



**PENGARUH KONSENTRASI *CARBOPOL* DALAM  
PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES*  
AMOKSISILIN TRIHIDRAT**

**SKRIPSI**

Oleh

**Rizka Okta Ayu Ningtyas**

**NIM 142210101094**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2018**



**PENGARUH KONSENTRASI *CARBOPOL* DALAM  
PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES*  
AMOKSISILIN TRIHIDRAT**

**SKRIPSI**

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

Oleh

**Rizka Okta Ayu Ningtyas**

**NIM 142210101094**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2018**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan ridho-Nya kepada setiap hamba-Nya
2. Orang tua penulis Bapak Santo dan Ibu Komsatun sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terimakasih atas segala doa serta jerih payah yang telah dilakukan demi kebahagiaan dan kesuksesan penulis
3. Adik Anggit Tiar Maylinda dan Adik Rona Ayu Jeniar, terimakasih untuk semangat dan dukungan kepada penulis
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. Dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis dan memberikan masukan lainnya hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik
5. Guru-guru penulis sejak SD sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing selama menempuh pendidikan Strata Satu ini
6. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2014 “Pharmagen” dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

“MAN JADDA WAJADA”

siapa bersungguh-sungguh pasti berhasil

“MAN SHABARA ZHAFIRA”

siapa yang bersabar pasti beruntung

“MAN SARA ALA DARBI WASHALA”

siapa menapaki jalan-Nya akan sampai ke tujuan



**PERNYATAAN**

Saya yang bertadatangan di bawah ini :

Nama : Rizka Okta Ayu N.

NIM : 142210101094

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh Konsentrasi *Carbopol* dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggungjawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, Februari 2018

Yang menyatakan,

Rizka Okta Ayu N.

142210101094

**SKRIPSI**

PENGARUH KONSENTRASI *CARBOPOL* DALAM  
PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES*  
AMOKSISILIN TRIHIDRAT

Oleh

Rizka Okta Ayu Ningtyas

NIM 142210101094

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

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

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Pengaruh Konsentrasi *Carbopol* dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat” telah diuji dan disahkan pada :

hari, tanggal : ... Februari 2018

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

**Tim Pembimbing**

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

**Tim Penguji**

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

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

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

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

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

NIP. 197604142002122001

**Pengaruh Konsentrasi Carbopol dalam Preparasi Mucoadhesive Microspheres Amoksisilin Trihidrat;** Rizka Okta Ayu Ningtyas, 142210101094; 2018; 87 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember

Amoksisilin trihidrat merupakan obat antibiotik golongan penisilin. Amoksisilin dipilih karena penyerapannya lebih baik bila diberikan secara oral dibandingkan antibiotik  $\beta$ -laktam lainnya. Salah satu kegunaan antibiotik ini adalah untuk pengobatan *first-line* infeksi lambung yang disebabkan oleh bakteri *H. pylori*. Amoksisilin terbukti efektif dalam mengobati infeksi lambung yang disebabkan oleh *H. pylori*. Namun, amoksisilin tidak dapat membasmi *H. pylori* secara sempurna. Hal ini disebabkan karena antibiotik memiliki waktu tinggal yang singkat di lambung sehingga konsentrasi efektif antibiotik tidak dapat dicapai pada lapisan atau permukaan sel epitel lambung dimana terdapat *H. pylori*. Pengobatan menggunakan amoksisilin dapat pula menyebabkan resistensi terhadap antibiotik sehingga perlu dikembangkan strategi agar amoksisilin bertahan lama di lambung dengan penghantaran obat yang sesuai.

*Gastro Retentive Drug Delivey System* (GRDDS) merupakan suatu pendekatan untuk memperpanjang waktu tinggal obat dalam saluran pencernaan. Sistem GRDDS dapat dicapai dengan salah satu mekanisme yaitu *mucoadhesive systems*. *Microspheres* merupakan salah satu teknologi farmasi dalam sistem penghantaran obat terkendali menggunakan bahan polimer yang efisien. Penghantaran amoksisilin dapat ditingkatkan dengan mengkombinasikan GRDDS mekanisme *mucoadhesive* pada *microspheres* sehingga terbentuk teknologi penghantaran obat *mucoadhesive microspheres*. Penghantaran amoksisilin trihidrat dalam bentuk *mucoadhesive microspheres* bertujuan untuk meningkatkan efikasi terapi dan menghindari perkembangan resistensi terhadap antibiotik.

Preparasi *microspheres* pada penelitian ini dilakukan menggunakan teknik *solvent evaporation*. *Microspheres* dipreparasi menggunakan etil selulosa sebagai polimer matriks, karbopol sebagai polimer *mucoadhesive*, aseton sebagai pelarut fase internal, parafin cair sebagai pelarut fase eksternal dan span 80 sebagai surfaktan. Penelitian ini dilakukan untuk pengembangan formula sediaan *mucoadhesive*



*microspheres* amoksisilin trihidrat yang merupakan kombinasi teknologi GRDDS dan penghantaran obat terkendali dengan *Carbopol* sebagai polimer *mucoadhesive*. Setiap formula akan dibandingkan untuk menentukan sediaan *microspheres* yang memiliki *entrapment efficiency* dan kemampuan *mucoadhesive* paling baik. Evaluasi dalam penelitian ini meliputi penentuan *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, karakteristik gugus fungsi dengan menggunakan FTIR, morfologi dan ukuran partikel menggunakan SEM, serta kekuatan *mucoadhesive* menggunakan alat *texture analyzer*.

Peningkatan jumlah *Carbopol* sebagai polimer *mucoadhesive* 250 mg, 333,3 mg dan 500 mg tiap formula *mucoadhesive microspheres* memberikan pengaruh yang signifikan terhadap *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*. Nilai *entrapment efficiency* menurun seiring dengan bertambahnya konsentrasi *Carbopol*. Sedangkan kekuatan *mucoadhesive* meningkat seiring dengan bertambahnya konsentrasi kitosan. Formula ke-1 tanpa *Carbopol* memiliki persen *entrapment efficiency* terbesar yaitu 85,455%. Formula ke-4 dengan jumlah *Carbopol* sebesar 500 mg memiliki kekuatan *mucoadhesive* terbesar yaitu 55,667 gram. Analisis FTIR karakteristik kompleks *microspheres* amoksisilin trihidrat menunjukkan tidak adanya interaksi yang dilihat dari munculnya serapan khas dan gugus fungsi dari amoksisilin trihidrat. Nilai *drug loading* dari keempat formula berkisar 26,580-34,569% dan nilai *yield* berkisar 78,821-90,250%. Rata-rata ukuran partikel *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dari keempat formula berkisar 600-902,2  $\mu\text{m}$ .

## PRAKATA

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

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

1. Orang tua penulis Bapak Santo dan Ibu Komsatun, serta Adik Anggit Tiar Maylinda dan Adik Rona Ayu Jeniar, terimakasih atas doa, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, nasihat, semangat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
4. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, terimakasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
5. Ibu Afifah Machlaurin, S.Farm.,M.Sc.,Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran dan kritik kepada penulis

7. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Bagian Farmasetika, Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Bagian Kimia, serta Mbak Dini selaku teknisi Bagian FKK Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
8. Keluarga besar di Nganjuk dan Madiun yang telah memberi dukungan, semangat, perhatian, doa, dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
9. Sahabat sekaligus saudara seperjuangan skripsi Dwi Ayu Yuniarsih dan Joppy Setiawan terimakasih atas kerja sama, semangat dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
10. Sahabat kesayangan Kencur (Agus, Joppy, Ary, Ain, Fajar, Rafli, Dwi Ayu, Sheila, Sri Respati, Tya, Yogi, Zahra, Liya, Rizki, Putu dan Della) terimakasih atas semangat, doa, kebersamaan, dukungan selama ini, kalian sangat menginspirasi serta banyak membantu penulis dalam segala hal;
11. Kakak-kakak, sahabat-sahabat dan adik-adik dari keluarga besar BEMFF Bravo 2015, BEMFF Bisa 2016, dan BEMFF Rangers 2017 yang telah banyak memberikan bimbingan dalam berorganisasi, atas kebersamaannya, motivasi dan semangat;
12. Teman-teman seperjuangan angkatan 2014 “Pharmagen” yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
13. Teman-teman kos Namira, khususnya teman sekamar Tiara Ismihayati, yang memberikan kenyamanan, semangat dan perhatian kepada penulis;
14. Teman-teman sekolah dari kanak-kanak hingga SMA;
15. Teman teman KKN Kembang (Haqiqi, Mas Kharis, Noval, Dharma, Bella, Khipi, Santi, Indri, dan Laila);
16. Guru-guru sejak bersekolah di SDN Wiroborang 3, SMPN 5 Probolinggo, SMAN 1 Probolinggo, terimakasih atas segala ilmu yang telah diajarkan kepada penulis;

17. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi
18. Seluruh civitas akademika Universitas Jember dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

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

Jember, Februari 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	iii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	vii
<b>PRAKATA</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvi
<b>DAFTAR ISTILAH</b> .....	xvii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	4
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
<b>2.1 Tinjauan Lambung</b> .....	5
2.1.1 Anatomi Lambung.....	5
2.1.2 Histologi Lambung.....	6
<b>2.2 Mucoadhesive Microspheres</b> .....	7
2.2.1 Preparasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> .....	9
2.2.2 Metode <i>Non-Aqueous Solvent Evaporation</i> .....	10

2.2.3 Karakteristik <i>Mucoadhesive Microspheres</i> .....	11
<b>2.3 Tinjauan Bahan Penelitian</b> .....	14
2.3.1 Amoksisilin Trihidrat.....	14
2.3.2 Etil Selulosa .....	15
2.3.3 <i>Carbopol</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b> .....	18
3.1 Jenis Penelitian.....	18
3.2 Alat dan Bahan Penelitian .....	18
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	18
3.4 Prosedur Penelitian.....	20
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	24
4.1 Preparasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat ..	24
4.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat .....	25
4.2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	25
4.2.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat .....	26
4.3 Karakterisasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> .....	28
4.3.1 Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	28
4.3.2 Perhitungan <i>Drug Loading</i> .....	30
4.3.3 Perhitungan <i>Yield</i> .....	32
4.3.4 Analisis <i>Fourier Transform Infrared (FT-IR)</i> .....	33
4.3.5 Analisis <i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i> .....	42
4.3.6 Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> pada Lambung Tikus .....	44
<b>BAB 5. PENUTUP</b> .....	46
5.1 Kesimpulan .....	46
5.2 Saran.....	46
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	47
<b>LAMPIRAN</b> .....	52

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Formula Mucoadhesive Microspheres Amoksisilin Trihidrat .....	20
4.1 Organoleptis <i>mucoadhesive microspheres</i> amokksilin trihidrat.....	25
4.2 Hasil Pengujian Nilai <i>Entrapment Efficiency</i> .....	29
4.3 Hasil Perhitungan Nilai Drug Loading .....	30
4.4 Hasil Perhitungan Nilai Yield .....	32
4.5 Hasil FT-IR Amoksisilin Trihidrat, Etil Selulosa, dan <i>Carbopol</i> Murni .....	37
4.6 Hasil FT-IR Amoksisilin Trihidrat dan Sediaan <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat.....	41
4.7 Hasil Penentuan Ukuran Mucoadhesive Microspheres.....	42
4.8 Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> .....	44

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi Lambung .....	5
2.2 Histologi Lambung .....	6
2.3 Morfologi Permukaan <i>Microspheres</i> .....	8
2.4 Metode <i>Solvent Evaporation</i> .....	10
2.5 Struktur Amoksisilin Trihidrat.....	14
2.6 Struktur Etil Selulosa .....	15
2.7 Unit Monomer Asam Akrilat dalam Polimer <i>Carbopol</i> .....	16
3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian .....	19
4.1 Hasil Preparasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat.....	24
4.2 Spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat dalam <i>aquadest</i> .....	26
4.3 Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat .....	27
4.4 Hasil Spektra FT-IR Etil Selulosa Murni.....	34
4.5 Hasil Spektra FT-IR <i>Carbopol</i> Murni.....	34
4.6 Hasil Spektra FT-IR Amoksisilin Trihidrat Murni .....	36
4.7 Hasil Spektra FT-IR <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat Formula 1 .....	37
4.8 Hasil Spektra FT-IR <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat Formula 2 .....	38
4.9 Hasil Spektra FT-IR <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat Formula 3 .....	39
4.10 Hasil Spektra FT-IR <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat Formula 4 .....	40
4.11 Overlay Spektra FT-IR Amoksisilin Trihidrat Murni dan Keempat Formula <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat.....	41
4.12 Morfologi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat .....	43



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Amoksisilin Trihidrat .....	52
A.1 Kurva spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat.....	52
A.2 Tabulasi hasil absorbansi pada masing-masing panjang gelombang amoksisilin trihidrat.....	52
B. Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam <i>Aquadest</i> .....	55
B.1 Hasil absorbansi larutan baku amoksisilin trihidrat.....	55
B.2 Kurva baku amoksisilin trihidrat .....	55
B.3 Hasil perhitungan linearitas kurva baku amoksisilin trihidrat.....	56
C. Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	56
C.1 Tabulasi hasil <i>entrapment efficiency</i> pada masing-masing Formula .....	56
C.2 Contoh perhitungan <i>entrapment efficiency</i> .....	57
C.3 Hasil <i>one way</i> ANOVA .....	58
D. Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> .....	60
D.1 Hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula 1.....	60
D.2 Hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula 2.....	61
D.3 Hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula 3.....	62
D.4 Hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula 4.....	63
D.5 Hasil <i>one way</i> ANOVA.....	64
E. Perhitungan <i>Drug Loading</i> .....	65
F. Perhitungan <i>Yield</i> .....	66
G. Tabulasi Pengukuran Partikel <i>Mucoadhesive microspheres</i> .....	66
H. Dokumentasi Alat dan Pengujian.....	67
I. Sertifikat Analisis Amoksisilin Trihidrat .....	73

**DAFTAR ISTILAH**

**A**

a : Intersep

Abs : Absorbansi

**B**

b : Slope atau kemiringan kurva

**C**

C : Celcius

CoA: *Certificate of Analysis*

cm-1 : 1/centimeter

CV : *Coefficient variation*

**D**

Da : Dalton

**F**

F : Formula

**G**

g : Gram

gF : *GramForce*

**K**

Kv : Kilovolt

**L**

L : Liter

**M**

mg : Miligran

ml : Mililiter

mm : Milimeter

**N**

nm : Nanometer

**P**

P : Koefisien partisi

p : Nilai signifikansi

pH : *Power of hydrogen*

ppm : *Part per million*

PT : Perseroan Terbatas

**R**

r : Koefisien korelasi

rpm : Rotasi per menit

**S**

SD : Standar deviasi

**T**

t : Waktu

**U**

UV-Vis : Ultraviolet-Visibel

µg : Mikrogram

µm : Mikrometer

**V**

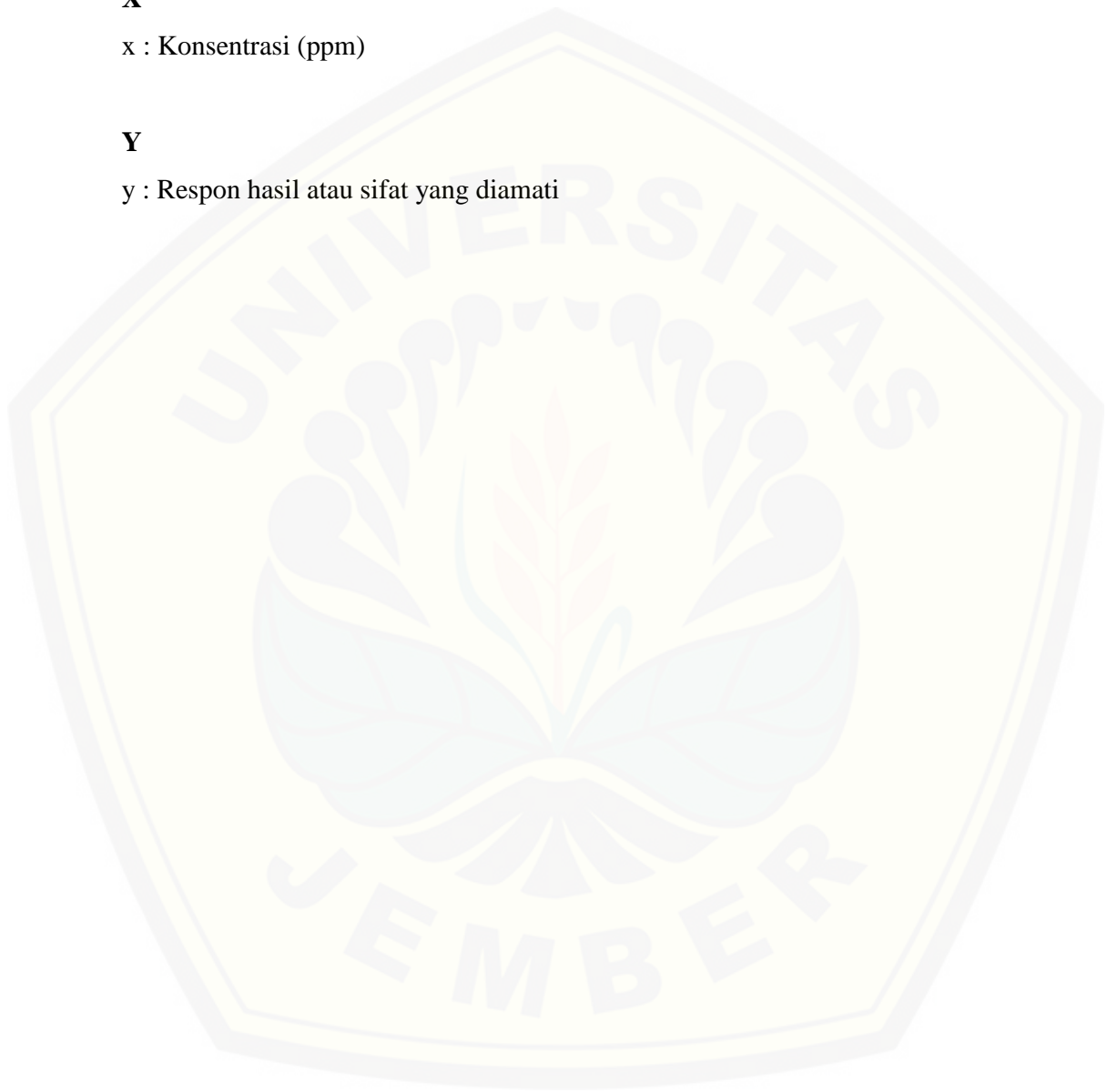
v/v : Volume per volume

**X**

x : Konsentrasi (ppm)

**Y**

y : Respon hasil atau sifat yang diamati



## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) merupakan bakteri gram negatif yang berbentuk spiral, dengan lebar 0,5-1,0 mikrometer dan panjang 3 mikrometer, dan mempunyai 4-6 flagella. Mukosa lambung terlindungi sangat baik dari infeksi bakteri, namun *H. pylori* memiliki kemampuan adaptasi yang sangat baik terhadap lingkungan ekologi lambung, dengan serangkaian langkah unik masuk ke dalam mukus, melekat pada sel epitel lambung, menghindar dari respon imun, dan menjadi penyebab tukak lambung. (Kusters *et al.*, 2006).

