



**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN
DALAM PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES*
ASIKLOVIR DENGAN POLIMER KITOSAN DAN ETIL
SELULOSA**

SKRIPSI

Oleh :

Melinda Sriwulandari

NIM 162210101097

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2020



**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN
DALAM PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES*
ASIKLOVIR DENGAN POLIMER KITOSAN DAN ETIL
SELULOSA**

SKRIPSI

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

Oleh :

Melinda Sriwulandari

NIM 162210101097

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2020

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk :

1. Allah SWT atas segala rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Asiklovir dengan Polimer Kitosan dan Etil Selulosa
2. Orangtua tercinta, Bapak Sami’an dan Ibu Misnatun sebagai bukti dan ucapan terimakasih atas segala dukungan dan doa yang tak pernah henti demi kesuksesan penulis.
3. Ibu Lusia Oktora Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt dan Ibu Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt, terimakasih sudah berkenan membimbing penulis dan memberikan masukan hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Guru-guru penulis sejak TK sampai dengan SMA, dosen dan segenap civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember, yang telah mengajarkan ilmunya hingga penulis berada pada jenjang pendidikan Strata Satu ini.
5. Teman-teman seperjuangan farmasi “Morfin 2k16” dan seluruh almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Barang siapa memudahkan urusan orang lain, niscaya Allah memudahkan urusannya“

“Jika kamu ingin bisa mengatur orang lain, aturlah dulu dirimu sendiri.”

"La Tahzan, Innallaha Ma'ana"

'Janganlah engkau bersedih, sesungguhnya Allah bersama kita'



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

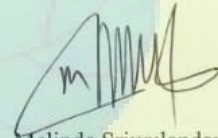
Nama : Melinda Sriwulandari

NIM : 162210101097

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Asiklovir dengan Polimer Kitosan dan Etil Selulosa” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang telah disebutkan sumbernya dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggungjawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 31 Januari 2020



Melinda Sriwulandari

NIM 162210101097

SKRIPSI

**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN DALAM
PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES* ASIKLOVIR DENGAN
POLIMER KITOSAN DAN ETIL SELULOSA**

Oleh :

Melinda Sriwulandari

NIM 162210101097

Pembimbing

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

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

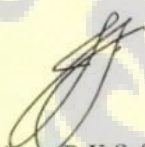
PENGESAHAN


Skripsi berjudul "Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Asiklovir dengan Polimer Kitosan dan Etil Selulosa" karya Melinda Sriwulandari telah diuji dan disahkan pada
Hari, tanggal : Jumat, 31 Januari 2020
Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

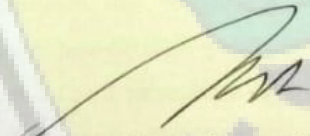

Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt
NIP 197910032003122001



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

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

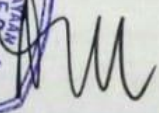

Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt
NIP. 198608302009121007


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

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember




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

RINGKASAN

Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Asiklovir dengan Polimer Kitosan dan Etil Selulosa; Melinda Sriwulandari; 112 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember

Asiklovir merupakan antivirus yang paling efektif dan selektif terhadap virus Herpes simplex tipe 1 dan tipe 2, varicella zoster, melalui penghambatan sintesis dan replikasi DNA virus herpes. Dosis asiklovir yang umum diberikan yaitu 20 mg dengan pemakaian lima kali sehari, yang menyebabkan ketidaknyamanan dan ketidakpatuhan pasien. Pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal, waktu paruh asiklovir sekitar 2-3 jam. Asiklovir memiliki bioavailabilitas yang jelek sekitar 10-20%. Selain itu, jumlah obat yang diserap sangat rendah (10-20%) karena waktu tinggal yang singkat di tempat penyerapan. Oleh karena itu, perlu adanya peningkatan waktu tinggal obat pada lambung sehingga dapat meningkatkan penyerapan dari asiklovir.

Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS) merupakan suatu pendekatan yang dapat memperpanjang waktu tinggal obat pada saluran pencernaan. GRDDS dapat meningkatkan bioavailabilitas, mengurangi frekuensi pemberian, dan mengurangi jumlah obat yang terbuang. Salah satu mekanisme dari sistem GRDDS yaitu *mucoadhesive*. *Mucoadhesive* merupakan melekatnya material pada permukaan sel epitel lambung atau mukosa dalam waktu yang lama. Sistem *mucoadhesive* dapat dikombinasikan dengan *microspheres* untuk meningkatkan efektivitasnya. *Mucoadhesive microspheres* termasuk mikropartikel dan mikrokapsul dengan diameter 1-1000 μm yang terdiri dari polimer *mucoadhesive* atau lapisan luar. Obat dapat kontak lebih lama dengan lapisan mukosa dan mengalami pelepasan obat yang berkepanjangan dan berkelanjutan sehingga dapat meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitas dari obat.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *solvent evaporation*. Teknik ini merupakan suatu metode yang paling umum untuk pembuatan *microspheres*. Teknik *solvent evaporation* dilakukan dengan melarutkan bahan aktif obat dan bahan polimer pada pelarut yang sesuai, kemudian dilakukan

emulsifikasi ke dalam fase eksternal yang bersifat lipofilik. Polimer yang digunakan dalam penelitian ini yaitu polimer kitosan sebagai polimer *mucoadhesive* dan polimer etil selulosa sebagai polimer *control release*. Pemilihan kedua polimer tersebut digunakan supaya mendapatkan obat dengan waktu tinggal yang relatif panjang.

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula optimum *mucoadhesive microspheres* asiklovir dari faktor kecepatan dan lama pengadukan beserta interaksinya terhadap respon yang meliputi ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*. Formula optimum yang telah terpilih kemudian dilakukan karakterisasi berupa *drug loading*, *yield*, analisis FTIR, dan analisis SEM.

Hasil dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa dengan meningkatnya faktor kecepatan pengadukan akan menurunkan ukuran partikel, meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*. Semakin meningkatnya faktor lama pengadukan akan menurunkan nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*. Formula optimum yang terpilih yaitu formula dengan kecepatan pengadukan 1700 rpm selama 0,5 jam yang menghasilkan nilai ukuran partikel sebesar 154,679 μm , nilai *entrapment efficiency* sebesar 86,007%, nilai kekuatan *mucoadhesive* sebesar 115,5 gram, nilai *drug loading* dan *yield* berturut-turut sebesar 9,036% dan 88,067%. Hasil analisis FTIR menyatakan bahwa menunjukkan terjadi penurunan intensitas gugus alkana (C-H) setelah proses emulsifikasi. Analisis SEM menunjukkan formula optimum *mucoadhesive microspheres* asiklovir yang dihasilkan memiliki bentuk mendekati sferis dengan permukaan yang tidak rata, dan berongga.

PRAKATA

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan ridhoNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Asiklovir dengan Polimer Kitosan dan Etil Selulosa”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan Strata Satu (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember

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

1. Orang tua tercinta, Bapak Sami'an dan Ibu Misnatun, terimakasih atas kasih sayang, doa, dukungan, motivasi, semangat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini;
2. Adik Sela Tri Anggraeni dan Yoga Adi Yolanda, terimakasih atas doa, dukungan, semangat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini
3. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
4. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt dan Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing yang telah memberikan masukan dan ilmunya, serta penuh kesabaran dalam memberikan bimbingan sehingga skripsi ini dapat terlaksana dengan baik;
5. Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt dan Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., M.Sc., Apt selaku dosen penguji, terimakasih atas kritik dan saran yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
6. Ibu Afifah Machlaurin, S.Farm., M.Sc., Apt dan Bapak Ari Satia Nugroho S.F, GdipSc., MSc-Res., Ph.D., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberi arahan selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Farmasi Universitas Jember ini;

7. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, kritik dan saran kepada penulis.
8. Guru-guru TK sampai dengan SMA Taruna Dra. Zulaeha, terimakasih atas kesabaran, ilmu, dan kasih sayang yang telah diberikan kepada penulis;
9. Ustad/ustadzah madrasah TPQ Ar-rahmah yang telah memberikan ilmunya, nasihat, dan kasih sayang kepada penulis;
10. Seluruh keluarga besar di Probolinggo yang telah memberikan kasih sayang, dukungan, semangat, motivasi, dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
11. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Bagian Farmasetika, Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Bagian Kimia, Mbak Indri dan Mbak Dini selaku teknisi Bagian FKK, serta Mbak Parka selaku teknisi Bagian Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
12. Syafrianto Abdussalam, terimakasih sudah menjadi orang yang paling sabar untuk tempat berkeluh kesah, memberi dukungan, semangat, dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
13. Teman seperjuangan “Morfin 2k16 dan Kelas B 2016” yang telah memberikan banyak pengalaman, rasa nyaman, kasih sayang, semangat dan dukungan selama penulis menuntun ilmu di pendidikan Strata Satu (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember;
14. The gens (Fadhilah, Sasa, Nunu, Arope, Besty, Rani) terimakasih atas kasih pengalaman, kasih sayang, dan dukungan serta menjadi teman terbaik selama penulis menuntun ilmu di pendidikan Strata Satu (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember;
15. Keluarga besar UKMO Fassenden 2016-2019 yang telah mengajarkan banyak hal dalam berorganisasi, kasih sayang, kerjasama, dan semangat;
16. Teman-teman BBG KOS (Mbak Wilda, Mbak Vera, Mbak Ika, Mbak Ina, Mbak Kikin, Mbak Dahlia, Mbak Siska, Mbak Azizah, Mbak Livia, Rani, Tita, Ana) terimakasih atas kasih sayang dan rasa kekeluargaan.

17. Keluarga My Asus (Nanda, Nunu, Sasa), terimakasih atas dukungan, kasih sayang, kerja sama, motivasi, doa, dan tempat bersuka-duka bersama selama penulis menyelesaikan skripsi ini.
18. Nur Alifa Suhartita, teman seperjuangan dari jaman TK sekaligus teman kos, terimakasih sudah menjadi pendengar setia keluh kesah penulis, semangat, doa, dan dukungan selama penulis menyelesaikan skripsi ini;
19. Shafira Faradiba Tsaniyah, terimakasih telah menjadi tempat berkeluh kesah, dan selalu menemani selama penulis di organisasi UKMO Fassenden hingga sampai tahap ini.
20. Afifah Ilmas dan Della Mayuar terimakasih telah menjadi sahabat terbaik hingga detik ini;
21. KKN 267 Probolinggo (Febian, Mas Dika, Bayu, Amin, May, Devita, Ayuk, Della, Nila), terimakasih teman seperjuangan 45 hari atas kebersamaan, semangat, dan dukungan;
22. Seluruh karyawan dan civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember;
23. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu

Hanya doa dan ucapan terimakasih yang dapat penulis sampaikan atas semua kebaikan dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini sehingga penulis menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk orang lain.

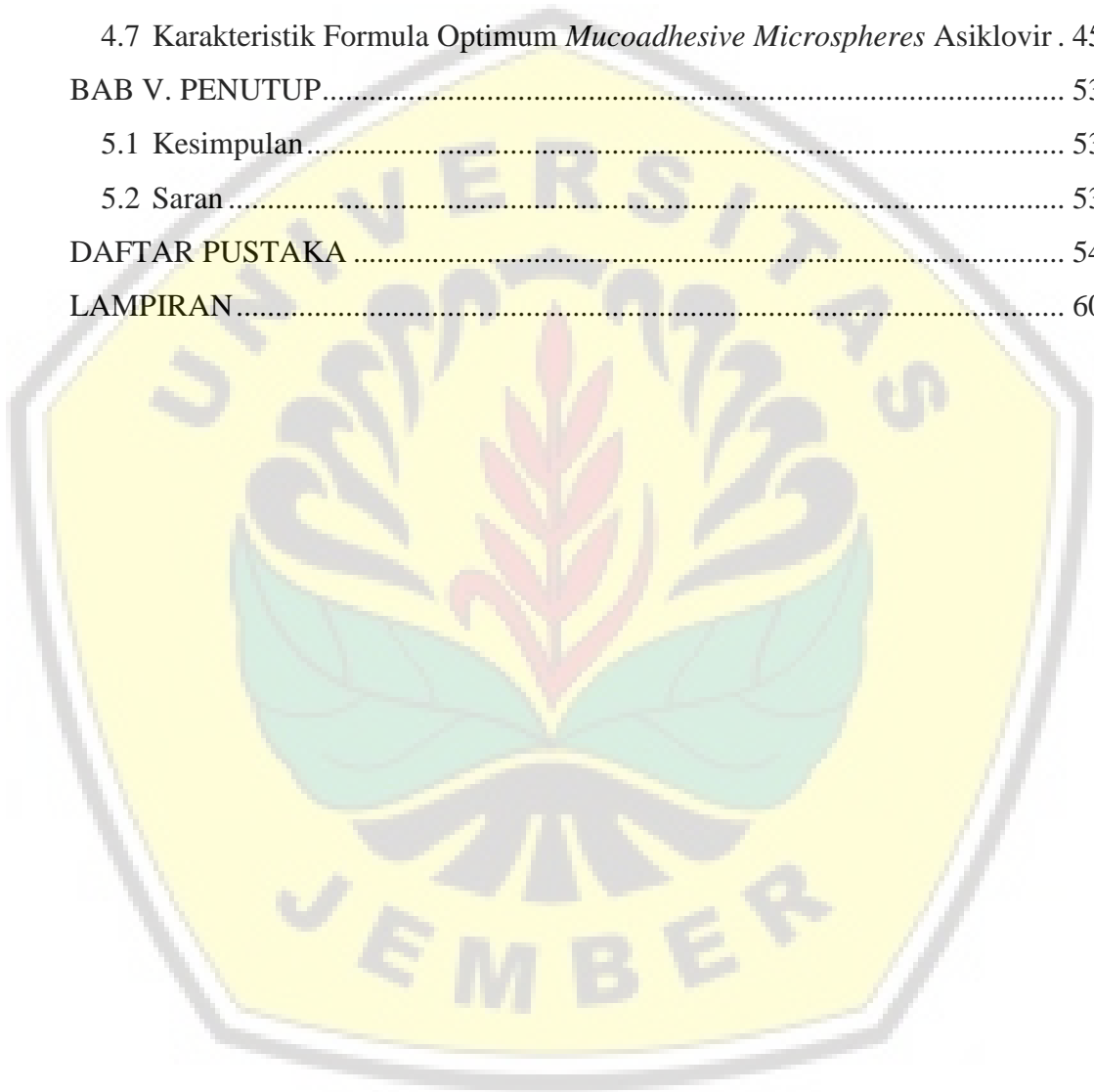
Jember, 31 Januari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

PERSEMBAHAN	ii
MOTTO	iii
PERNYATAAN.....	iv
SKRIPSI.....	v
PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA.....	ix
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Lambung.....	5
2.2 <i>Microspheres</i>	6
2.3 <i>Mucoadhesive</i>	7
2.4 Preparasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i>	8
2.5 Tinjauan Bahan Penelitian.....	10
2.6 Desain Faktorial.....	13
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	15
3.1 Rancangan Penelitian	15
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	15
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	16
3.4 Prosedur Penelitian.....	16
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1 Pembuatan <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Asiklovir	24

