangkap dalam *microsphere* dan bobot *microsphere* yang didapat. (Socan dkk., 2012)

d. *Yield*

Yield menunjukkan efisiensi metode yang digunakan dalam preparasi *microsphere*, sehingga dapat digunakan dalam penentuan metode preparasi *microsphere* yang tepat. Nilai persen *yield* didapatkan dengan membagi bobot *microsphere* yang didapat dan total bobot teoritis obat dan polimer yang digunakan (Husseiny dkk., 2018) .

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

Spektroskopi infrared (IR) adalah metode analisis untuk mengarakterisasi baik senyawa organik maupun anorganik. Metode analisis ini dapat diaplikasikan untuk menganalisis padatan, cairan, dan gas. Spektrum IR menghasilkan *fingerprint* dari sampel dengan absorpsi yang berkorespondensi dengan frekuensi vibrasi antara ikatan atom. Setiap material memiliki kombinasi atom yang unik, dan tidak ada dua senyawa yang menghasilkan spektrum IR yang sama, sehingga spektroskopi IR dapat digunakan untuk uji identitas kualitatif. FTIR yang digunakan sekarang dikomputerisasi sehingga membuat analisa semakin cepat dan lebih sensitif. FTIR dapat digunakan untuk mengidentifikasi struktur kimia suatu molekul dengan mengukur absorbansinya pada frekuensi yang berbeda-beda (Lin dan Wang, 2012). FTIR dapat digunakan pada uji untuk mengetahui apakah adanya kemungkinan terjadi interaksi antara bahan-bahan dalam formulasi terhadap bahan yang dioptimasi (Komati dkk., 2018).

f. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

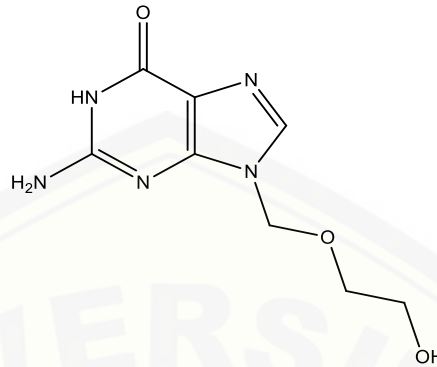
Morfologi *microsphere* ditentukan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk mengetahui bentuk dan permukaan *microsphere* dengan perbesaran tertentu. Penentuan morfologi *microsphere* dilakukan dengan cara menyebarkan *microsphere* pada logam *stubs* menggunakan pelekak dua sisi dan dilapisi dengan lapisan emas 150 Å dibawah vakum. Logam *stubs* divisualisasi dengan *scanning* menggunakan elektron mikroskop (Dhaliwal dkk., 2008). Morfologi *microsphere* dapat dipengaruhi oleh adanya suhu selama preparasi, semakin meningkat suhu yang digunakan maka morfologi *microsphere* akan semakin sferis (Mateović-Rojnik dkk., 2005).

g. *In Vitro Mucoadhesion Test*

In vitro mucoadhesion test adalah uji yang digunakan untuk melihat daya perlekatan *mucoadhesive microsphere* terhadap jaringan secara *in vitro*. Uji ini banyak dilakukan menggunakan alat *texture analyzer*, alat ini mengukur gaya yang dibutuhkan sistem *bioadhesive* untuk dapat lepas dari jaringan secara *in vitro* (Dewan dkk., 2015).

2.2 Tinjauan Bahan Penelitian

2.2.1 Acyclovir



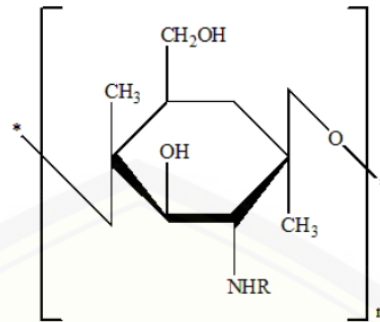
Gambar 2.3 Struktur kimia *acyclovir*

Acyclovir (9-[(2-hidroksietoksi)metil]guanin) adalah analog guanosin dengan rantai samping asiklik pada posisi 9. *Acyclovir* mempunyai aktivitas utama yang secara langsung dapat mematikan golongan herpes virus, seperti *herpes simplex virus* tipe 1 (HSV-1), *herpes simplex virus* tipe 2 (HSV-2), *varicella-zoster virus* (VSV), *Epstein-Barr virus* dan *cytomegalovirus* (Cortesi dan Esposito, 2008). Struktur kimia *acyclovir* dapat dilihat pada gambar 2.3

Acyclovir mempunyai memiliki bioavailabilitas oral yang rendah yaitu sebesar 20 % dan memiliki waktu paruh yang singkat (2-5 jam), sehingga menyebabkan frekuensi pemberian *acyclovir* oral sebanyak lima kali sehari (Shadab. dkk., 2011), penggunaan oral *acyclovir* sebanyak lima kali sehari dapat berdampak pada ketidakpatuhan pasien (Pan dkk., 2009). Upaya telah dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitas *acyclovir* dengan mensintesis obat baru atau dengan membuat bentuk sediaan baru untuk meningkatkan absorpsi *acyclovir* (Cortesi dan Esposito, 2008).

Acyclovir diberikan dengan rute yang berbeda-beda, tergantung pada infeksi virus herpes. Penggunaan topikal *acyclovir* paling banyak digunakan untuk terapi infeksi *herpes simplex*, seperti pada mata (*herpes simplex keratitis*), vaginal dan mulut. Pemberian *acyclovir* secara intravena digunakan untuk terapi infeksi virus *herpes simplex encephalitis* dan *varicella zoster* pada pasien dengan *immunosuppress* (Cortesi dan Esposito, 2008).

2.2.2 Kitosan



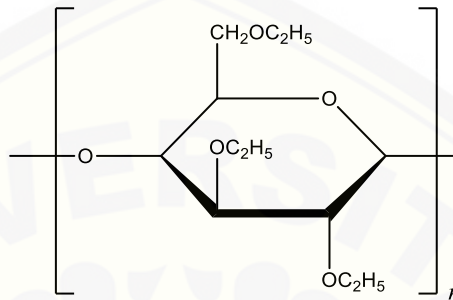
Gambar 2.4 Struktur kimia kitosan

Kitosan (poli 1,4- β -D-glukosamin), merupakan kationik polisakarida dari alam. Kitosan mempunyai derajat deasetilasi 40-98% dan mempunyai berat molekul 50-2000 kDa. Kitosan secara luas diklaim sebagai kandidat polisakarida dari bahan alam yang dapat digunakan untuk penghantaran gen melalui kompleksasi asam nukleat dan sebagai penghantaran obat. Sebagian kitosan memiliki struktur berupa kristal yang rigid dengan intra dan intermolekuler ikatan hidrogen. Kitosan memiliki sifat yang *biocompatible*, *biodegradable*, toksisitas yang rendah. Penghantaran obat nanopartikel yang menggunakan polimer kitosan mampu menjebak obat atau mengikat obat pada permukaannya, sehingga dapat melindungi obat dari denaturasi dan degradasi selama proses penghantaran (Zhu dkk., 2019). Struktur kimia kitosan dapat dilihat pada Gambar 2.4

Kitosan telah dikandidatkan sebagai kationik polimer untuk pembuatan sistem *microsphere*. Kitosan telah dipilih sebagai polimer dalam preparasi *mucoadhesive microsphere* karena dapat melarutkan obat dengan kelarutan yang buruk, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya, dapat bertahan pada plasma darah dalam jangka waktu yang lama, dapat mencapai target atau tempat perlekatan yang lain dengan berikatan dengan ligan yang spesifik pada permukaan luar, kitosan mempunyai kapasitas *drug loading* yang tinggi, sehingga dapat meminimalkan obat terdegradasi dan hilang, dan mudah untuk diproduksi dalam skala besar (Shadab. dkk., 2011). Mekanisme kitosan dapat melekat pada mukosa adalah dengan adanya protonasi gugus NH_2 menjadi gugus NH_3^+ yang bersifat kationik, sehingga dapat melekat pada mukosa yang bersifat anionik (Lohani dan

Chaudhary, 2012). Kitosan sangat mudah terhidrasi pada suasana asam, tidak mengembang dan tidak menunjukkan sifat *mucoadhesive* pada pH diatas 6,5 (Karolewicz, 2016).

2.2.3 Etil Selulosa



Gambar 2. 5 Struktur kimia etil selulosa

Etil selulosa ((C₁₂H₂₃O₆(C₁₂H₂₂O₃)_nC₁₂H₂₃O₅)) merupakan polimer rantai panjang dari suatu monomer β-anhidroglukosa yang bergabung bersama dengan rantai asetal. Etil selulosa merupakan serbuk yang sedikit berasa, mudah mengalir, dan berwarna putih. Etil selulosa dapat larut dalam kloroform, metil asetat, campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol 95%, dan tidak dapat larut dalam gliserin, propilenglikol, dan air (Rowe C.R, 2009). Etil selulosa merupakan polimer yang inert, *nonbiodegradable*, *biocompatible* dan toksisitasnya rendah (Prasertmanakit dkk., 2009; Garud dan Garud, 2012). Struktur kimia etil selulosa dapat dilihat pada gambar 2.5

Etil selulosa digunakan secara luas dalam bidang kefarmasian sebagai agen *coating*, peningkat viskositas, pengikat dan pengisi tablet. Etil selulosa sebagai *coating* digunakan untuk memodifikasi pelepasan obat, menutupi rasa yang tidak menyenangkan dari obat, atau juga dapat digunakan untuk meningkatkan stabilitas suatu formula. Pelepasan bahan aktif dari suatu bentuk sediaan menggunakan etil selulosa adalah dapat dikontrol dengan difusi melalui *film coating*. Etil selulosa dapat digunakan sebagai polimer untuk mikroenkapsulasi. Pelepasan bahan aktif dari mikroenkapsulasi menggunakan polimer etil selulosa merupakan fungsi dari dinding mikro kapsul yang tipis dan luas permukaan. Konsentrasi etil selulosa untuk mikroenkapsulasi sebesar 10-20 % (Rowe C.R, 2009). Etil selulosa efektif

digunakan untuk mikroenkapsulasi obat yang bersifat larut air seperti *acyclovir* (Li dan Yang, 2008).

2.2.4 Desain Faktorial

Desain faktorial digunakan untuk melihat respon dari beberapa faktor/variabel, yang termasuk dalam faktor dapat berupa proses atau parameter. Desain faktorial dapat digunakan untuk melihat seberapa berpengaruh faktor/variabel terhadap respon tertentu, menentukan faktor/variabel mana yang paling berpengaruh terhadap respon tertentu, dan menentukan interaksi antar faktor/variabel (Freund dkk., 2010).