Amoksisilin trihidrat merupakan obat antibiotik golongan penisilin dalam kelas aminopenisilin. Amoksisilin rentan terhadap degradasi bakteri oleh enzim  $\beta$ -laktamase. Amoksisilin dipilih karena penyerapannya lebih baik bila diberikan secara oral dibandingkan antibiotik  $\beta$ -laktam lainnya. Setelah pemberian oral, sekitar 20% terikat protein plasma dan memiliki waktu paruh 1 hingga 1,5 jam. Salah satu kegunaan antibiotik ini merupakan untuk pengobatan *first-line* infeksi lambung yang disebabkan oleh bakteri *H. pylori* (Sweetman, 2009). Amoksisilin terbukti efektif dalam mengobati infeksi lambung yang disebabkan oleh *H. pylori*. Namun, beberapa penelitian dan uji klinis lainnya menunjukkan bahwa amoksisilin tidak dapat membasmi *H. pylori* secara sempurna. Hal ini disebabkan karena antibiotik memiliki waktu tinggal yang singkat di lambung sehingga konsentrasi efektif antibiotik tidak dapat dicapai pada lapisan atau permukaan sel epitel lambung dimana terdapat *H. pylori* (Liu *et al.*, 2005). Pengobatan menggunakan amoksisilin dapat pula menyebabkan resistensi terhadap antibiotik sehingga perlu dikembangkan strategi agar amoksisilin bertahan lama di lambung dengan penghantaran obat yang sesuai untuk menghentikan kejadian resistensi.

*Gastro Retentive Drug Delivery System* (GRDDS) merupakan suatu pendekatan untuk memperpanjang waktu tinggal obat dalam saluran pencernaan (Garg and Gupta, 2008). GRDDS dalam lambung akan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, pengendalian dan penurunan frekuensi pemberian dosis obat,

meminimalkan fluktuasi konsentrasi dan efek obat serta pengurangan fluktuasi konsentrasi obat (Mandapati *et al.*, 2013). Sistem GRDDS dapat dicapai dengan mekanisme *floating dosage forms*, *mucoadhesive systems*, *raft forming systems*, *low density systems*, *swelling and expandable systems*, *superporous hydrogels*, *magnetic systems*, *self unfolding systems*, dan *high density systems* (Vinod *et al.*, 2010). Bahan obat yang dapat diformulasi dalam bentuk sediaan GRDDS harus memenuhi minimal satu dari beberapa kriteria diantaranya, obat yang memiliki aksi lokal dalam saluran pencernaan, obat dengan absorpsi primer dalam lambung dan bagian atas saluran pencernaan, obat dengan kelarutan tergantung dengan kondisi pH lingkungan, obat dengan jendela absorpsi pendek dalam saluran pencernaan, obat yang diabsorpsi cepat dari saluran pencernaan, dan obat yang membasmi koloni mikroba (Lembhe *et al.*, 2016). Karakteristik amoksisilin trihidrat cocok untuk dibuat dalam sediaan GRDDS yang target aksinya yaitu di lambung untuk membasmi *H. pylori*.

Faktor lain yang mengontrol sistem pelepasan obat terkendali pada gastrointestinal adalah bentuk sediaan *single* dan *multiple unit*. Bentuk sediaan *single unit* hanya terletak pada satu bagian dari gastrointestinal sehingga jika terjadi proses pengosongan lambung dapat menyebabkan bioavailabilitas yang tidak seragam (Narang, 2011). Bentuk sediaan *multiple unit* tersebar pada gastrointestinal sehingga jika terjadi proses pengosongan lambung absorpsi obat menjadi lebih seragam (Narang, 2011).

Salah satu bentuk sediaan *multiple unit* adalah *microspheres*. *Microspheres* merupakan salah satu teknologi farmasi dalam sistem penghantaran obat terkendali menggunakan bahan polimer yang efisien. *Microspheres* merupakan partikel berbentuk sferis dengan ukuran 1-1000 mikrometer yang mengandung zat aktif dan terdispersi ke dalam matriks (Kaurav *et al.*, 2012). *Microspheres* bersifat *biocompatible*, dapat meningkatkan bioavailabilitas suatu bahan aktif, dan melepaskan bahan aktif dalam jangka waktu yang lama dengan adanya bahan polimer yang mampu melindungi dan mengontrol pelepasan suatu bahan aktif melalui degradasi permukaan partikel *microspheres* (Varde and Pack, 2004). Penghantaran amoksisilin dapat ditingkatkan dengan mengkombinasikan

GRDDS mekanisme *mucoadhesive* pada *microspheres* sehingga terbentuk teknologi penghantaran obat *mucoadhesive microspheres*. *Mucoadhesive microspheres* memiliki kelebihan seperti meningkatkan efisiensi penyerapan dan bioavailabilitas obat karena obat dapat kontak lebih lama dengan lapisan mukosa dan pelepasan obat yang spesifik ke tempat penyerapan (Rao and Sharma, 1997).

Preparasi *microspheres* pada penelitian ini dilakukan menggunakan teknik *solvent evaporation*. Preparasi menggunakan teknik *solvent evaporation* merupakan teknik yang paling umum digunakan untuk pembuatan *microspheres*. Teknik ini merupakan teknik yang mudah karena hanya membutuhkan alat-alat skala laboratorium seperti *beaker glass* dan *stirrer* serta ekonomis (Varde and Pack, 2004). Teknik *solvent evaporation* untuk pembuatan *microspheres* dilakukan dengan melarutkan bahan aktif obat dan bahan polimer dalam pelarut yang sesuai kemudian dilakukan emulsifikasi ke dalam fase eksternal yang bersifat lipofilik (O'Donnell and McGinity, 1997).

*Microspheres* dipreparasi menggunakan *Carbopol* sebagai polimer *mucoadhesive*. *Carbopol* merupakan polimer *mucoadhesive* anionik yang paling banyak digunakan dalam formulasi farmasi karena fungsi *mucoadhesive* yang tinggi dan toksisitasnya yang rendah (Kaurav *et al.*, 2012). *Carbopol* dapat melindungi lapisan sel di bawahnya, membentuk penghalang tebal yang memisahkan sel dari lingkungan di sekitarnya (Singla *et al.*, 2000). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Surapaneni *et al.* (2006), *Carbopol* memiliki kekuatan *mucoadhesive* yang tinggi dibandingkan dengan kitosan dan HPMC karena *Carbopol* membentuk ikatan hidrogen dengan mukus yang tidak dapat dibentuk dengan kitosan maupun HPMC.

Penelitian yang dilakukan oleh Thorat (2009) menunjukkan perbedaan konsentrasi polimer *mucoadhesive* mempengaruhi secara signifikan variabel dependen seperti kekuatan *mucoadhesive*, profil disolusi, efisiensi jebakan obat dan *swelling index*. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, maka pada penelitian ini dilakukan penelitian tentang pengaruh konsentrasi *Carbopol* sebagai polimer *mucoadhesive* dalam preparasi *microspheres mucoadhesive* amoksisilin trihidrat dengan metode *solvent evaporation* menggunakan bantuan pengaduk.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi *Carbopol* sebagai polimer *mucoadhesive* terhadap *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang dipreparasi dengan metode *non aqueous solvent evaporation*?
2. Formula mana yang menghasilkan *microspheres* amoksisilin trihidrat dengan *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* tertinggi?
3. Bagaimana karakteristik masing-masing formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi *Carbopol* sebagai polimer *mucoadhesive* terhadap *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang dipreparasi dengan metode *non aqueous solvent evaporation*
2. Mengetahui formula mana yang menghasilkan *microspheres* amoksisilin trihidrat dengan *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* tertinggi
3. Mengetahui karakteristik masing-masing formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai pengaruh beberapa konsentrasi *Carbopol* sebagai polimer *mucoadhesive* pada sediaan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat sehingga dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat sebagai hasil pengembangan kombinasi teknologi GRDDS dengan sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.



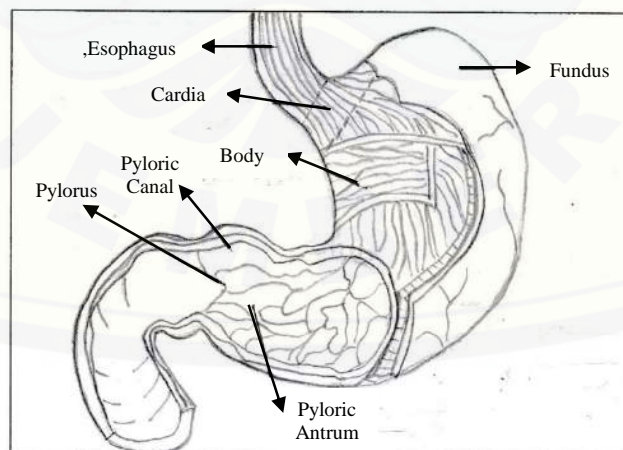
## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan Lambung

#### 2.1.1 Anatomi Lambung

Lambung adalah perluasan organ berongga besar menyerupai kantung dalam rongga peritoneum yang terletak diantara esofagus dan usus halus. Dalam keadaan kosong, lambung menyerupai tabung bentuk J, dan bila penuh, berbentuk seperti buah pir raksasa. Lambung terdiri dari antrum kardia, fundus besar seperti kubah, badan utama atau korpus dan pilorus (Price *and* Wilson, 2006).

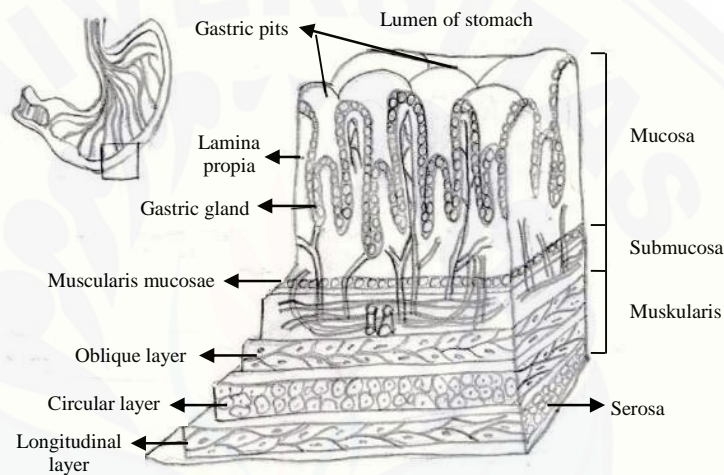
Secara anatomik, lambung memiliki lima bagian utama, yaitu kardia, fundus, badan (*body*), antrum, dan pilori (Gambar 2.1). Kardia adalah daerah kecil yang berada pada hubungan gastroesofageal (*gastroesophageal junction*) dan terletak sebagai pintu masuk ke lambung. Fundus adalah daerah berbentuk kubah yang menonjol ke bagian kiri di atas kardia. Badan (*body*) adalah suatu rongga longitudinal yang berdampingan dengan fundus dan merupakan bagian terbesar dari lambung. Antrum adalah bagian lambung yang menghubungkan badan (*body*) ke pilorik dan terdiri dari otot yang kuat. Pilorik adalah suatu struktur tubular yang menghubungkan lambung dengan duodenum dan mengandung spinkter pilorik (Schmitz *and* Martin, 2008).



Gambar 2.1 Anatomi Lambung (Tortora *and* Derrickson, 2012)

### 2.1.2 Histologi Lambung

Lambung adalah organ endokrin-eksokrin campuran yang mencerna makanan dan mensekresi hormon. Lambung adalah bagian saluran cerna yang melebar dengan fungsi utama menambahkan cairan asam pada makanan yang masuk, mengubahnya melalui aktifitas otot menjadi massa kental dan melanjutkan proses pencernaan yang telah dimulai dalam rongga mulut dengan menghasilkan enzim proteolitik pepsin. Lambung juga membentuk lipase lambung yang menguraikan trigliserida dengan bantuan lipase lingual (Junqueira, 2007).



Gambar 2.2 Histologi Lambung (Tortora *and* Derrickson, 2012)

Dinding lambung tersusun dari empat lapisan dasar utama, sama dengan lapisan saluran cerna secara umum dengan modifikasi tertentu yaitu lapisan mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan serosa (Schmitz *and* Martin, 2008).

- a. Lapisan mukosa terdiri atas epitel permukaan, lamina propia, dan muskularis mukosa. Epitel permukaan yang berlekuk ke dalam lamina propia dengan kedalaman yang bervariasi, dan membentuk sumur lambung disebut foveola gastrika. Epitel yang menutupi permukaan dan melapisi lekukan tersebut adalah epitel selapis silindris dan semua selnya mensekresi mukus alkalis. Lamina propia lambung terdiri atas jaringan ikat longgar yang disusupi sel otot polos dan sel limfoid. Muskularis mukosa yang memisahkan mukosa dari submukosa dan mengandung otot polos (Tortora *and* Derrickson, 2009).

- b. Lapisan sub mukosa mengandung jaringan ikat, pembuluh darah, sistem limfatik, limfosit, dan sel plasma. Sebagai tambahan yaitu terdapat pleksus submukosa (Schmitz *and* Martin, 2008).
- c. Lapisan muskularis propria terdiri dari tiga lapisan otot, yaitu *inner oblique*, *middle circular*, dan *outer longitudinal*. Pada muskularis propria terdapat pleksus myenterik (Schmitz *and* Martin, 2008). Lapisan oblik terbatas pada bagian badan (*body*) dari lambung (Tortora *and* Derrickson, 2009).
- d. Lapisan serosa adalah lapisan yang tersusun atas epitel selapis skuamos (mesotelium) dan jaringan ikat areolar (Tortora *and* Derrickson, 2009). Lapisan serosa adalah lapisan paling luar dan merupakan bagian dari viseral peritoneum (Schmitz *and* Martin, 2008).

## 2.2 *Mucoadhesive Microspheres*

Sistem penghantaran obat *bioadhesive* merupakan salah satu bentuk sistem penghantaran obat terkendali dengan tujuan memperpanjang waktu tinggal obat tersebut di saluran cerna dan mengatur kecepatan serta jumlah obat yang dilepas. Sistem *bioadhesive* telah banyak digunakan untuk merancang penghantaran obat menuju organ spesifik seperti untuk penggunaan oral, bukal, nasal, rektal, dan rute vaginal untuk efek sistemik dan lokal (Rajput *et al.*, 2010).

Secara umum, *bioadhesive* merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan semua interaksi *adhesive* dengan substansi biologik seperti jaringan epitel atau lapisan mukosa pada permukaan jaringan. *Mucoadhesive* digunakan hanya untuk mendeskripsikan ikatan yang melibatkan lapisan mukosa jaringan. Bentuk sediaan *mucoadhesive* berpotensi untuk melokalisasi obat pada daerah tertentu sehingga memperbaiki dan meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut. Selain itu, bentuk sediaan tersebut memunculkan interaksi yang kuat antara polimer dan lapisan mukus jaringan untuk membantu meningkatkan waktu kontak (Rajput *et al.*, 2010). Bentuk sediaan *mucoadhesive* telah banyak digunakan sebagai cara untuk melokalisasi obat pada daerah tertentu melalui

penggabungan polimer hidrofilik *mucoadhesive* dalam formulasi farmasi seperti *microspheres* bersama dengan bahan farmasi aktif (Kaurav *et al.*, 2012).



Gambar 2.3 Morfologi Permukaan *Microspheres* (Maji *et al.*, 2012)

*Microspheres* merupakan partikel berukuran 1-1000 mikrometer yang terdiri dari polimer dan terdapat partikel obat yang terdispersi pada tingkat molekular atau makroskopik (Kaurav *et al.*, 2012). Tujuan utama *microspheres* adalah memperluas dan mengontrol pelepasan molekul aktif dengan partikel yang melapisinya (Naik *et al.*, 2012). Pengembangan sistem penghantaran obat *mucoadhesive microspheres* dilatarbelakangi fakta bahwa diperlukan formulasi sediaan *microspheres* yang akan melekat pada lapisan mukosa jaringan sehingga obat akan terkontrol pelepasannya secara terlokalisir (Kaurav *et al.*, 2012).

Keuntungan pengembangan sistem penghantaran obat *mucoadhesive microspheres* adalah :

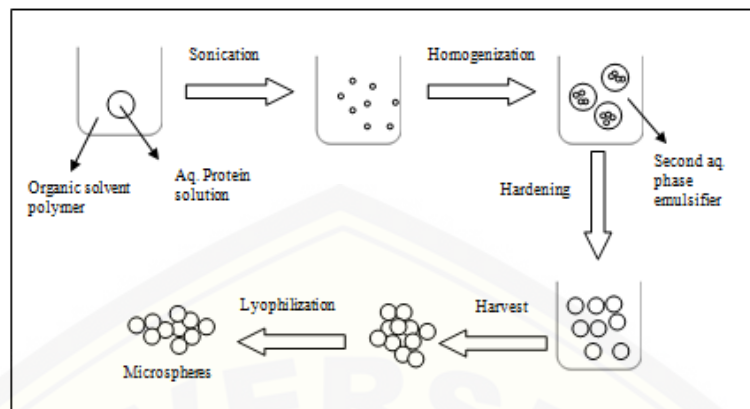
- a. Sediaan tersebut lebih lama di target lokasi atau jaringan tertentu karena sediaan tersebut melekat pada lapisan mukosa jaringan sehingga meningkatkan ketersediaan bioavailabilitas obat dengan menggunakan konsentrasi obat yang lebih rendah
- b. Dapat digunakan untuk penghantaran obat secara sistemik dengan metabolisme lintas pertama yang tinggi, karena peningkatan bioavailabilitas yang sudah disebutkan (Kaurav *et al.*, 2012)

- c. Peningkatan waktu tinggal dikombinasikan dengan pelepasan obat terkontrol dapat mengurangi frekuensi pemberian sehingga meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan pasien
- d. Selain itu, pengurangan frekuensi pemberian dapat menurunkan biaya pengobatan yang cukup signifikan (Andrews *et al.*, 2009). Pengontrolan konsentrasi obat di dalam plasma mengurangi terjadinya fluktuasi pada tingkat *steady state* sehingga intensitas efek samping lokal atau sistemik berkurang dan keamanan obat meningkat (Vincent *and* Lee, 2001)

### 2.2.1 Preparasi *Mucoadhesive Microspheres*

Penggabungan bahan obat dalam bentuk padat, cair atau gas dengan satu atau lebih lapisan polimer dapat dilakukan dengan teknik enkapsulasi *microspheres*. Pemilihan teknik preparasi *microspheres* yang digunakan berbeda tergantung pada sifat bahan obat dan polimer, ukuran partikel, rute pemberian, durasi pelepasan obat dan lain-lain (Wise, 2009).

Preparasi *microspheres* dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa macam teknik yaitu *phase separation coacervation technique*, *emulsion cross linking method*, *solvent evaporation*, *ionic gelation*, *spray drying*, *multiple emulsion polymerization technique* dan *orifice ionic gelation method* (Kaurav *et al.*, 2012). *Microspheres* paling banyak dipreparasi menggunakan teknik *solvent evaporation*. Teknik ini paling banyak digunakan oleh peneliti untuk sistem penghantaran obat dan telah lama dikembangkan pada akhir tahun 1970. Teknik ini mudah untuk diaplikasikan karena menggunakan alat-alat laboratorium yang umum seperti *beaker glass* dan pengaduk serta ekonomis (Naik *et al.*, 2012). Pada teknik ini, polimer dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dan obat yang akan di mikroenkapsulasi dilarutkan atau didispersi dalam larutan yang mengandung polimer. Larutan yang mengandung polimer dan obat tersebut diberi agitasi untuk mendapatkan ukuran *microspheres* yang sesuai. Larutan tersebut dipanaskan jika perlu untuk menguapkan pelarut agar terbentuk *microspheres* yang padat kemudian dilakukan penyaringan dan pengeringan (Kaurav *et al.*, 2012).



Gambar 2.4 Metode *Solvent Evaporation* (Kaurav *et al.*, 2012)

Teknik *solvent evaporation* terdapat dua metode emulsifikasi, yaitu *single emulsion solvent evaporation* dan *multiple emulsion solvent evaporation*. *Single emulsion solvent evaporation* merupakan teknik emulsifikasi yang dibagi menjadi emulsifikasi minyak dalam air (*oil in water*) dan emulsifikasi minyak dalam minyak (*oil in oil*). *Multiple emulsion solvent evaporation* merupakan emulsifikasi air dalam minyak dalam air (*water in oil in water*) (Wise, 2009).