4.2 Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i>	28
4.3 Hasil Penentuan Ukuran Partikel.....	32
4.4 Hasil Penentuan Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	38
4.5 <i>Overlay Plot</i> dan Penentuan Formula Optimum	42
4.6 Verifikasi Formula Optimum <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Asiklovir	44
4.7 Karakteristik Formula Optimum <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Asiklovir .	45
BAB V. PENUTUP.....	53
5.1 Kesimpulan.....	53
5.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN.....	60



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Anatomi lambung.....	5
Gambar 2. 2Morfologi permukaan <i>microspheres</i>	7
Gambar 2. 3 Preparasi <i>mucoadhesive microspheres</i> menggunakan metode <i>solvent evaporation</i>	9
Gambar 2. 4 Struktur kimia asiklovir.....	11
Gambar 2. 5 Struktur kimia kitosan	12
Gambar 2. 6 Struktur kimia etil selulosa.....	12
Gambar 3.1 Skema langkah penelitian	17
Gambar 4.1 <i>Mucoadhesive microspheres</i> asiklovir F(1), F(A), F(B), dan F(AB)	25
Gambar 4.2 Spektra panjang gelombang asiklovir	26
Gambar 4.3 Kurva baku asiklovir	27
Gambar 4.4 <i>Contour plot</i> 2D dari respon <i>entrapment efficiency</i>	31
Gambar 4.5 <i>Contour plot</i> 3D dari respon <i>entrapment efficiency</i>	32
Gambar 4.6 Kurva distribusi ukuran partikel.....	33
Gambar 4.7 <i>Contour plot</i> 2D dari respon ukuran partikel	37
Gambar 4.8 <i>Contour plot</i> 3D dari respon ukuran partikel	37
Gambar 4.9 <i>Contour plot</i> 2D dari respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	41
Gambar 4.10 <i>Contour plot</i> 3D dari respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	42
Gambar 4.11 <i>Overlay plot</i>	43
Gambar 4.12 Hasil spektra FTIR asiklovir	47
Gambar 4.13 Hasil spektra FTIR kitosan.....	48
Gambar 4.14 Hasil spektra FTIR etil selulosa	49
Gambar 4.15 Hasil spektra FTIR <i>mucoadhesive microspheres</i> asiklovir.....	49
Gambar 4.16 Hasil overlay spektra FTIR asiklovir dan <i>mucoadhesive microspheres</i>	51
Gambar 4.17 Hasil bentuk dan morfologi permukaan <i>mucoadhesive microspheres</i>	52

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua <i>level</i>	18
Tabel 3.2 Susunan <i>level</i> berdasarkan desain faktorial	18
Tabel 3.3 Formula <i>mucoadhesive microspheres</i> asiklovir.....	18
Tabel 3.4 Preparasi <i>mucoadhesive microspheres</i> asiklovir.....	19
Tabel 4.1 Hasil organoleptis masing-masing formula <i>mucoadhesive microspheres</i> asiklovir.....	26
Tabel 4.2 Hasil pengujian nilai <i>entrapment efficiency</i>	28
Tabel 4.3 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) nilai <i>entrapment efficiency</i> antar formula	29
Tabel 4.4 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap nilai <i>entrapment efficiency</i>	29
Tabel 4.5 Hasil pengujian ukuran partikel	33
Tabel 4.6 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) nilai ukuran partikel antar formula	34
Tabel 4.7 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap ukuran partikel	35
Tabel 4.8 Hasil pengujian nilai kekuatan <i>mucoadhesive</i>	38
Tabel 4.9 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) nilai kekuatan <i>mucoadhesive</i> antar formula	39
Tabel 4.10 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap nilai kekuatan <i>mucoadhesive</i>	40
Tabel 4.11 Kriteria Respon dalam Penentuan Formula Optimum.....	43
Tabel 4.12 Solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial	44
Tabel 4.13 Hasil Verifikasi Formula Optimum	44
Tabel 4.14 Hasil pengujian <i>drug loading</i> formula optimum.....	45
Tabel 4.15 Hasil pengujian <i>yield</i> formula optimum	46
Tabel 4.16 Hasil FTIR asiklovir, kitosan, etil selulosa dan <i>mucoadhesive microspheres</i> asiklovir	50

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asiklovir merupakan sintesis analog nukleosida purin yang berasal dari guanin. Asiklovir menunjukkan efek antivirus yang paling efektif dan selektif terhadap virus Herpes simplex tipe 1 dan tipe 2, varicella zoster, melalui penghambatan sintesis dan replikasi DNA virus herpes (O'Brien dan Campoli-Richards, 1989). Asiklovir saat ini dipasarkan dalam kapsul (200 mg), tablet (200,400, dan 800 mg), suspensi, injeksi intravena, dan salep topikal. Asiklovir oral sebagian besar digunakan dalam bentuk tablet 200 mg, lima kali sehari yang menyebabkan ketidaknyamanan dan ketidakpatuhan pasien (Dhaliwal dkk., 2008; Kyada dkk., 2014). Asiklovir memiliki waktu paruh sekitar 2-3 jam, dan bioavailabilitas yang rendah sekitar 10-20% (Sweetman, 2009). Jumlah obat yang diserap dalam tubuh sangat rendah (10-20%) karena waktu tinggal yang singkat di tempat penyerapan. Oleh karena itu, perlu adanya peningkatan waktu tinggal obat pada lambung sehingga dapat meningkatkan penyerapan dari asiklovir (Dhaliwal dkk., 2008).

Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS) adalah suatu pendekatan yang dapat memperpanjang waktu tinggal obat pada saluran pencernaan. GRDDS dapat meningkatkan bioavailabilitas, mengurangi frekuensi pemberian, dan mengurangi jumlah obat yang terbuang (Garg dan Gupta, 2008). Salah satu mekanisme dari sistem GRDDS yaitu *mucoadhesive*. *Mucoadhesive* merupakan melekatnya material pada permukaan sel epitel lambung atau mukosa dalam waktu yang lama (Mandal dkk., 2016).

Microspheres merupakan sistem penghantaran obat terkendali bersifat *biocompatible*, *biodegradable* dan mampu melepaskan obat mencapai tempat aksi secara terkontrol (Varde dan Pack, 2006). *Microspheres* memiliki keterbatasan yaitu kurangnya kemampuan lama tinggal pada tempat penyerapan (Kaurav dkk., 2012). Hal tersebut dapat ditingkatkan melalui kombinasi dengan GRDDS mekanisme *mucoadhesive*. *Mucoadhesive microspheres* termasuk mikropartikel

dan mikrokapsul dengan diameter 1-1000 μm yang terdiri dari polimer *mucoadhesive* atau lapisan luar (Kaurav dkk., 2011). Penggunaan teknologi *mucoadhesive microspheres* ini dapat meningkatkan efisiensi penyerapan dan bioavailabilitas obat. Obat dapat kontak lebih lama dengan lapisan mukosa dan mengalami pelepasan obat yang berkepanjangan dan berkelanjutan (Kaurav dkk., 2011).

Metode preparasi *mucoadhesive microspheres* pada penelitian ini menggunakan teknik *solvent evaporation*. Teknik *solvent evaporation* dilakukan dengan melarutkan bahan aktif obat dan bahan polimer pada pelarut yang sesuai, kemudian dilakukan emulsifikasi ke dalam fase eksternal yang bersifat lipofilik (O'Donnell dan McGinity, 1997). Teknik ini merupakan suatu metode yang paling umum untuk pembuatan *microspheres* (Varde dan Pack, 2006).

Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah etil selulosa dan kitosan. Etil selulosa (EC) merupakan polimer lipofilik yang digunakan sebagai polimer *control release* dalam sediaan *microspheres* (Rao dkk., 2005). Kitosan merupakan polimer kationik yang berasal dari bahan alam, *bioadhesive*, *biocompatible*, dan *biodegradable* (Garud dan Garud, 2012). Kitosan memiliki sifat *mucoadhesive* karena gaya tarik molekul yang dibentuk oleh interaksi elektrostatik antara muatan positif dari kitosan dengan muatan negatif dari permukaan mukosa (Sinha dkk., 2004). Pemilihan kedua polimer tersebut digunakan supaya mendapatkan obat dengan waktu tinggal yang relatif panjang.

Pengaruh berbagai variabel proses seperti kecepatan pengadukan, lama pengadukan, dan variabel formulasi misal konsentrasi obat, polimer dapat mempengaruhi bentuk, ukuran dan distribusi ukuran partikel, *drug loading*, *yield*, *entrapment efficiency*, dan pelepasan obat dari *mucoadhesive microspheres* yang dihasilkan (Dashora dan Jain, 2009; Garud dan Garud, 2012). Penelitian yang dilakukan Damayanti (2019) menunjukkan bahwa kecepatan dan lama pengadukan dapat mempengaruhi ukuran partikel. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Shadab dkk (2011) dalam pembuatan *mucoadhesive microspheres* asiklovir dengan metode *emulsion cross linking*, peningkatan kecepatan pengadukan menghasilkan energi yang lebih tinggi, yang menurunkan ukuran

doplet yang tersebar. Kecepatan putar yang lambat tidak cukup untuk membentuk tetesan emulsi yang stabil (Yadav dan Jain, 2011).

Kecepatan dan lama pengadukan juga berpengaruh pada ukuran partikel, persentase *entrapment efficiency*, *swellability*, dan persentase *mucoadhesive* yang dihasilkan (Dua dkk., 2013). Oleh karena itu diperlukan optimasi kecepatan dan lama pengadukan untuk mendapatkan formula *mucoadhesive microspheres* asiklovir yang optimum

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

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

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

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

1.4 Manfaat Penelitian

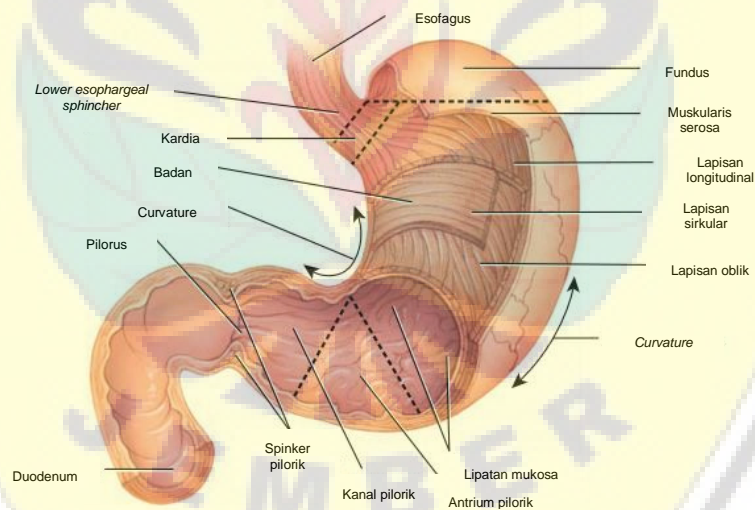
Hasil penelitian ini diharapkan diperoleh data ilmiah mengenai pengaruh kecepatan dan lama pengadukan pada sediaan *mucoadhesive microspheres* asiklovir sehingga dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk pengembangan formulasi *mucoadhesive microspheres* asiklovir sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.



BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lambung

Lambung merupakan bagian pada saluran cerna yang melebar mirip kantong. Lambung menjadi penghubung antara esofagus dengan duodenum, bagian pertama dari usus halus (Geneser, 1994). Lambung merupakan pembesaran berbentuk J pada saluran *gastrointestinal* dibawah diafragma didaerah epigastrik, umbilikal, dan hipokondria kiri pada daerah abdomen (Tortora dan Derrickson, 2012). Makanan disimpan secara sementara pada lambung, dicerna hingga cair, dan melanjutkan pencernaan lewat produksi asam lambung dan berbagai macam enzim seperti renin, pepsin, dan lipase serta hormon parakrin (Gartner dan Hiatt, 2007). Anatomi lambung dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Anatomi lambung (Tortora dan Derrickson, 2012)

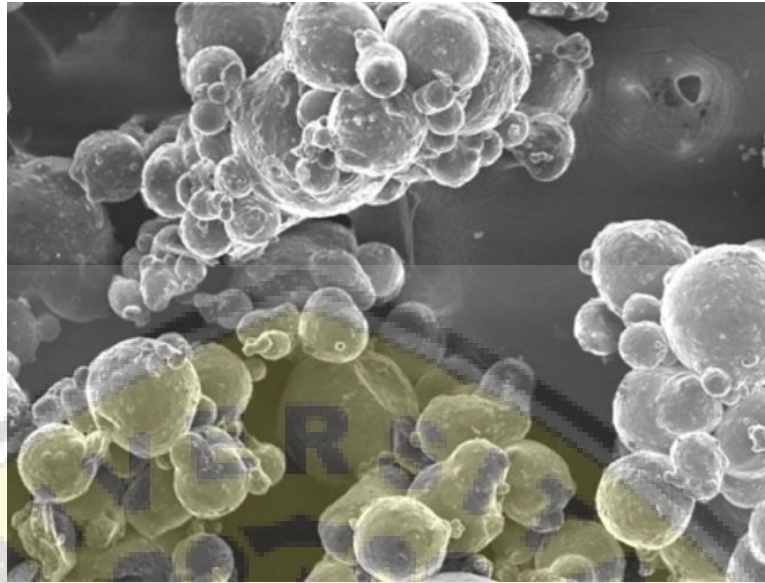
Lambung terbagi menjadi 4 bagian yaitu kardia, fundus, badan atau korpus, dan pilorus. Kardia merupakan area sempit yang berbentuk cincin pada persimpangan lambung dan esofagus (Fielding dan Hallissey, 2005). Kardia memiliki sfingter kardia yang menghubungkan lambung dengan kerongkongan dan mencegah makanan kembali ke kerongkongan (Patton dan Thibodeau, 2015).

Kardia berfungsi sebagai tempat pencampuran dan penggilingan (Rajput dkk., 2010). Fundus merupakan area berbentuk kubah yang menonjol pada sisi kiri di atas kardia. Fundus digunakan untuk tempat penyimpanan. Badan berupa rongga longitudinal dan merupakan bagian terbesar dari lambung. Antrum pilorus menghubungkan badan dengan pilorus dan memiliki otot yang kuat. Sedangkan pilorus merupakan struktur tubular yang berisi sfingter pilorus dan menghubungkan lambung dengan duodenum (Schmitz, 2008).

Pada dinding lambung, terdapat lapisan mukosa yang terdiri atas epitel yang berbatasan dengan lumen, lamina propria, dan lapisan muskularis mukosa. Sel epitel permukaan menghasilkan mukus kental yang menempel pada permukaan dan melindungi lambung dari autodigesti (Gartner dan Hiatt, 2007). Molekul mukus dan lapisan mukosa yang menutupi permukaan epitel mukosa dapat berinteraksi dengan sistem *mucoadhesive* sehingga dapat memperpanjang waktu tinggal dari bentuk sediaan di tempat penyerapan, dan dengan demikian dapat meningkatkan kinerja terapi obat (Boddupalli dkk., 2010).