Beberapa istilah yang terdapat pada desain faktorial, yaitu faktor, *level*, efek, dan interaksi. Faktor adalah variabel yang ditentukan sesuai dengan percobaan yang memiliki pengaruh pada efek, digolongkan menjadi faktor kualitatif dan faktor kuantitatif. *Level* merupakan nilai dari faktor, dalam desain faktorial terdapat dua *level*, yaitu *level* tinggi dan *level* rendah. Efek merupakan respon yang berubah yang disebabkan oleh berbagai *level* dari faktor. Interaksi merupakan suatu respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bell, 2009). Persaman umum dalam desain faktorial yang menggunakan dua faktor adalah sebagai berikut :

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B \dots\dots\dots (4)$$

Y = efek respon yang diamati

X_A = tingkat A

X_B = tingkat B

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

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: 1) Perancangan optimasi formula dengan komposisi kitosan dan etil selulosa sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; 2) Preparasi *mucoadhesive microspheres acyclovir* sesuai rancangan formula; 3) Penentuan ukuran partikel; 4) Penentuan *entrapment efficiency*; 5) Uji Kekuatan *mucoadhesive*; 6) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert* versi 11; 7) Verifikasi formula optimum; dan 8) Karakterisasi formula optimum (analisis FT-IR, *drug loading*, *yield*, dan SEM). Skema penelitian dapat dilihat pada gambar 3.1

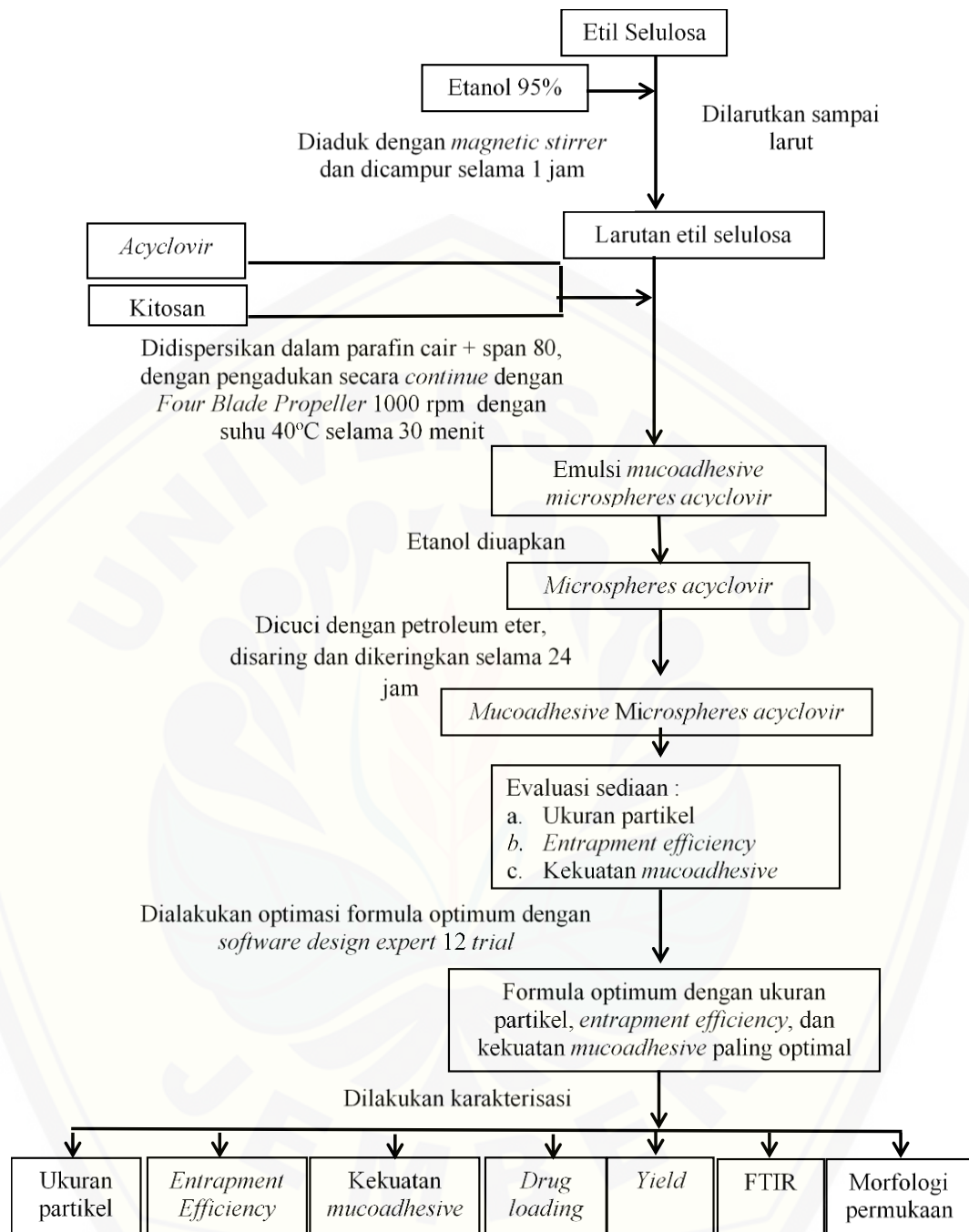
3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

Neraca analitik (AdventureTM Ohaus), *Mixer four blades propeller* (IKA Labortechnik RW 20.n), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10s*, Thermo Scientific, USA), *Scanning Electron Microscopy / SEM* (TM 3000 Hitachi), *Hot Plate Magnetic Stirrer* (Ika c-mag HS7), *Texture analyzer* (TA-TX2, Stable Micro System), Corong *Buchner*, pH meter (Elmetron), Oven (Mettler, Germany), Alat-alat gelas, Mortir dan Stemper, Kertas saring Whatmann nomor 41, *Design Expert* versi 12 trial, software SPSS.

3.2.2 Bahan

Acyclovir (PT. Kimia Farma Tbk. Diimpor dari Zheijang), Kitosan (PT. Bractaco Chemica), Etil Selulosa (PT. Lawsim Zecha), Span 80 (PT. Bractaco Chemica), Parafin cair (PT. Bractaco Chemica), Etanol 95% (Inalab), Petroleum ether (PT. Bractaco Chemica), NaCl fisiologis (Gunung Batu Medika), *Aquadest*, dan HCl pH 1,2.



Gambar 3.1 Skema penelitian

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

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

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Perancangan Optimasi Formula

Penelitian dibuat dengan empat macam formula yang berbeda-beda pada jumlah komposisi kitosan dan etil selulosa yang digunakan dalam pembuatan *mucoadhesive microspheres acyclovir*. Optimasi pada penelitian ini menggunakan desain faktorial dua faktor dua level dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon) sebagai berikut :

- Variabel bebas : komposisi kitosan dan etil selulosa
- Variabel terkontrol : lama pengadukan, kecepatan pengadukan, suhu, konsentrasi *acyclovir*, etanol 95 %, parafin cair, dan span 80
- Variabel terikat : ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang akan diuji pada dua *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Hal ini ditujukan untuk mengetahui komposisi kitosan dan etil selulosa yang optimum untuk mendapatkan karakteristik *mucoadhesive microspheres acyclovir* yang optimum pula. Rancangan desain faktorial untuk dua *level* dua faktor dapat dilihat pada Tabel 3.1

Formula	Faktor A (komposisi kitosan)	Faktor B (komposisi etil selulosa)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
(A)	+1	-1	-1
(B)	-1	+1	-1
(AB)	+1	+1	+1

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dua *level*

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

Tabel 3.2 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+1)
Komposisi kitosan	500 mg	800 mg
Komposisi etil selulosa	100 mg	300 mg

Pemilihan batas komposisi kitosan dalam preparasi *mucoadhesive microsphere acyclovir* didasarkan pada komposisi optimal pada preparasi *mucoadhesive microsphere* amoksisilin trihidrat oleh Adyakna (2019) yaitu sebesar 4025 mg (7:1 terhadap bahan aktif) dengan nilai *entrapment efficiency* tertinggi yaitu 89,43 %, oleh karena itu, dipilih batas bawah komposisi kitosan dalam formulasi *mucoadhesive microsphere acyclovir* sebesar 500 mg (5:1 terhadap bahan aktif) dan batas atas sebesar 800 mg (8:1 terhadap bahan aktif). Komposisi etil selulosa yang optimum pada preparasi *mucoadhesive microsphere* amoksisilin trihidrat yang dilakukan Adyakna (2019) adalah 1150 mg (2:1 terhadap bahan aktif) sehingga pada penelitian *mucoadhesive microsphere acyclovir* ini dilakukan percobaan dengan batas bawah komposisi etil selulosa sebesar 100 mg (1:1 terhadap bahan aktif) dan batas atas sebesar 300 mg (3:1 terhadap bahan aktif).

Susunan formula *mucoadhesive microsphere acyclovir* yang akan diteliti tercantum pada tabel 3.3 sebagai berikut :

Tabel 3.3 Susunan formula *mucoadhesive microsphere acyclovir* yang akan diteliti

Komposisi	Fungsi	Formula			
		(1)	(A)	(B)	(AB)
<i>Acyclovir</i>	Bahan aktif	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Kitosan	Polimer <i>mucoadhesive</i>	500 mg	800 mg	500 mg	800 mg
Etil selulosa	Polimer matriks	100 mg	100 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 Preparasi *Mucoadhesive microspheres Acyclovir*

Mucoadhesive microsphere acyclovir dibuat dengan metode *solvent evaporation* (Kyada dkk., 2014). Etil selulosa sejumlah masing-masing formula dilarutkan ke dalam 7 ml etanol 95% kemudian ditambahkan *acyclovir* sebanyak 100 mg dan kitosan sesuai dengan masing-masing formula, diaduk dengan *magnetic stirrer* selama 15 menit. Campuran etil selulosa-etanol 95%, *acyclovir* dan kitosan didispersikan ke dalam 39 ml paraffin cair yang telah dicampur dengan span 80 dengan pengadukan secara terus menerus dengan *four blades propeller* 1000 rpm selama 30 menit dengan suhu 40°C, dan dihasilkan emulsi *mucoadhesive microsphere acyclovir*, kemudian etanol 95% diuapkan dan terbentuklah *mucoadhesive microsphere acyclovir, microsphere* yang terbentuk kemudian dicuci dengan petroleum eter dengan bantuan corong *buchner* dan dikeringkan pada suhu ruang selama 24 jam, hingga didapatkan bobot konstan kemudian disimpan dalam desikator. Selanjutnya dilakukan evaluasi *mucoadhesive microsphere acyclovir* yang sudah kering untuk ditentukan karakteristiknya.

3.4.3 Pembuatan Kurva Baku *Acyclovir*

a. Penentuan Panjang gelombang maksimum (Gandhi dkk., 2006)

Penentuan panjang gelombang maksimum ditentukan dengan cara *scanning* larutan baku *acyclovir* menggunakan pelarut air dengan konsentrasi tertentu pada panjang gelombang 200-400 nm, panjang gelombang maksimum ditentukan dengan melihat nilai absorbansi terbesar.

b. Pembuatan kurva baku *acyclovir* (Gandhi dkk., 2006)

Larutan baku dibuat dari pengenceran larutan baku induk pada konsentrasi 30 ppm dan 40 ppm. Larutan baku dibuat menjadi lima macam konsentrasi yaitu 2,4 6, 8, 12 ppm. Larutan baku yang telah dipreparasi ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya dan dibuat kurva baku hasil pengukuran tersebut.

3.4.4 Penentuan Ukuran Partikel (Acartürk dan Takka, 1999; Komati dkk., 2018)

Ukuran partikel dievaluasi menggunakan mikroskop optik. Pada evaluasi ukuran partikel, *microsphere* disebarkan pada gelas objek yang kemudian diberi air untuk memisahkan partikel-partikelnya dan ditutup dengan kaca penutup kemudian diamati dibawah mikroskop. Ukuran partikel *microsphere* ditentukan dengan mengukur diameter dengan jumlah minimal 50 *microsphere* untuk setiap replikasi secara acak, dihitung rata-rata dan indeks polidispersitasnya.

3.4.5 Penetapan *Entrapment Efficiency* (Gandhi dkk., 2006; Kyada dkk., 2014)

Sejumlah *mucoadhesive microsphere acyclovir* yang mengandung *acyclovir* sebanyak 50 mg ditimbang dan dilarutkan dalam 50 ml air, kemudian disonikasi selama 20 menit. Jumlah obat di dalam *microsphere* ditentukan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Pengukuran absorbansi dilakukan dengan tiga kali replikasi. Perhitungan *entrapment efficiency* dilakukan dengan membagi konsentrasi obat hasil analisis dibagi dengan konsentrasi obat teoritis, menggunakan persamaan (1).