Teknik *single emulsion oil in water emulsification* digunakan untuk bahan obat dan polimer yang bersifat hidrofobik dan larut dalam pelarut organik yang tidak larut air. Pada metode ini polimer dilarutkan dalam pelarut organik, kemudian bahan obat dilarutkan pada campuran pelarut dan polimer, hasil dari fase minyak diemulsifikasikan pada larutan yang mengandung emulsifier. Teknik *single emulsion oil in oil emulsification* digunakan untuk bahan obat yang larut air kemudian diemulsifikasikan ke dalam fase lipofilik dengan menggunakan *light mineral oil* pada umumnya (Naik *et al.*, 2012).

### 2.2.2 Metode *Non-Aqueous Solvent Evaporation*

Metode *non-aqueous solvent evaporation* adalah salah satu cara yang dapat digunakan dalam preparasi *microspheres* dengan bahan aktif yang bersifat hidofil atau memiliki kelarutan baik dalam air. Pada teknik ini, bahan obat dan polimer dilarutkan dalam suatu pelarut yang bersifat polar seperti aseton, asetonitril, atau kombinasi aseton dan metanol dengan berbagai perbandingan

yang digunakan. Setelah pencampuran bahan obat dan polimer ke dalam pelarut polar, kemudian dilakukan emulsifikasi ke dalam fase lipofilik seperti parafin cair, *cotton seed oil*, atau trigliserida. Penambahan surfaktan lipofilik seperti span 80 pada formula diketahui berperan dalam meningkatkan karakteristik *microspheres*. Perbedaan konsentrasi span 80 yang ditambahkan mempengaruhi nilai persen *entrapment efficiency*. Konsentrasi span 80 2% memberikan hasil persen *entrapment efficiency* sebesar 74,95% dibandingkan dengan span 80 konsentrasi 4% dan 6% (Majiet *al.*, 2010). Penelitian oleh Novyta S (2016) dan Susilowati (2016) mengoptimasi pembuatan *microspheres* menggunakan span 80 dengan konsentrasi 2% v/v dan 6 % v/v yang menunjukkan hasil optimum formula *microspheres* pada konsentrasi span 80 2% v/v.

Proses emulsifikasi dapat dilakukan dengan bantuan pengaduk seperti *three blades propeller* pada suhu ruang. Preparasi *microspheres* dapat dilakukan dengan variasi kecepatan 400, 600, 800, dan 1000 rpm selama 2 jam, atau dengan variasi kecepatan 600, 1200, dan 1800 rpm selama 4 jam.

Tahap selanjutnya adalah pengumpulan *microspheres* yang dilakukan dengan cara filtrasi menggunakan kertas *Whatman*. *Microspheres* yang terkumpul dicuci secara berulang untuk menghilangkan fase minyak pada tahap emulsifikasi menggunakan pelarut organik seperti petroleum eter atau n-heksana. *Microspheres* yang telah dicuci kemudian dikeringkan pada suhu ruang dan disimpan dalam desikator.

### 2.2.3 Karakteristik *Mucoadhesive Microspheres*

Karakterisasi merupakan hal yang penting untuk mengevaluasi *mucoadhesive microspheres* seperti *interaction study*, *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, *surface topography* dan *in vitro mucoadhesion test* (Sabitha *et al.*, 2012 dan Kaurav *et al.*, 2012). Karakterisasi memberikan informasi tentang sifat-sifat fisika maupun kimia dari *microspheres*. Karakterisasi dari suatu *microspheres* dapat digunakan untuk pengembangan formulasi dan untuk mengatasi masalah dalam preparasi *microspheres*. Berikut adalah beberapa karakterisasi dari *mucoadhesive microspheres*:

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

FTIR merupakan suatu metode spektroskopi Infra Red (IR) yang digunakan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi yang terjadi antara obat dan polimer pada formula *microspheres*. Spektrofotometer IR dapat mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa tetapi tidak dapat menentukan unsur-unsur penyusunnya.

Pada spektroskopi IR, radiasi IR dilewatkan pada sampel. Sebagian dari radiasi IR diserap oleh sampel dan sebagian lainnya diteruskan. Jika frekuensi dari suatu vibrasi sama dengan frekuensi adisi IR yang langsung menuju molekul, molekul akan menyerap radiasi tersebut. Spektrum yang dihasilkan menggambarkan absorbansi dan tranmisi molekular membentuk sidik jari molekul suatu sampel.

b. *Entrapment efficiency* (EE)

*Entrapment efficiency* (EE) adalah suatu karakterisasi *microspheres* yang menggambarkan jumlah obat yang terjerap di dalam *microspheres*. *Entrapment efficiency* (EE) digambarkan dengan rasio perbandingan kandungan obat sebenarnya (hasil analisis) dengan kandungan obat secara teoritis (Hire and Derle, 2014). Metode yang dapat digunakan adalah spektrofotometri dengan menggunakan persamaan berikut (Garud and Garud, 2012) :

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

c. *Drug loading*

*Drug loading* adalah suatu karakterisasi *microspheres* yang menggambarkan seberapa efisien formulasi yang digunakan untuk menghasilkan *microspheres*. *Drug loading* dapat ditentukan dengan membandingkan berat bahan aktif sebenarnya dengan berat *microspheres* yang sebenarnya (Garud and Garud, 2012), untuk lebih jelasnya dapat menggunakan persamaan berikut :

$$\text{Drug loading} = \frac{\text{berat bahan aktif sebenarnya (mg)}}{\text{berat bahan } \textit{microspheres} \text{ sebenarnya (mg)}} \times 100\% \dots\dots(2)$$



d. *Yield*

*Yield* adalah suatu karakterisasi *microspheres* yang menggambarkan seberapa efisien metode preparasi yang digunakan untuk menghasilkan *microspheres* (Yadav and Jain, 2011). *Yield* dapat ditentukan melalui perbandingan berat *microspheres* yang sebenarnya didapat dengan berat *microspheres* teoritis (Garud and Garud, 2012), untuk lebih jelasnya dapat menggunakan persamaan berikut :

$$Yield = \frac{\text{berat } microspheres \text{ sebenarnya (mg)}}{\text{berat } microspheres \text{ teoritis (mg)}} \times 100\% \dots\dots\dots(3)$$

e. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Analisis SEM digunakan untuk menentukan morfologi, bentuk dan ukuran partikel. Ukuran partikel dari suatu *microspheres* mempengaruhi laju pelepasan bahan aktif. Penurunan ukuran partikel, akan berdampak pada peningkatan rasio antara luas permukaan dengan volum partikel *microspheres*, umumnya peningkatan ini juga akan diikuti peningkatan difusi obat dari *microspheres* ke lingkungan. Partikel yang lebih kecil mengalami pengerasan yang lebih cepat karena jarak yang pendek untuk menguapnya *solvent* (Varde and Pack, 2004).

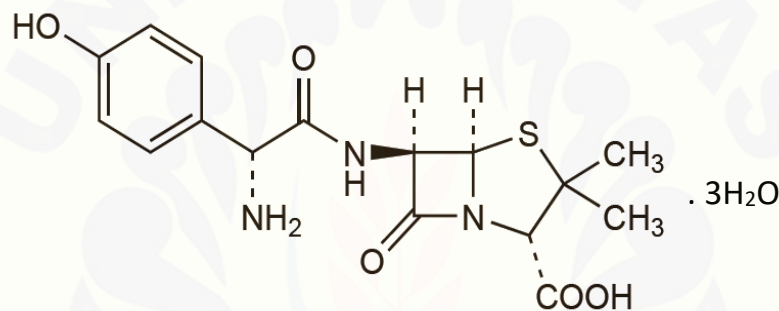
f. *In Vitro Mucoadhesion Test*

Uji kekuatan *mucoadhesive* dari *mucoadhesive microspheres* dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* (TA.TX) yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Lambung tikus dibuka dan dibersihkan dengan NaCl fisiologis 0,9%, kemudian dibilas dan direndam dalam medium dapar fosfat pH 7,4. Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa menghadap ke luar. Sejumlah tertentu *microspheres* ditempelkan di atas jaringan lambung tersebut. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan tekanan terhadap *microspheres* dengan kekuatan 500gF. Setelah itu *probe* diangkat dengan kecepatan 10 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga *microspheres* terlepas dari permukaan jaringan.

## 2.3 Tinjauan Bahan Penelitian

### 2.3.1 Amoksisilin Trihidrat

Amoksisilin trihidrat merupakan antibiotik dari golongan penisilin yang memiliki berat molekul sebesar 365,4 g/mol dengan rumus molekul  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ . Amoksisilin umumnya berupa serbuk hablur putih, praktis tidak berbau, sukar larut dalam air dan metanol, tidak larut dalam benzena, dalam karbon tetraklorida, dan dalam kloroform. Amoksisilin tidak stabil terhadap cahaya, terurai pada suhu 30-35°C dan stabil pada pH 3,5-6 (Sweetman, 2009). Struktur amoksisilin trihidrat dapat dilihat pada Gambar 2.5.



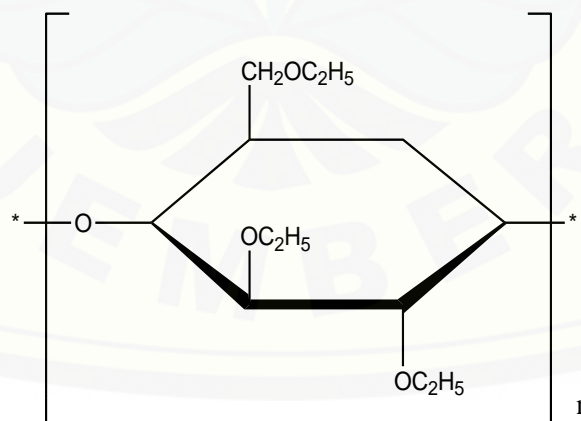
Gambar 2.5 Struktur Amoksisilin Trihidrat

Amoksisilin memiliki spektrum luas dan sering diberikan pada pasien untuk pengobatan beberapa penyakit seperti pneumonia, otitis, infeksi saluran kemih, gastritis, dan *peptic ulcer disease* (Dipiro *et al.*, 2008). Amoksisilin digunakan dalam terapi eradikasi *H. pylori* yang dikombinasikan dengan minimal satu antibiotik lain dan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) atau *H<sub>2</sub> blocker*. Mekanisme aksi dari amoksisilin adalah menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat satu atau lebih *Penicillin Binding Proteins* (PBPs) yang pada akhirnya akan menghambat langkah transpeptidasi pada sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri, sehingga biosintesis dinding sel bakteri terhambat. Dosis pemberian amoksisilin pada terapi eradikasi *H. pylori* untuk orang dewasa adalah 1000 mg dua kali sehari (Katzung *et al.*, 2012).

Secara farmakokinetik, amoksisilin stabil pada asam lambung dan terabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna di saluran pencernaan pada penggunaan dosis tunggal secara oral. Setelah diabsorpsi, amoksisilin dapat terikat pada protein plasma sebesar 17-20%. Konsentrasi puncak plasma terjadi 1-2 jam setelah pemberian oral. Waktu paruh amoksisilin pada orang dewasa dengan fungsi ginjal yang normal berkisar 0,7-1,4 jam setelah penggunaan oral. Amoksisilin diekskresikan melalui urin 80% dalam bentuk tak berubah (Sweetman, 2009).

### 2.3.2 Etil Selulosa

Etil selulosa ( $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_3)_n C_{12}H_{23}O_5$ ) adalah derivat selulosa mengandung beberapa grup hidroksil dengan pengulangan unit *anhydroglucose* yang dimodifikasi menjadi grup etil eter. Etil selulosa adalah polimer yang praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. Etil selulosa banyak digunakan sebagai agen penyalut, pengikat tablet, pengisi tablet ataupun juga sebagai agen peningkat viskositas. Etil selulosa digunakan sebagai penyalut pada tablet lepas lambat dengan konsentrasi 3,0-20,0%. Etil selulosa berbentuk serbuk putih kecoklatan, tidak berbau, tidak berasa dan bersifat mudah mengalir (*free flowing*) (Rowe, 2009). Rumus struktur etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.6.



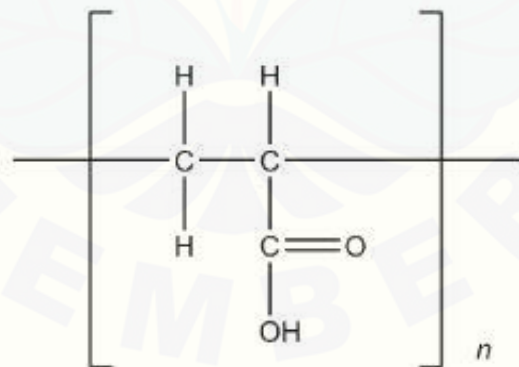
Gambar 2.6 Struktur Etil Selulosa

Etil selulosa memiliki titik leleh berkisar antara 240-255°C, berupa granul atau serbuk yang tak berbau ataupun tak berwarna, tidak toksik, stabil terhadap cahaya, panas, oksigen dan kelembaban serta tidak larut air namun larut dalam banyak pelarut organik seperti alkohol, eter, keton dan ester (Rowe, 2009).

Etil selulosa merupakan suatu polimer *non-biodegradable* dan *biocompatible* yang digunakan dalam formulasi produk sediaan farmasi. Etil selulosa dipelajari secara ekstensif sebagai bahan enkapsulasi untuk sediaan lepas lambat berbagai obat. Peningkatan konsentrasi etil selulosa dapat meningkatkan fase internal yang dapat mempengaruhi ukuran partikel (Maji *et al.*, 2012).

### 2.3.3 Carbopol

Secara kimia, *Carbopol* ini merupakan polimer sintetik dari asam akrilat dengan bobot molekul tinggi. *Carbopol* berbentuk serbuk, berwarna putih dan higroskopis, memiliki *bulk density* 208 kg/m<sup>3</sup>, dengan pH apabila 1% terdispersikan di air adalah 2,5-3,0 dan 0,5% terdispersi di air adalah 2,7-3,5. *Carbopol* tidak toksik dan tidak mempengaruhi aktivitas biologi obat tertentu. *Carbopol* bersifat stabil, higroskopis, peningkatan temperatur mengakibatkan kekentalan menurun sehingga mengurangi stabilitas (Rowe, 2009).



Gambar 2.7 Unit Monomer Asam Akrilat dalam Polimer *Carbopol*

*Carbopol* dapat digunakan sebagai bahan *bioadhesive*, matriks untuk kontrol sediaan lepas lambat, bahan pengemulsi, menjaga stabilitas emulsi, berperan dalam modifikasi rheologi, bahan penstabil, bahan pensuspensi, dan pengikat tablet. *Carbopol* mengembang dalam air dan gliserin setelah dinetralisasi dengan etanol 95%. *Carbopol* tidak terlarut, namun dapat mengembang sehingga memperpanjang pelepasan (Rowe, 2009).

*Carbopol* merupakan polimer polianionik yang memiliki banyak gugus karboksilat. Muatan anionik ini akan berinteraksi dengan mukus membentuk suatu ikatan antara polimer dengan mukus sehingga menghasilkan sifat *mucoadhesive*. Bahan *bioadhesive* yang mengandung gugus karboksilat seperti *Carbopol* dalam suasana asam akan menjadi bentuk tak terionisasi yang akan membentuk ikatan hidrogen dengan asam sialat, rantai oligosakarida, atau pada protein dari mukus. Pada suasana netral atau sedikit basa bahan *bioadhesive* akan terionisasi dan terjadi relaksasi ikatan gugus karboksilat dalam jumlah besar yang disebabkan karena adanya gaya tolak menolak di antara muatan ion sejenis dari gugus karboksilat. Pada suasana netral atau sedikit basa seperti di usus sebagian besar ikatan berlangsung melalui penetrasi atau interpenetrasi pada permukaan mucus (Singla *et al.*, 2000). Kekuatan *mucoadhesive* akan meningkat dengan meningkatnya jumlah polimer karena sejumlah polimer tersebut akan menghasilkan gugus fungsi yang terdisosiasi yang akan terikat dengan asam sialat pada membran mukosa sehingga akan meningkatkan daya *mucoadhesive* polimer tersebut (Patel *et al.*, 2009).

## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: perancangan optimasi formula dengan variasi konsentrasi *Carbopol* sebagai variabel bebas; preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat sesuai dengan rancangan formula; penetapan *entrapment efficiency*; penentuan *drug loading*; penentuan *yield*; analisis FTIR dan SEM; uji kekuatan *mucoadhesive*; dan analisis data. Secara skematis, langkah kerja dapat dilihat pada Gambar 3.1.

### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

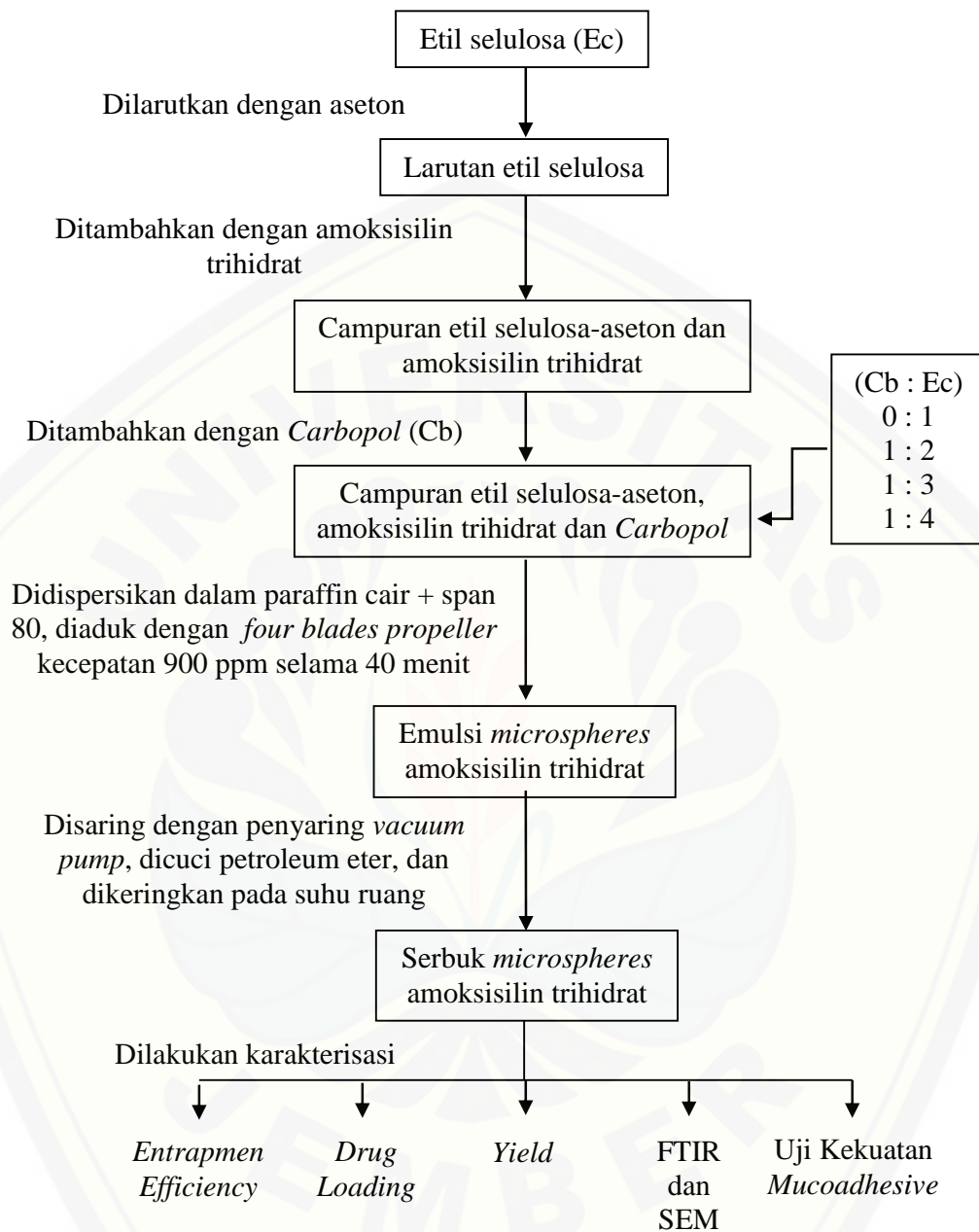
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian adalah *four blades propeller* (IKA *Labortechnik RW 20.n*), spektrofotometer FTIR (*Alpha Bruker*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10s, Thermo scientific*), SEM (*Hitachi TM3000*), neraca analitik (*Adventure<sup>TM</sup> Ohaou*), desikator (*Normax*), *texture analyzer* (*TA-TX2, Stable Micro System*), pH meter (*Elmetron CP-502*), *vacumm pump*, alat gelas, kertas saring *whatman* nomor 41, dan aplikasi SPSS Versi 16.