2.2 *Microspheres*

Microspheres merupakan teknologi farmasi dalam sistem penghantaran obat terkendali dengan menggunakan bahan polimer sebagai pembawa (Garud dan Garud, 2012). Obat yang diformulasikan dalam *microspheres* terdispersi di polimer dalam bentuk matriks atau *reservoir* (Saini dkk., 2018). Morfologi permukaan *microspheres* dapat dilihat pada gambar 2.2. *Microspheres* sebagai *microparticulate* dapat tersebar secara merata di saluran pencernaan sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat. *Microspheres* dapat digunakan untuk mempertahankan pelepasan obat dan mengurangi iritasi dalam saluran pencernaan. dapat tersebar lebih luas di saluran pencernaan sehingga lebih banyak penyerapan obat (Prasad dkk., 2014).



Gambar 2. 2Morfologi permukaan *microspheres* (Dozie-Nwachukwu dkk.,2017)

Microspheres memiliki ukuran partikel berkisar antara 1-1000 μm yang terdiri dari obat pada bagian inti dan dilapisi dengan lapisan polimer (Kaurav dkk., 2012). Adapun tipe dari *microspheres* yaitu *bioadhesive microspheres*, *magnetic microspheres*, *floating microspheres*, dan *polymeric microspheres* (Prasad dkk., 2014).

2.3 *Mucoadhesive*

Bioadhesive merupakan bahan atau polimer yang dirancang untuk melekat pada jaringan biologis dalam waktu yang lama. Sistem ini mampu menghantarkan obat menuju tempat aksi biologis yang spesifik. Sistem penghantaran obat *mucoadhesive* merupakan sistem penghantaran dimana memanfaatkan “*bioadhesion*” dari polimer tertentu untuk menjadi perlekatan pada jaringan mukosa (Chowdary dan Rao, 2004). *Mucoadhesive* merupakan fenomena kompleks yang melibatkan pembasahan, adsorpsi, dan interpenetrasi rantai polimer. Terjadi kontak antara sistem penghantaran *mucoadhesive* dan membran mukosa. kemudian terjadi penetrasi sistem penghantaran *mucoadhesive* ke dalam jaringan atau permukaan selaput lendir yang disebut interpenetrasi (Khan dkk., 2015).

Mucoadhesive microspheres termasuk mikropartikel dan mikrokapsul dengan diameter 1-1000 μm yang terdiri dari polimer *mucoadhesive* atau memiliki lapisan luar masing-masing (Kaurav dkk., 2011). *Mucoadhesive microspheres* dapat diaplikasikan di setiap jaringan mukosa termasuk di mata, rongga mulut, vagina, rektum, rongga hidung, saluran cerna, dan saluran kemih (Chowdary dan Rao, 2004). *Mucadhesive microspheres* dapat memperpanjang waktu tinggal obat pada tempat penyerapan dan dapat memfasilitasi kontak intim dengan permukaan mukosa sehingga dapat meningkatkan kinerja terapi obat (Khan dkk., 2015). Keuntungan menggunakan *mucoadhesive microspheres* sebagai berikut : (Chowdary dan Rao, 2004;Kaurav dkk., 2011)

1. Sistem *mucoadhesive microspheres* dapat melekat pada mukosa jaringan dan memperlama waktu tinggal dengan organ sehingga dapat meningkatkan bioavailibilitas obat.
2. Peningkatan waktu tinggal dengan perlepasan obat yang terkontrol sehingga mengurangi frekuensi pemberian dan dapat meningkatkan kepatuhan pasien.
3. Kepatuhan dan kenyamanan pasien yang lebih baik karena dapat mengurangi frekuensi pemberian obat.
4. Mengurangi terjadinya fluktuasi pada keadaan *steady state* sehingga dapat menurunkan intensitas efek samping lokal atau sistemik.

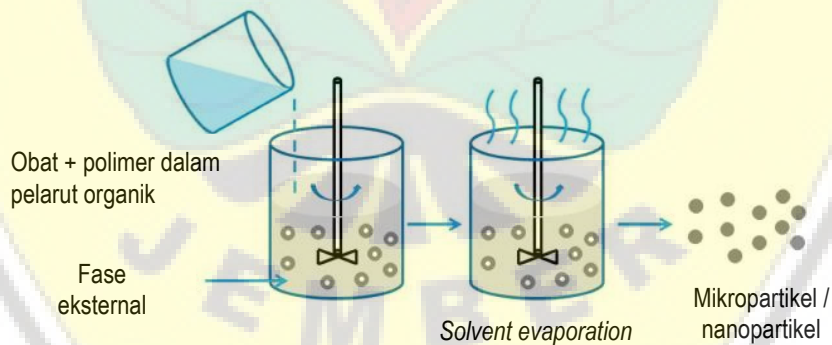
2.4 Preparasi *Mucoadhesive Microspheres*

Teknik mikroenkapsulasi merupakan cara penggabungan zat padat, cair, atau gas dalam satu atau lebih lapisan polimer. Metode yang digunakan untuk preparasi *microspheres* tergantung pada ukuran partikel, rute pemberian, durasi pelepasan obat, metode *cross-linking*, dan lain lain (Prem dkk., 2017).

Terdapat beberapa teknik yang dapat digunakan dalam preparasi *mucoadhesive microspheres* yaitu: 1) *emulsion solvent evaporation method*, 2) *emulsion cross linking method*, 3) *coacervation method*, 4) *spray drying technique*, 5) *emulsion-solvent diffusion technique*, 6) *multiple emulsion method*,

7) *ionic gelation method*, dan 8) *hydroxyl appetite (hap) microspheres in sphere morphology* (Prasad dkk., 2014).

Teknik *solvent evaporation* merupakan teknik yang banyak digunakan dalam preparasi *microspheres* karena memerlukan biaya yang ekonomis. Teknik ini mudah untuk diaplikasikan menggunakan alat-alat laboratorium yang sederhana seperti contohnya *beaker glass* (Naik dkk., 2012). Polimer dilarutkan pada pelarut fase internal, kemudian bahan obat dilarutkan atau didispersikan dalam larutan yang mengandung polimer (Kaurav dkk., 2011). Emulsifikasi dilakukan dengan ke dalam pelarut fase eksternal yang bersifat lipofilik seperti *liquid paraffin* dan penambahan surfaktan seperti Span 80 untuk menghasilkan emulsi yang stabil (Pandit dkk., 2013). Proses emulsifikasi dapat dilakukan dengan bantuan alat mixer *blade propeller* dengan berbagai kecepatan pengadukan. Tahap selanjutnya yaitu penguapan pelarut. *Microspheres* disaring dan dicuci dengan petroleum eter untuk menghilangkan sisa dari parafin (Dhaliwal dkk., 2008), kemudian dilakukan pengeringan pada suhu ruang selama 24 jam (Kyada dkk., 2014). Preparasi *mucoadhesive microspheres* menggunakan metode *solvent evaporation* dapat dilihat pada gambar 2.3



Gambar 2. 3 Preparasi *mucoadhesive microspheres* menggunakan metode *solvent evaporation* (Tyagi dan Pandey, 2016)

Teknik *solvent evaporation* terbagi menjadi dua metode emulsifikasi, yaitu *single emulsion solvent evaporatin* dan *multiple solvent emulsion evaporation*. *Single emulsion solvent evaporation* merupakan teknik emulsifikasi minyak dalam air (*oil in water*) dan minyak dalam minyak (*oil in oil*). Emulsifikasi air dalam

minyak dalam air (*water in oil in water*) merupakan contoh dari *multiple solvent emulsion evaporation* (Wise, 2000).

Teknik O/W cocok digunakan untuk bahan obat dan polimer hidrofobik dan sedikit larut dalam air. Teknik O/W lebih sering digunakan daripada teknik W/O karena prosesnya lebih sederhana dan lebih mudah dibersihkan. Polimer dilarutkan dalam pelarut organik, obat dilarutkan atau didispersikan dalam campuran pelarut dan polimer. Hasil dari fase minyak organik diemulsikan dalam *aqueous phase*, kemudian dilakukan penguapan atau ekstraksi pelarut dan pengeringan *microspheres* (Naik dkk., 2012). Teknik *oil in oil* (O/O) atau disebut juga dengan *water in oil* cocok digunakan untuk bahan obat dan polimer yang larut air kemudian diemulsifikasikan menjadi fase lipofilik (Naik dkk., 2012). Polimer dan obat dilarutkan dalam pelarut polar, kemudian diemulsifikasikan ke dalam fase minyak yang terdiri dari minyak mineral ringan dan surfaktan yang larut minyak. Pencucian dilakukan dengan pelarut organik untuk membersihkan produk akhir dari tersebut dari fase minyak. Teknik *multiple solvent evaporation* efisien untuk peptida larut air, protein dan makromolekul yang lain (Wise, 2000).

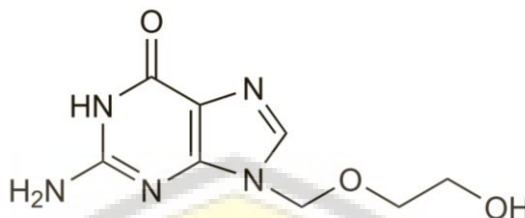
2.5 Tinjauan Bahan Penelitian

2.5.1 Asiklovir

Asiklovir memiliki rumus molekul $C_8H_{11}N_5O_3$ dengan berat molekul sebesar 225,2 gram/mol. Struktur kimia asiklovir dapat dilihat pada Gambar 2.4 Asiklovir berupa serbuk putih atau hampir putih, bubuk kristal. Asiklovir sedikit larut dalam air, sangat sedikit larut dalam alkohol, bebas larut dalam dimetil sulfoksida; larut dalam larutan alkali hidroksida encer dan asam mineral (Sweetman, 2009).

Larutan natrium asiklovir stabil pada penyimpanan suhu 23°C selama 7-21 hari. Asiklovir tidak diabsorpsi secara sempurna pada saluran pencernaan setelah pemberian oral. Bioavailibilitas asiklovir oral adalah sekitar 10-20%. Asiklovir terikat protein plasma sebanyak 9-33% setelah pemberian oral dan mempunyai waktu paruh ($t_{1/2}$) 2-3 jam. Asiklovir diekskresikan dalam bentuk tidak berubah

dalam urin (Sweetman, 2009). Laju absorpsi asiklovir lebih tinggi di lambung, duodenum, dan jejunum pada saluran gastrointestinal.



Gambar 2. 4 Struktur kimia asiklovir (Sweetman, 2009)

Asiklovir merupakan sintesis analog nukleosida dari guanin dengan aktivitas antivirus terhadap virus *herpes simpleks* tipe 1 dan 2 dan virus *varicella zoster* (O'Brien dan Campoli-Richards, 1989). Aktivitas asiklovir dibutuhkan dalam mengkonversi virus timidin menjadi monofosfat dengan konversi selanjutnya oleh enzim seluler menjadi difosfat dan trifosfat. Asiklovir bekerja dalam menghambat sintesis dan replikasi dari DNA virus dengan menghambat enzim polymerase DNA virus *Herpes* (Sweetman, 2009).

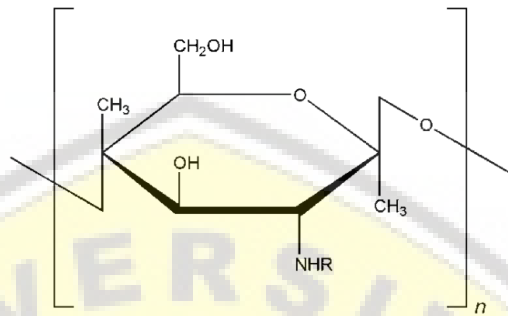
2.5.2 Kitosan

Kitosan merupakan biopolimer kationik yang berasal dari deasetilasi polisakarida kitin yang diperoleh dari cangkak hewan famili *crustacean*. Kitosan sering digunakan untuk matriks dalam pelepasan obat. Kitosan memiliki sifat *biocompatible*, *biodegradable*, *mucoadhesive*, dan permeasi yang baik (Patil dkk., 2010). Kitosan tersedia dalam beberapa jenis dan tingkat yang bervariasi dalam berat molekul 10000-1000000 (Rowe dkk., 2012).

Kitosan adalah basa lemah yang tidak larut dalam air dan pelarut organik, Namun, ia larut dalam larutan asam encer ($\text{pH} < 6,5$). Kitosan akan membentuk gel pada pH yang lebih rendah jika di endapkan dalam larutan alkali (Sinha dkk., 2004). Pada kondisi asam, gugus amina ($-\text{NH}_2$) dari kitosan terprotonasi menjadi $-\text{NH}^{3+}$ dan dapat berinteraksi secara elektrostatis dengan glikoprotein bermuatan negatif pada mukosa lambung (Fernandes dkk., 2013).

Kitosan sebagai polimer pada *mucoadhesive microspheres* dapat meningkatkan jumlah *microspheres* terabsorpsi pada mukosa. Menurut Garud

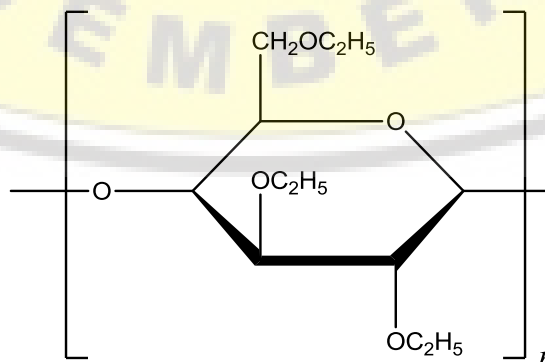
(2012), kitosan memiliki waktu pelepasan lebih lama dibanding polimer HPMC dan karbopol pada pH gastrointestinal selama kurang lebih 15 jam. Struktur kimia kitosan dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2. 5 Struktur kimia kitosan (Rowe dkk., 2012)

2.5.3 Etil Selulosa

Etil selulosa ((C₁₂H₂₃O₆(C₁₂H₂₂O₃)_nC₁₂H₂₃O₅)) merupakan polimer berbentuk serbuk putih, tidak berasa. Rumus stuktur etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.6. Etil selulosa mengandung kurang dari 46,5% *ethoxyl groups* yang dapat larut dalam kloroform, metil asetat, tetrahidrofur, dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%). Etil selulosa praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air. Etil selulosa banyak digunakan sebagai pengikat tablet, penyalut, pengisi tablet, dan juga agen peningkat viskositas. Sebagai penyalut tablet lepas lambat, etil selulosa digunakan dengan rentang konsentrasi 3,0 – 20,0 % (Rowe dkk., 2012).



Gambar 2. 6 Struktur kimia etil selulosa (Rowe dkk., 2012)

Etil selulosa merupakan derivat selulosa yang mengandung gugus hidroksil dengan pengulangan unit *anhydroglucose* yang dimodifikasi menjadi grup etil eter (Murtaza, 2012). Etil selulosa merupakan suatu polimer non ionok, *non-biodegradable*, *biocompatible*, dan tidak bersifat toksik, salah satu bahan enkapsulasi yang digunakan untuk sediaan pelepasan terkontrol (Garud dan Garud, 2012). Etil selulosa dapat menurunkan laju pelepasan obat dari sediaan karena membentuk matriks yang kuat dengan mengurangi porositas (Kar dkk., 2011).