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

3.4.6 Penentuan Kekuatan *Mucoadhesive*

a. Preparasi lambung tikus

Media pelekatan yang digunakan yaitu lambung tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dengan kondisi sehat, tidak cacat, umur 2-3 bulan dan berat 200-300 g yang sebelumnya telah dipuasakan untuk tidak makan selama 24 jam. Tikus dianastesi dengan eter kemudian dibedah pada bagian abdomen. Bagian lambung diambil dan dibuka. Bagian lambung tikus dibersihkan menggunakan NaCl fisiologis 0,9%. Jaringan lambung dibilas dengan cara direndam dalam medium HCl pH 1,2.

b. Penentuan kekuatan *mucoadhesive* (Thirawong dkk., 2007; Surini dkk., 2009)

Daya perlekatan *mucoadhesive microsphere* dapat diuji dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan

dijalankan dengan program XTRA *dimension*. Alat ini mengukur gaya maksimum yang dibutuhkan untuk memisahkan *mucoadhesive microsphere* dari permukaan mukosa setelah kontak selama waktu tertentu dengan cara sejumlah *microsphere* diletakkan pada *probe*, jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa menghadap keatas, kemudian alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan tekanan terhadap *microsphere* dengan gaya 2 gram dan diangkat dengan kecepatan 0,1 mm/detik. Alat akan merekam hasil dalam bentuk kurva antara waktu dengan besar gaya (gram) yang diperlukan *microsphere* untuk terlepas dari jaringan.

3.4.7 Penentuan Formula Optimum

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

Hasil ukuran partikel, nilai *entrapment efficiency* yang didapatkan dari persamaan (1) dan nilai kekuatan *mucoadhesive* dapat digunakan untuk menentukan nilai dari koefisien b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Selanjutnya, *contour plot* dapat dibuat dari hasil perhitungan dengan menggunakan *software design expert 12 trial*. *Contour plot* meliputi nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* ditentukan untuk mengetahui pengaruh kedua faktor (komposisi kitosan dan etil selulosa) serta interaksinya terhadap perubahan respon.

3.4.8 Verifikasi Formula Optimum

Verifikasi formula optimum dilakukan dengan cara mempersiapkan formula optimum sebanyak 3 kali replikasi. Hasil rata-rata ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* dievaluasi untuk mendapatkan nilai respon observatif. Respon prediktif yang didapatkan dari desain faktorial kemudian

dibandingkan secara statistik dengan respon observatif menggunakan uji-t (*one sample t-test*) dengan taraf kepercayaan 95%. Data dikatakan tidak berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya $\geq 0,05\%$ dan sebaliknya, data dikatakan berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya $\leq 0,05\%$ (Aufiya dkk., 2012)

3.4.9 Karakterisasi Formula Optimum

3.4.9.1 Penentuan *drug loading* (Socan dkk., 2012)

Perhitungan nilai *drug loading* dilakukan dengan membagi bobot obat yang terperangkap dalam *microsphere* dibagi dengan bobot *microsphere* yang didapat. Perhitungan *drug loading* dilakukan menggunakan persamaan (2)

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

3.4.9.2 Penentuan *yield* (Gaba dkk., 2011)

Perhitungan nilai *yield* dilakukan dengan membagi bobot *microsphere* dengan total bobot obat dan polimer secara teoritis. Perhitungan *yield* dilakukan menggunakan persamaan (3)

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

3.4.9.3 Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR) (Shahi dkk., 2013)

Gugus fungsi dianalisa menggunakan spektrofotometer FT-IR untuk mengetahui ada atau tidak perubahan gugus fungsi *acyclovir* dalam *microsphere* dengan polimer kitosan dan etil selulosa. Gugus fungsi dianalisa pada bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} . Hasil FTIR dari masing-masing bahan dibandingkan dan diamati untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi keduanya

3.4.9.4 Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM) (Gaba dkk., 2011)

Microsphere yang didapat kemudian dikarakterisasi menggunakan SEM. Sejumlah *microsphere* disebarkan pada bagian *glass stub* lalu ditempatkan pada SEM *chamber* kemudian dikarakterisasi bentuk dan morfologinya dengan menggunakan perbesaran 500 x.

DAFTAR PUSTAKA

- Acartürk, F. dan S. Takka. 1999. Calcium alginate microparticles for oral administration. ii: effect of formulation factors on drug release and drug entrapment efficiency. *Journal of Microencapsulation*. 16(3):291–301.
- Adyakna. 2019. Optimasi komposisi kitosan dan etil selulosa dalam preparasi mucoadhesive microspheres amoksisilin trihidrat. *Skripsi Universitas Jember*
- Ahmed, S., N. Mustaan, M. A. Sheraz, S. A. A. un Nabi, dan I. Ahmad. 2015. Validation of a uv spectrometric method for the assay of tolfenamic acid in organic solvents. *Journal of Pharmaceutics*. 2015:1–8.
- 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.
- Bell, S. 2009. *Experimental Design*. Dalam International Encyclopedia of Human Geography. Italy: Copyright © 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.
- Bruschi Freitas. 2005. Oral bioadhesive drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 31(3):293–310.
- Cheu, S. J., R. R. L. Chen, P. F. Chen, dan W. J. Lin. 2001. In vitro modified release of acyclovir from ethyl cellulose microspheres. *Journal of Microencapsulation*. 18(5):559–565.
- Chowdary, K. P. R. dan Y. S. Rao. 2004. Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 27(11):1717–1724.
- Cortesi, R. dan E. Esposito. 2008. Acyclovir delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 5(11):1217–1230.
- Danaei, M., M. Dehghankhold, S. Ataei, F. Hasanzadeh Davarani, R. Javanmard, A. Dokhani, S. Khorasani, dan M. R. Mozafari. 2018. Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics*. 10(2):1–17.
- Das Neves, J. dan B. Sarmiento. 2014. Mucosal delivery of biopharmaceuticals: biology, challenges and strategies. *Mucosal Delivery of Biopharmaceuticals: Biology, Challenges and Strategies*. 9781461495:1–601.

- Deshmukh, R., P. Wagh, dan J. Naik. 2016. Solvent evaporation and spray drying technique for micro- and nanospheres/particles preparation: a review. *Drying Technology*. 34(15):1758–1772.
- Dewan, I., S. Islam, dan M. S. Rana. 2015. Characterization and compatibility studies of different rate retardant polymer loaded microspheres by solvent evaporation technique: in vitro-in vivo study of vildagliptin as a model drug. *Journal of Drug Delivery*. 2015:1–12.
- Dhaliwal, S., S. Jain, H. P. Singh, dan A. K. Tiwary. 2008. Mucoadhesive microspheres for gastroretentive delivery of acyclovir: in vitro and in vivo evaluation. *AAPS Journal*. 10(2):322–330.
- Fernandes, M., I. C. Gonçalves, S. Nardecchia, I. F. Amaral, M. A. Barbosa, dan M. C. L. Martins. 2013. Modulation of stability and mucoadhesive properties of chitosan microspheres for therapeutic gastric application. *International Journal of Pharmaceutics*. 454(1):116–124.
- Freiberg, S. dan X. X. Zhu. 2004. Polymer microspheres for controlled drug release. *International Journal of Pharmaceutics*. 282(1–2):1–18.
- Freund, R. J., W. J. Wilson, D. L. Mohr, R. J. Freund, W. J. Wilson, dan D. L. Mohr. 2010. *Chapter 9 – Factorial Experiments*. Dalam *Statistical Methods*. Germany: Elsevier B.V.
- Gaba, P., S. Singh, M. Gaba, dan G. D. Gupta. 2011. Galactomannan gum coated mucoadhesive microspheres of glipizide for treatment of type 2 diabetes mellitus: in vitro and in vivo evaluation. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 19(3):143–152.
- Gandhi, P., N. Momin, S. Kharade, N. P. Konapure, dan B. S. Kuchekar. 2006. Spectrophotometric estimation of acyclovir in pharmaceutical dosage forms. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 68(4):516–517.
- 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.
- Husseiny, R. A., A. S. Abu Lila, M. H. Abdallah, E. E. Hamed, dan H. A. El-ghamry. 2018. Design, in vitro/in vivo evaluation of meclizine hcl-loaded floating microspheres targeting pregnancy-related nausea and vomiting. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 47:395–403.
- Illum, L., P. He, dan S. S. Davis. 1998. In vitro evaluation of the mucoadhesive properties of chitosan microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*. 166(1):75–88.

- Juliane Hombach and Andreas Bernkop-Schnurr. 2010. Mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Delivery*. 197:3–53.
- Karolewicz, B. 2016. A review of polymers as multifunctional excipients in drug dosage form technology. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 24(5):525–536.
- 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.
- Komati, S., S. Swain, M. E. B. Rao, B. R. Jena, 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*. 56(2):129–145.
- Kyada, C., K. Ranch, dan D. Shah. 2014. Optimization of mucoadhesive microspheres of acyclovir by applying 3 2 full factorial design. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 24(1):61–68.
- 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(1–2):26–39.
- Li, X. W. dan T. F. Yang. 2008. Fabrication of ethyl cellulose microspheres: chitosan solution as a stabilizer. *Korean Journal of Chemical Engineering*. 25(5):1201–1204.
- Lin, S. Y. dan S. L. Wang. 2012. Advances in simultaneous dsc-ftir microspectroscopy for rapid solid-state chemical stability studies: some dipeptide drugs as examples. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 64(5):461–478.
- 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.
- Lohani, A. dan G. Chaudhary. 2012. Mucoadhesive microspheres: a novel approach to increase gastroretention. *Chronicles of Young Scientists*. 3(2):121.
- Mateović-Rojnik, T., R. Frlan, M. Bogataj, P. Bukovec, dan A. Mrhar. 2005. Effect of preparation temperature in solvent evaporation process on eudragit rs microsphere properties. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 53(1):143–146.

- McGinity, J. dan P. O'Donnell. 1997. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 28(1):25–42.
- Méndez, N. A. N., C. T. Q. Barreda, A. F. Vega, J. E. Miranda, C. G. Urioste, X. C. Palomec, A. R. Martínez, dan M. P. Díaz. 2017. *Chapter 22 - Design and Development of Pharmaceutical Microprocesses in the Production of Nanomedicine*. Dalam Nanostructures for Oral Medicine. Elsevier Inc.
- Nurmiah, S., R. Syarief, S. Sukarno, R. Peranginangin, dan B. Nurmata. 2013. Aplikasi response surface methodology pada optimalisasi kondisi proses pengolahan alkali treated cottonii (atc). *Jurnal Pascapanen Dan Bioteknologi Kelautan Dan Perikanan*. 8(1):9.
- Oliveira, B. F., M. H. A. Santana, dan M. I. Ré. 2005. Spray-dried chitosan microspheres cross-linked with d, l-glyceraldehyde as a potential drug delivery system: preparation and characterization. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*. 22(3):353–360.
- Pan, J., Y. Tao, Y. Lu, W. Lu, B. Gu, dan Y. Sun. 2009. Development of mucoadhesive microspheres of acyclovir with enhanced bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*. 378(1–2):30–36.
- Parida, P., S. C. Mishra, S. Sahoo, A. Behera, dan B. P. Nayak. 2016. Development and characterization of ethylcellulose based microsphere for sustained release of nifedipine. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 6(5):341–344.
- Paulo, F. dan L. Santos. 2017. Design of experiments for microencapsulation applications: a review. *Materials Science and Engineering C*. 77:1327–1340.
- Pavia. 2008. *Www.Bookin.Ir*. Edisi 4. Washington: brooks/cole.
- Prajapati, V. D., G. K. Jani, dan J. R. Kapadia. 2015. Current knowledge on biodegradable microspheres in drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 12(8):1283–1299.
- Prasertmanakit, S., N. Praphairaksit, W. Chiangthong, dan N. Muangsin. 2009. Ethyl cellulose microcapsules for protecting and controlled release of folic acid. *AAPS PharmSciTech*. 10(4):1104–1112.
- Rahamatullah Shaikh, Thakur Raghu Raj Singh, Martin James Garland, A. David Woolfson, R. F. D. dan Drug. 2011. Mucoadhesive drug delivery systems rahamatullah. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 3(1):89–100.
- Rama Rao, K., P. Senapati, dan M. K. Das. 2005. Formulation and in vitro evaluation of ethyl cellulose microspheres containing zidovudine. *Journal of Microencapsulation*. 22(8):863–876.