#### 3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah amoksisilin trihidrat (CoA Kimia Farma), *Carbopol* (PT. Bratachem), etil selulosa (PT. Lawsim Zecha), span 80 (PT. Brataco Chemika), aseton (PT. Smart Lab), parafin cair (PT. Brataco Chemika), *petroleum ether* (PT. Brataco Chemika), *aquadest*, NaCl fisiologis 0,9%, dan buffer fosfat pH 7,4.

### 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada Bulan November 2017-Februari 2018.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat

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

Tabel 3.1 Formula *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat

Komposisi	Fungsi	Formula			
		1	2	3	4
Amoksisilin trihidrat	Bahan aktif	575 mg	575 mg	575 mg	575 mg
Etil selulosa	Polimer matriks	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg
<i>Carbopol</i>	Polimer <i>mucoadhesive</i>	0 mg	250 mg	333,3 mg	500 mg
Aseton	Pelarut fase internal	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
Parafin cair	Pelarut fase eksternal	80 ml	80 ml	80 ml	80 ml
Span 80	Surfaktan	1,6 ml	1,6 ml	1,6 ml	1,6 ml

Preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat menggunakan metode *solvent evaporation* (Venkateswaramurthy *et al.*, 2010). Etil selulosa sebanyak 1000 mg dilarutkan dengan aseton sebanyak 10 ml kemudian ditambahkan dengan amoksisilin trihidrat sebanyak 575 mg dan *Carbopol* sesuai dengan masing-masing formula (0 mg, 250 mg, 333,3 mg dan 500 mg). Pada formula (1) perbandingan *Carbopol* dan etil selulosa adalah 0 : 1, formula (2) perbandingan *Carbopol* dan etil selulosa adalah 1 : 2 (Patel *et al.*, 2010), formula (3) perbandingan 1 : 3 (Tao *et al.*, 2009) dan formula (4) perbandingan 1 : 4. Campuran etil selulosa-aseton, amoksisilin trihidrat dan *Carbopol* dimasukkan ke dalam 80 ml paraffin cair yang mengandung span 80 dengan konsentrasi 2% v/v (1,6 ml), kemudian dilakukan pengadukan menggunakan *four blades propeller* dengan kecepatan 900 rpm selama 40 menit. Larutan yang terbentuk disaring dengan menggunakan *vacuum pump*. *Microspheres* yang terbentuk dicuci secara berulang menggunakan petroleum eter. *Microspheres* yang didapat dikeringkan pada suhu ruang sampai didapatkan berat yang konstan. *Microspheres* disimpan dalam desikator. Rancangan formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dapat dilihat pada Tabel 3.1



### 3.4.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat

#### a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang dengan cara *scanning* larutan baku konsentrasi tertentu pada panjang gelombang 200-400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimum dengan melihat nilai absorbansi yang terbesar.

#### b. Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat

Amoksisilin trihidrat ditimbang sejumlah 40 mg dan 60 mg kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml. Amoksisilin trihidrat dilarutkan dalam 25 ml *aquadest* dan disonikasi selama 10 menit. Sampel ditambahkan *aquadest* sampai tanda batas dan disaring. Larutan baku dibuat seri pengenceran 100, 120, 180, 200 dan 300 ppm. Masing-masing larutan standar ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dan dibuat kurva baku hasil pengukuran tersebut.

### 3.4.3 Karakteristik *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat

#### a. Penentuan *Entrapment Efficiency* (Yellanki *et al.*, 2010)

*Entrapment efficiency* menunjukkan seberapa besar jumlah obat yang terperangkap di dalam pertikel *microspheres*. *Microspheres* sejumlah ekuivalen 50 mg dengan jumlah obat dilarutkan dalam 100 ml *aquadest*. Suspensi disonikasi selama 10 menit, kemudian disaring. Konsentrasi obat dalam filtrat diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Perhitungan persen *entrapment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan (1).

#### b. Penentuan *Drug Loading* (Garud and Garud, 2012)

*Drug loading* menunjukkan seberapa efisien formula yang digunakan dalam preparasi. Bobot obat yang sebenarnya dalam *microspheres* didapat dari perkalian persen *entrapment efficiency* dengan bobot amoksisilin trihidrat teoritis. Perhitungan persen *drug loading* dilakukan menggunakan persamaan (2).

#### c. Penentuan *Yield*

Persentase *yield* menunjukkan seberapa efisien metode yang digunakan sehingga membantu menentukan metode pembuatan *microspheres* yang tepat. Perhitungan persen *yield* dilakukan menggunakan persamaan (3).

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

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

e. Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Ukuran, bentuk, dan morfologi permukaan *microspheres* dapat dilihat menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Ukuran partikel akan berpengaruh terhadap rasio antar luas permukaan dengan volume partikel suatu *microspheres* sehingga mempengaruhi pelepasan obat. Sejumlah *microspheres* disebarkan pada bagian *glass stub* dan ditempatkan pada SEM chamber. Pengukuran ukuran partikel *mucoadhesive microspheres* dilakukan dengan mengambil pengamatan sebanyak 45 partikel secara acak.

f. Uji Kekuatan *Mucoadhesion*

Uji kekuatan *mucoadhesive* dari *mucoadhesive microspheres* dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* (TA.TX2) yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Lambung tikus dibuka dan dibersihkan dengan NaCl fisiologis 0,9%, kemudian dibilas dan direndam dalam medium dapar fosfat pH 7,4. Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa menghadap ke luar. Sejumlah tertentu *microspheres* ditempelkan di atas jaringan lambung tersebut. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan tekanan terhadap *microspheres* dengan kekuatan 500g. Setelah itu *probe* diangkat dengan kecepatan 10 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga *microspheres* terlepas dari permukaan jaringan. Untuk pengukuran selanjutnya dapat digunakan lambung tikus yang sama tetapi menggunakan bagian yang berbeda dari bagian yang digunakan sebelumnya.

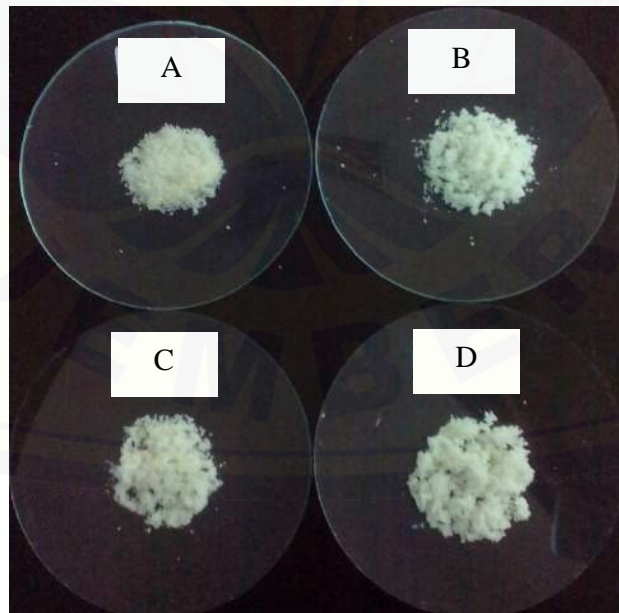
### 3.5 Analisa Data

Pengujian statistika digunakan untuk menguji apakah peningkatan konsentrasi *Carbopol* berpengaruh secara signifikan terhadap nilai *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* dalam sediaan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat. Pengujian statistika yang dipilih merupakan uji ANOVA (*Analysis of Varian*) satu arah tingkat kepercayaan 95% dengan syarat uji homogenitas dan uji normalitas memenuhi persyaratan uji yaitu harga  $p > 0,05$ . Bila terdapat perbedaan bermakna pada uji ANOVA, analisis dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significantly Different*) dengan menggunakan program SPSS. Hasil uji ANOVA satu arah dan LSD dikatakan signifikan atau bermakna bila didapatkan harga  $p < 0,05$  ( $\alpha = 0,05$ ). Jika uji homogenitas dan uji normalitas tidak memenuhi persyaratan, maka dipilih analisis statistika uji Kruskal-Wallis. Jika terdapat perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji Mann Whitney.

## BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat

Tahap pertama pada penelitian ini adalah preparasi empat formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat menggunakan metode *non-aqueous solvent evaporation* dengan bantuan *four blades propeller*. Bahan-bahan yang digunakan adalah 575 mg amoksisilin trihidrat (bahan aktif), 1000 mg etil selulosa (polimer matriks), 10 ml aseton (fase internal), 80 ml parafin cair (fase eksternal), 1,6 ml span 80 (surfaktan), serta *Carbopol* (polimer *mucoadhesive*) yaitu formula 1 tanpa *Carbopol*, formula 2 sebanyak 250 mg, formula 3 sebanyak 333,3 mg, dan formula 4 sebanyak 500 mg. Preparasi dilakukan dengan melarutkan bahan aktif dan polimer dalam fase internal kemudian dilakukan emulsifikasi ke dalam fase eksternal yang bersifat lipofilik. Mekanisme terbentuknya *microspheres* adalah terjadinya penguapan pelarut organik secara perlahan pada fase eksternal lipofilik. Bantuan pengaduk membantu terjadinya penguapan pelarut organik dari fase eksternal lipofilik (Naik *et al.*, 2012).



Gambar 4.1 *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat (A) Formula 1; (B) Formula 2; (C) Formula 3; dan (D) Formula 3.

Hasil masing-masing formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dapat dilihat pada Gambar 4.1. Organoleptis dari masing-masing formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat menunjukkan bentuk yang hampir sama yaitu serbuk dengan warna putih sedikit kekuningan. Formula 2, formula 3 dan formula 4 yang menggunakan *Carbopol* dalam preparasinya memiliki bentuk serbuk yang lebih mengembang. Semakin banyak *Carbopol* yang digunakan, serbuk yang dihasilkan semakin mengembang. *Carbopol* tidak mempengaruhi bau dari hasil masing-masing formula sehingga semua hasil berbau sama yaitu bau khas amoksisilin trihidrat. Hasil organoleptis dari masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Organoleptis *Mucoadhesive Microspheres* Amokssilin Trihidrat

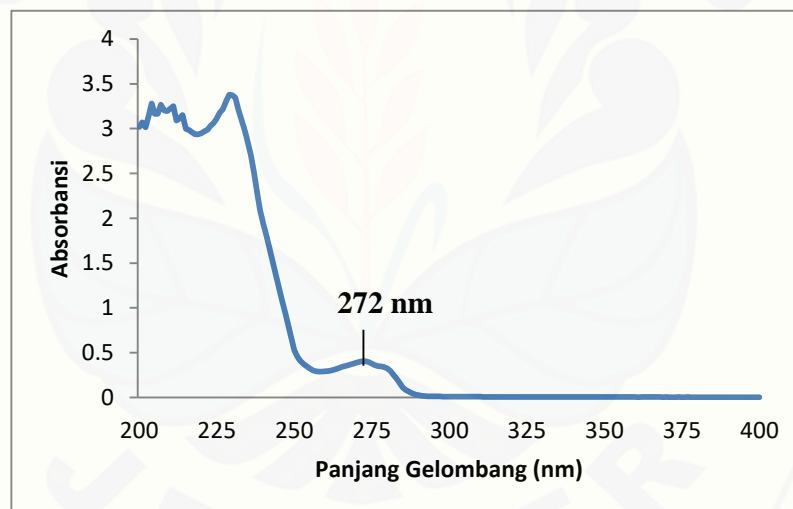
Organoleptis	Formula			
	1	2	3	4
Bentuk	Serbuk	Serbuk	Serbuk	Serbuk
Warna	Putih kekuningan	Putih kekuningan	Putih kekuningan	Putih kekuningan
Bau	Bau khas amoksisilin trihidrat	Bau khas amoksisilin trihidrat	Bau khas amoksisilin trihidrat	Bau khas amoksisilin trihidrat

## 4.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat

### 4.2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan mengukur serapan baku amoksisilin trihidrat konsentrasi 150 ppm dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-400 nm. Spektra panjang gelombang yang dihasilkan menunjukkan bahwa terdapat lebih dari satu panjang gelombang. Hal ini mungkin terjadi karena terjadinya beberapa transisi dari molekul amoksisilin trihidrat yang lebih kompleks sehingga memiliki panjang gelombang maksimum lebih dari satu. Penentuan panjang gelombang maksimum dilihat dari nilai serapan yang paling

tinggi dan masih dalam rentang 0,2-0,8. Selain itu, dipilih panjang gelombang maksimum dari puncak yang berbentuk melebar. Puncak yang berbentuk melebar menunjukkan bahwa setiap panjang gelombang memiliki nilai absorbansi yang hampir sama sehingga ketika dilakukan pengukuran ulang, kesalahan yang disebabkan oleh pemasangan ulang panjang gelombang akan kecil sekali (Gandjar and Rohman, 2007). Hasil pengukuran serapan amoksisilin trihidrat dalam *aquadest* menunjukkan adanya puncak yang memiliki serapan tertinggi yaitu 0,406 pada panjang gelombang 272 nm. Hal ini diperkuat dengan penelitian Liu (2005) bahwa amoksisilin trihidrat memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 272 nm dengan menggunakan pelarut *aquadest*. Spektra pengukuran serapan amoksisilin trihidrat dalam *aquadest* dapat dilihat pada Gambar 4.2, hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran A.2.

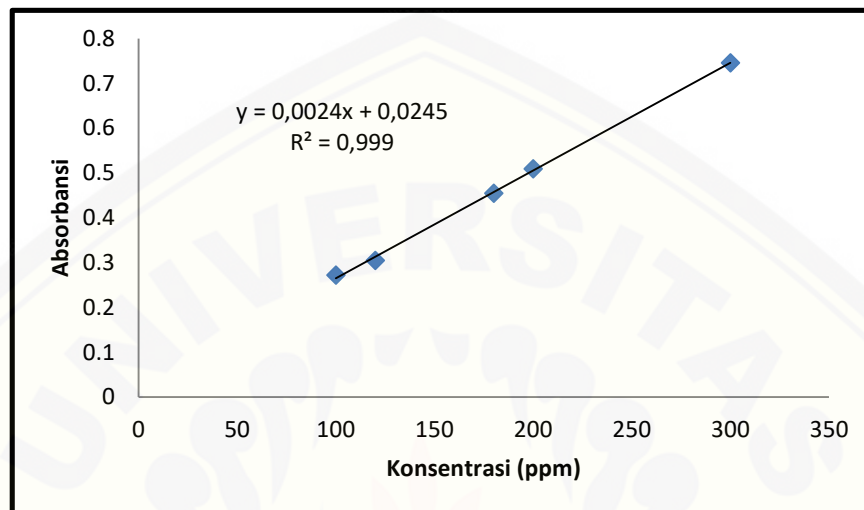


Gambar 4.2 Spektra Panjang Gelombang Amoksisilin Trihidrat dalam *Aquadest*

#### 4.2.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam *Aquadest*

Kurva baku amoksisilin trihidrat dibuat dengan mengukur serapan dari 5 larutan baku dengan kadar berbeda yaitu 100 ppm, 120 ppm, 180 ppm, 200 ppm, dan 300 ppm. Pembuatan larutan baku 100 ppm, 120 ppm dan 200 ppm dilakukan dengan pengenceran larutan induk 400 ppm. Pembuatan larutan baku 180 ppm dan 300 ppm dilakukan dengan pengenceran larutan induk 600 ppm. Masing-

masing kadar ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 272 nm. Hasil absorbansi larutan baku amoksisilin trihidrat dapat dilihat pada Lampiran B.1.



Gambar 4.3 Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat

Kurva baku amoksisilin trihidrat dalam *aquadest* dapat dilihat pada Gambar 4.3. Hasil nilai konsentrasi dan serapan kurva baku dimasukkan dalam aplikasi *software Validation Method of Analysis*. Persamaan regresi linier kurva baku amoksisilin trihidrat dalam *aquadest* yaitu  $y = 0,0024x + 0,0245$  dengan nilai  $r = 0,999$ ; sedangkan nilai  $V_{x0} = 1,5359\%$  dan nilai  $X_p = 19,992$ . Nilai koefisien korelasi ( $r$ ) dikatakan baik apabila lebih dari 0,99, nilai  $V_{x0}$  merupakan koefisien variasi dari fungsi dikatakan baik apabila berada dalam rentang 0%-5% dan nilai batas deteksi ( $X_p$ ) dikatakan baik apabila lebih kecil dari konsentrasi terendah larutan kurva baku yang digunakan yaitu 100 ppm. Hasil nilai  $r$  hitung lebih besar dari nilai  $r$  tabel ( $0,999 > 0,8293$ ). Berdasarkan hasil pengukuran kurva baku amoksisilin trihidrat dalam *aquadest* nilai  $r$ ,  $V_{x0}$ ,  $X_p$  dan  $r$  hitung yang didapat memenuhi persyaratan linieritas yang baik. Hasil selengkapnya dari penilaian linieritas dapat dilihat pada Lampiran B.3.

### 4.3 Karakterisasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat

#### 4.3.1 Perhitungan *Entrapment Efficiency*

Penentuan nilai *entrapment efficiency* dilakukan untuk mengetahui persen jumlah bahan aktif obat yang terperap dalam *microspheres*. *Drug loss* dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency*. *Drug loss* terjadi ketika bahan aktif obat ikut berdifusi dari *droplet microspheres* bersama aseton ke dalam fase eksternal saat terjadinya proses penguapan pelarut (Freiberg *and* Zhu, 2004; Mishra, 2016).

Nilai *entrapment efficiency* masing masing formula ditentukan menggunakan spektrofotometer UV sebanyak tiga kali replikasi sehingga didapat nilai *entrapment efficiency* dari 12 formula. Penentuan nilai *entrapment efficiency mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dilakukan dengan melarutkan sejumlah tertentu *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dalam *aquadest* kemudian mengukur jumlah amoksisilin trihidrat yang terperap di dalam *microspheres*. Amoksisilin trihidrat yang terperap dapat dilihat dari serapan yang terukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum 272 nm dengan bantuan kurva baku.

Keberhasilan suatu preparasi *microspheres* bergantung pada penyerapan bahan aktif dalam suatu partikel *microspheres* atau disebut dengan nilai *entrapment efficiency*. Jika nilai *entrapment efficiency* yang dihasilkan tinggi maka jumlah obat yang terperap dalam partikel *microspheres* juga tinggi sehingga jumlah obat yang akan dilepaskan dalam tubuh juga besar dan dapat mencapai efek terapi yang diinginkan (O'Donnell *and* McGinity, 1997).

Nilai *entrapment efficiency mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dapat dilihat pada Tabel 4.2. Pada formula 1 didapatkan nilai *entrapment efficiency* sebesar  $85,455\% \pm 1,199$  tanpa penggunaan *Carbopol*. Formula 2 dengan penggunaan *Carbopol* 250 mg didapatkan nilai *entrapment efficiency* sebesar  $82,729\% \pm 1,066$ . Formula 3 menggunakan *Carbopol* 333,3 mg didapatkan nilai *entrapment efficiency* sebesar  $79,051\% \pm 1,308$ . Formula 4 menggunakan *Carbopol* 500 mg menghasilkan nilai *entrapment efficiency* sebesar  $75,583\% \pm 1,243$ . Formula yang memiliki nilai *entrapment efficiency* paling tinggi adalah formula 1, yaitu  $85,455\% \pm 1,199$ . Semakin banyak *Carbopol* yang



digunakan, semakin rendah nilai *entrapment efficiency* yang dihasilkan. Menurut Thorat *et al.* (2009), nilai *entrapment efficiency* yang menurun seiring dengan meningkatnya konsentrasi *Carbopol* disebabkan karena kemungkinan terjadinya persaingan antara obat dan pengembangan dari rantai *Carbopol* untuk mendapatkan ruang.