2.6 Desain faktorial

Desain faktorial merupakan suatu desain pilihan untuk menentukan secara simultan efek beberapa faktor dan interaksinya (Bolton dan Bon, 2004). Metode ini digunakan untuk mengevaluasi efek beberapa faktor atau kondisi dalam suatu eksperimen (Jame, 2007). Faktor merupakan variabel yang ditentukan sesuai dengan percobaan dan berpengaruh pada suatu efek. Faktor ditentukan dalam nilai *level*, *level* rendah dan *level* tinggi. Efek merupakan respon yang dihasilkan dan berubah sesuai dengan faktor yang di uji (Bolton dan Bon, 2004). Keuntungan menggunakan desain faktorial sebagai berikut :

1. Dapat mengetahui efek lebih dari satu variabel independen dengan hanya satu penelitian (Muth, 2007; Bolton dan Bon, 2004).
2. Menghemat biaya dibandingkan dengan penelitian tunggal untuk ketelitian yang sama (Jame, 2007) Bolton dan Bon, 2004).
3. Memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek suatu penelitian (Bolton dan Bon, 2004).

Desain faktorial dibagi menjadi dua jenis, yaitu *simple factorial design* dan *complex factorial design*. *Simple factorial design* merupakan desain faktorial yang mempertimbangkan efek dari dua faktor sedangkan *complex factorial design* merupakan desain faktorial yang mempertimbangkan efek dari banyak faktor (Khotari, 2004). Persamaan umum desain faktorial yang menggunakan dua faktor dapat dilihat pada persamaan (1), sebagai berikut :

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

Y = efek respon yang diamati

X_A = level A

X_B = level B

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



BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: (1) Perancangan optimasi formula dengan kecepatan dan lama pengadukan sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* asiklovir sesuai dengan rancangan formula; (3) Pembuatan kurva baku asiklovir; (4) Penetapan % *entrapment efficiency*, ukuran partikel, dan kekuatan *mucoadhesive*; (5) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert 11*; dan (6) Verifikasi formula optimum; dan (7) Karakterisasi formula optimum (*drug loading*, *yield*, analisis FT-IR, dan analisis SEM).

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *mixer four blades propeller* (IKA Labortechnik RW 20.n), spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10s, Thermo Scientific, USA), spektrofotometer FTIR (Alpha Bruker), SEM (Hitachi TM3000), neraca analitik (Adventure™ Ohaou), Hot Plate *magnetic stirrer* (Ika c-mag HS7), *texture analyzer* (TA-TX2, Stable Micro System), mikroskop optik (XSZ 107BN), *vacuum pump*, alat gelas, kertas saring, dan perangkat lunak *software* SPPS.

3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah asiklovir (PT. Kimia Farma Tbk.), etil selulosa (PT. Lawsim Zecha), kitosan (PT. Bratachem), span 80 (PT. Brataco Chemika), etanol 95% (Inalab), parafin cair (PT. Brataco Chemika), petroleum eter (PT. Brataco Chemika), *aquadest*, dan NaCl fisiologis 0,9% (Gunung Batu Medika).

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

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

3.4 Prosedur Penelitian

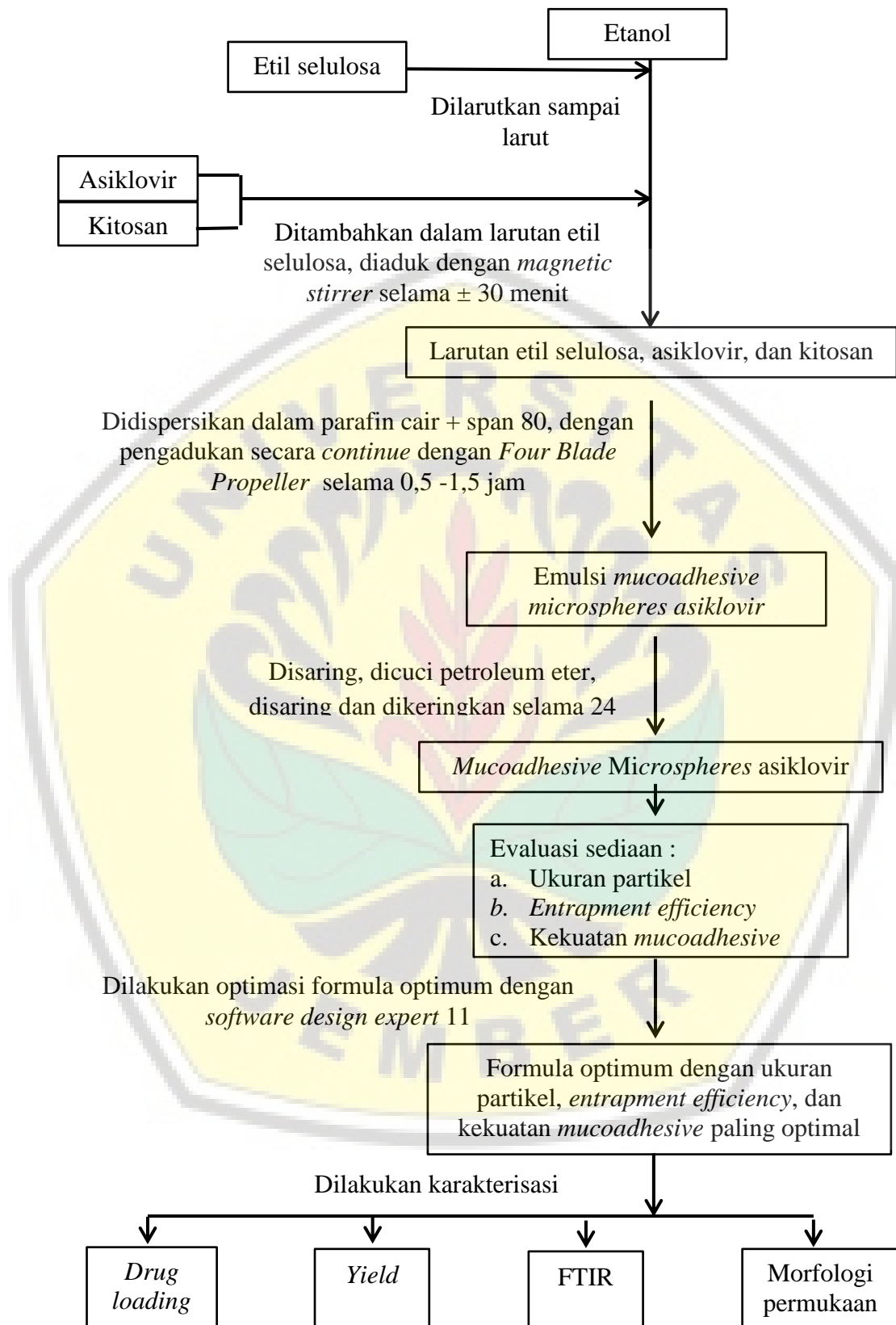
3.4.1 Rancangan Formula *Mucoadhesive Microsphere* Asiklovir

Penelitian ini dibuat empat macam formula *mucoadhesive microspheres* asiklovir dengan perlakuan kecepatan dan lama pengadukan berbeda untuk setiap formula. Pengujian kecepatan dan lama pengadukan dilakukan dengan menggunakan *four blade propeller* dalam pembuatan *mucoadhesive microspheres* asiklovir.

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

- a. Variabel bebas : kecepatan dan lama pengadukan
- b. Variabel terkontrol : jumlah asiklovir, kitosan, etil selulosa, parafin cair, etanol 95%, dan span 80
- c. Variabel terikat : ukuran partikel, *entrapment efficiency*, kekuatan *mucoadhesive*

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas faktor yang diuji pada dua *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Tujuan *level-level* tersebut untuk mengetahui kecepatan dan lama pengadukan yang optimum untuk mendapatkan karakteristik *mucoadhesive microspheres* asiklovir yang optimum. Rancangan desain faktorial untuk dua *level* dapat dilihat pada tabel 3.1.



Gambar 3.1 Skema langkah penelitian

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

Formula	Faktor A (kecepatan pengadukan)	Faktor B (lama pengadukan)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Menurut Damayanti (2019) kecepatan pengadukan dengan menggunakan polimer etil selulosa dan kitosan yang optimum sebesar 1500 rpm selama 1 jam pada preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat. Susunan *level* maksimum dan *level* minimum untuk masing-masing faktor dapat dilihat pada table 3.2.

Tabel 3.2 Susunan *level* berdasarkan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> minimum (-1)	<i>Level</i> maksimum (+)
Kecepatan pengadukan	1000 rpm	1700 rpm
Lama pengadukan	0,5 jam	1,5 jam

Adapun susunan formula *mucoadhesive microspheres* asiklovir yang akan diteliti dapat dilihat pada Tabel 3.3 sebagai berikut :

Tabel 3.3 Formula *mucoadhesive microspheres* asiklovir

Komposisi	Jumlah yang digunakan	Fungsi
Asiklovir	100 mg	Bahan aktif
Kitosan	700 mg	Polimer <i>mucoadhesive</i>
Etil selulosa	200 mg	Polimer <i>control release</i>
Etanol 95%	7 ml	Pelarut fase internal
Parafin cair	39 ml	Pelarut fase eksternal
Span 80	1 ml	Surfaktan

3.4.2 Pembuatan *Mucoadhesive Microspheres* Asiklovir

Mucoadhesive microspheres asiklovir dipreparasi menggunakan metode *solvent evaporation*. Etil selulosa 200 mg dilarutkan dengan etanol 95% sebanyak

7 ml. Asiklovir 100 mg dicampur dengan kitosan sebanyak 700 mg kemudian dicampurkan kedalam larutan etil selulosa dan diaduk dengan *magnetic stirrer* selama ± 30 menit. Larutan asiklovir, etil selulosa, dan kitosan didispersikan kedalam 39 ml parafin cair yang mengandung span 80 sebanyak 1 ml dengan pengadukan menggunakan mixer *four blade propeller* dengan kecepatan dan lama pengadukan yang berbeda, untuk formula (1) diaduk dengan kecepatan 1000 rpm, lama pengadukan 0,5 jam, formula (A) dilakukan pengadukan dengan kecepatan 1700 rpm, lama pengadukan 0,5 jam, formula (B) diaduk dengan kecepatan 1000 rpm, lama pengadukan 1,5 jam, dan formula (AB) diaduk dengan kecepatan 1700 rpm, lama pengadukan 1,5 jam. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 3.4.

Tabel 3.4 Preparasi *mucoadhesive microspheres* asiklovir

Formula	Asiklovir (mg)	Etil Selulosa (mg)	Kitosan (mg)	Paraffin Cair (ml)	Etanol 95% (ml)	Span 80 (ml)	Pengadukan
(1)	100	200	700	39	7	1	1000 rpm, 0,5 jam
A	100	200	700	39	7	1	1700 rpm, 0,5 jam
B	100	200	700	39	7	1	1000 rpm, 1,5 jam
AB	100	200	700	39	7	1	1700 rpm, 1,5 jam

Larutan yang terbentuk difiltrasi menggunakan *vacumm pump* kertas saring sampai terkumpul *mucoadhesive microspheres*. *Mucoadhesive microspheres* dicuci secara berulang dengan petroleum eter dan dikeringkan pada suhu ruang sampai didapat berat yang konstan. *Mucoadhesive microspheres* yang sudah kering disimpan dalam desikator dan dilanjutkan dengan evaluasi.

3.4.3 Pembuatan Kurva Baku Asiklovir

- a. Penentuan panjang gelombang maksimum (Gandhi dkk., 2006)

Penentuan panjang gelombang maksimum dapat dilakukan dengan cara *scanning* spektrofotometri UV pada panjang gelombang 200-400 nm. Larutan

baku asiklovir dibuat dengan konsentrasi tertentu dan dilarutkan dalam *aquadest*. Panjang gelombang ditentukan dengan melihat nilai absorbansi yang terbesar.

b. Pembuatan kurva baku asiklovir (Gandhi dkk., 2006)

Larutan baku asiklovir dibuat dari pengenceran larutan baku induk 30 ppm dan 40 ppm. Larutan baku dibuat dengan konsentrasi 2,4,6,8,dan 12 ppm. Masing masing larutan baku diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometri UV dengan panjang gelombang maksimum yang didapat dari hasil pengukuran sebelumnya dan dibuat kurva baku.

3.4.3.1 Penentuan *Entrapment Efficiency* (Kyada dkk., 2014)

Entrapment efficiency menunjukkan seberapa besar jumlah obat yang terjerap dalam partikel *microspheres*. *Microspheres* yang setara dengan 100 mg asiklovir ditimbang, dilarutkan dalam 100 mL *aquadest* dan disonikasi selama 2 jam. Larutannya disaring dan filtratnya dianalisis menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Perhitungan *entrapment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan (2).

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

3.4.4 Penentuan Ukuran Partikel

Ukuran partikel dihitung menggunakan mikroskop optik. *Microspheres* kering diambil sejumlah tertentu, disebarakan pada gelas objek dan ditetesi air. Sampel diamati di bawah mikroskop optik (Kyada dkk., 2014). Diukur diameter partikel *microspheres* secara acak minimal 50 per *batch*, dihitung rata-ratanya, dan dibuat kurva distribusi ukuran partikel. (Komati dkk., 2018).

3.4.5 Penentuan Kekuatan *Mucoadhesive*

Penentuan kekuatan *mucoadhesive microspheres* diukur menggunakan *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer yang dijalankan dengan perangkat lunak dimensi XTRA. Tikus galur wistar jantan dengan kriteria sehat,

tidak cacat, dan memiliki berat 200-300 gram dijadikan sebagai hewan uji pada penentuan kekuatan *mucoadhesive microspheres* (Tur dan Ch'ng, 1998). Bagian lambung tikus diambil untuk pengujian ini. Mukosa lambung tikus dibersihkan dengan NaCl fisiologis 0,9%. Jaringan dilekatkan pada lempeng dengan posisi menghadap keluar. *Microspheres* sejumlah 4 mg disebarakan diatas jaringan lambung dan dipertahankan dalam media cairan lambung buatan (HCl pH 1.2) pada suhu 37°C. *Microspheres* terhidrasi, kontak dengan jaringan dengan kekuatan 2 gram dari *probe* selama 1 menit. *Probe* diangkat dengan kecepatan 0,1mm/detik. Kurva antara besar gaya dan waktu yang diperlukan akan terekam pada alat hingga *microspheres* terlepas dari permukaan jaringan yang diuji (Surini dkk., 2009).

3.4.6 Penentuan Formula Optimum

Formula optimum ditentukan dengan menganalisis data menggunakan desain faktorial. Respon dari penelitian meliputi nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive* dianalisis menggunakan metode desain faktorial untuk melengkapi persamaan (1), sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dengan respon yang diamati.

Berdasarkan persamaan (1), dapat ditentukan nilai koefisien b_0 , b_1 , b_2 , dan b_{12} . Selanjutnya *countour plot* dibuat dari hasil perhitungan persamaan dengan menggunakan *software design expert 11*. *Countour plot* dibuat untuk mengetahui pengaruh kedua faktor (kecepatan dan lama pengadukan) serta interaksinya terhadap respon (ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*) yang diamati.

3.4.7 Verifikasi Formula Optimum

Verifikasi formula optimum dilakukan dengan cara membandingkan data prediktif formula optimum hasil desain faktorial dengan data verifikasi formula optimum dengan taraf kepercayaan 95% menggunakan uji t (*one sample t test*). Data dikatakan tidak berbeda signifikan apabila tingkat signifikannya $\geq 0.05\%$ (Aufiya dkk., 2012).