- Rowe C.R. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. Edisi 6. USA: Pharmaceutical Press.
- Shadab, A. Ahuja, R. K. Khar, S. Baboota, J. Ali, K. Chuttani, dan A. K. Mishra. 2011. Acyclovir-loaded chitosan microspheres for gastroretention: development and evaluation. *Journal of Dispersion Science and Technology*. 32(9):1318–1324.
- Shahi, S., A. Sonawane, S. Vanamore, dan N. S. Zadbuke. 2013. Formulation and in-vitro characterization of acyclovir floating matrix tablets: a factorial design study. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 3(5):65–74.
- Singh, Sharma, P. 2016. Drug-delivery applications of cellulose nanofibrils. *Nanoarchitectonics for Smart Delivery and Drug Targeting*. (2016):3–31.
- Singh, I. dan V. Rana. 2012. Techniques for the assessment of mucoadhesion in drug delivery systems: an overview. *Journal of Adhesion Science and Technology*. 26(18–19):2251–2267.
- Sinha, V. R., A. K. Singla, S. Wadhawan, R. Kaushik, R. Kumria, K. Bansal, dan S. Dhawan. 2004. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 274(1–2):1–33.
- Sockan, G. N., V. Gavini, H. Joshi, dan C. Jayanthi. 2012. Formulation and evaluation of mucoadhesive microspheres of macromolecular polymers using flurbiprofen as a model drug. *Der Pharmacia Lettre*. 4(5):1558–1559.
- Sreeram, K. J., M. Nidhin, R. Indumathy, dan B. U. Nair. 2008. Synthesis of iron oxide nanoparticles of narrow size distribution on polysaccharide templates. *Bulletin of Materials Science*. 31(1):93–96.
- Subedi, G., A. K. Shrestha, dan S. Shakya. 2016. Study of effect of different factors in formulation of micro and nanospheres with solvent evaporation technique. *Open Pharmaceutical Sciences Journal*. 3(1):182–195.
- 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.
- Taranejoo, S., M. Rafienia, M. Janmaleki, M. Kamali, dan L. Sadeghzadeh. 2009. Effect of polymer molecular weight on morphology and particle size of chitosan microspheres prepared via spray drying method. *IFMBE Proceedings*. 25(8):251–252.

- Thirawong, N., J. Nunthanid, S. Puttipipatkachorn, dan P. Sriamornsak. 2007. Mucoadhesive properties of various pectins on gastrointestinal mucosa: an in vitro evaluation using texture analyzer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 67(1):132–140.
- 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.
- Wang, Y. dan D. J. Burgess. 2012a. *Microsphere Technologies*. Dalam Long Acting Injections and Implants Advances in Delivery Science and Tehnology. Elsevier Inc.
- Wang, Y. dan D. J. Burgess. 2012b. Microsphere technologies. *Long Acting Injections and Implants*. 167–194.
- Ways, T. M. M., W. M. Lau, dan V. V. Khutoryanskiy. 2018. Chitosan and its derivatives for application in mucoadhesive drug delivery systems. *Polymers*. 10(3)
- 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.
- Yuniarsih, D. A. 2018. Pengaruh konsentrasi kitosan dalam preparasi mucoadhesive microsphere amoksisilin trihidrat. *Skripsi Universitas Jember*
- Zhu, Y., Y. Liu, dan Z. Pang. 2019. *Chapter 4 - Chitosan in Drug Delivery Applications*. Dalam Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications. China: Elsevier Inc.

LAMPIRAN

A. Sertifikat Analisis Acyclovir

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:	: 1000010032	Start Inspection Date:	: 22 02 2019
Material Document	: 5001015792/K0001/2018	End Inspection Date:	: 26 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	: 1904/1414	Next Inspection Date	: 26 02 2020
Lot Size	: 650 KG	Purchase Order	: 0000013212
	: 34 DR	Manufacturer	: ZHEJIANG CHAROTER
Sample Size	: 0,090 KG	Sampling Date	: 22 02 2019
	: 7 DR	Sampling By	: GCTA
Vendor	: TIGAKA DISTRINDO PERKASA, PT		

Characteristic	Result	Unit	Specification	Metho
Bentuk	Serbuk kristal		Serbuk kristal	FI V
Warna	Putih		Putih atau hampir putih	FI V
Id Acyclovir	Memenuhi Id Acyclovir		Memenuhi Id Acyclovir	FI V
Kejernihan Dan Warna Larutan	Memenuhi pengujian		Mem uji Kjnht & In House Method Wm Ltd	
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

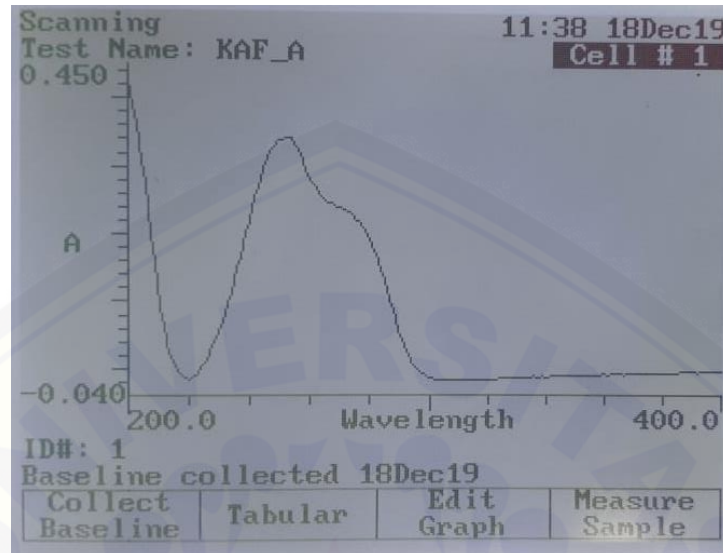
Usage Decision : DILULUSKAN

Note :

Authorization	In Charge/Position	Signatur	Date/Time	Note
Prepared by	Supervisor			
Approve	Asman Pengawasan Mutu			

B. Scanning Panjang Gelombang Maksimum Acyclovir

B.1 Kurva spektra panjang gelombang *acyclovir*



B.2 Tabulasi hasil absorbansi pada masing-masing panjang gelombang *acyclovir*

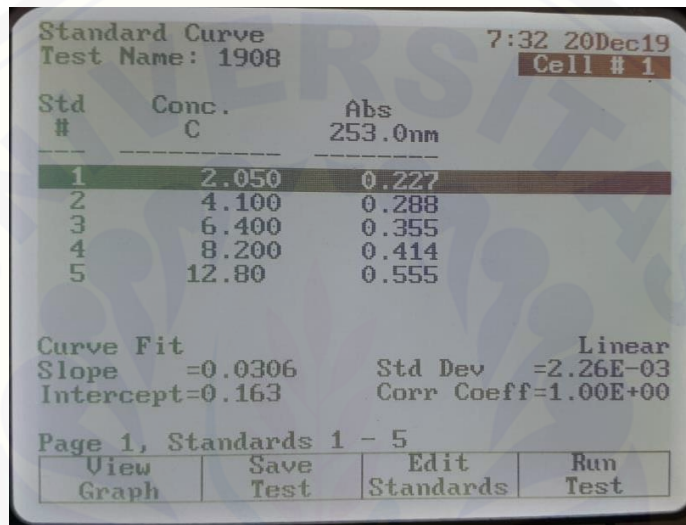
λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
201	0,411	251	0,343	301	-0,015	351	-0,011
202	0,390	251	0,344	302	-0,016	351	-0,010
203	0,366	253	0,345	303	-0,017	353	-0,011
204	0,337	254	0,344	304	-0,017	354	-0,009
205	0,308	255	0,340	305	-0,017	355	-0,009
206	0,274	256	0,333	306	-0,018	356	-0,009
207	0,239	257	0,323	307	-0,018	357	-0,009
208	0,198	258	0,311	308	-0,018	358	-0,010
209	0,162	259	0,297	309	-0,018	359	-0,010
210	0,127	260	0,287	310	-0,017	360	-0,008
211	0,093	261	0,280	311	-0,018	361	-0,010
212	0,067	262	0,271	312	-0,017	362	-0,009
213	0,043	263	0,264	313	-0,017	363	-0,009
214	0,024	264	0,258	314	-0,017	364	-0,008
215	0,011	265	0,254	315	-0,017	365	-0,008
216	0,001	266	0,250	316	-0,016	366	-0,007

217	-0,007	267	0,248	317	-0,016	367	-0,009
218	-0,011	268	0,246	318	-0,016	368	-0,008
219	-0,014	269	0,244	319	-0,016	369	-0,009
220	-0,016	270	0,242	320	-0,016	370	-0,008
221	-0,013	271	0,240	321	-0,016	371	-0,008
222	-0,011	272	0,238	322	-0,016	372	-0,008
223	-0,008	273	0,236	323	-0,016	373	-0,008
224	-0,002	274	0,233	324	-0,015	374	-0,008
225	0,005	275	0,229	325	-0,014	375	-0,007
226	0,013	276	0,224	326	-0,014	376	-0,007
227	0,023	277	0,218	327	-0,014	377	-0,007
228	0,035	278	0,212	328	-0,014	378	-0,007
229	0,044	279	0,204	329	-0,014	379	-0,007
230	0,054	280	0,195	330	-0,014	380	-0,006
231	0,068	281	0,185	331	-0,014	381	-0,006
232	0,083	282	0,175	332	-0,013	382	-0,006
233	0,098	283	0,164	333	-0,013	383	-0,006
234	0,116	284	0,151	334	-0,013	384	-0,006
235	0,132	285	0,135	335	-0,013	385	-0,006
236	0,150	286	0,120	336	-0,012	386	-0,005
237	0,167	287	0,106	337	-0,013	387	-0,005
238	0,185	288	0,092	338	-0,012	388	-0,005
239	0,203	289	0,074	339	-0,011	389	-0,005
240	0,221	290	0,059	340	-0,013	390	-0,005
241	0,239	291	0,045	341	-0,012	391	-0,005
242	0,256	292	0,035	342	-0,011	392	-0,005
243	0,270	293	0,023	343	-0,011	393	-0,005
244	0,284	294	0,013	344	-0,011	394	-0,004
245	0,299	295	0,006	345	-0,011	395	-0,004
246	0,314	296	0,000	346	-0,011	396	-0,004

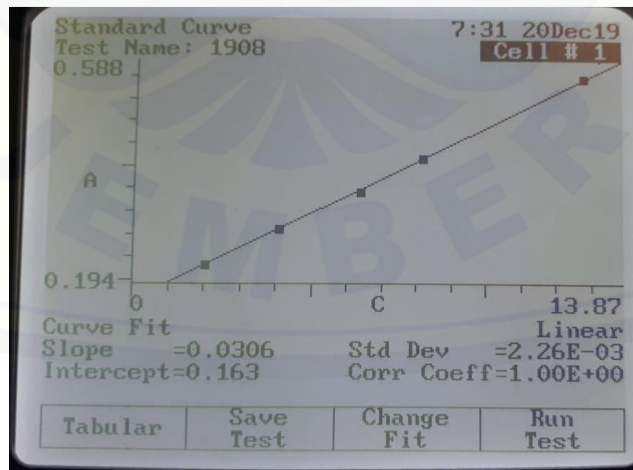
247	0,324	297	-0,005	347	-0,010	397	-0,004
248	0,331	398	-0,008	348	-0,010	398	-0,004
249	0,336	299	-0,011	349	-0,012	399	-0,004
250	0,340	300	-0,013	350	-0,011	400	-0,004