*Carbopol* tidak larut tetapi hanya mengembang karena *Carbopol* merupakan mikrogel berikatan silang tiga dimensi (Rowe, 2009). *Carbopol* dapat mengembang hingga 1000 kali volume aslinya dan 10 kali diameter aslinya membentuk gel. Bagian karboksilat pada tulang punggung polimer terionisasi, mengakibatkan penolakan antara muatan asli, yang menambah pengembangan *Carbopol* (Hosmani *et al.*, 2004). Pengembangan rantai *Carbopol* ini dapat mendesak obat sehingga obat yang terjebak dalam sistem *microspheres* menurun seiring dengan meningkatnya konsentrasi *Carbopol*.

Tabel 4.2 Hasil Pengujian Nilai *Entrapment Efficiency*

Formula	Replikasi	<i>Entrapment Efficiency (%)</i>	Rata-rata $\pm$ SD (%)
1	1	86,338	85,455 $\pm$ 1,199
	2	84,090	
	3	85,936	
2	1	83,632	82,729 $\pm$ 1,066
	2	81,553	
	3	83,003	
3	1	80,109	79,051 $\pm$ 1,308
	2	77,589	
	3	79,456	
4	1	76,751	75,583 $\pm$ 1,243
	2	74,277	
	3	75,722	

Data hasil *entrapment efficiency* dianalisis menggunakan aplikasi SPSS versi 16. Uji normalitas *Shapiro-Wilk* menghasilkan nilai  $p > 0,05$  yang menunjukkan data tersebut memiliki sebaran yang normal sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA*. Uji homogenitas menghasilkan nilai  $p > 0,05$  yaitu sebesar 0,975 yang menunjukkan data tersebut memiliki sebaran data yang homogen. Hasil uji *One Way ANOVA* menghasilkan nilai  $p < 0,05$  yaitu sebesar 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi *Carbopol* pada sediaan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat berpengaruh secara signifikan terhadap nilai *entrapment efficiency*. Uji statistik dilanjutkan dengan uji LSD untuk melihat signifikansi pada masing-masing formula. Hasil uji LSD menunjukkan nilai  $p < 0,05$  yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara masing-masing formula. Peningkatan jumlah *Carbopol* yang digunakan menghasilkan nilai *entrapment efficiency* yang semakin kecil ( $F1 > F2 > F3 > F4$ ). Hasil tersebut dapat dilihat pada Lampiran C.3.

#### 4.3.2 Perhitungan *Drug Loading*

*Drug loading* merupakan suatu karakterisasi *microspheres* yang menunjukkan seberapa efisien formula yang digunakan. *Drug loading* didapatkan dari nilai *entrapment efficiency* dikalikan dengan berat *microspheres* yang ditimbang dibagi dengan berat *microspheres*. Formula yang memiliki nilai *drug loading* tertinggi adalah formula 1 yaitu  $34,569\% \pm 0,210$ . Nilai *drug loading* dari keempat formula berkisar 26,580-34,569% dan untuk hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Hasil Perhitungan Nilai *Drug Loading*

Formula	Replikasi	<i>Drug Loading</i> (%)	Rata-rata $\pm$ SD (%)
1	1	34,377	34,569 $\pm$ 0,210
	2	34,537	
	3	34,793	

	1	30,240	
2	2	29,492	30,107 ± 0,561
	3	30,590	
	1	29,647	
3	2	27,716	28,776 ± 0,979
	3	28,965	
	1	27,418	
4	2	26,207	26,580 ± 0,728
	3	26,114	
	1	26,114	

Dari hasil penelitian dapat dilihat bahwa semakin banyak jumlah *Carbopol* yang digunakan, nilai *drug loading* yang dihasilkan semakin menurun. Hasil ini sesuai dengan penelitian Bansode *et al.* (2012). Menurut Bansode *et al.* (2012) faktor yang mempengaruhi nilai *drug loading* adalah konsentrasi polimer yang digunakan dalam preparasi sediaan. Umumnya semakin tinggi konsentrasi polimer yang digunakan maka nilai *drug loading* yang dihasilkan akan semakin menurun.

Data hasil *drug loading* dianalisis menggunakan aplikasi SPSS versi 16. Uji normalitas *Shapiro-Wilk* menghasilkan nilai  $p > 0,05$  yang menunjukkan data tersebut memiliki sebaran yang normal sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA*. Uji homogenitas menghasilkan nilai  $p > 0,05$  yaitu sebesar 0,196 yang menunjukkan data tersebut memiliki sebaran data yang homogen. Hasil uji *One Way ANOVA* menghasilkan nilai  $p < 0,05$  yaitu sebesar 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi *Carbopol* pada sediaan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat berpengaruh secara signifikan terhadap nilai *drug loading*. Uji statistik dilanjutkan dengan uji LSD untuk melihat signifikansi pada masing-masing formula. Hasil uji LSD menunjukkan nilai  $p < 0,05$  yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara masing-masing formula. Peningkatan jumlah *Carbopol* yang digunakan menghasilkan nilai *drug loading* yang semakin kecil ( $F1 > F2 > F3 > F4$ ).

### 4.3.3 Perhitungan Yield

*Yield* menunjukkan seberapa efisien metode yang digunakan untuk mendapatkan jumlah *microspheres* yang maksimal, sehingga membantu menentukan metode pembuatan *microspheres* yang tepat (Sappidi *et al.*, 2014). *Yield* didapatkan dari berat *microspheres* setelah pengeringan. Formula yang memiliki nilai *yield* tertinggi adalah formula 1 yaitu  $90,250\% \pm 1,402$ . Hasil perhitungan *yield* selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Hasil Perhitungan Nilai *Yield*

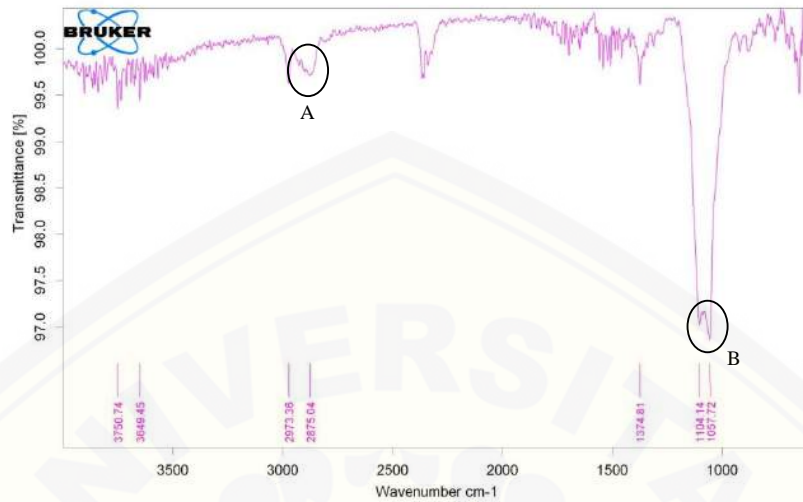
Formula	Replikasi	<i>Yield</i> (%)	Rata-rata $\pm$ SD (%)
1	1	91,689	90,250 $\pm$ 1,402
	2	88,889	
	3	90,171	
2	1	87,134	86,582 $\pm$ 0,946
	2	87,123	
	3	85,490	
3	1	81,418	82,809 $\pm$ 1,474
	2	84,353	
	3	82,655	
4	1	77,571	78,821 $\pm$ 1,412
	2	78,540	
	3	80,352	

Hasil yang didapat menunjukkan bahwa semakin banyak polimer yang digunakan dalam formula maka semakin kecil nilai *yield* yang didapatkan. Semakin banyak polimer yang digunakan, maka semakin tinggi viskositas larutan. Viskositas larutan yang lebih tinggi menyebabkan larutan lebih sukar mengalir dan memungkinkan lebih banyak bahan yang menempel pada alat sehingga nilai *yield* yang diperoleh menjadi kecil.

Data hasil *yield* dianalisis menggunakan aplikasi SPSS versi 16. Uji normalitas *Shapiro-Wilk* menghasilkan nilai  $p > 0,05$  yang menunjukkan data tersebut memiliki sebaran yang normal sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA*. Uji homogenitas menghasilkan nilai  $p > 0,05$  yaitu sebesar 0,933 yang menunjukkan data tersebut memiliki sebaran data yang homogen. Hasil uji *One Way ANOVA* menghasilkan nilai  $p < 0,05$  yaitu sebesar 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi *Carbopol* pada sediaan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat berpengaruh secara signifikan terhadap nilai *yield*. Uji statistik dilanjutkan dengan uji LSD untuk melihat signifikansi pada masing-masing formula. Hasil uji LSD menunjukkan nilai  $p < 0,05$  yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara masing-masing formula. Peningkatan jumlah *Carbopol* yang digunakan menghasilkan nilai *yield* yang semakin kecil ( $F1 > F2 > F3 > F4$ ).

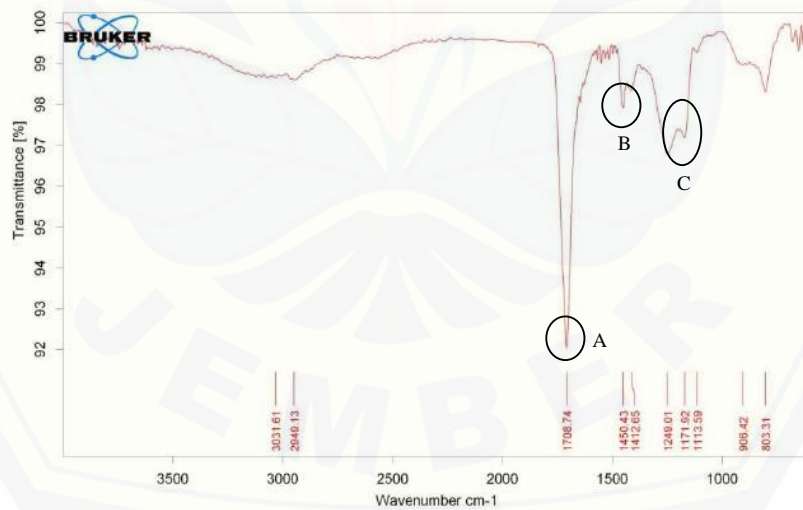
#### 4.3.4 Analisis *Fourier Transform Infrared* (FT-IR)

Studi kompatibilitas antara obat dan polimer ditentukan dengan menggunakan studi *Fourier Transform Infrared* (FT-IR) untuk mengetahui apakah terdapat interaksi atau tidak antara bahan aktif obat dan polimer dalam formulasi yang ditandai dengan adanya pergeseran pita serapan yang tajam pada bilangan gelombang yang dihasilkan atau adanya perubahan gugus fungsi dari bahan aktif obat (Singh *et al.*, 2010). Analisis menggunakan FT-IR akan menghasilkan spektra yang menunjukkan gugus fungsi spesifik pada bilangan gelombang tertentu yang ada pada struktur bahan. Spektra FT-IR dari amoksisilin trihidrat, etil selulosa dan *Carbopol* murni diukur pada panjang gelombang 4000-500  $\text{cm}^{-1}$ . Hasil FT-IR dari etil selulosa dan *Carbopol* murni dapat dilihat pada Gambar 4.4 dan Gambar 4.5.



D:\FARMASI\14-94 RIZKA\EC.0 EC Instrument type and / or accessory 1/10/2018

Gambar 4.4 Hasil Spektra FT-IR Etil Selulosa Murni



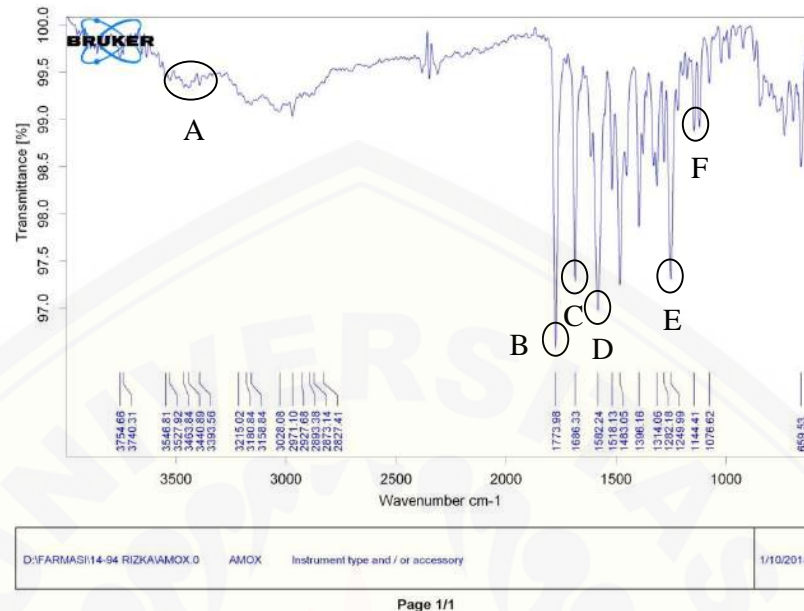
D:\FARMASI\14-94 RIZKA\CARBOPOL.0 CARBOPOL Instrument type and / or accessory 1/10/2018

Gambar 4.5 Hasil Spektra FT-IR Carbopol Murni

Identifikasi spektra khas polimer etil selulosa murni dilakukan pada bilangan gelombang 1100-1120  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus eter alifatik (C-O-C) dan pada bilangan gelombang 3000-2850  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus C-H alkana dari etil selulosa (Pavia *et al.*, 2008). Berdasarkan hasil spektra etil selulosa murni pada Gambar 4.4, terlihat adanya serapan yang menunjukkan adanya puncak khas pada bilangan gelombang 2875,04  $\text{cm}^{-1}$  yang menandakan adanya gugus C-H alkana yang ditunjukkan pada bagian A. Pada bilangan gelombang 1104,14  $\text{cm}^{-1}$  menandakan adanya gugus amida eter alifatik (C-O-C) yang ditunjukkan pada bagian B. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa polimer etil selulosa yang digunakan dalam penelitian sesuai dengan karakteristik bahan polimer etil selulosa.

Identifikasi spektra khas polimer *Carbopol* murni dilakukan pada bilangan gelombang 1800-1700  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus asam karboksilat (C=O), pada panjang gelombang 1320-1210  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus asam karboksilat (C-O) dan pada bilangan gelombang 1300-1000  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus (C-O-C) dari *Carbopol* (Pavia *et al.*, 2008). Berdasarkan hasil spektra *Carbopol* murni pada Gambar 4.5, terlihat adanya serapan yang menunjukkan adanya puncak khas pada bilangan gelombang 1708,74  $\text{cm}^{-1}$  yang menandakan adanya gugus asam karboksilat (C=O) yang ditunjukkan pada bagian A. Pada bilangan gelombang 1450,43  $\text{cm}^{-1}$  menandakan adanya gugus asam karboksilat (C-O) yang ditunjukkan pada bagian C. Pada bilangan gelombang 1171,92  $\text{cm}^{-1}$  menandakan adanya gugus C-O-C yang ditunjukkan pada bagian C. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa polimer *Carbopol* yang digunakan dalam penelitian sesuai dengan karakteristik bahan polimer *Carbopol*.

Selain mengenai serapan spesifik *Carbopol*, serapan spesifik pada amoksisilin trihidrat juga perlu diketahui untuk menentukan apakah muncul gugus spesifik atau terjadi pergeseran bilangan gelombang pada spektra FT-IR *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat. Hasil FT-IR amoksisilin trihidrat dapat dilihat pada Gambar 4.6.



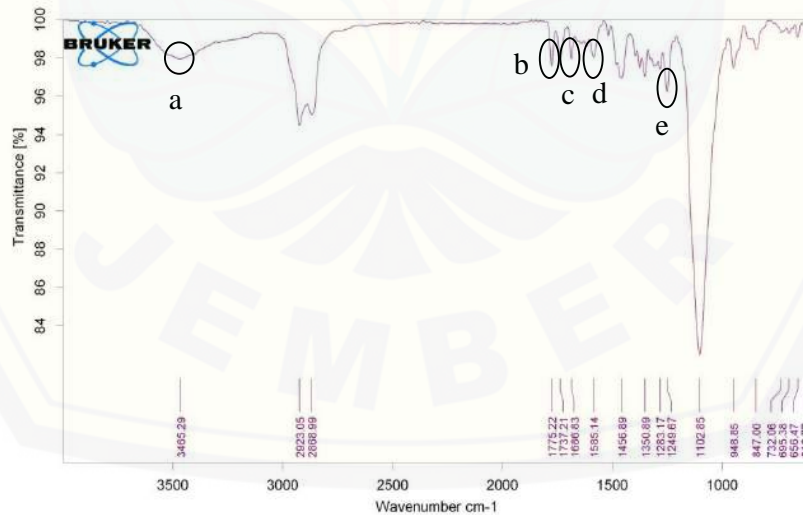
Gambar 4.6 Hasil Spektra FT-IR Amoksisilin Trihidrat Murni

Hasil spektra FTIR amoksisilin trihidrat murni menunjukkan adanya puncak khas pada bilangan gelombang  $3463,84 \text{ cm}^{-1}$  menandakan adanya gugus amida (N-H) yang ditunjukkan pada bagian A. Pada bilangan gelombang  $1773,98 \text{ cm}^{-1}$  menandakan adanya gugus asam karboksilat (C=O) yang ditunjukkan pada bagian B. Pada bilangan gelombang  $1686,33 \text{ cm}^{-1}$  menandakan adanya gugus amida cincin beta laktam (C=O) yang ditunjukkan pada bagian C. Pada bilangan gelombang  $1582,24 \text{ cm}^{-1}$  menandakan adanya gugus amina primer (N-H) yang terikat pada C-N yang ditunjukkan pada bagian D. Pada bilangan gelombang  $1249,99 \text{ cm}^{-1}$  menandakan adanya gugus asam karboksilat (C-O) yang ditunjukkan pada bagian E. Pada bilangan gelombang  $1144,41 \text{ cm}^{-1}$  menandakan adanya gugus amina (C-N) yang ditunjukkan pada bagian F. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa sampel amoksisilin trihidrat murni yang digunakan dalam penelitian sesuai dengan karakteristik bahan aktif amoksisilin trihidrat. Hasil identifikasi bilangan gelombang amoksisilin trihidrat, etil selulosa dan *Carbopol* murni dapat dilihat selengkapnya pada Tabel 4.5.