3.4.8 Karakteristik Formula Optimum

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

Drug loading digunakan untuk menunjukkan efisiensi formula yang digunakan untuk preparasi *mucoadhesive microspheres* asiklovir. Perkalian antara *entrapment efficiency* dengan bobot asiklovir teoritis merupakan nilai dari bobot obat yang terjerap dalam *microspheres*. Perhitungan *drug loading* dilakukan menggunakan persamaan (3).

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

3.4.9.2 Penentuan *yield* (Kyada dkk., 2014)

Persentase *yield* digunakan untuk menunjukkan efisiensi metode yang digunakan dalam menentukan pembuatan *microspheres* yang tepat. Ditimbang *microspheres* kering secara akurat. Perhitungan *yield* dilakukan menggunakan persamaan (4).

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

3.4.9.3 Analisis *Fourier Transform Infra Red* (FTIR)

FTIR merupakan analisis spektroskopi untuk menganalisis gugus fungsi. FTIR digunakan untuk mengetahui ada atau tidak perubahan gugus fungsi asiklovir dengan polimer setelah proses emulsifikasi (Shadab dkk., 2011). Analisis dilakukan pada bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} . Hasil yang diperoleh dibandingkan untuk mengetahui adanya interaksi bahan yang menyebabkan perubahan gugus fungsi (Shahi dkk., 2013)

3.4.9.4 Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM) (Kyada dkk., 2014)
(Shadab dkk., 2011)

Bentuk dan karakteristik permukaan *microspheres* ditentukan dengan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dengan perbesaran 1000 kali. Sejumlah *microspheres* ditaburkan dan ditempelkan menggunakan selotip karbon dalam *aluminium stub*, kemudian ditempatkan pada SEM *chamber*.



DAFTAR PUSTAKA

- 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.
- Bansode, S. D., V. S. Kasture, S. S. Pawar, dan S. B. Kasture. 2012. Formulation and evaluation of telmisartan microspheres by emulsion solvent evaporation technique. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2(10):113–116.
- Boddupalli, B. M., Z. Mohammed, R. Nath, dan D. Banji. 2010. Mucoadhesive drug delivery system: an overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 1(4):381–387.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2004. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications*. Edisi Fourth. New York: Marcel Dekker.
- Chowdary, K. P. R. dan Y. S. Rao. 2004. Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 27(11):1717–1724.
- Damayanti, N. A. 2019. Optimasi kecepatan dan lama pengadukan dalam preparasi mucoadhesive microspheres amoksisilin trihidrat menggunakan polimer kitosan dan etil selulosa. *Skripsi Universitas Jember*
- Danaei, M., M. Dehghankhold, S. Ataei, F. H. Davarani, R. Javanmard, A. Dokhani, S. Khorasani, dan M. R. M. Id. 2018. Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics*. 10(2):1–17.
- Dashora, A. dan C. P. Jain. 2009. Development and characterization of pectin-prednisolone microspheres for colon targeted delivery. *International Journal of ChemTech Research*. 1(3):751–757.
- 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.
- Dozie-Nwachukwu, S. O., Y. Danyuo, J. D. Obayemi, O. S. Odusanya, K.

- Malatesta, dan W. O. Soboyejo. 2017. Extraction and encapsulation of prodigiosin in chitosan microspheres for targeted drug delivery. *Materials Science and Engineering C*. 71(1):268–278.
- Dua, R. A.C, dan B. A.K. 2013. Preparation and characterization of serratiopeptidase containing microspheres. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*. 4(1):01–07.
- 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.
- Fielding, J. W. L. dan M. T. Hallissey. 2005. *Upper Gastrointestinal Surgery*. London: Springer-Verlag London Limited 2005.
- 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.
- Garg, R. dan G. D. Gupta. 2008. Progress in controlled gastroretentive delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Research*. 7(3):1055–1066.
- Gartner, L. P. dan J. L. Hiatt. 2007. *Buku Ajar Berwarna Histologi*. Edisi 3. Jakarta: Saunders Elsevier.
- 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.
- Geneser, F. 1994. *Buku Teks Histologi*. Edisi 2. Jakarta: Binarupa Aksara.
- Jame. 2007. *Basic Statistics and Pharmaceutical Statistical Applications*. Edisi Thrid. CRC Press. 3.
- Kar, S., R. Panigrahy, dan A. Mahale. 2011. Design and development of indomethacin matrix tablet with ph modulated release kinetics. *Pharmacie Globale: International Journal of Comprehensive Pharmacy (IJCP)*. 1(2):1–5.

- 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.
- Kaurav, H., L. Harikumar, dan A. Kaur. 2011. Mucoadhesive microspheres as carriers in drug delivery: a review. *International Journal of Drug Development and Research*. 3(1):260–266.
- Khan, M., V. A. Ansari, P. Kushwaha, A. Kumar, dan J. Akhtar. 2015. Mucoadhesive microspheres for controlled delivery of drugs. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 8(4):17–20.
- Khotari, C. R. 2004. *Research Methodology: Methods and Techniques*. Edisi second rev. India: New Age International.
- Komati, S., S. Swain, M. Eswara, B. Rao, B. Ranjan, S. Unnam, dan V. Dasi. 2018. QbD-based design and characterization of mucoadhesive microspheres of quetiapine fumarate with improved oral bioavailability and brain biodistribution potential. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*
- 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.
- Mandal, U. K., B. Chatterjee, dan F. G. Senjoti. 2016. Gastro-retentive drug delivery systems and their in vivo success : a recent update. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 11:575–584.
- Murtaza, G. 2012. Ethylcellulose microparticles : a review. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 69(1):11–12.
- Muzaqi, M. A. 2019. Optimasi kecepatan dan lama pengadukan dalam preparasi mukoadhesive microspheres amoksisilin trihidrat menggunakan polimer carbomer dan etil selulosa. *Skripsi Universitas Jember*
- Naik, J. B., A. B. Lokhande, S. Mishra, dan R. D. Kulkarni. 2012. Development of sustained release micro/nano particles using different solvent emulsification techniques: a review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 3(4):573–590.

- O'Brien, J. J. dan D. M. Campoli-Richards. 1989. Acyclovir: an updated review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *ADIS Drug Information Services*,. 37(3):233–309.
- O'Donnell, P. B. dan J. W. McGinity. 1997. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 28(1):25–42.
- Pandit, V., R. S. Pai, V. Yadav, K. Devi, B. B. Surekha, M. N. Inamdar, dan S. Suresh. 2013. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of floating microspheres of metformin hydrochloride. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 39(1):117–127.
- Patil, S., A. Babbar, R. Mathur, A. Mishra, dan K. Sawant. 2010. Mucoadhesive chitosan microspheres of carvedilol for nasal administration. *Journal of Drug Targeting*. 18(4):321–331.
- Patton, K. T. dan G. Thibodeau. 2015. *Anatomy and Physiology*. Edisi 9. USA: Elsevier Health Sciences.
- Pavia, D. L., G. M. Lampman, G. S. Kriz, dan J. R. Vyvyan. 2009. *Introduction of Spectroscopy*. Edisi Fourth. Washington: Departemen of Chemistry.
- Prasad, B. S. G., V. R. M. Gupta, N. Devanna, dan K. Jayasurya. 2014. MICROSPHERES as drug delivery system – a review. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences Journal*. 5(3):1961–1972.
- Prem, P., K. Swapnika, dan S. Manohar Bab. 2017. General methods used in formulation of mucoadhesive microspheres as novel drug carriers in pharmaceutical dosage forms - a review. *Journal of Pharmaceutical and Medical Science*. 6(2):1–6.
- Rai, G., A. K. Yadav, N. K. Jain, dan G. P. Agrawal. 2014. Eudragit-coated dextran microspheres of 5-fluorouracil for site-specific delivery to colon. *Drug Delivery*. 23(1):328–337.
- Rajput, G. C., F. D. Majmudar, J. K. Patel, K. N. Patel, R. S. Thakor, B. P. Patel, dan R. Nb. 2010. Stomach specific mucoadhesive tablets as controlled drug delivery system – a review work. *International Journal on Pharmaceutical*

and Biological Research. 1(1):30–41.

Rao, R., 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.

Rathod, U. C., A. K. Patel, dan D. A. Shah. 2012. Statistical evaluation and optimization of influence of stirring speed and polymer concentration on hollow microspheres of diltiazem hcl. 4(3):972–978.

Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Fenton. 2012. *Handbook of Pharmaceutical Excipients: Pharmaceutical Excipients*. Edisi Sixth. Washington: Pharmaceutical Press. American Pharmacists Association.

Saini, S., Sa. Kumar, M. Choundhary, Nitesh, dan V. Budhwar. 2018. Microspheres as controlled drug delivery system: an updated review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 9(5):1760.

Schmitz, P. 2008. *Inernal Medicine: Just the Facts*. USA: McGraw-Hill Medical.

Shadab, M., A. Ahuja, R. K. Khar, S. Baboota, K. Chuttani, A. K. Mishra, dan J. Ali. 2011. Gastroretentive drug delivery system of acyclovir-loaded alginate mucoadhesive microspheres: formulation and evaluation. *Informa Healthcare*. 18(4):255–264.

Shahi, S., A. Sonawane, S. Vanamore, dan N. Zadbuke. 2013. Formulation and in-vitro characterization of acyclovir floating matrix tablets : a factorial design study. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 3(05):65–74.

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):1–33.

Surini, S., V. Anggriani, dan E. Anwar. 2009. Study of mucoadhesive microspheres based on pregelatinized cassava starch succinate as a new carrier for drug delivery. *Journal of Medical Sciences*. 9(6):249–256.

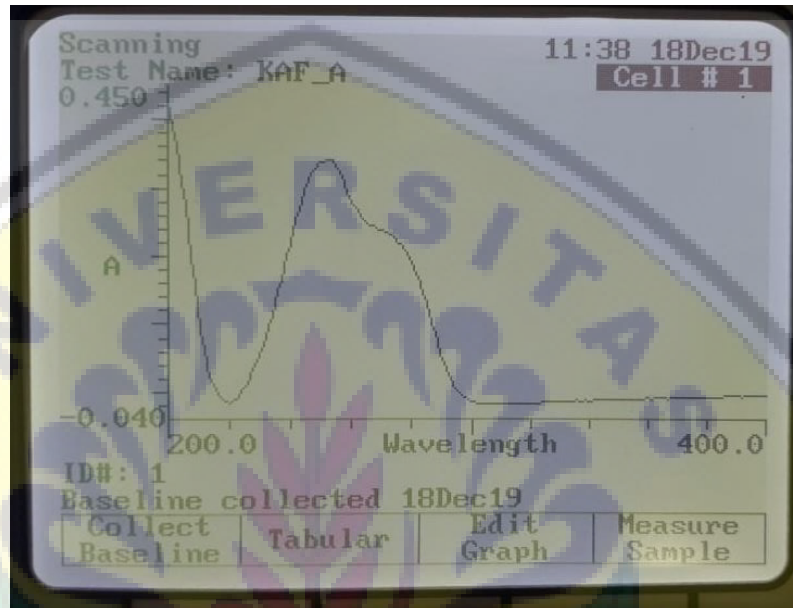
Sweetman, S. c. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference 36th*. Edisi Thirty-six. London: Pharmaceutical Press.

- Taurina, W., R. Sari, U. C. Hafinur, S. Wahdaningsih, dan Isnindar. 2017. Optimasi kecepatan dan lama pengadukan terhadap ukuran nanopartikel kitosan-ekstrak etanol 70% kulit jeruk siam. *Skripsi Universitas Tanjungpura*. 22(1):16–20.
- Tortora, G. J. dan B. Derrickson. 2012. *Principles of Anatomy and Physiology*. Edisi Twelfth. USA: John Wiley & Sons, Inc. 9.
- Tur, K. M. dan H.-S. Ch'ng. 1998. Evaluation of possible mechanism(s) of bioadhesion khalid. *International Journal of Pharmaceutics*. 160(1):61–74.
- Tyagi, S. dan V. K. Pandey. 2016. Research and reviews: journal of pharmaceutics and nanotechnology nanoparticles: an overview of preparation. *Journal of Pharmaceutics and Nanotechnology*. 4(2):1–12.
- Varde, N. K. dan D. W. Pack. 2006. Microspheres for controlled release drug delivery. *Expert Opinion*. 4(1):35–51.
- Wise, D. L. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker.
- Yadav, A. dan D. Jain. 2011. Formulation and evaluation of gastroretentive floating microballoons of anti diabetic drug. *Asian Journal of Pharmacy & Life Science*. 1(2):101–112.

LAMPIRAN

A. Scanning Panjang Gelombang Maksimum Asiklovir

A.1 Kurva spektra panjang gelombang asiklovir



A.2 Tabulasi hasil absorbansi pada masing-masing panjang gelombang asiklovir

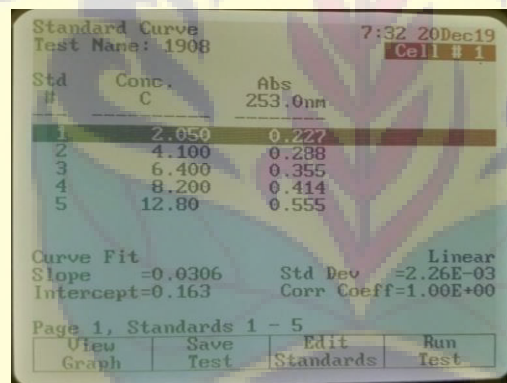
λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
201	0,411	251	0,343	301	-0,015	351	-0,011
202	0,390	251	0,344	302	-0,016	351	-0,010
203	0,366	253	0,345	303	-0,017	353	-0,011
204	0,337	254	0,344	304	-0,017	354	-0,009
205	0,308	255	0,340	305	-0,017	355	-0,009
206	0,274	256	0,333	306	-0,018	356	-0,009
207	0,239	257	0,323	307	-0,018	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

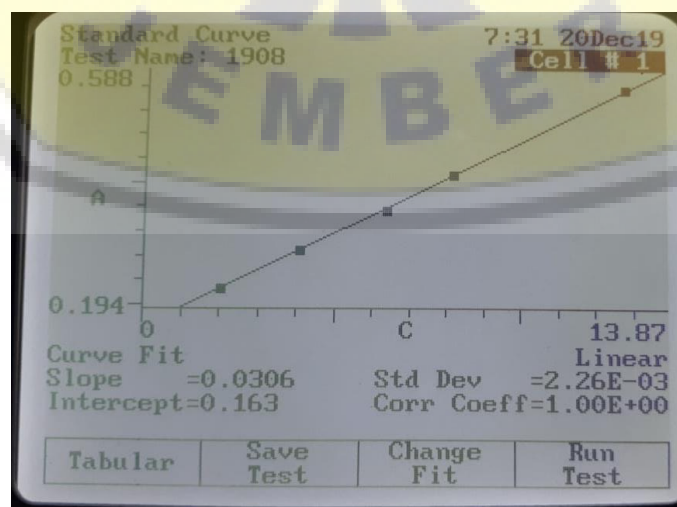
242	0,256	292	0,035	342	-0,011	392	-0,005
243	0,270	293	0,023	343	-0,011	393	-0,005
244	0,284	294	0,013	344	-0,011	394	-0,004
245	0,299	295	0,006	345	-0,011	395	-0,004
246	0,314	296	0,000	346	-0,011	396	-0,004
247	0,324	297	-0,005	347	-0,010	397	-0,004
248	0,331	398	-0,008	348	-0,010	398	-0,004
249	0,336	299	-0,011	349	-0,012	399	-0,004
250	0,340	300	-0,013	350	-0,011	400	-0,004