C. Hasil Kurva Baku Acyclovir

C.1 Hasil absorbansi larutan baku *acyclovir*



C.2 Kurva baku *Acyclovir*



D. Hasil Perhitungan Linieritas Kurva Baku *Acyclovir*

Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 5
Line equation	: $Y = 0.16261810 + 0.03057852X$
Corelation coefficient	: 0.99987980
Sy value	: 0.00225567
Vx0 value	: 1.09935300%
Xp value	: 0.46791420

The Correlation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)
 The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)
 The Xp value is OK (< 2.05000000)

E. Hasil Penentuan Ukuran Partikel

E.1 Formula (1)

NO	R1	R2	R3
1	189.8	176.5	165.4
2	178.3	189.9	169.9
3	169.3	166.4	197.8
4	175	179.4	156.9
5	194.6	186.3	199.3
6	187.6	189.5	178.2
7	172.6	201.6	190.3
8	207.6	199.7	175.2
9	203.3	175.7	202.5
10	184.6	186.4	167.3
11	168.5	193.3	193.6
12	170.1	205.7	177.7
13	171.9	178.4	165.8
14	193.3	188.3	158.8
15	159.9	202.8	194.1
16	167.3	176.3	201.2
17	198.8	190.7	173.1

18	176.9	186.5	176.6
19	165.3	175.9	190.2
20	188.6	153.7	164.9
21	205.3	183.9	178.5
22	199.3	178.9	187.9
23	170.9	164.2	159.3
24	183.6	171.3	206.6
25	197.4	189.9	173.1
26	178.7	160.6	186.4
27	184.2	174.2	199.1
28	175.9	155.7	182.5
29	202.5	204.7	194.9
30	163.8	188.4	183.9
31	191.5	191.3	193.3
32	166.4	176.5	178.3
33	173.6	181.9	192.6
34	190.8	199.3	183.9
35	204.7	200.1	175.3
36	158.9	175.1	194.2
37	163.9	196.4	196.1
38	197.5	187.6	163.2
39	205.3	168.8	203.4
40	201.8	178.5	165.8
41	174.9	156.9	163.2
42	189.8	202.5	192.5
43	184.6	194.5	204.1
44	173.2	194.9	183.6
45	194.5	189.4	172.4
46	160.8	166.9	190.7
47	171.4	206.8	168.1

48	193.5	170.3	171.9
49	200.6	194	159
50	177.3	188.1	190.7
Rata-rata \pm SD	183.20 \pm 12.5	183.89 \pm 11.3	181.9 \pm 12.3

E.2 Formula (A)

NO	R1	R2	R3
1	262.6	278.1	290.5
2	266.5	281.5	267.4
3	278.4	266.9	278.4
4	287.5	271.8	288.3
5	281.1	289.5	267.5
6	281.6	263.8	290.2
7	279.4	285.4	274.3
8	292.3	261.7	269.9
9	278.6	271.2	280.4
10	291.2	275.6	271.1
11	288.6	279.8	286.5
12	292.3	277.4	277.1
13	278.6	285.3	279
14	291.2	288.8	280.5
15	268.6	290	283.4
16	260.4	298.1	266.4
17	270.1	275.6	269.5
18	277	280.8	283.2
19	268.7	269.1	291.1
20	263.5	265.3	287.2
21	267.1	279.1	273.8
22	277.3	288.3	279.3
23	286.9	290.9	263.9

24	273.5	295.6	294.7
25	292.6	261.4	273.2
26	265.3	260.9	264
27	287.9	278.5	298.1
28	277.6	291.1	263.7
29	289.1	267.3	263.9
30	265.2	280.5	278.4
31	288.3	284.3	291.9
32	267.1	298.5	266.1
33	275.5	277.3	275.9
34	282.7	278.4	280.3
35	269.4	281.5	273.7
36	287.3	285.6	263.3
37	290.1	297.3	278.4
38	273.5	268.5	296.9
39	283.7	277.9	271.4
40	261.3	280.7	285.6
41	283.4	275.2	270.9
42	276.4	273.2	276.4
43	281.5	260.2	288.1
44	290.3	291.2	291.6
45	274.1	261.6	270.8
46	266.4	275.1	293.4
47	277.7	264.8	277.8
48	289.1	273.7	274.9
49	261.8	283.1	280.6
50	277.9	270.5	264.1
Rata-rata \pm SD	278.22 \pm 10.23	278.16 \pm 10.47	278.14 \pm 9.86

E.3 Formula (B)

NO	R1	R2	R3
1	224.7	253.5	256.7
2	228.9	246.4	243.6
3	248.4	234.5	228.7
4	230.9	251.1	239.2
5	225	244.8	254.1
6	226.7	256.8	233.9
7	241.4	227.9	258.6
8	235.4	238.9	247.7
9	245.9	248.2	238.6
10	255.9	229.8	257.8
11	236.4	255.7	241.5
12	223.3	256.1	256.4
13	221.3	236.8	253.7
14	221.9	245.8	248.7
15	241.1	234.7	246.9
16	254.2	249.6	236.9
17	236.4	255.1	226.9
18	222.9	250.8	249.5
19	253.7	243.6	226.1
20	237.6	244.8	239.1
21	245.1	251.1	247.6
22	238.2	227.9	234.9
23	256.8	234.8	228.9
24	241.8	244.9	230.1
25	257.6	251.3	236.6
26	243.2	247.3	244.7
27	254.1	225.1	257.2
28	233.2	249.5	243.6

29	247.8	231.7	255.9
30	253.7	258.1	246.1
31	231.6	243.8	256.1
32	244.3	222.9	245.7
33	251.2	256.7	257.1
34	241.8	239.2	223.8
35	253.1	259.9	240.9
36	247.3	221.4	247.5
37	243.9	237	225.8
38	251.7	236.4	247.1
39	234.1	251.4	240.8
40	251.8	225.7	255.9
41	258.3	248.9	221.8
42	241.7	235.2	246.9
43	250.6	257.9	247.3
44	232.4	229.4	256.9
45	248.6	238.4	245.8
46	231.6	256.8	251.1
47	222.7	221.8	232.2
48	258.3	236.9	222.9
49	244.7	235.7	245.5
50	248.9	249.5	258.1
Rata-rata \pm SD	241.42 \pm 11.17	242.63 \pm 10.84	243.59 \pm 10.80

E.4 Formula (AB)

NO	R1	R2	R3
1	376.9	380.2	378.4
2	363.1	377.4	390.2
3	363.7	369.8	364.8
4	372.8	367.8	370.1

5	371.8	363.9	363.7
6	353.7	380.1	366.9
7	362.3	373.5	375.6
8	380.1	371.7	383.1
9	372.3	368.4	365.3
10	380.5	375.3	371.5
11	367.9	361.9	378.6
12	384.8	360.4	366.8
13	371.3	381.7	378.2
14	377.4	375.3	386.1
15	377.6	361.8	377.5
16	371.2	367.4	371.4
17	381.8	369.9	378.6
18	383.7	371.6	368.1
19	369.5	367.6	371.8
20	360.3	370.5	357.6
21	374.5	374.2	380.1
22	361.3	381.2	375.9
23	367.2	372.7	365.8
24	364.9	368.5	364.9
25	388.8	369.9	361.9
26	376.9	370.3	377.8
27	362.8	367.3	368.5
28	381.3	371.4	360.3
29	374.7	372.6	366.3
30	362.8	371.3	379.4
31	371.2	373.4	359.2
32	374.5	385.2	378.5
33	365.2	369.5	385.2
34	370.8	383.2	378.3

35	369.6	369.1	364.5
36	372.9	375.1	355.6
37	359.2	370.8	368.7
38	387.5	386.8	379.4
39	371.1	375.3	363.4
40	379.6	369.5	372.6
41	376.2	368.5	360.3
42	374.3	362.6	363.4
43	378.4	375.9	378.5
44	363.4	381.3	370.2
45	373.7	368.8	357.2
46	371.3	375.7	376.5
47	367.2	360.1	369.6
48	368.1	373.2	367.3
49	369.8	369.4	384.6
50	360.1	375.4	376.2
Rata-rata \pm SD	371.64 \pm 7.78	372.09 \pm 6.15	371.49 \pm 8.36

F. Hasil Entrapment Efficiency

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

Formula (1)

Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata EE \pm SD (%)
1	0.405	7,908	10,004	79,048	79,062 \pm 0,776
2	0.409	8,039	10,069	79,841	
3	0.403	7,843	10,017	78,298	

Formula (A)

Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata \pm SD (%)
1	0,429	8,693	10,071	86,317	86,454 \pm 0,970
2	0,431	8,758	10,011	87,485	
3	0,427	8,627	10,083	85,560	

Formula (B)

Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata \pm SD (%)
1	0,422	8,464	10,117	83,661	82,674 \pm 0,937
2	0,418	8,333	10,093	82,565	
3	0,416	8,268	10,108	81,796	

Formula (AB)

Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata \pm SD (%)
1	0,437	8,954	10,011	89,442	90,097 \pm 0,810
2	0,440	9,052	10,075	89,846	
3	0,444	9,183	10,091	91,002	

F.2 Contoh perhitungan *entrapment efficiency*

Diketahui : Formula 1 replikasi 1

a. Kadar sebenarnya

$$\text{Absorbansi (y)} = 0,405$$

$$Y = 0,0306 X + 0,163$$

$$0,405 = 0,0306 X + 0,163$$

$$X = 7,908 \text{ ppm}$$

b. Kadar teoritis

Berat *microsphere* yang didapat = 0,6971 g

Ditimbang *microsphere* yang setara dengan 50 mg (0,05 gram) *acyclovir*

$$\frac{\text{berat } acyclovir \text{ yang ditimbang}}{0,05 \text{ g}} = \frac{\text{berat } microsphere \text{ yang didapat}}{x}$$

$$\frac{0,100 \text{ g}}{0,050 \text{ g}} = \frac{0,6971 \text{ g}}{x}$$

$$X = 0,3485 \text{ g}$$

Yang ditimbang = 0,3487

$$\frac{0,100 \text{ g}}{X \text{ g}} = \frac{0,6971 \text{ g}}{0,3487 \text{ g}}$$

$$X = 0,0500215 \text{ g}$$

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

Kadar dalam 50 ml

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

Pengenceran sebanyak 100 kali

$$\frac{1 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 1000,44 \text{ ppm} = 10,004 \text{ ppm}$$

Sehingga % *entrapment efficiency* =

$$\frac{7,908 \text{ ppm}}{10,004 \text{ ppm}} \times 100\% = 79,048 \%$$

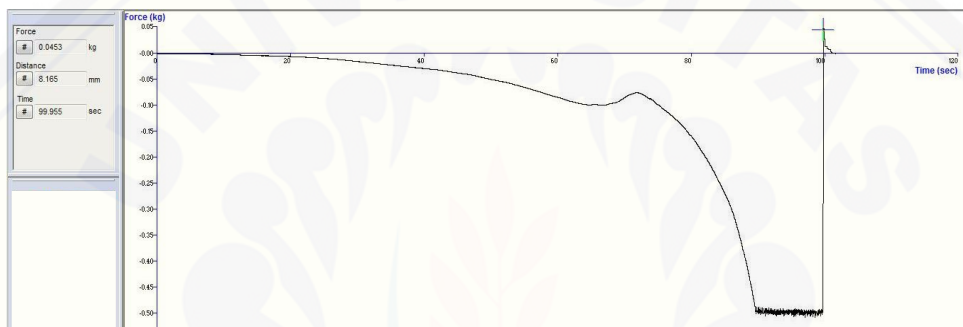
G. Hasil Pengujian Kekuatan *Mucoadhesive*