Tabel 4.5 Hasil FT-IR Amoksisilin Trihidrat, Etil Selulosa, dan *Carbopol* Murni

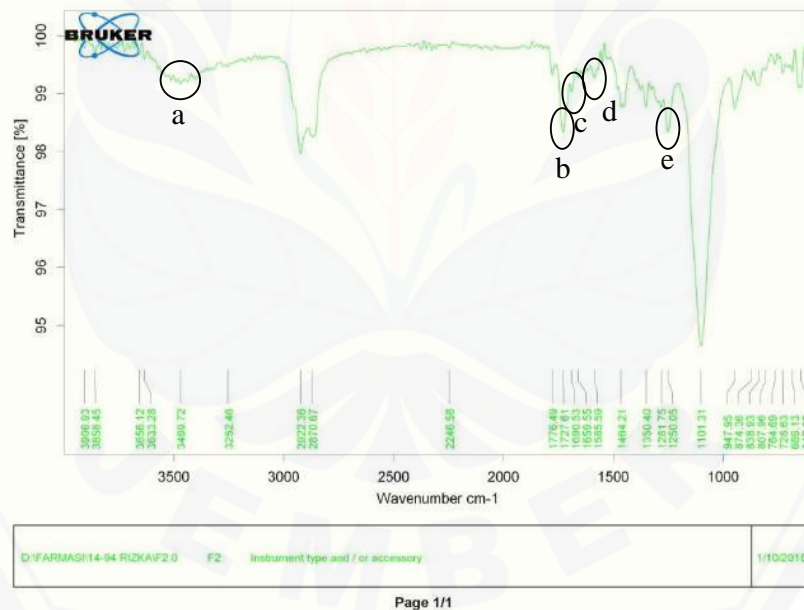
	Gugus Fungsi	Rentang Bilangan Gelombang (cm <sup>-1</sup> )	Bilangan Gelombang (cm <sup>-1</sup> )		
			Amoksisilin Trihidrat	Etil Selulosa	<i>Carbopol</i>
A	N-H amida	3500-3100	3463,84		
B	C=O asam karboksilat	1800-1700	1773,98		
C	C=O amida	1745-1630	1686,33		
D	N-H amina primer	1640-1550	1582,24		
E	C-O asam karboksilat	1320-1210	1249,99		
F	C-N amina	1350-1000	1144,41		
A	C-H alkana	3000-2850		2875,04	
B	C-O eter alifatik	1120-1100		1104,1	
A	C=O asam karboksilat	1800-1700			1708,74
B	C-O asam karboksilat	1320-1210			1450,43
C	C-O-C	1300-1000			1171,92



D:\FARMASI\14-94 RIZKA\F1.0 F1 Instrument type and / or accessory 1/10/2018

Gambar 4.7 Hasil Spektra FT-IR *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat Formula 1

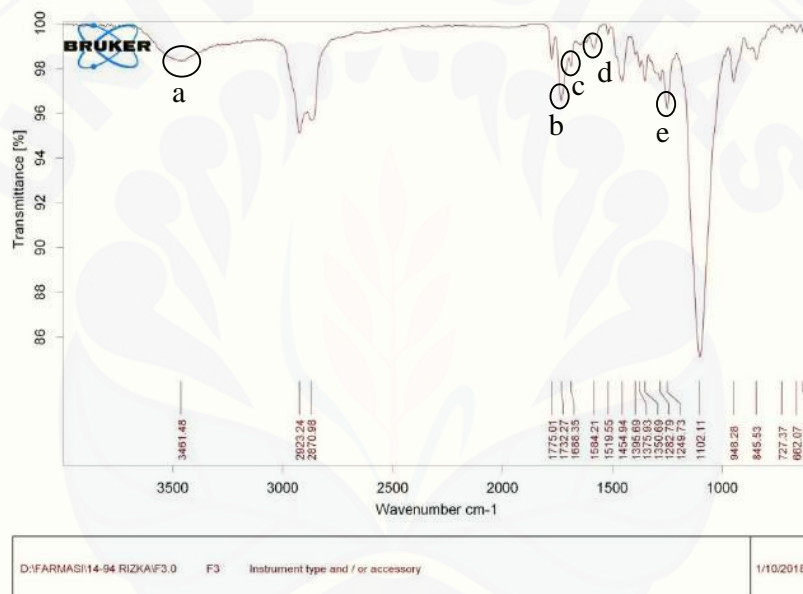
Hasil spektra FTIR Formula 1 dapat dilihat pada Gambar 4.7. Dari hasil spektra tersebut dapat dilihat pada bilangan gelombang (a)  $3465,29\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus amida (N-H); (b)  $1775,22\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus asam karboksilat (C=O); (c)  $1686,83\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus amida cincin beta laktam (C=O); (d)  $1585,14\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus amina primer (N-H) yang terikat pada C-N; (e)  $1249,67\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus asam karboksilat (C-O). Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa sediaan *mucoadhesive microsphere* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan tidak mengalami pergeseran pita serapan yang tajam pada bilangan gelombang yang dihasilkan dan tidak ada perubahan gugus fungsi dari bahan aktif sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi interaksi antara bahan aktif obat dan polimer dalam formulasi.



Gambar 4.8 Hasil Spektra FT-IR *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat Formula 2

Hasil spektra FTIR Formula 2 dapat dilihat pada Gambar 4.8. Dari hasil spektra tersebut dapat dilihat pada bilangan gelombang (a)  $3469,72\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus amida (N-H); (b)  $1776,49\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya

gugus asam karboksilat (C=O); (c) 1690,53  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus amida cincin beta laktam (C=O); (d) 1585,59  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus amina primer (N-H) yang terikat pada C-N; (e) 1250,05  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus asam karboksilat (C-O). Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa sediaan *mucoadhesive microsphere* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan tidak mengalami pergeseran pita serapan yang tajam pada bilangan gelombang yang dihasilkan dan tidak ada perubahan gugus fungsi dari bahan aktif sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi interaksi antara bahan aktif obat dan polimer.

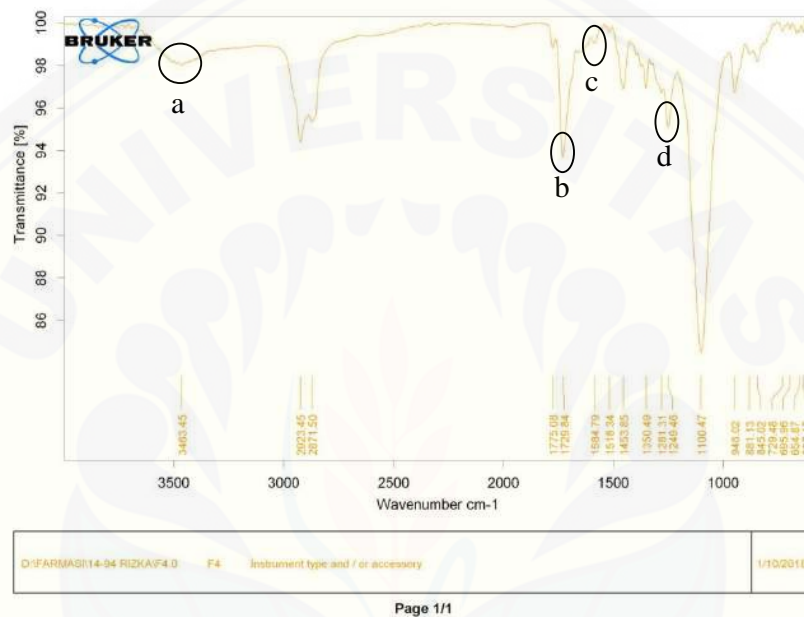


Page 1/1

Gambar 4.9 Hasil Spektra FT-IR *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat Formula 3

Hasil spektra FTIR Formula 3 dapat dilihat pada Gambar 4.9. Dari hasil spektra tersebut dapat dilihat pada bilangan gelombang (a) 3461,48  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus amida (N-H); (b) 1775,01  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus asam karboksilat (C=O); (c) 1688,35  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus amida cincin beta laktam (C=O); (d) 1584,21  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus amina primer (N-H) yang terikat pada C-N; (e) 1249,73  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus asam karboksilat (C-O). Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa

sediaan *mucoadhesive microsphere* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan tidak mengalami pergeseran pita serapan yang tajam pada bilangan gelombang yang dihasilkan dan tidak ada perubahan gugus fungsi dari bahan aktif sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi interaksi antara bahan aktif obat dan polimer dalam formulasi.



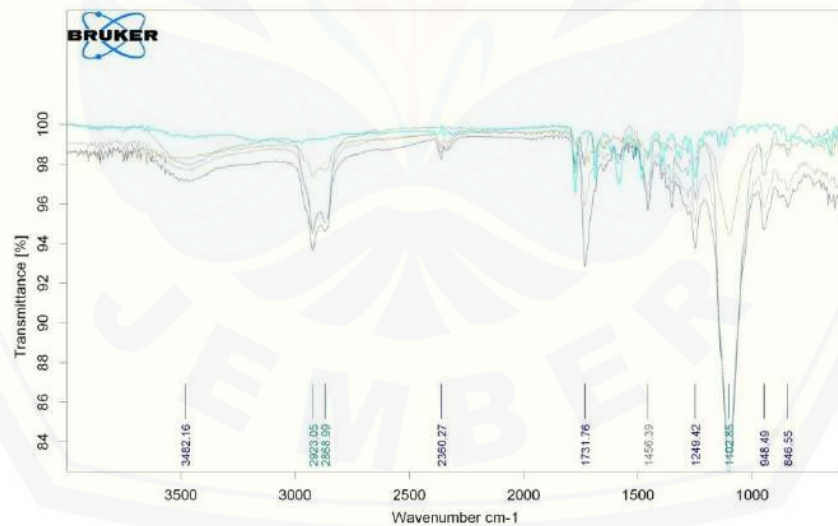
Gambar 4.10 Hasil Spektra FT-IR *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat Formula 4

Hasil spektra FTIR Formula 4 dapat dilihat pada Gambar 4.10. Dari hasil spektra tersebut dapat dilihat pada bilangan gelombang (a)  $3463,45 \text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus amida (N-H); (b)  $1775,08 \text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus asam karboksilat (C=O); (c)  $1584,79 \text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus amina primer (N-H) yang terikat pada C-N; (d)  $1249,46 \text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus asam karboksilat (C-O). Gugus amida cincin beta laktam (C=O) tidak muncul pada hasil spektra FTIR. Tidak munculnya gugus amida cincin beta laktam (C=O) bisa disebabkan karena adanya tumpang tindih dengan spektra gugus asam karboksilat (C=O) pada bilangan gelombang  $1775,08 \text{ cm}^{-1}$ . Hal ini dapat dilihat dari spektra FTIR yang melebar pada daerah bilangan gelombang

1775,08  $\text{cm}^{-1}$ . Hasil identifikasi bilangan gelombang amoksisilin trihidrat murni dan sediaan *mucoadhesive microspheres* dapat dilihat pada Tabel 4.6. Hasil overlay spektra FT-IR amoksisilin trihidrat murni dan keempat formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dapat dilihat pada Gambar 4.11.

Tabel 4.6 Hasil FT-IR Amoksisilin Trihidrat dan Sediaan *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat

	Gugus Fungsi	Bilangan Gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ )				
		Amoksisilin trihidrat	F1	F2	F3	F4
a	N-H amida	3463,84	3465,29	3469,72	3461,48	3463,45
b	C=O asam karboksilat	1773,98	1775,22	1776,49	1775,01	1775,08
c	C=O amida	1686,33	1686,83	1690,53	1688,35	-
d	N-H amina	1582,24	1585,14	1585,59	1584,21	1584,79
e	C-O asam karboksilat	1249,99	1249,67	1250,05	1249,73	1249,47



D:\FARMASI\14-94 RIZKA\AMOX.D	AMOX	Instrument type and / or accessory	1/10/2018
D:\FARMASI\14-94 RIZKA\F1.0	F1	Instrument type and / or accessory	1/10/2018
D:\FARMASI\14-94 RIZKA\F2.0	F2	Instrument type and / or accessory	1/10/2018
D:\FARMASI\14-94 RIZKA\F3.0	F3	Instrument type and / or accessory	1/10/2018
D:\FARMASI\14-94 RIZKA\F4.0	F4	Instrument type and / or accessory	1/10/2018

Gambar 4.11 Overlay Spektra FT-IR Amoksisilin Trihidrat Murni dan Keempat Formula *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat

#### 4.3.5 Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Penentuan bentuk dan ukuran partikel serta morfologi permukaan dari *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dilakukan dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) perbesaran 100 kali. Untuk mengukur ukuran partikel dari *mucoadhesive microspheres* dilakukan dengan mengambil 45 partikel secara acak pada masing-masing formula dan ditentukan rata-rata ukuran partikel *microspheres*. Rentang persyaratan ukuran partikel *microspheres* yaitu berkisar antara 1 hingga 1000  $\mu\text{m}$  (Kaurav *et al.*, 2012). Hasil pengukuran ukuran partikel *microspheres* memiliki ukuran yang masih dalam rentang persyaratan. Hasil selengkapnya ditunjukkan pada Tabel 4.7.

Tabel 4.7 Hasil Penentuan Ukuran *Mucoadhesive Microspheres*

Formula	Rata-Rata Ukuran Partikel $\pm$ SD ( $\mu\text{m}$ )
1	600,0 $\pm$ 67,4
2	704,4 $\pm$ 63,8
3	811,1 $\pm$ 57,3
4	902,2 $\pm$ 65,7

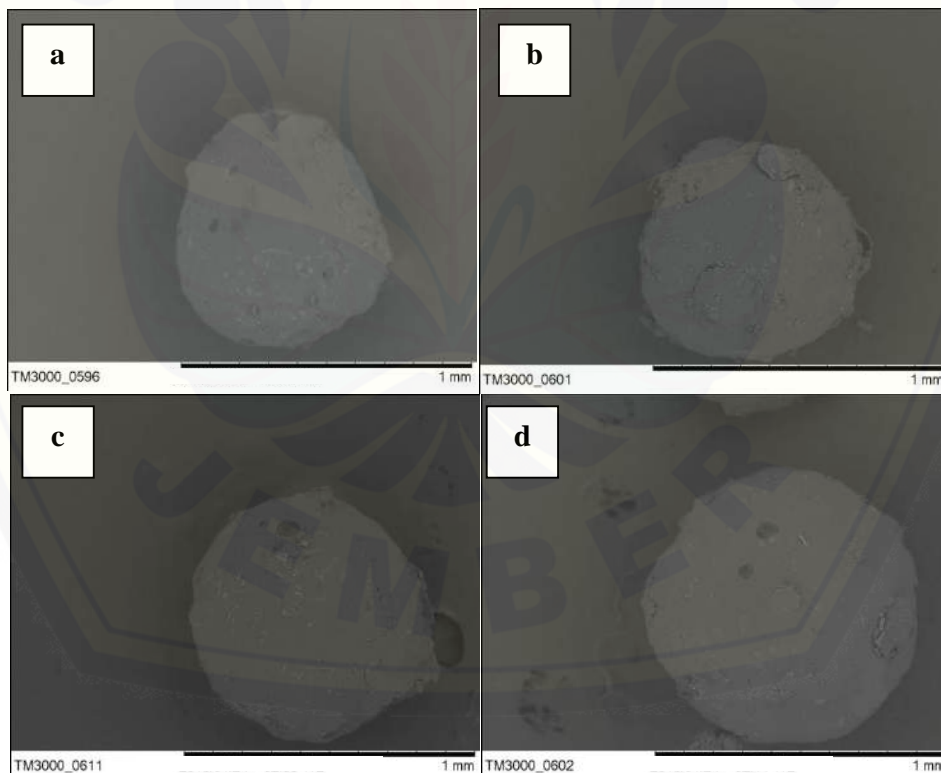
Rata-rata diameter partikel dari keseluruhan formula berkisar antara 620-918  $\mu\text{m}$ . Nilai ini memenuhi persyaratan rentang *microspheres* yaitu antara 1-1000  $\mu\text{m}$ . Formula dengan rata-rata diameter terendah dimiliki oleh formula 1 yaitu 620  $\mu\text{m}$ , sedangkan diameter rata-rata tertinggi yaitu sebesar 918  $\mu\text{m}$  dimiliki oleh formula 4.

Ukuran partikel yang terbentuk dipengaruhi oleh viskositas dari larutan bahan aktif obat dan polimernya pada saat preparasi. Hal ini berlaku untuk *microspheres* dari formula 1 sampai formula 4. *Microspheres* dari formula 1 yang viskositas larutan bahan aktif dan polimernya lebih rendah, menghasilkan diameter ukuran partikel yang lebih kecil dibanding *microspheres* dari formula 4 yang viskositas larutan bahan aktif dan polimernya lebih tinggi. Hal ini mungkin terjadi karena semakin tinggi viskositas larutan fase internal, maka semakin besar

jumlah energi yang dibutuhkan untuk memecahkan tetesan larutan fase internal menjadi partikel yang lebih kecil (Maji *et al.*, 2012).

Selain untuk mengukur ukuran partikel, *Scanning Electron Microscope* (SEM) juga dapat mengidentifikasi permukaan dan bentuk *microspheres* yang ditampilkan melalui sebuah gambar. Morfologi permukaan *mucoadhesive microspheres* yang dihasilkan dapat dilihat pada Gambar 4.12.

*Microspheres* yang dihasilkan berbentuk sferis dengan permukaan yang halus namun tidak rata, terdapat beberapa cekungan di permukaannya. Cekungan pada permukaan *microspheres* disebabkan oleh menguapnya pelarut yang semula terperangkap dalam matriks. Pada saat preparasi, pengadukan fase eksternal akan membantu penguapan pelarut fase internal sehingga tersisa bekas berupa cekungan di permukaan *microspheres*.



Gambar 4.12 Morfologi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat : (a) Formula 1; (b) Formula 2; (c) Formula 3; dan (d) Formula 4

#### 4.3.6 Uji Kekuatan *Mucoadhesive* pada Lambung Tikus

Daya perlekatan *microspheres* pada mukosa lambung tikus diukur menggunakan alat *texture analyzer*. Prinsip pengujiannya yaitu dengan mengukur gaya yang dibutuhkan untuk melepaskan *microspheres* dari mukosa lambung tikus, setelah diberi tekanan tertentu. Semakin besar gaya yang dibutuhkan untuk melepas *microspheres*, maka kekuatan perlekatannya pada mukosa lambung tikus semakin besar. Hasil data yang didapat berupa grafik antara waktu dan kekuatan *mucoadhesive*. Hasil data tersebut dapat dilihat pada Lampiran D.1-D.4.

Kekuatan *mucoadhesive* suatu bahan dipengaruhi kemampuan polimer untuk membentuk ikatan dengan jaringan mukosa seperti yang diperantarai oleh ikatan ionik, ikatan hidrogen, dan belitan secara fisik.

Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* pada lambung tikus menunjukkan bahwa kekuatan *mucoadhesive* terbesar diberikan oleh formula 4. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.8.

Tabel 4.8 Hasil Pengujian Kekuatan *Mucoadhesive*

Formula	Replikasi	Gaya (g)	Rata-rata ± SD (g)
1	1	23,200	20,667 ± 3,176
	2	21,700	
	3	17,100	
2	1	41,700	41,800 ± 1,054
	2	40,800	
	3	42,900	
3	1	45,700	47,467 ± 2,639
	2	46,200	
	3	50,500	
4	1	58,200	55,667 ± 3,179
	2	56,700	
	3	52,100	



*Carbopol* merupakan polimer polianionik yang memiliki banyak gugus karboksil. Muatan anionik ini akan berinteraksi dengan mukus membentuk suatu ikatan antara polimer dengan mukus sehingga menghasilkan sifat *mucoadhesive*. Bahan *bioadhesive* yang mengandung gugus karboksilat seperti *Carbopol* dalam suasana asam akan menjadi bentuk tak terionisasi yang akan membentuk ikatan hidrogen dengan asam sialat, rantai oligosakarida, atau pada protein dari mukus. (Singla *et al.*, 2000).

Pada formula 4, kekuatan *mucoadhesive* yang dihasilkan sebesar 55,667 g, nilai ini merupakan nilai paling tinggi. Kekuatan *mucoadhesive* akan meningkat seiring dengan meningkatnya jumlah polimer karena jumlah polimer tersebut akan menghasilkan gugus fungsi yang terdisosiasi dan akan terikat dengan asam sialat pada membran mukosa sehingga akan meningkatkan daya *mucoadhesive* polimer tersebut (Patel *et al.*, 2009).

Data hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* pada Tabel 4.8 yang diperoleh dari penelitian dianalisis statistik menggunakan aplikasi SPSS versi 16. Uji normalitas *Shapiro-Wilk* menghasilkan nilai  $p > 0,05$  yang menunjukkan data tersebut memiliki sebaran yang normal sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA*. Uji homogenitas menghasilkan nilai  $p > 0,05$  yaitu sebesar 0,249 yang menunjukkan data tersebut memiliki sebaran data yang homogen. Hasil uji *One Way ANOVA* menghasilkan nilai  $p < 0,05$  yaitu sebesar 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi *Carbopol* pada sediaan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kekuatan *mucoadhesive* dari keempat formula. Uji statistik dilanjutkan dengan uji LSD untuk melihat signifikansi pada masing-masing formula. Hasil uji LSD menunjukkan nilai  $p < 0,05$  yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara masing-masing formula. Peningkatan jumlah *Carbopol* yang digunakan menghasilkan nilai kekuatan *mucoadhesive* yang semakin besar ( $F1 < F2 < F3 < F4$ ). Hasil selengkapnya signifikansi dari keempat formula dapat dilihat pada Lampiran D.5.