B. Kurva Baku Asiklovir dalam aquadest

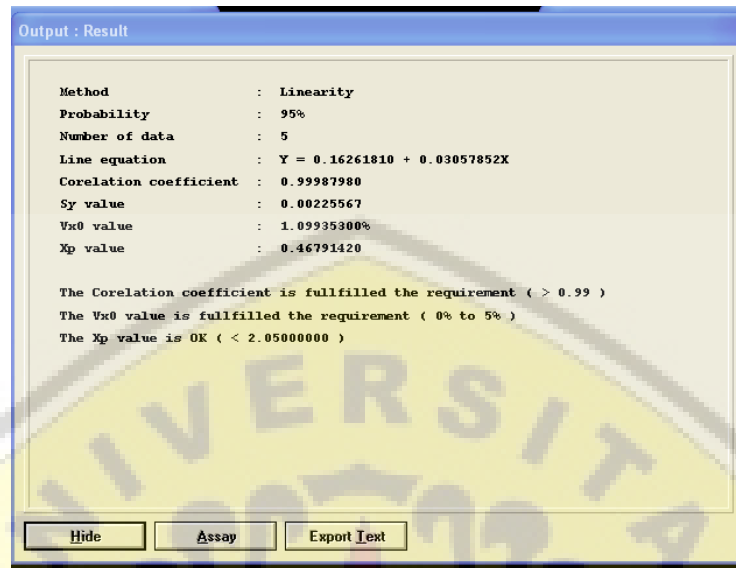
B.1 Hasil absorbansi larutan baku asiklovir



B.2 Kurva baku asiklovir



B.3 Hasil perhitungan linieritas kurva baku asiklovir

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

Formula	Replikasi	Absorbansi	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata ± SD
1	1	0,423	8,509	10,04	84,751	84,158 ± 0,568
	2	0,420	8,412	10,06	83,618	
	3	0,421	8,444	10,04	84,104	
A	1	0,428	8,673	10,02	86,557	86,007 ± 0,694
	2	0,427	8,641	10,02	86,237	
	3	0,426	8,608	101,0	85,227	
B	1	0,401	7,791	10,02	77,754	77,274 ± 0,584
	2	0,401	7,791	10,06	77,445	
	3	0,398	7,693	10,04	76,624	
AB	1	0,411	8,118	10,04	80,857	80,69 ± 0,434
	2	0,411	8,118	10,02	81,018	
	3	0,409	8,052	10,02	80,199	

C.2 Contoh perhitungan *entrapment efficiency*

Diketahui : formula 1 replikasi 1

a. Kadar sebenarnya

- Absorbansi = 0,423
- $y = 0,0306x + 0,1626$
- $0,423 = 0,0306x + 0,1626$
- $x = 8,509$

b. Kadar teoritis

- Berat microspheres yang didapat = 0.9313 gram
- Ditimbang microspheres yang setara dengan 0,05 gram asiklovir (ACV)

$$\frac{\text{kandungan ACV dalam formula}}{0,05 \text{ gram}} = \frac{\text{berat microspheres yang didapat}}{\text{microspheres yang harus ditimbang (X)}}$$

$$\frac{0,1 \text{ gram}}{0,05 \text{ gram}} = \frac{0,9313 \text{ gram}}{X}$$

$$X = 0,4657 \text{ gram}$$

- Yang ditimbang = 0,4675

$$\frac{0,1 \text{ gram}}{X} = \frac{0,9313 \text{ gram}}{0,4675 \text{ gram}}$$

$$X = 0,050198 \text{ gram}$$

- Kadar dalam 50 mL

$$\frac{50,2 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 1004 \text{ ppm}$$

- Pengenceran 100 kali

$$\frac{1 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times 1004 \text{ ppm} = 10,04 \text{ ppm}$$

c. EE (%)

$$\frac{8,509 \text{ ppm}}{10,04 \text{ ppm}} \times 100\% = 84,751\%$$

D. Perhitungan Ukuran Partikel

D.1 Formula (1)

No.	Formula (1)		
	Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
1.	371,3	376,7	370,1
2.	370,1	375,1	367,9
3.	370,9	372,4	365,9
4.	378,9	365,2	373,9
5.	364,6	369,5	368,9
6.	365,8	375,9	374,8
7.	375,6	363,9	378,9
8.	365,7	380,1	367,4
9.	366,9	369,9	365,9
10.	372,7	372,2	371,4
11.	371,2	368,4	371,3
12.	369	376,5	373,6
13.	371,1	375,4	379,3
14.	369,9	376,8	368,4
15.	365,6	366,1	364,8
16.	371,9	367,9	375,4
17.	379,1	370,8	374,6
18.	388,4	371,4	379,8
19.	369,1	371,4	385,6
20.	367,6	375,9	365,8
21.	370,3	367,8	365,1
22.	373,8	375,5	375,6
23.	371,2	366,9	372,2
24.	375,9	367,5	373,6

25.	371	364,9	368,9
26.	370,2	373,9	374,8
27.	376,4	366,8	379,8
28.	371,5	375,9	371,5
29.	365,7	371,6	374,6
30.	371,8	366,9	376,4
31.	365	370,9	372,3
32.	371,9	372,5	373,6
33.	370,7	374,3	370,1
34.	371,3	378,9	368,9
35.	382,3	373,2	381,5
36.	377,9	371,3	382,1
37.	378,4	369,9	376,9
38.	372,9	374,3	376,9
39.	369,9	376,8	371
40.	378,1	379,4	373,5
41.	375,3	369,8	364,9
42.	370,9	370,9	370,1
43.	380,4	372,4	382,5
44.	371,4	372,3	374,3
45.	369,9	378,9	374,5
46.	376,5	375,2	370,9
47.	379,8	371,4	364,8
48.	373,3	371,9	372,4
49.	372,6	368,3	371,7
50.	371,4	372,5	371,4
Rata-rata ± SD	372,462 ± 4,844	372,086 ± 4,022	372,81 ± 5,016

Rata-rata ± SD = 372.453 ± 0,362

D.2 Formula (A)

No.	Formula (A)		
	Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
1.	155,6	155,4	155,4
2.	159,9	158,9	154,7
3.	151,4	152,5	153,7
4.	155,9	155,3	157,9
5.	151,3	154,3	163,7
6.	156,7	162,4	149,9
7.	160	149	145,6
8.	156,2	147,5	160,2
9.	158,8	155,4	163,9
10.	163,7	152,4	155,6
11.	162,2	153,2	158,2
12.	146,8	156,4	152,8
13.	149,8	150,3	151,7
14.	149,2	149,7	154,8
15.	148,9	160,3	159,2
16.	153,4	162	155,4
17.	155,8	153,5	149
18.	158,7	151,5	160,2
19.	149	152,3	161,5
20.	152,9	149,8	145,3
21.	151,4	152,2	163,5
22.	147,3	159,8	155,3
23.	156,9	160,1	154,7
24.	155,8	155,4	159,5
25.	155,9	154,2	159,6

26.	155,8	151,3	150,3
27.	149,9	158,9	151,4
28.	151,8	149,9	160,2
29.	154,5	150,9	163,5
30.	161,2	156,8	154,3
31.	146,4	159,3	155,1
32.	148,1	153,2	147,3
33.	161,7	152,8	150,4
34.	145,7	154,6	149,3
35.	144,7	162,1	154,3
36.	161,4	161,4	149
37.	156,9	159,8	158,6
38.	153,5	160,4	145,6
39.	154,7	154,2	160,4
40.	156,7	156,6	157,5
41.	149,9	159,8	152,4
42.	151,4	157,9	154,6
43.	165,8	157,2	149,5
44.	149	147,8	148,5
45.	148,6	148,7	154,7
46.	150,4	150,7	161,3
47.	151,6	153,5	154,3
48.	147	148,2	151,5
49.	161,9	162,4	158,7
50.	152,2	154,7	1597
Rata-rata ± SD	154,026 ± 5,465	154,938 ± 4,317	155,074 ± 5.056

Rata-rata ± SD = 154,679 ± 0,569

D.3 Formula (B)

No.	Formula (B)		
	Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
1.	241,8	241,3	241,3
2.	226,8	242,1	243,5
3.	234,6	234,6	248
4.	232,1	239,5	237,7
5.	238,4	234,5	250,3
6.	223,5	241,4	253,5
7.	235,3	254,3	243,3
8.	248,7	234,3	245,7
9.	238,9	246,8	241,3
10.	228,7	241,3	243,8
11.	222,2	238,5	246,5
12.	241,1	236,4	239,5
13.	229,8	243,2	244
14.	241,3	253,2	247,8
15.	242,9	242,4	243,6
16.	241	236,5	242,5
17.	242,4	241,6	235,7
18.	254,7	256,4	239,5
19.	243,4	253,5	240,6
20.	246,3	248,5	248,5
21.	242,4	238,5	242,3
22.	242,5	244,4	241
23.	241,4	255,4	237
24.	238,6	245,6	242,5
25.	246,6	237,5	241,6

26.	239,9	243,3	236,4
27.	241,4	247,7	246,5
28.	232,4	242,3	249,5
29.	241,8	241,5	249,1
30.	247,9	240,5	246,3
31.	250,2	234,2	241,4
32.	244,3	254,3	249,1
33.	247	249,6	243,1
34.	247,9	248,9	240,1
35.	238,9	243,5	237,9
36.	248,5	242,4	238,1
37.	236,8	241,7	252,5
38.	242,3	237,9	242,3
39.	246,7	248,8	243,2
40.	251	249,5	245,1
41.	253,5	242,3	246,8
42.	249,4	245,7	249,4
43.	239,4	248,2	240,5
44.	240,2	249,9	241,4
45.	237,5	239,9	244,4
46.	241,4	242,3	246,9
47.	245,3	243,5	238,6
48.	245,7	248,5	250,4
49.	249,6	249,2	249,6
50.	232,5	241,1	246,7
Rata-rata ± SD	241,138 ± 7,248	243,968 ± 5,829	243,926 ± 4,365

Rata-rata ± SD = 243,012 ± 1,622

D.4 Formula (AB)

No.	Formula (AB)		
	Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
1.	134,9	130,4	134,5
2.	136,6	137,8	129,4
3.	127,6	130,4	143,2
4.	134,5	128,4	136,4
5.	119,4	125,6	132,5
6.	132,8	130,4	127,4
7.	134,7	135,4	131,5
8.	141,7	134,4	128,9
9.	135,6	138,3	129,4
10.	136,4	136,4	144,6
11.	135,6	132,5	141,4
12.	129,4	134,7	135,4
13.	130,4	135,4	138,5
14.	134,3	133,5	133,4
15.	135,5	142,5	134,7
16.	138,9	147,5	139,4
17.	130,4	137	141,4
18.	137,4	134,2	129,9
19.	139,9	135,3	145,6
20.	135,5	136,4	137,5
21.	129,8	135,7	139,4
22.	126,8	132,6	133,2
23.	138,9	134,3	125,6
24.	140	141,4	138,5
25.	138,5	137,4	144,5
26.	139,4	134,4	134,5

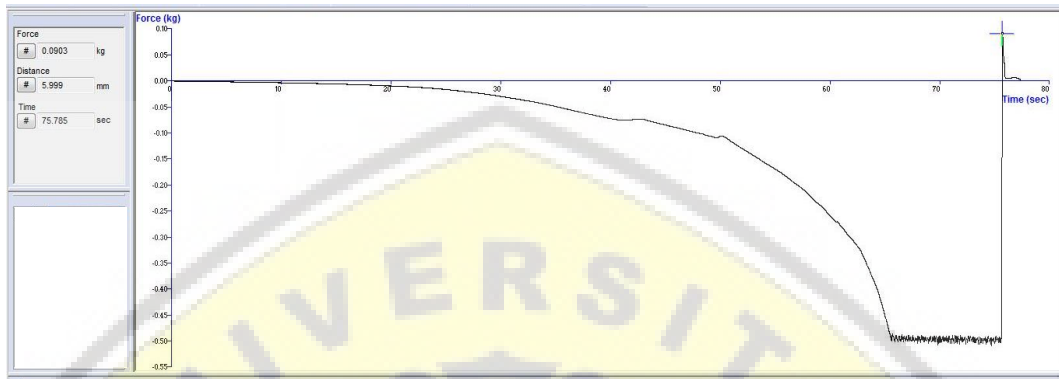
27.	138,9	140,3	134,7
28.	139,9	139,5	135,4
29.	133,2	135,6	139,3
30.	134,4	132,4	127,4
31.	131,4	136,4	144,6
32.	134,2	138,7	137,5
33.	139,4	135,7	134,5
34.	140,1	140,5	130,5
35.	129,4	138,5	134,1
36.	125,4	134,6	128,4
37.	139,9	132,4	132,6
38.	134	130,4	143,5
39.	133,9	126,5	128,9
40.	139,9	127,8	130,6
41.	137,4	132,4	132,5
42.	138,1	136,8	138,5
43.	137,4	138,6	139,4
44.	134,2	134,6	134,6
45.	135,6	135,7	139,5
46.	137,4	138,5	131,4
47.	135,5	135,7	137,7
48.	129,3	128,4	136,4
49.	136,6	129,4	140,4
50.	138,9	136,5	134,2
Rata-rata ± SD	134,986 ± 4,502	134,964 ± 4,233	135,546 ± 5,115