Formula	Rasio komposisi kitosan : etil selulosa	Replikasi	Kekuatan mucoadhesive (gram)	Rata-rata (g) ± SD (%)
1	500 mg : 100 mg	1	45,300	46,200 ± 1,153
		2	45,800	
		3	47,500	
A	800 mg : 100 mg	1	89,300	86,900 ± 2,352
		2	84,600	
		3	86,800	

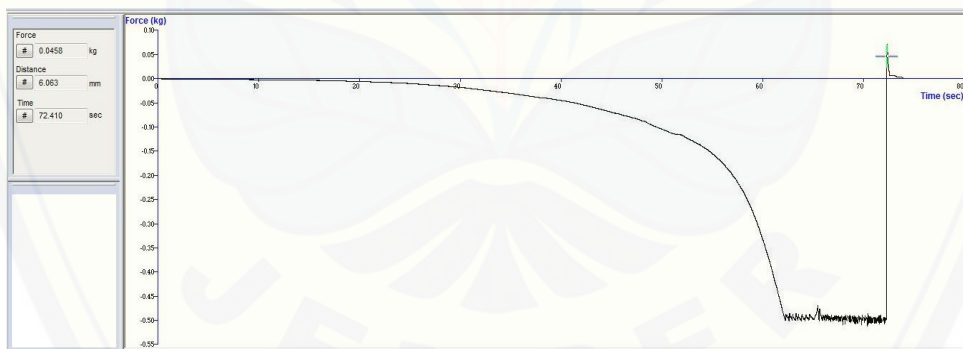
B	500 mg : 300 mg	1	69,600	67,467 ± 3,438
		2	63,500	
		3	69,300	
AB	800 mg : 300 mg	1	93,300	93,300 ± 0,700
		2	94,000	
		3	92,600	