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Peningkatan *Carbopol* sebagai polimer *mucoadhesive* memberikan pengaruh secara signifikan terhadap *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*. Semakin bertambahnya konsentrasi *Carbopol*, nilai *entrapment efficiency* semakin menurun namun kekuatan *mucoadhesive* semakin meningkat.
2. Formula pertama tanpa *Carbopol* memiliki nilai *entrapment efficiency* terbesar yaitu 85,455%. Formula keempat dengan jumlah *Carbopol* 500 mg memiliki kekuatan *mucoadhesive* terbesar yaitu 55,667 gram.
3. Analisis FTIR *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat menunjukkan tidak adanya interaksi yang dilihat dari munculnya serapan khas dan gugus fungsi dari amoksisilin trihidrat. Nilai *drug loading* dari keempat formula berkisar 26,580-34,569% dan nilai *yield* berkisar 78,821-90,250%. Rata-rata ukuran partikel *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dari keempat formula berkisar 600-902,2  $\mu\text{m}$ .

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka disarankan :

1. Perlu dilakukan optimasi mengenai proporsi etil selulosa dan *Carbopol* yang menghasilkan formula dengan nilai *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* yang optimum.
2. Perlu dilakukan optimasi parameter *mucoadhesive microspheres* yang lain yang juga dapat berpengaruh terhadap *entrapment efficiency*, kekuatan *mucoadhesive*, dan hasil karakteristik *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat.
3. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui laju pelepasan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ami, M., S. Krunal, P. Hejal, dan P. Yogi. 2012. Advancements in Controlled Release Gastroretentive Drug Delivery System: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2(3): 12-21.
- Andrews, G.P., T.P. Lavery, dan D.S. Jones. 2009. Mucoadhesive Polymeric Platforms for Controlled Drug Delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 7(1): 505-518.
- 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. *J.App. Pharma. Sci*. 2(10): 113-116.
- Dipiro, J.T., R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells, dan L.M. Posey. 2008. *Pharmacotherapy : A Pathophysiological Approach*. 7<sup>th</sup> ed. USA: The Mc Graw-Hill Medical Inc.
- Freiberg, S., dan X.X. Zhu. 2004. Polymer Microspheres for Controlled Drug Release. *International Journal of Pharmaceutics*. 282: 1-18.
- Gandjar, I.G., dan A. Rohman. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Garg, R., dan G.D. Gupta. 2008. Progress in Controlled Gastroretentive Delivery Systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 7(3): 1055-1066.
- 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.
- Hire, N.N., dan Dr. D.V. Derle. 2014. Microsphere as Drug Carrier: A Review. *International Journal of Advanced Research*. 2(3): 901-913.
- Hosmani A.H., Y.S. Thorat, dan P.V. Kasture. 2004. *Carbopol* and Its Pharmaceutical Significance: A Review.  
<http://www.pharmainfo.net/reviews/Carbopol-and-its-pharmaceutical-significance-review>
- Junqueira, L.C., 2007. *Persiapan Jaringan untuk Pemeriksaan Mikroskopik. Histology Dasar: Teks dan Atlas. Edisi 10*. Jakarta : EGC.
- Katzung, B.G., S.B. Masters, dan A.J. Trevor. 2012. *Basic dan Clinical Pharmacology*. 12<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill.

- Kaurav, H., S. L. HariKumar dan A. Kaur. 2012. Mucoadhesive Microspheres as Carriers in Drug Delivery: A Review. *International Journal of Drug Development & Research*. 4(2): 21-34.
- Kusters, G., H.M. Arnoud, dan E.J. Kuipers. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 19(3): 449-490.
- Lembhe, S., A. Mhatre, dan A. Dev. 2016. Gastroretentive Drug Delivery System: a Review on Its Recent Advancement. *World Journal of Pharmacy Aand Pharmaceutical Science*. 5(7): 499-523.
- Liu, Z., W. Lu, L. Qian, X. Zhang, P. Zeng, dan J. Pan. 2005. In Vitro and In Vivo Studies on Mucoadhesive Microspheres of Amoxicillin. *Journal of Controlled Release*. 102: 135-144.
- Maji, R., S. Ray, B. Das, dan A.K. Nayak. 2012. Ethyl Cellulose Microparticles Containing Metformin HCl by Emulsification Solvent Evaporation Technique: Effect of Formulation Variables. *International Scholarly Research Network*. 1(1): 1-7.
- Mandapati, L., P.C. Jayanth, dan M.N. Babu. 2013. Gastroretentive Drug Delivery System. *Indo American Journal of Pharm Research*. 3(9): 7207-15.
- Mishra, M. 2016. *Handbook of Encapsulation and Controlled Release*. New York: CRC Press.
- Naik, J.B., A.B. Lokhande, S. Mishra dan R.D. Kulkarni. 2012. Development of Sustained Release Micro/Nano Particles Using Different Solvent Emulsification Techniques: A Review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 3(4): 573 – 590.
- Narang, N. 2011. An Update Review on: Floating Drug Delivery System (FDDS). *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 3(1): 1-7.
- Novyta S, C. 2016. *Optimasi Konsentrasi Span 80 dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Microspheres Metformin Hidrolorida-Kitosan*. Jember: Skripsi.
- O'Donnell, B. Patrick, dan J.W. McGinity. 1997. Preparation of Microspheres by The Solvent Evaporation Technique. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 28: 25-42.
- Patel, K.J., dan J.R. Chavda. 2009. Formulation and Evaluation of Stomach-Specific Amoxicillin-Loaded *Carbopol-934P* Mucoadhesive Microspheres for Anti-*Helicobacter Pylori* Therapy. *Journal of Microencapsulation*. 26(4): 365-376.

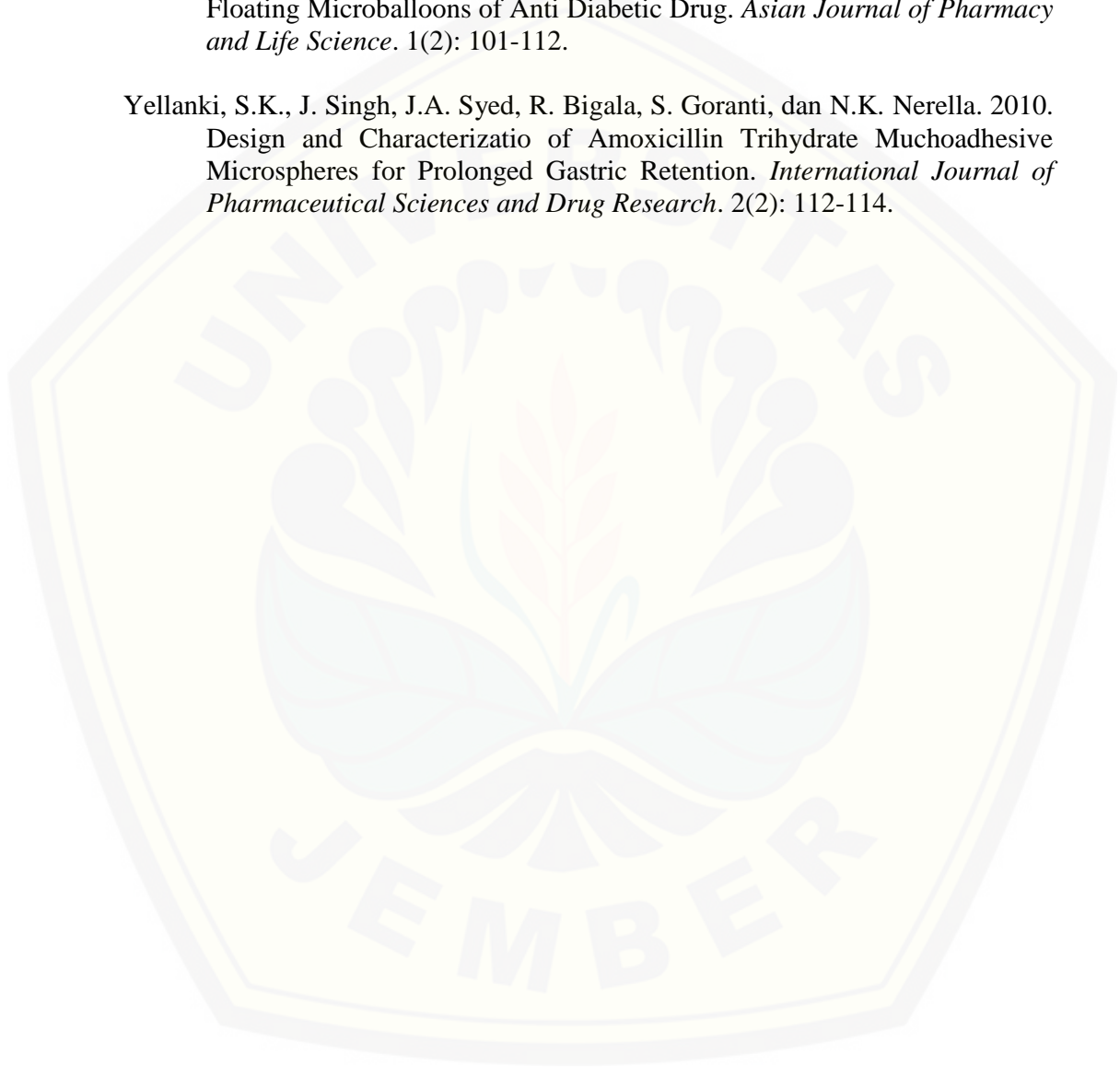
- Patel, J., D. Patel, dan J. Rava. 2010. Formulation and Evaluation of Propranolol Hydrochloride-Loaded *Carbopol-934P*/Ethyl Cellulose Mucoadhesive Microspheres. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 9(3) : 221-232.
- Pavia, D.L., G.M. Lampman, G.A. Kriz, dan J.R. Vyvyan. 2008. *Introduction to Spectroscopy*. 5th ed. United States of America: Brooks Cole.
- Price, S.A., dan L.M. Wilson. 2006. *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit, Edisi 6, Volume 1*. Jakarta: EGC.
- Rajput, G.C., Dr. F.D. Majmudar, Dr. J.K. Patel, K.N. Patel, R.S. Thakor, B.P. Patel, dan N. B. Rajgor. 2010. Stomach Specific Mucoadhesive Tablets as Controlled Drug Delivery System: A Review Work. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research*. 1(1): 30-41.
- Rao, S.B., dan C.P. Sharma. 1997. Use of Chitosan as A Biomaterial: Studies on Its Safety and Hemostatic Potential. *Journal of Biomedical Materials Research*. 34: 21-28.
- Rowe, R.C. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition. London: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Sabitha, P., J.V. Ratna dan K.R. Reddy. 2010. Design and Evaluation of Controlled Release Chitosan-Calcium Alginate Microcapsules of Anti Tubercular Drugs for Oral Use. *International Journal of ChemTech Research*. 2(1): 88-98.
- Sappidi S., K. Thadkala, J. Kota, dan J. Aukunuru. 2014. Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Microspheres Encapsulating Metformin Hydrochloride and Glipizide. *Schol. Res. Lib*. 6(4): 213-226.
- Schmitz, P., dan K.J. Martin. 2008. *Internal Medicine Just the Facts. 1st Edition*. New York: McGraw-Hill.
- Singh, S.K., V.R. Chidrawar, Y.V. Ushir, K.R. Vadalala, N.R. Sheth, dan S. Singh. 2010. Pharmaceutical Characterization of Amoxicillin Trihydrate as Mucoadhesive Microspheres in Management of H. Pylori. *International Journal of Pharm Tech Research*. 2(1): 348-358.
- Singla, A.K., M. Chawla, dan A. Singh. 2000. Potential Applications of Carbomer in Oral Mucoadhesive Controlled Drug Delivery System: A Review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 26(9): 913-924.

- Soleh, A.M., L.K. Darusman dan N. Rafi. 2008. Model Otentikasi Komposisi Obat Bahan Alam Berdasarkan Spektra Inframerah dan Komponen Utama Studi Kasus : Obat Bahan Alam/Fitofarmaka Penurun Tekanan Darah. *Forum Statistika dan Komputasi*. 13(1): 1-6.
- Surapaneni, M.S., K.D. Sudip, dan G.D. Nandita. 2006. Effect of Excipient and Processing Variable on Adhesive Properties and Release Profile of Pentoxifylline from Mucoadhesive Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 32: 377-378.
- Susilowati, N.F. 2016. *Optimasi Konsentrasi Span 80 dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Microspheres Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa*. Jember: Skripsi.
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference, Thirty Sixth Edition*. New York: Pharmaceutical Press.
- Tao, Y., Y. Lu, Y. Sun, B. Gu, W. Lu, dan J. Pan. 2009. Development of Mucoadhesive Microspheres of Acyclovir with Enhanced Bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*. 378: 30-36.
- Thorat, Y.S., V.S. Modi, dan S.C. Dhavale. 2009. Use of Carbomers to Design Mucoadhesive Microspheres for An Anti *H. pylori* Drug, Clarithromycin. *International Journal of PharmTech Research*. 1(4): 1421-1428.
- Tortora, G.J., dan B. Derrickson. 2012. *Principles of Anatomy and Physiology. 13th Edition*. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc.
- Varde, N.K., dan D.W. Pack. 2004. Microspheres for Controlled Release Drug Delivery. *Expert Opin. Biol. Ther.* 4(1): 35-51.
- Venkateswaramurthy, N., S. Kumar, dan R. Perumal. 2010. Design, development and evaluation of amoxicillin trihydrate mucoadhesive microspheres for *helicobacter pylori* eradication therapy. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2(1): 23-25.
- Vincent, H., dan L. Lee. 2001. Mucosal Drug Delivery. *Journal of National Cancer Institute Monographs*. 2(9): 41-44.
- Vinod, K.R., S. Vasa, S. Anbuazaghan, D. Banji, dan S. Sandhya. 2010. Approaches for gastrotentive drug delivery systems. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 1(2): 589-601.
- Wise, D.L. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc.

Wu, P.C., Y.N. Huang, J.I. Chang, M.J. Tsai, dan Y.H. Tsai. 2003. Preparation and Evaluation of Sustained Release Microspheres of Potassium Chloride Prepared with Ethylcellulose. *International Journal of Pharmaceutics*. 260(1): 115-121.

Yadav, A., dan D.K. Jain. 2011. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Microballoons of Anti Diabetic Drug. *Asian Journal of Pharmacy and Life Science*. 1(2): 101-112.

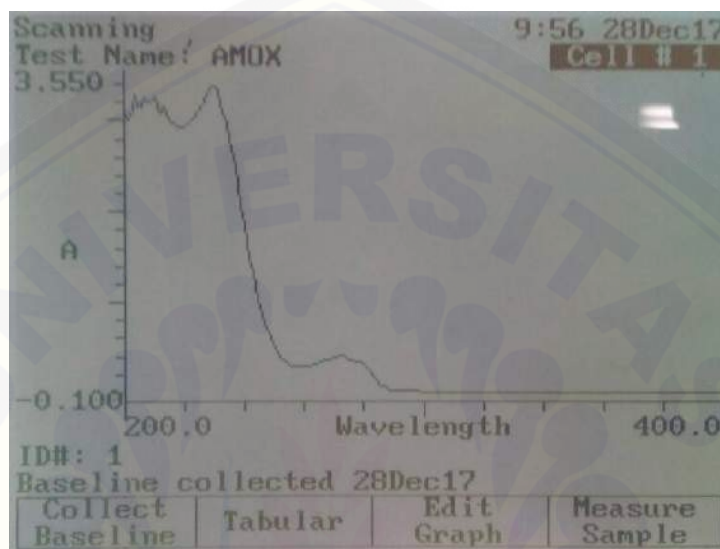
Yellanki, S.K., J. Singh, J.A. Syed, R. Bigala, S. Goranti, dan N.K. Nerella. 2010. Design and Characterizatio of Amoxicillin Trihydrate Muchoadhesive Microspheres for Prolonged Gastric Retention. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2(2): 112-114.



## LAMPIRAN

## A. Scanning Panjang Gelombang Maksimum Amoksisilin Trihidrat

## A.1 Kurva spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat



## A.2 Tabulasi hasil absorbansi pada masing-masing panjang gelombang amoksisilin trihidrat

$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
200	3,019	270	0,388	340	0,005
201	3,07	271	0,399	341	0,005
202	3,016	272	0,406	342	0,005
203	3,141	273	0,404	343	0,005
204	3,282	274	0,395	344	0,005
205	3,164	275	0,377	345	0,005
206	3,164	276	0,36	346	0,005
207	3,266	277	0,35	347	0,005
208	3,202	278	0,345	348	0,005
209	3,195	279	0,339	349	0,005

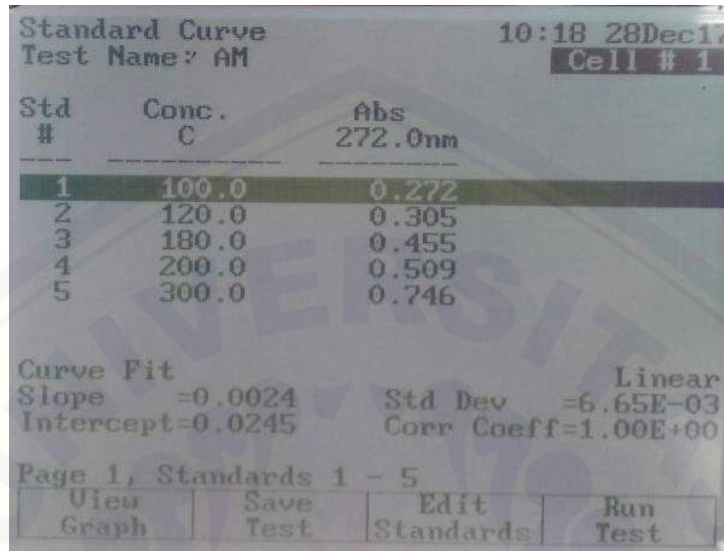


210	3,222	280	0,324	350	0,004
211	3,251	281	0,295	351	0,005
212	3,09	282	0,251	352	0,005
213	3,114	283	0,209	353	0,005
214	3,15	284	0,161	354	0,005
215	2,999	285	0,111	355	0,004
216	2,985	286	0,083	356	0,004
217	2,961	287	0,062	357	0,005
218	2,937	288	0,045	358	0,004
219	2,937	289	0,032	359	0,004
220	2,948	290	0,025	360	0,004
221	2,972	291	0,019	361	0,003
222	2,988	292	0,016	362	0,005
223	3,032	293	0,014	363	0,005
224	3,063	294	0,013	364	0,004
225	3,115	295	0,012	365	0,005
226	3,178	296	0,011	366	0,004
227	3,215	297	0,011	367	0,004
228	3,308	298	0,01	368	0,004
229	3,379	299	0,01	369	0,003
230	3,374	300	0,01	370	0,004
231	3,345	301	0,01	371	0,003
232	3,208	302	0,009	372	0,003
233	3,101	303	0,009	373	0,003
234	2,977	304	0,009	374	0,004
235	2,843	305	0,009	375	0,003
236	2,702	306	0,008	376	0,003
237	2,511	307	0,009	377	0,004
238	2,291	308	0,008	378	0,003
239	2,087	309	0,008	379	0,003