Rata-rata ± SD = 135,165 ± 0,329

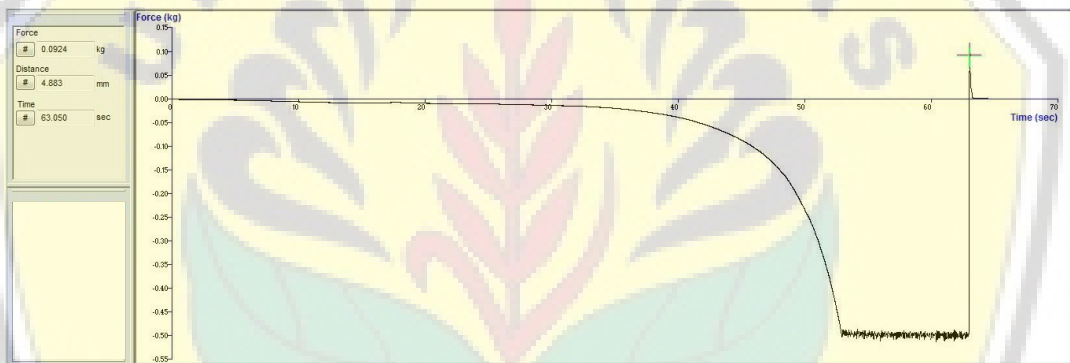
E. Uji Kekuatan *Mucoadhesive*

E.1 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 1

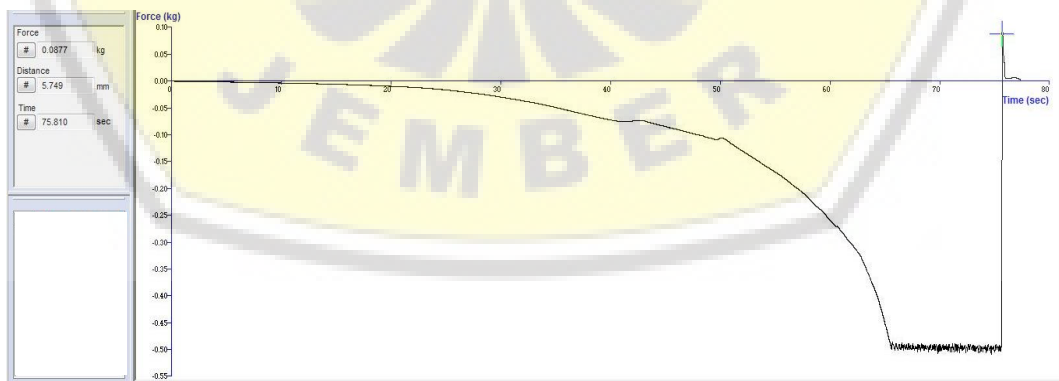
Replikasi 1



Replikasi 2

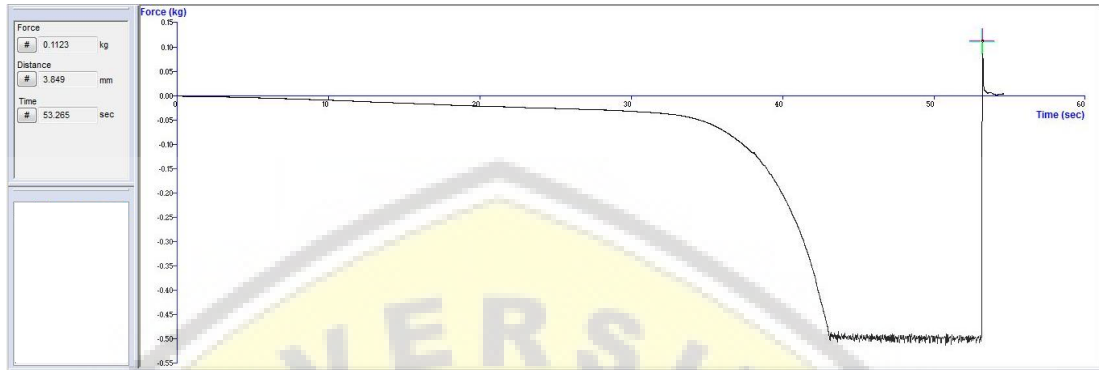


Replikasi 2



E.2 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula A

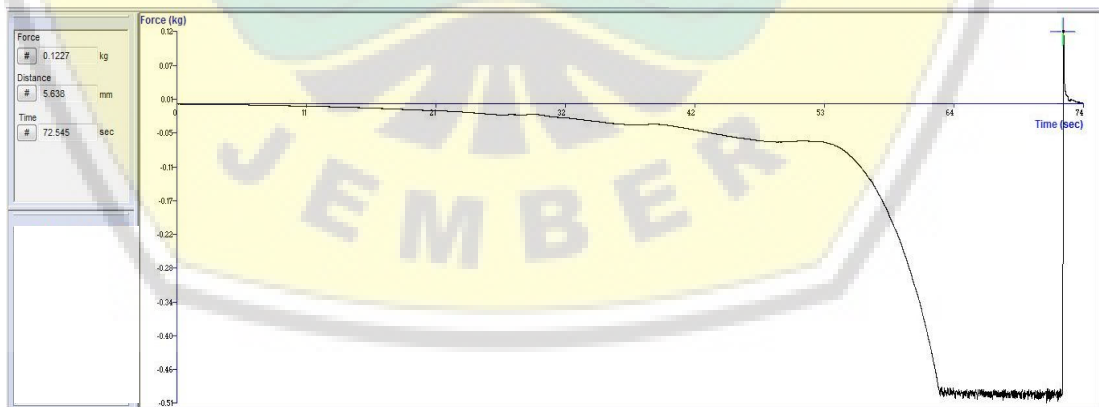
Replikasi 1



Replikasi 2

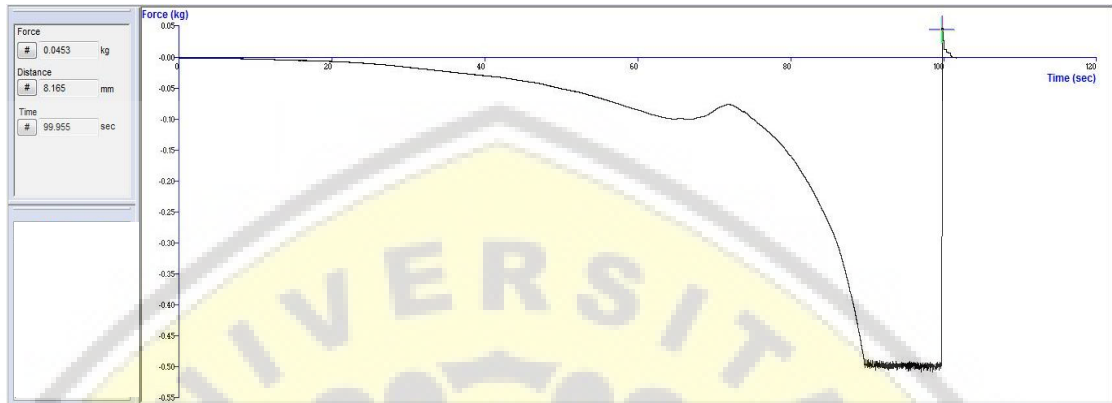


Replikasi 3

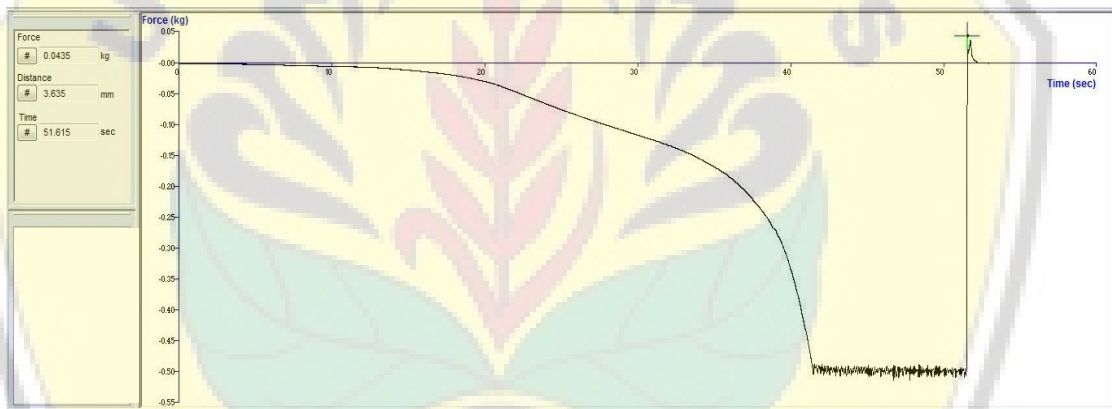


E.3 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula B

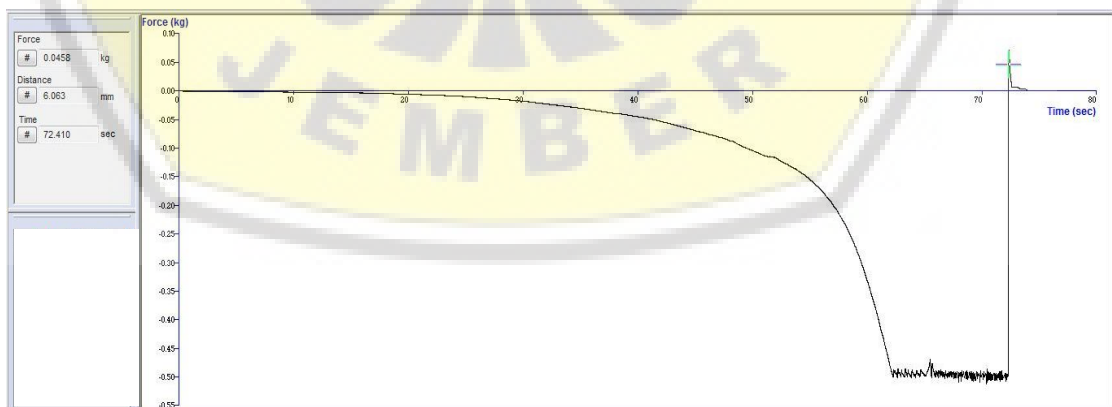
Replikasi 1



Replikasi 2

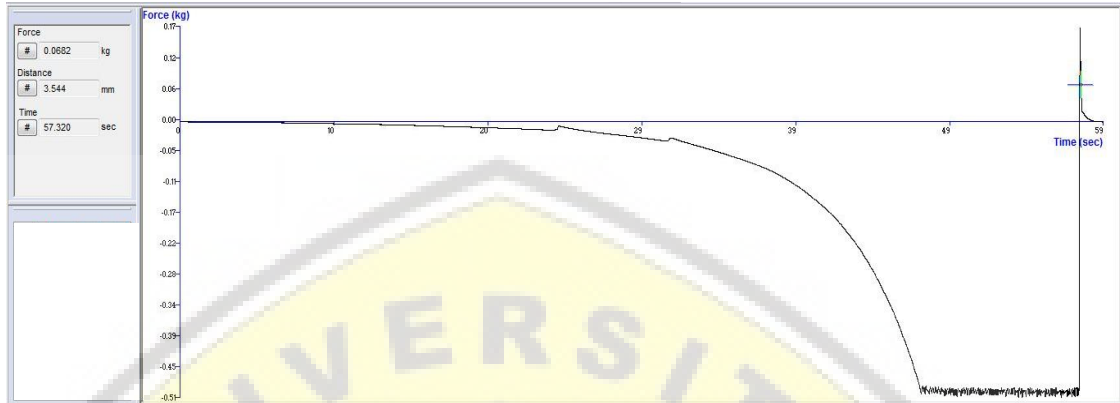


Replikasi 3



E.5 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula AB

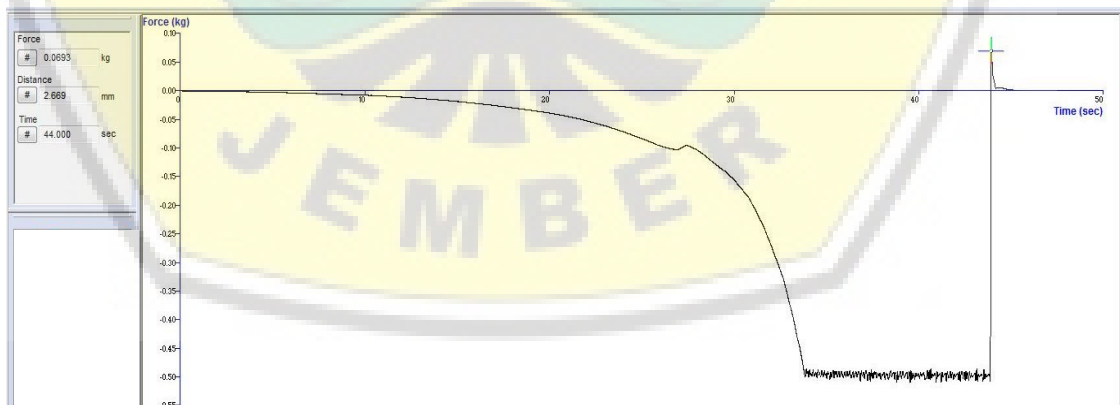
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



F. Hasil Analisis SPSS

F.1 Entrapment efficiency

Tests of Normality

	perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
Entrapment efficiency	F(1)	.204	3	.	.993	3	.844
	F(A)	.296	3	.	.918	3	.444
	F(B)	.282	3	.	.936	3	.511
	F(AB)	.315	3	.	.891	3	.356

Test of Homogeneity of Variances

		Levene			
		Statistic	df1	df2	Sig.
Entrapment efficiency	Based on Mean	.307	3	8	.820
	Based on Median	.089	3	8	.964
	Based on Median and with adjusted df	.089	3	7.044	.964
	Based on trimmed mean	.284	3	8	.836

ANOVA

Entrapment efficiency

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	134.256	3	44.752	134.156	.000
Within Groups	2.669	8	.334		
Total	136.924	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Entrapment efficiency

LSD

(I) perla kuan	(J) perla kuan	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F(1)	F(A)	-1.8493333*	.4715801	.004	-2.936799	-.761868
	F(B)	6.8833333*	.4715801	.000	5.795868	7.970799
	F(AB)	3.4663333*	.4715801	.000	2.378868	4.553799
F(A)	F(1)	1.8493333*	.4715801	.004	.761868	2.936799
	F(B)	8.7326667*	.4715801	.000	7.645201	9.820132
	F(AB)	5.3156667*	.4715801	.000	4.228201	6.403132
F(B)	F(1)	-6.8833333*	.4715801	.000	-7.970799	-5.795868
	F(A)	-8.7326667*	.4715801	.000	-9.820132	-7.645201
	F(AB)	-3.4170000*	.4715801	.000	-4.504466	-2.329534
(AB)	F(1)	-3.4663333*	.4715801	.000	-4.553799	-2.378868
	F(A)	-5.3156667*	.4715801	.000	-6.403132	-4.228201
	F(B)	3.4170000*	.4715801	.000	2.329534	4.504466

F.2 Ukuran Partikel

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ukuranpartikel	F(1)	.187	3	.	.998	3	.915
	F(A)	.342	3	.	.845	3	.228
	F(B)	.380	3	.	.761	3	.025
	F(AB)	.373	3	.	.778	3	.064

Test of Homogeneity of Variances

		Levene			
		Statistic	df1	df2	Sig.
ukuranpartikel	Based on Mean	7.076	3	8	.012
	Based on Median	.492	3	8	.698
	Based on Median and with adjusted df	.492	3	2.624	.716
	Based on trimmed mean	5.726	3	8	.022

ANOVA

ukuranpartikel

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	105212.404	3	35070.801	43900.713	.000
Within Groups	6.391	8	.799		
Total	105218.795	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ukuranpartikel

LSD

(I) perlak uan	(J) perla kuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F(1)	F(A)	217.759333*	.7297791	.000	216.076460	219.442207
	F(B)	129.428000*	.7297791	.000	127.745126	131.110874
	F(AB)	237.273333*	.7297791	.000	235.590460	238.956207
F(A)	F(1)	-217.7593333*	.7297791	.000	-219.442207	-216.076460
	F(B)	-88.3313333*	.7297791	.000	-90.014207	-86.648460
	F(AB)	19.5140000*	.7297791	.000	17.831126	21.196874
F(B)	F(1)	-129.4280000*	.7297791	.000	-131.110874	-127.745126
	F(A)	88.3313333*	.7297791	.000	86.648460	90.014207

	F(AB)	107.8453333*	.7297791	.000	106.162460	109.528207
F(AB)	F(1)	-237.2733333*	.7297791	.000	-238.956207	-235.590460
	F(A)	-19.5140000*	.7297791	.000	-21.196874	-17.831126
	F(B)	-107.8453333*	.7297791	.000	-109.528207	-106.162460