G.1 Grafik hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 1

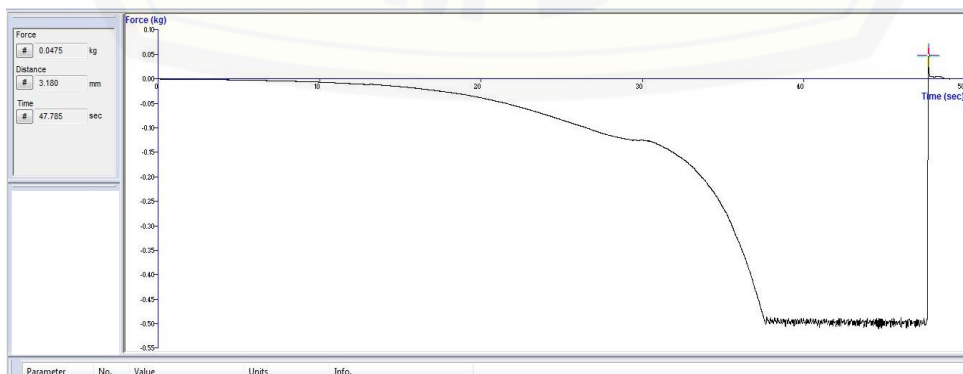
Replikasi 1



Replikasi 2

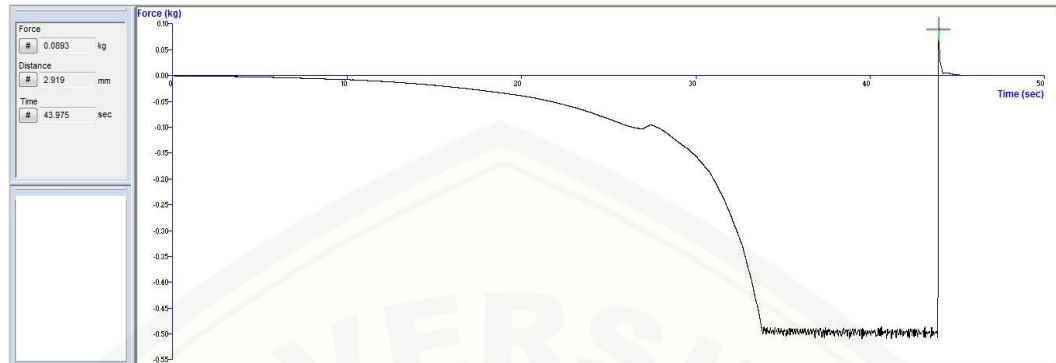


Replikasi 3

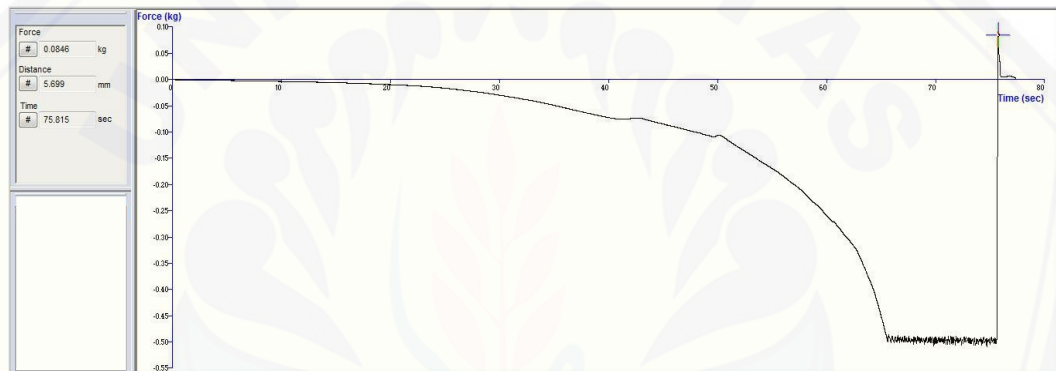


G.2 Grafik hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula A

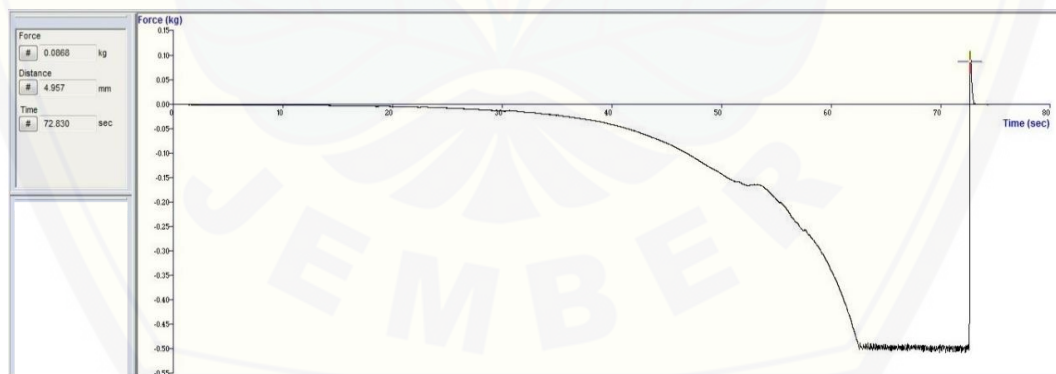
Replikasi 1



Replikasi 2

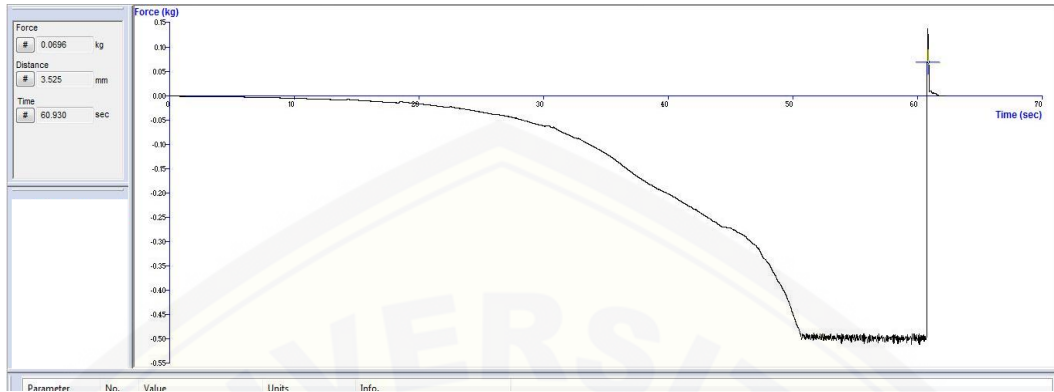


Replikasi 3

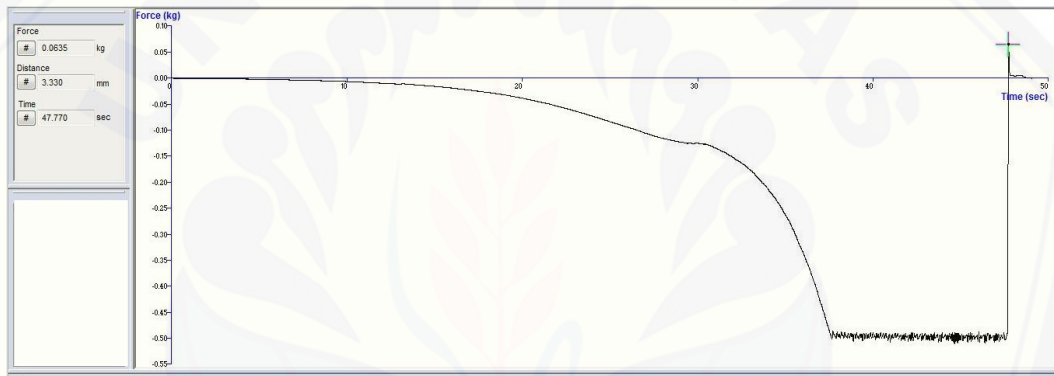


G.3 Grafik hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 1

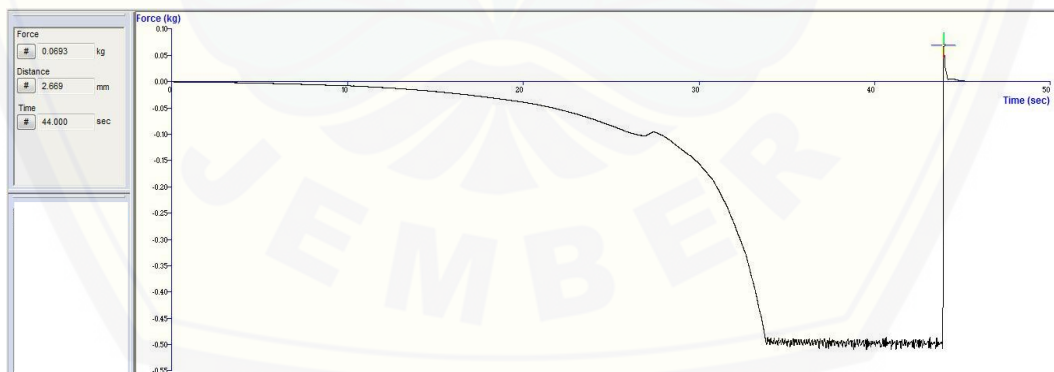
Replikasi 1



Replikasi 2

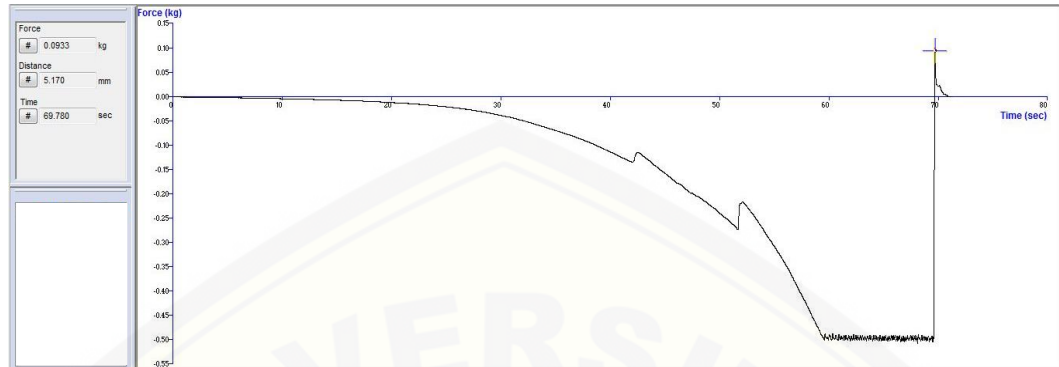


Replikasi 3

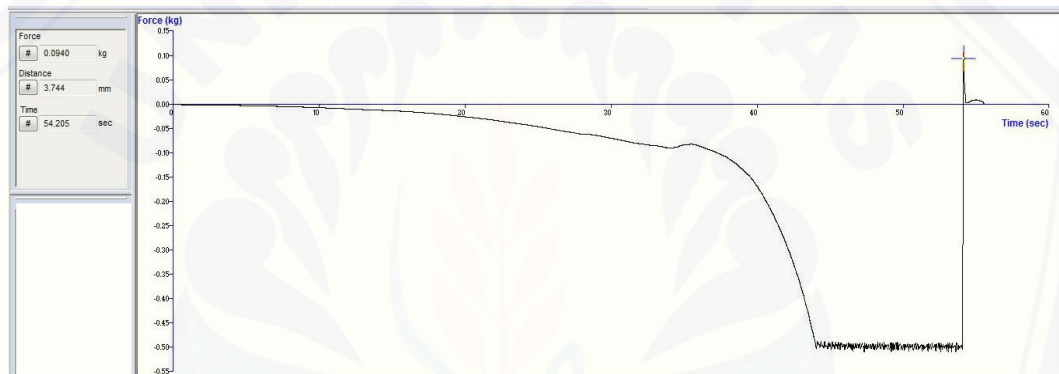


G.4 Grafik hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula AB

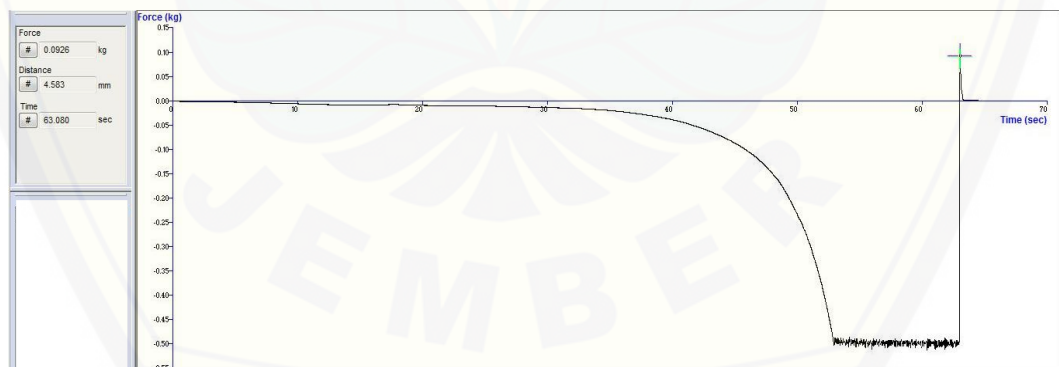
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



H. Hasil Analisis SPSS

H.1 Ukuran Partikel

Tests of Normality

	perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ukuranpartikel	f(1)	.245	3	.	.971	3	.672
	f(A)	.292	3	.	.923	3	.463
	f(B)	.197	3	.	.996	3	.873
	f(AB)	.291	3	.	.925	3	.470

illiefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

ukuranpartikel

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.730	3	8	.114

ANOVA

ukuranpartikel

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	56205.268	3	18735.089	32421.109	.000
Within Groups	4.623	8	.578		
Total	56209.891	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)	-95.173333*	.620681	.000	-96.60463	-93.74204
	f(B)	-59.546667*	.620681	.000	-60.97796	-58.11537
	f(AB)	-188.738667*	.620681	.000	-190.16996	-187.30737
f(A)	f(1)	95.173333*	.620681	.000	93.74204	96.60463
	f(B)	35.626667*	.620681	.000	34.19537	37.05796
	f(AB)	-93.565333*	.620681	.000	-94.99663	-92.13404
f(B)	f(1)	59.546667*	.620681	.000	58.11537	60.97796
	f(A)	-35.626667*	.620681	.000	-37.05796	-34.19537
	f(AB)	-129.192000*	.620681	.000	-130.62329	-127.76071

f(AB)	f(1)	188.738667*	.620681	.000	187.30737	190.16996
	f(A)	93.565333*	.620681	.000	92.13404	94.99663
	f(B)	129.192000*	.620681	.000	127.76071	130.62329

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

H.2 Entrapment Efficiency

Tests of Normality

	perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
entrapmentefficiency	f(1)	.237	3	.	.977	3	.707
	f(A)	.223	3	.	.985	3	.766
	f(B)	.213	3	.	.990	3	.807
	f(AB)	.288	3	.	.928	3	.482

Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

entrapmentefficiency

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.245	3	8	.862

ANOVA

entrapmentefficiency

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	208.067	3	69.356	97.935	.000
Within Groups	5.665	8	.708		
Total	213.733	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)	-7.511667*	.687110	.000	-9.09615	-5.92719
	f(B)	-3.731667*	.687110	.001	-5.31615	-2.14719
	f(AB)	-11.154333*	.687110	.000	-12.73881	-9.56985
f(A)	f(1)	7.511667*	.687110	.000	5.92719	9.09615
	f(B)	3.780000*	.687110	.001	2.19552	5.36448

	f(AB)	-3.642667*	.687110	.001	-5.22715	-2.05819
f(B)	f(1)	3.731667*	.687110	.001	2.14719	5.31615
	f(A)	-3.780000*	.687110	.001	-5.36448	-2.19552
	f(AB)	-7.422667*	.687110	.000	-9.00715	-5.83819
f(AB)	f(1)	11.154333*	.687110	.000	9.56985	12.73881
	f(A)	3.642667*	.687110	.001	2.05819	5.22715
	f(B)	7.422667*	.687110	.000	5.83819	9.00715

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

H.3 Kekuatan *Mucoadhesive*

Tests of Normality

	perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kekuatanmuco	f(1)	.302	3	.	.910	3	.417
	f(A)	.184	3	.	.999	3	.930
	f(B)	.370	3	.	.787	3	.083
	f(AB)	.175	3	.	1.000	3	1.000

Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

kekuatanmuco

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.237	3	8	.082

ANOVA

kekuatanmuco

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4059.860	3	1353.287	282.327	.000
Within Groups	38.347	8	4.793		
Total	4098.207	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kekuatanmuco

LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
f(1)	f(A)	-40.700000*	1.787612	.000	-44.82224	-36.57776

	f(B)	-21.266667*	1.787612	.000	-25.38891	-17.14443
	f(AB)	-47.100000*	1.787612	.000	-51.22224	-42.97776
f(A)	f(1)	40.700000*	1.787612	.000	36.57776	44.82224
	f(B)	19.433333*	1.787612	.000	15.31109	23.55557
	f(AB)	-6.400000*	1.787612	.007	-10.52224	-2.27776
f(B)	f(1)	21.266667*	1.787612	.000	17.14443	25.38891
	f(A)	-19.433333*	1.787612	.000	-23.55557	-15.31109
	f(AB)	-25.833333*	1.787612	.000	-29.95557	-21.71109
f(AB)	f(1)	47.100000*	1.787612	.000	42.97776	51.22224
	f(A)	6.400000*	1.787612	.007	2.27776	10.52224
	f(B)	25.833333*	1.787612	.000	21.71109	29.95557

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

I. Hasil Analisis Desain Faktorial

I.1 Tabulasi hasil perhitungan manual efek masing-masing faktor dan interaksinya

Formula	Kitosan (A)	Etil Selulosa (B)	Interaksi A dan B	Uk. Partikel (μm)	EE (%)	Kekuatan Mucoadhesive (gram)
1	-1	-1	+1	182,985	79,062	46,200
A	+1	-1	-1	278,754	86,454	86,900
B	-1	+1	-1	242,553	82,674	67,467
AB	+1	+1	+1	371,737	90,097	93,300

I.2 Contoh perhitungan masing-masing faktor

- Respon Ukuran Partikel

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{278,754 + 371,737}{2} - \frac{182,985 + 242,553}{2} = 112,476$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{242,553 + 371,737}{2} - \frac{182,985 + 278,754}{2} = 76,275$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{182,985 + 371,737}{2} - \frac{278,754 + 242,553}{2} = 16,707$$

- Respon *Entrapment Efficiency*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{86,454 + 90,097}{2} - \frac{79,062 + 82,674}{2} = 7,4075$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{82,674+90,097}{2} - \frac{79,062+86,454}{2} = 3,675$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{79,062+90,097}{2} - \frac{86,454+82,674}{2} = 0,0155$$

- Respon Kekuatan *Mucoadhesive*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{86,900+93,300}{2} - \frac{46,200+67,467}{2} = 33,266$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{67,467+93,300}{2} - \frac{46,200+86,900}{2} = 13,834$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{46,200+93,300}{2} - \frac{86,900+67,467}{2} = -7,434$$

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

ANOVA for selected factorial model

Response 1: Ukuranpartikel

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	56210.90	3	18736.97	32458.55	< 0.0001 significant
A-Kitosan	37758.67	1	37758.67	65410.34	< 0.0001
B-Etilselulosa	17585.07	1	17585.07	30463.08	< 0.0001
AB	867.17	1	867.17	1502.22	< 0.0001
Pure Error	4.62	8	0.5773		
Cor Total	56215.52	11			

Factor coding is **Coded**.

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

The **Model F-value** of 32458.55 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

Std. Dev.	0.7598	R²	0.9999
Mean	268.86	Adjusted R²	0.9999
C.V. %	0.2826	Predicted R²	0.9998
Adeq Precision		430.2912	

The **Predicted R²** of 0.9998 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0.9999; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 430.291 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	10.39
-2 Log Likelihood	22.60
BIC	32.53
AICc	36.31

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	268.86	1	0.2193	268.36	269.37	
A-Kitosan	56.09	1	0.2193	55.59	56.60	1.0000
B-Etilselulosa	38.28	1	0.2193	37.78	38.79	1.0000
AB	8.50	1	0.2193	8.00	9.01	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

Ukuranpartikel =

+268.86

+56.09 A

+38.28 B

+8.50 AB

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

Ukuranpartikel =

+22.89833

+0.260617 Kitosan

+0.014439 Etilselulosa

+0.000567 Kitosan * Etilselulosa

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.

I.4 Hasil ANOVA *entrapment efficiency* menggunakan *software Design Expert***ANOVA for selected factorial model****Response 2: EE**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	204.96	3	68.32	83.05	< 0.0001 significant
A-Kitosan	166.31	1	166.31	202.18	< 0.0001
B-Etilselulosa	38.64	1	38.64	46.97	0.0001
AB	0.0087	1	0.0087	0.0106	0.9204
Pure Error	6.58	8	0.8226		
Cor Total	211.54	11			

Factor coding is **Coded**.

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

The **Model F-value** of 83.05 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 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

Std. Dev.	0.9070	R²	0.9689
Mean	84.55	Adjusted R²	0.9572
C.V. %	1.07	Predicted R²	0.9300

Adeq Precision 21.0722

The **Predicted R²** of 0.9300 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0.9572; 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 21.072 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	14.81
-2 Log Likelihood	26.85
BIC	36.79
AICc	40.56

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient	df	Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate			Low	High	
Intercept	84.55	1	0.2618	83.95	85.16	
A-Kitosan	3.72	1	0.2618	3.12	4.33	1.0000
B-Etilselulosa	1.79	1	0.2618	1.19	2.40	1.0000
AB	0.0270	1	0.2618	-0.5768	0.6308	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

$$\begin{aligned}
 EE &= \\
 &+84.55 \\
 &+3.72 A \\
 &+1.79 B \\
 &+0.0270 AB
 \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned}
 EE &= \\
 &+65.06556 \\
 &+0.024459 \text{ Kitosan} \\
 &+0.016773 \text{ Etilselulosa} \\
 &+1.80000\text{E-}06 \text{ Kitosan} * \text{ Etilselulosa}
 \end{aligned}$$

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.