F.3 Kekuatan *mucoadhesive*

Tests of Normality

	perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kekuatan mucoadhe sive	F(1)	.195	3	.	.996	3	.883
	F(A)	.362	3	.	.803	3	.122
	F(B)	.307	3	.	.904	3	.398
	F(AB)	.263	3	.	.955	3	.593

Test of Homogeneity of Variances

		Levene	df1	df2	Sig.
		Statistic			
kekuatanmuco adhesive	Based on Mean	6.928	3	8	.013
	Based on Median	.697	3	8	.579
	Based on Median and with adjusted df	.697	3	2.374	.625
	Based on trimmed mean	5.880	3	8	.020

ANOVA

kekuatanmucoadhesive

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	8148.167	3	2716.056	232.556	.000
Within Groups	93.433	8	11.679		
Total	8241.600	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kekuatanmucoadhesive

LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F(1)	F(A)	-25.3666667*	2.7903604	.000	-31.801249	-18.932084
	F(B)	45.2666667*	2.7903604	.000	38.832084	51.701249
	F(AB)	21.0333333*	2.7903604	.000	14.598751	27.467916
F(A)	F(1)	25.3666667*	2.7903604	.000	18.932084	31.801249
	F(B)	70.6333333*	2.7903604	.000	64.198751	77.067916
	F(AB)	46.4000000*	2.7903604	.000	39.965417	52.834583
F(B)	F(1)	-45.2666667*	2.7903604	.000	-51.701249	-38.832084
	F(A)	-70.6333333*	2.7903604	.000	-77.067916	-64.198751
	F(AB)	-24.2333333*	2.7903604	.000	-30.667916	-17.798751
F(AB)	F(1)	-21.0333333*	2.7903604	.000	-27.467916	-14.598751
	F(A)	-46.4000000*	2.7903604	.000	-52.834583	-39.965417
	F(B)	24.2333333*	2.7903604	.000	17.798751	30.667916

G. Hasil Analisis Desain Faktorial

G.1 Hasil ANOVA *entrapment efficiency* menggunakan *software Design Expert*

Response 1: entrapmentefficiency

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	134.69	3	44.90	139.18	<0.0001 significant
A-kecepatanpengadukan	20.38	1	20.38	63.17	<0.0001
B-lamapengadukan	112.60	1	112.60	349.03	<0.0001
AB	1.72	1	1.72	5.33	0.0498
Pure Error	2.58	8	0.3226		
Cor Total	137.27	11			

Factor coding is **Coded**.

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

The **Model F-value** of 139.18 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.

Final Equation in Terms of Coded Factors

entrapmentefficiency =

+82.02

+1.30 A

-3.06 B

+0.3785 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

entrapmentefficiency =

+86.03886

+0.001560 kecepatanpengadukan

-9.04619 lamapengadukan

+0.002163 kecepatanpengadukan * lamapengadukan

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

G.2 Hasil ANOVA ukuran partikel menggunakan *software Design Expert*

Response 2: ukuranpartikel

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	1.052E+05	3	35074.89	43908.53	<0.0001 significant
A- kecepatanpengadukan	79520.64	1	79520.64	99547.96	<0.0001
B-lamapengadukan	16640.92	1	16640.92	20831.94	<0.0001
AB	9063.12	1	9063.12	11345.68	<0.0001
Pure Error	6.39	8	0.7988		
Cor Total	1.052E+05	11			

Factor coding is **Coded**.

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

The **Model F-value** of 43908.53 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.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{ukuranpartikel} &= \\ &+226.33 \\ &-81.40 \quad A \\ &-37.24 \quad B \\ &+27.48 \quad AB \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} \text{ukuranpartikel} &= \\ &+826.79843 \\ &-0.389625 \quad \text{kecepatanpengadukan} \\ &-286.48200 \quad \text{lampengadukan} \\ &+0.157040 \quad \text{kecepatanpengadukan} * \text{lampengadukan} \end{aligned}$$

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

G.3 Hasil ANOVA kekuatan *mucoadhesive* menggunakan *software Design Expert*

Response 3: kekuatanmucoadhesive

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	8148.17	3	2716.06	232.56	<0.0001 significant
A- kecepatanpengadukan	1845.12	1	1845.12	157.98	<0.0001
B-lamapengadukan	6302.08	1	6302.08	539.60	<0.0001
AB	0.9633	1	0.9633	0.0825	0.7813
Pure Error	93.43	8	11.68		
Cor Total	8241.60	11			

Factor coding is **Coded**

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

The **Model F-value** of 232.56 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.

Final Equation in Terms of Coded Factors

kekuatanmucoadhesive =

+79.90

+12.40 A

-22.92

-0.2833 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

kekuatanmucoadhesive =

+75.71905

+0.037048 kecepatanpengadukan

-43.64762 lamapengadukan

-0.001619 kecepatanpengadukan * lamapengadukan

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

H. Hasil Pengujian Formula Optimum

H.1 Entrapment Efficiency

Formula	Replikasi	Absorbansi	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata \pm SD
A	1	0,426	8,608	10,12	85,059	85,552 \pm 0,492
	2	0,427	8,614	10,10	85,554	
	3	0,428	8,673	10,08	86,042	

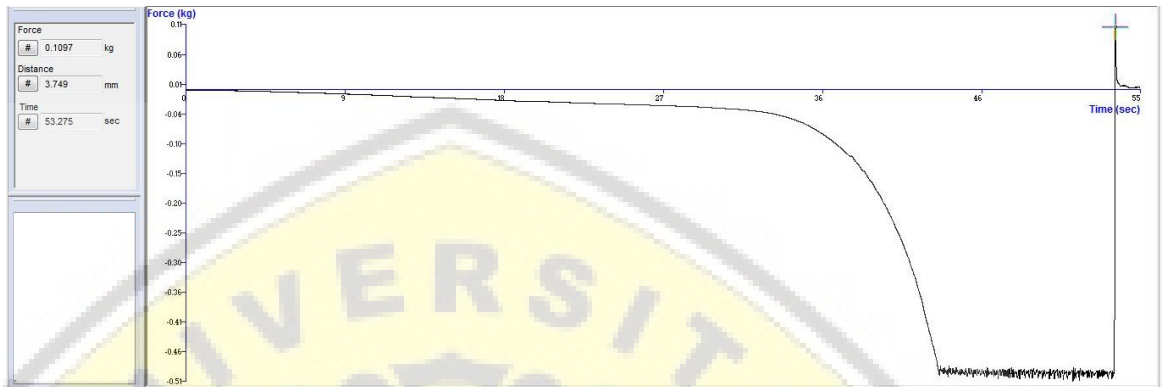
H.2 Ukuran partikel

No.	Formula (A)		
	Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
1.	155,6	155,4	157,2
2.	160,5	162,8	154,7
3.	158,8	158,9	153,7
4.	154,5	157,4	157,9
5.	154,3	154,3	163,7
6.	157,8	162,4	149,9
7.	162,3	154,3	150,3
8.	157,4	147,5	156,8
9.	161,4	155,4	163,9
10.	164,5	151,2	157,4
11.	161,3	159,6	163,3
12.	145,7	155,4	146,8
13.	153,4	151,3	151,4
14.	150,3	150,4	154,8
15.	147,4	161,3	163,4
16.	154,3	162	153,4
17.	155,8	157,6	147,8
18.	151,8	153,4	160,2
19.	159,9	151,4	161,5
20.	161,1	158,9	159,8
21.	157,3	148,5	163,5
22.	148,3	163,2	156,7
23.	155,3	160,1	154,6
24.	160,9	159,9	157,3
25.	159,8	155,4	159,9
26.	159,3	157,9	153,4
27.	145,9	159,1	151,4

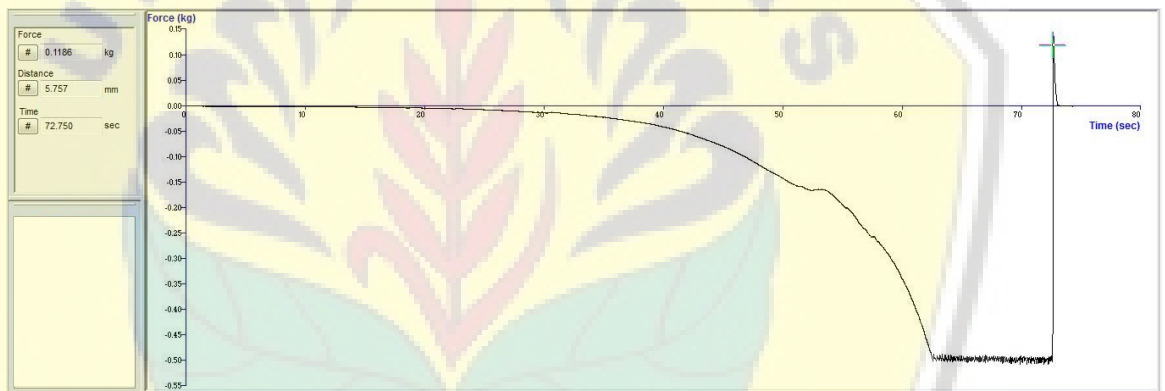
28.	157,4	148,9	163,2
29.	155,5	151,2	160,2
30.	161,2	157,5	154,3
31.	148,3	158,4	155,1
32.	159,9	154,3	147,3
33.	161,7	151,3	158,7
34.	147,3	157,4	149,3
35.	144,3	160,3	154,3
36.	159,3	163,5	149,9
37.	158,3	158,9	158,6
38.	150,3	162,9	147,3
39.	155,3	154,6	162,4
40.	153,2	158,7	160,3
41.	149,9	158,3	154,3
42.	151,4	160,9	151,5
43.	163,2	158,4	150,9
44.	154,3	149,3	145,8
45.	150,3	148,3	154,4
46.	147,3	152,4	161,3
47.	151,6	154,3	152,3
48.	149,9	146,2	156,5
49.	161,9	163,4	156,8
50.	152,2	154,3	159,7
Rata-rata ± SD	155,178 ± 5,347	156,174 ± 4,692	155,782 ± 5,059

H.3 Kekuatan *Mucoadhesive*

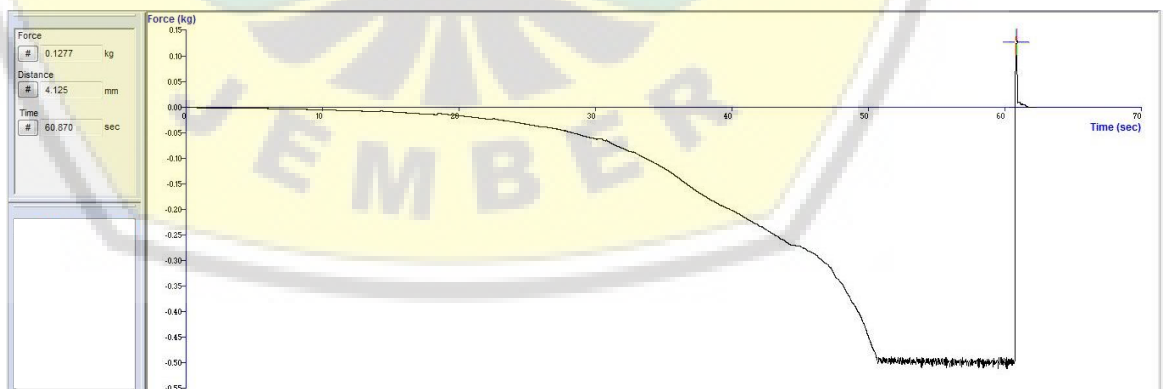
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



I. Hasil Analisis Normalitas dan Uji t- Test

I.1 Hasil analisis normalitas dan uji t (*One Sample T-test*) Entrapment efficiency menggunakan software SPSS

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Entrapment efficiency	F(0)	,268	3	.	,950	3	,570

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Entrapment efficiency	3	64,65833	,304162	,175608

One-Sample Test

	Test Value = 86.007					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Entrapment efficiency	121,570	2	,000	-21,348667	-22,10425	-20,59309

I.2 Hasil analisis normalitas dan uji t (*One Sample T-test*) ukuran partikel menggunakan software SPSS

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ukuranpartikel	F(0)	,186	3	.	,998	3	,921

One-Sample Statistics

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

One-Sample Test

	Test Value = 154.679					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Ukuranpartikel	19177,441	2	,000	310,282333	310,21272	310,35195

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

Tests of Normality

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kekuatanmukoadhesif	,232	3	,980	,980	3	,726

One-Sample Statistics

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

One-Sample Test

	Test Value = 115.500					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Kekuatanmukoadhesif	26,300	2	,001	-61,366667	-71,40619	-51,32714

J. Perhitungan Drug Loading

Diketahui : pada formula optimum replikasi 1

Entrapment efficiency = 85,059 %

Massa asiklovir = 100 mg

Bobot *microspheres* yang didapat = 886,3 mg

$$\begin{aligned} \text{Drug loading} &= \frac{\text{bobot obat yang terjerap microspheres}}{\text{bobot microspheres yang didapat}} \times 100\% \\ &= \frac{85,059\% \times 100 \text{ mg}}{886,3 \text{ mg}} \times 100\% = 9,063\% \end{aligned}$$

K. Perhitungan Yield

Diketahui : pada formula optimum replikasi 1

Bobot microspheres yang didapat = 886,3 mg

Total bobot obat dan polimer teoritis = 1002,6 mg

$$\begin{aligned} \text{Yield} &= \frac{\text{bobot ap microspheres yang didapat}}{\text{total bobot obat dan polimer}} \times 100\% \\ &= \frac{886,3}{1002,6} \times 100\% \\ &= 88,40\% \end{aligned}$$

L. Dokumentasi Penelitian

L.1 Bahan yang digunakan dalam penelitian

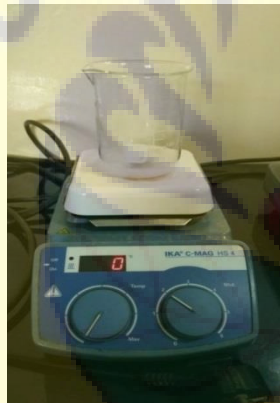


L.2 Alat yang digunakan dalam penelitian

a. Penimbangan bahan



b. Pencampuran bahan dengan bantuan *magnetic stirrer*



c. Proses pembentukan emulsi dengan alat *four blades propeller*



d. Penyaringan dengan bantuan pompa vakum dan corong *buchner*



L.3 Alat pengujian *mucoadhesive microspheres* asiklovir

a. Mikroskop optik



b. Spektrofotometer UV



c. *Texture analyzer*



d. FTIR



e. SEM



L.4 Certificate of Analysis

Asiklovir

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

27 Feb 2019



INSPECTION REPORT

Bahan aktif

Inspection Lot:	: 1000001003.2	Start Inspection Date:	: 22 02 2019
Material Document:	: 5001015/02/0061/2019	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:	: 600 KG	Purchase Order:	: 6000613212
	: 34 DR	Manufacturer:	: ZHEJIANG CHAROTTE-ER
Sample Size:	: 0,090 KG	Sampling Date:	: 22 02 2019
	: 7 DR	Sampling By:	: UCIA
Vendor:	: TIGAKA DISTRINDO PERKASA PT		

Characteristic	Result	Unit	Specification	Method
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 Kjnhtn & In House Method Wrm. 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