I.5 Hasil ANOVA kekuatan *mucoadhesive* menggunakan *software Design Expert*

ANOVA for selected factorial model

Response 3: KekuatanMucohesive

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	4158.83	3	1386.28	309.55	< 0.0001 significant
A-Kitosan	3380.16	1	3380.16	754.78	< 0.0001
B-Etilselulosa	599.25	1	599.25	133.81	< 0.0001
AB	179.41	1	179.41	40.06	0.0002
Pure Error	35.83	8	4.48		
Cor Total	4194.66	11			

Factor coding is **Coded**.

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

The **Model F-value** of 309.55 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

Std. Dev.	2.12	R²	0.9915
Mean	73.32	Adjusted R²	0.9883
C.V. %	2.89	Predicted R²	0.9808
		Adeq Precision	39.0410

The **Predicted R²** of 0.9808 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0.9883; 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 39.041 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	80.61
-2 Log Likelihood	47.18
BIC	57.12
AICc	60.89

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
--------	----------------------	----	----------------	------------	-------------	-----

Intercept	73.32	1	0.6109	71.91	74.73	
A-Kitosan	16.78	1	0.6109	15.37	18.19	1.0000
B-Etilselulosa	7.07	1	0.6109	5.66	8.48	1.0000
AB	-3.87	1	0.6109	-5.28	-2.46	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

$$\begin{aligned} \text{KekuatanMucohesive} = & \\ & +73.32 \\ & +16.78 \quad A \\ & +7.07 \quad B \\ & -3.87 \quad AB \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} \text{KekuatanMucohesive} = & \\ & -47.05556 \\ & +0.163444 \quad \text{Kitosan} \end{aligned}$$

+0.238222 Etilselulosa
 -0.000258 Kitosan * Etilselulosa

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.

J. Hasil Pengujian Formula Optimum

J.1 Ukuran partikel

NO	R1	R2	R3
1	369.9	378.4	380.1
2	375.3	368.4	376.5
3	370.8	387.3	377.8
4	381.4	376.9	365.9
5	363.2	387.4	380.4
6	374.1	377.5	361.2
7	359.9	380.4	387.4
8	362.4	365.1	366.5
9	368.7	374.9	379.2
10	378.4	383.5	368.5
11	374.5	365.4	384.5
12	361.6	378.2	377.2
13	373.2	381.3	371.3
14	375.9	367.4	389.4
15	384.4	360.1	364.2
16	368.1	366.4	386.1
17	377.3	378.2	388.3
18	376.2	363.5	361.2
19	365.1	369.2	367.4

20	380.4	372.8	375.6
21	387.5	364.1	370.2
22	374.7	374.9	371.5
23	372.9	368.1	374.6
24	378.1	381.4	366.2
25	382.9	376.4	369.1
26	366.7	366.5	385.4
27	374.1	372.7	363.7
28	375.3	364.9	361.2
29	368.1	361.4	364.2
30	373.4	375.3	359.9
31	365.2	370.4	361.4
32	368.6	374.2	371.5
33	378.3	367.9	374.2
34	364.2	376.9	366.3
35	378.6	364.6	367.7
36	373.6	377.2	371.3
37	375.9	365.2	383.2
38	369.6	362.6	362.5
39	367.4	367.3	374.7
40	366.4	376.8	377.6
41	369.5	361.5	371.2
42	376.2	370.9	361.9
43	374.7	364.8	364.5
44	365.3	361.1	362.4
45	371.6	373.2	372.6
46	376.3	378.5	366.6
47	378.2	365.2	369.8
48	371.4	379.1	370.7
49	377.5	373.2	367.2

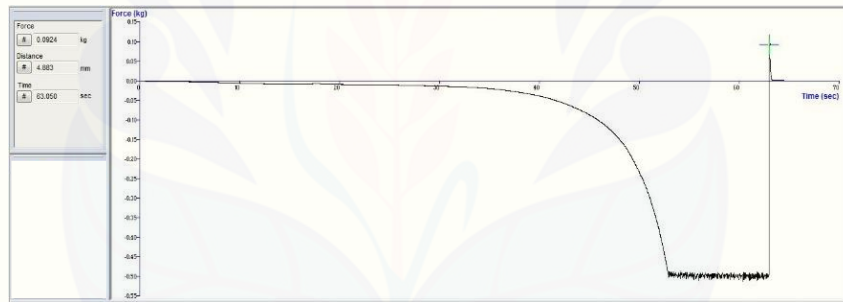
50	367.4	360.4	376.4
Rata-rata ± SD	372.61 ± 6.15	371.58 ± 7.25	371.77 ± 8.10

J.2 Entrapment Efficiency

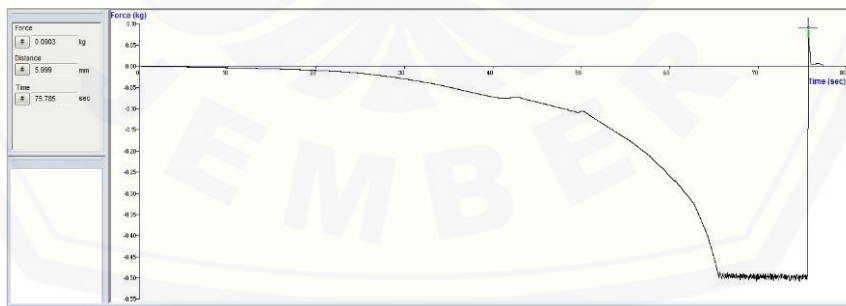
Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata ± SD (%)
1	0,441	9,084	10,132	90,415	90,107 ± 0,321
2	0,440	9,052	10,031	89,775	
3	0,443	9,150	10,152	90,130	

J.3 Kekuatan Mucoadhesive

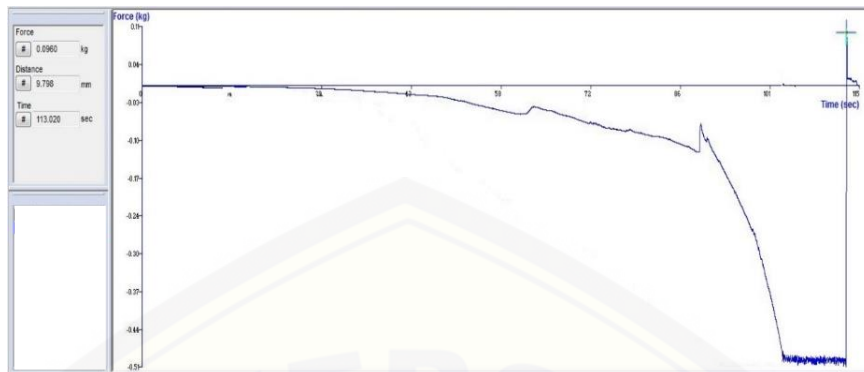
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



K. Hasil Verifikasi Formula Optimum *Mucoadhesive microspheres Acyclovir*

K.1 Hasil uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ukuranpartikel	.321	3	.	.882	3	.330
EE	.196	3	.	.996	3	.880
KekuatanMucoadhesive	.236	3	.	.977	3	.712

a. Lilliefors Significance Correction

K.2 Hasil uji-t (*One Sample T-test*) ukuran partikel menggunakan *software SPSS*

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Ukuranpartikel	3	371.98533	.547377	.316028

One-Sample Test

	Test Value = 371.737					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Ukuranpartikel	.786	2	.514	.248333	-1.11143	1.60809

K.3 Hasil uji-t (*One Sample T-test*) entrapment efficiency menggunakan SPSS

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
EE	3	90.10667	.320637	.185120

One-Sample Test

	Test Value = 90.097					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
EE	.052	2	.963	.009667	-.78684	.80617

K.4 Hasil uji-t (*One Sample T-test*) kekuatan mucoadhesive menggunakan software SPSS

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
KekuatanMucoadhesive	3	92.90000	2.882707	1.664332

One-Sample Test

	Test Value = 93.300					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
KekuatanMucoadhesive	-.240	2	.832	-.400000	-7.56104	6.76104

L. Perhitungan *Drug Loading*

Diketahui : formula optimum replikasi 1

Entrapment efficiency = 90,415 %

Massa *Acyclovir* = 100 mg

Bobot *microspheres* yang didapat = 1086 mg

$$\begin{aligned} \text{Drug loading} &= \frac{\text{bobot obat yang terjerap } \textit{microspheres}}{\text{bobot } \textit{microspheres} \text{ yang didpat}} \times 100\% \\ &= \frac{(90.415\%) \times 100 \text{ mg}}{1086 \text{ mg}} \times 100\% = 8.326 \% \end{aligned}$$

M. Perhitungan *Yield*

Diketahui : formula optimum replikasi 1

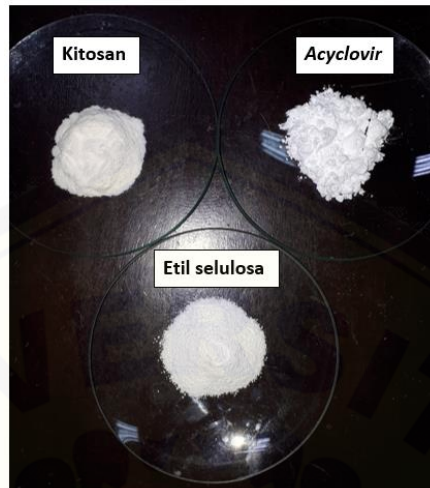
Bobot *microspheres* yang didapat = 1086 mg

Total bobot obat dan polimer teoritis = 1218 mg

$$\begin{aligned} \text{Yield} &= \frac{\text{bobot } \textit{microspheres} \text{ yang didapat}}{\text{total bobot obat dan polimer teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{1086 \text{ mg}}{1218 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 89,16 \% \end{aligned}$$

N. Dokumentasi Penelitian

N.1 Bahan yang digunakan dalam penelitian



N.2 Proses dalam penelitian



Penimbangan bahan



emulsifikasi *microsphere*

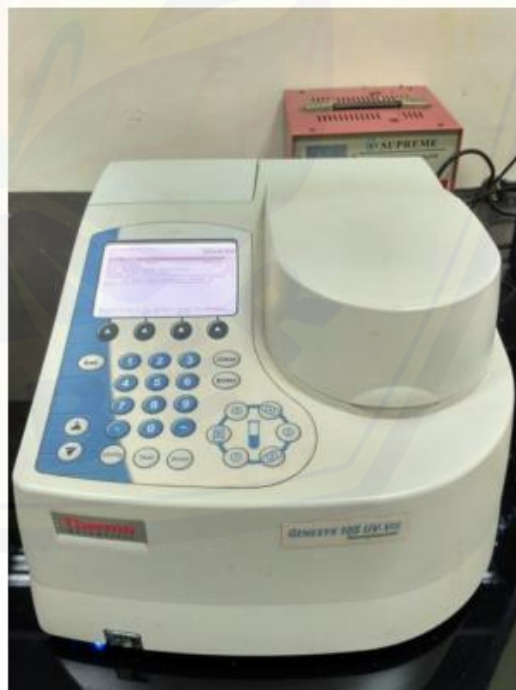


Penyaringan dengan corong *buchner*

N.3 Alat pengujian *mucoadhesive microspheres acyclovir*



Mikroskop optik



Spektrofotometer UV-Vis



Texture analyzer



FTIR



SEM