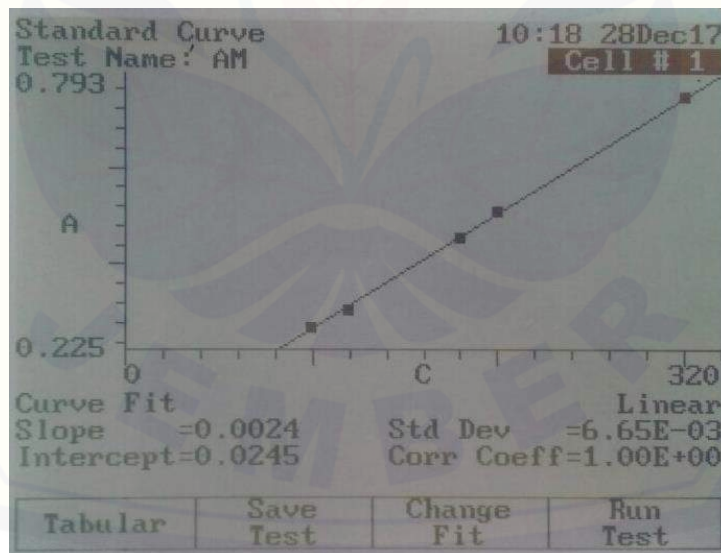
240	1,945	310	0,008	380	0,002
241	1,803	311	0,007	381	0,003
242	1,661	312	0,007	382	0,002
243	1,519	313	0,007	383	0,003
244	1,377	314	0,007	384	0,002
245	1,235	315	0,007	385	0,003
246	1,093	316	0,007	386	0,003
247	0,951	317	0,007	387	0,003
248	0,809	318	0,007	388	0,002
249	0,667	319	0,006	389	0,003
250	0,526	320	0,005	390	0,003
251	0,457	321	0,005	391	0,002
252	0,408	322	0,004	392	0,002
253	0,373	323	0,006	393	0,002
254	0,345	324	0,005	394	0,002
255	0,321	325	0,005	395	0,002
256	0,303	326	0,005	396	0,002
257	0,293	327	0,005	397	0,003
258	0,289	328	0,005	398	0,002
259	0,288	329	0,005	399	0,003
260	0,291	330	0,005	400	0,002
261	0,295	331	0,005		
262	0,302	332	0,005		
263	0,313	333	0,005		
264	0,324	334	0,006		
265	0,335	335	0,005		
266	0,346	336	0,005		
267	0,357	337	0,005		
268	0,366	338	0,004		
269	0,376	339	0,005		

**B. Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam Aquadest**

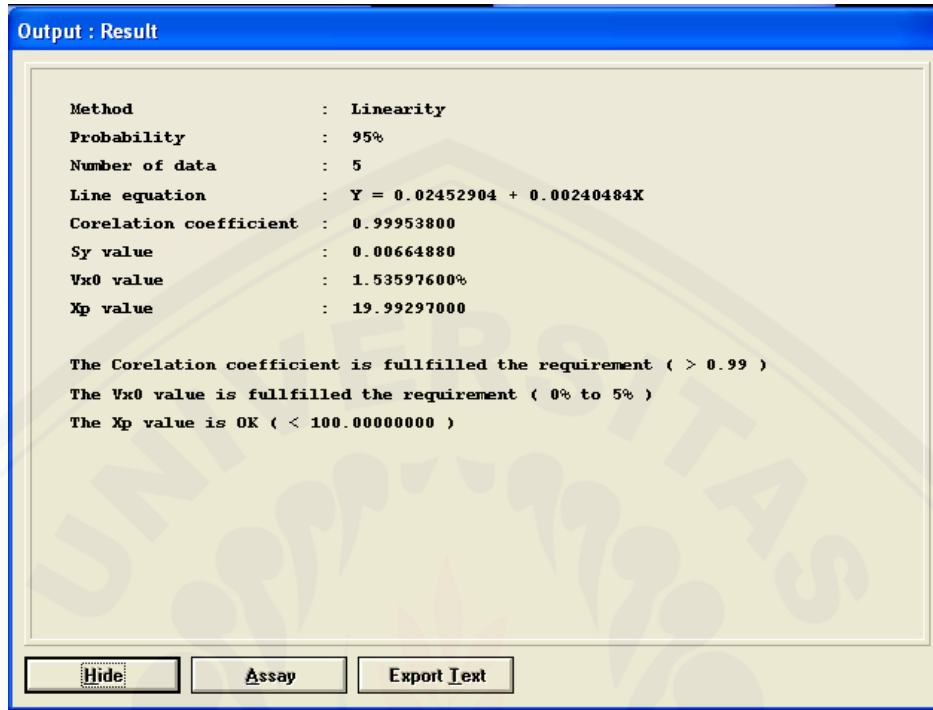
**B.1 Hasil absorbansi larutan baku amoksisilin trihidrat**



**B.2 Kurva baku amoksisilin trihidrat**



## B.3 Hasil perhitungan linearitas kurva baku amoksisilin trihidrat

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

Formula	Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata ± SD (%)
1	1	0,439	172,71	200,04	86,338	85,455 ± 1,199
	2	0,428	168,13	199,94	84,090	
	3	0,437	171,88	200,01	85,936	
2	1	0,426	167,29	200,03	83,632	82,729 ± 1,066
	2	0,416	163,13	200,03	81,553	
	3	0,423	166,04	200,04	83,003	
3	1	0,409	160,21	199,99	80,109	79,051 ± 1,308
	2	0,397	155,21	200,04	77,589	
	3	0,406	158,96	200,06	79,456	

4	1	0,393	153,54	200,05	76,751	75,583 ± 1,243
	2	0,381	148,54	199,98	74,277	
	3	0,388	151,46	200,02	75,722	

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

Diketahui pada formula 1 replikasi 1

a. Kadar sebenarnya

$$\text{Absorbansi (y)} = 0,439$$

$$y = 0,0024x + 0,0245$$

$$0,439 = 0,0024x + 0,0245$$

$$x = 172,71 \text{ ppm}$$

b. Kadar teoritis

Berat *microspheres* yang didapat = 1444,1 mg

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

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

$$\frac{575 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} = \frac{1444,1}{x}$$

$$x = 125,5 \text{ mg}$$

Yang ditimbang = 125,6 mg

$$\frac{575 \text{ mg}}{y} = \frac{1444,1 \text{ mg}}{125,6 \text{ mg}}$$

$$y = 50,010 \text{ mg}$$

Kadar dalam 50 ml

$$\frac{50,010 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 500,10 \text{ ppm}$$

Pengenceran

$$\frac{4 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 500,10 \text{ ppm} = 200,04 \text{ ppm}$$

Jadi, *entrapment efficiency* =

$$\frac{172,71 \text{ ppm}}{200,04 \text{ ppm}} \times 100\% = 86,338\%$$

### C.3 Hasil *One Way* ANOVA

Uji Normalitas

**Tests of Normality**

FORMULA		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
EE	1	.323	3	.	.879	3	.322
	2	.268	3	.	.951	3	.572
	3	.288	3	.	.928	3	.482
	4	.211	3	.	.991	3	.815

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

**Test of Homogeneity of Variances**

EE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.069	3	8	.975

Uji One Way ANOVA

ANOVA					
EE					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	166.870	3	55.623	38.171	.000
Within Groups	11.658	8	1.457		
Total	178.528	11			

Uji Post Hoc

Multiple Comparisons

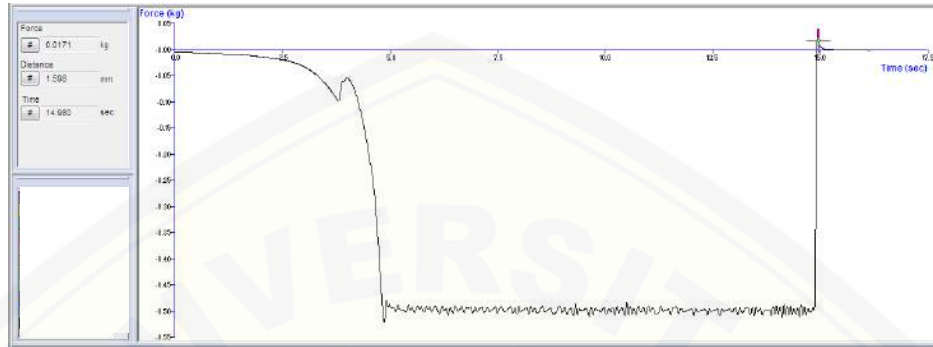
LSD						
(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	2.725333*	.985636	.024	.45245	4.99821
	3	6.403333*	.985636	.000	4.13045	8.67621
	4	9.871333*	.985636	.000	7.59845	12.14421
2	1	-2.725333*	.985636	.024	-4.99821	-.45245
	3	3.678000*	.985636	.006	1.40512	5.95088
	4	7.146000*	.985636	.000	4.87312	9.41888
3	1	-6.403333*	.985636	.000	-8.67621	-4.13045
	2	-3.678000*	.985636	.006	-5.95088	-1.40512
	4	3.468000*	.985636	.008	1.19512	5.74088
4	1	-9.871333*	.985636	.000	-12.14421	-7.59845
	2	-7.146000*	.985636	.000	-9.41888	-4.87312
	3	-3.468000*	.985636	.008	-5.74088	-1.19512

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

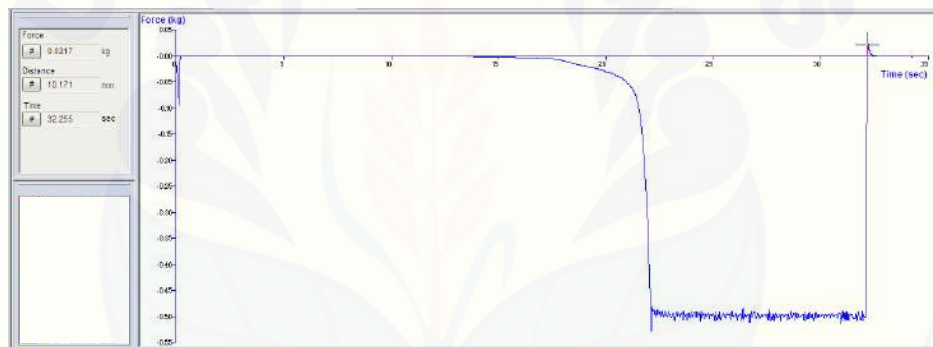
**D. Uji Kekuatan *Mucoadhesive***

D.1 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 1

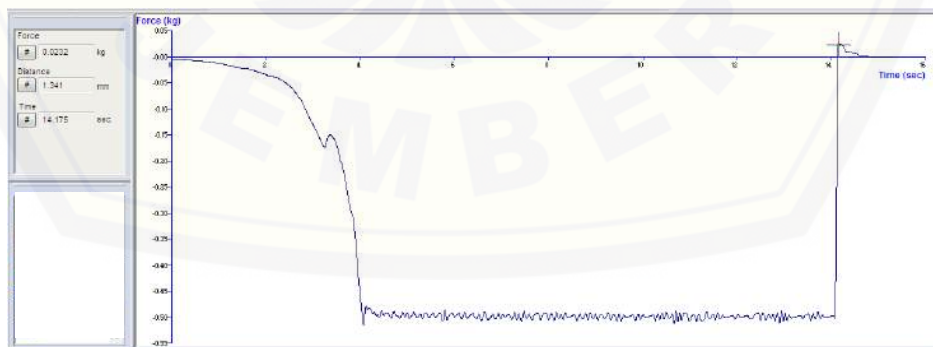
Replikasi 1



Replikasi 2



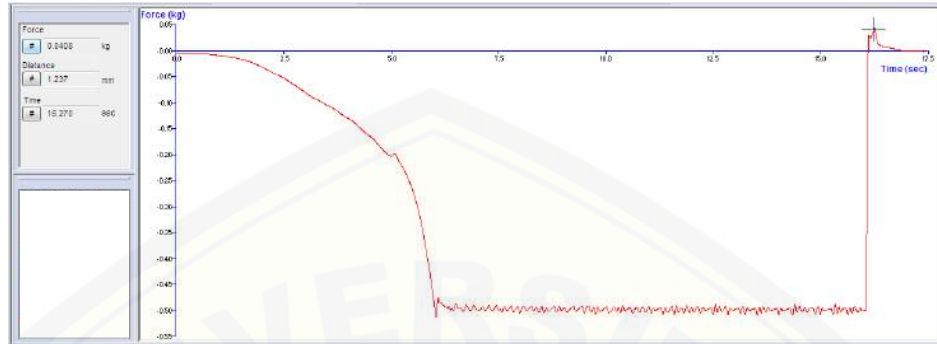
Replikasi 3



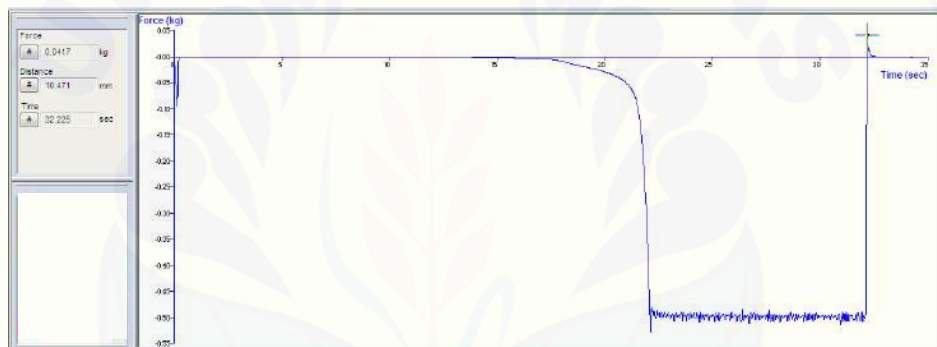


D.2 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 2

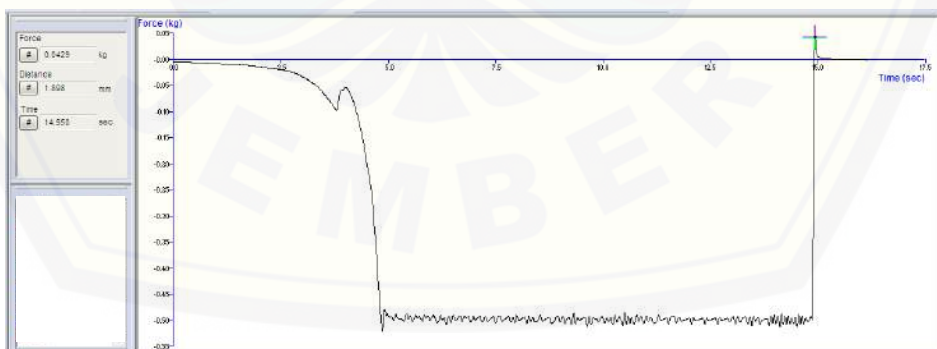
Replikasi 1



Replikasi 2

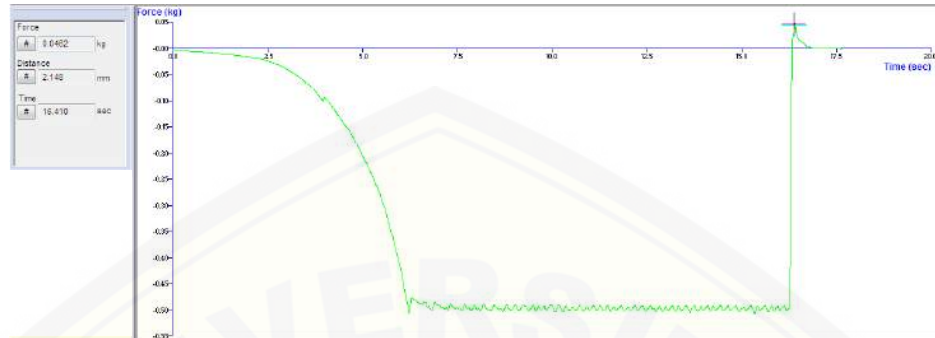


Replikasi 3

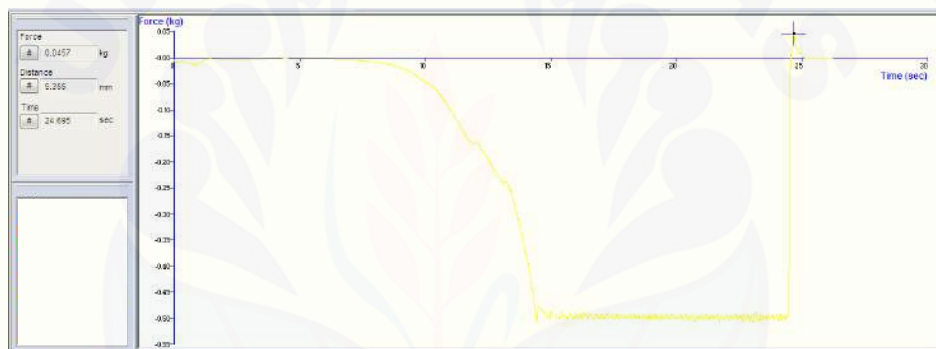


D.3 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 3

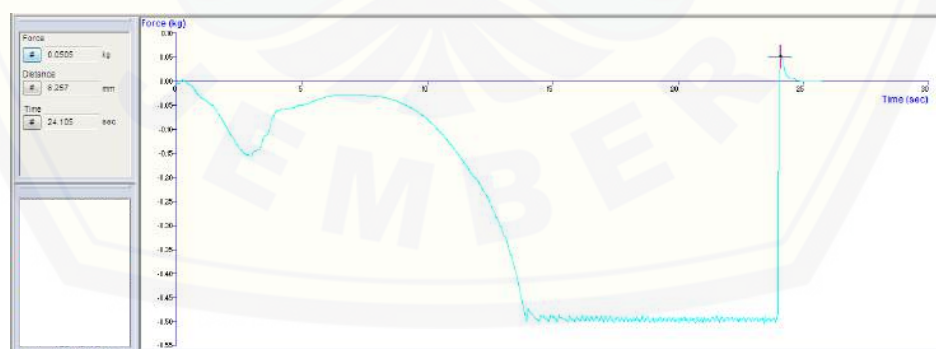
Replikasi 1



Replikasi 2

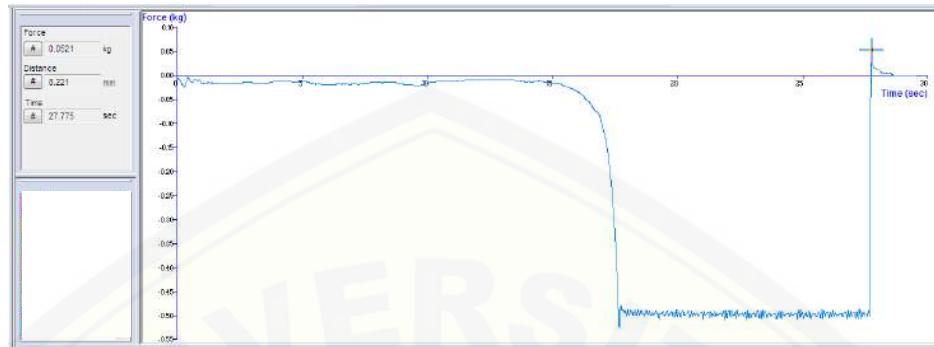


Replikasi 3

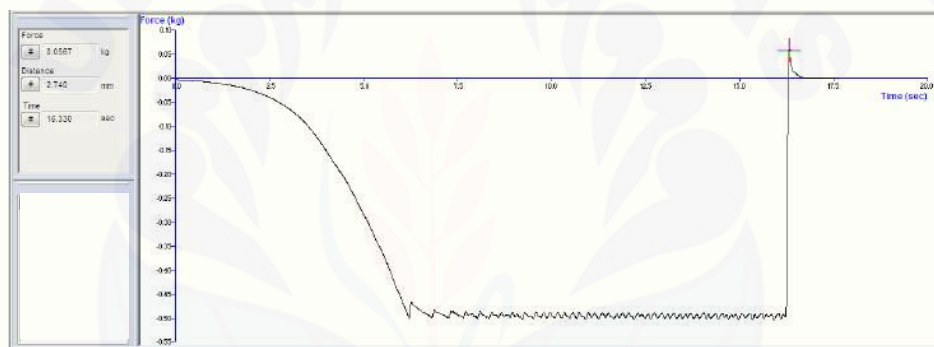


D.4 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 4

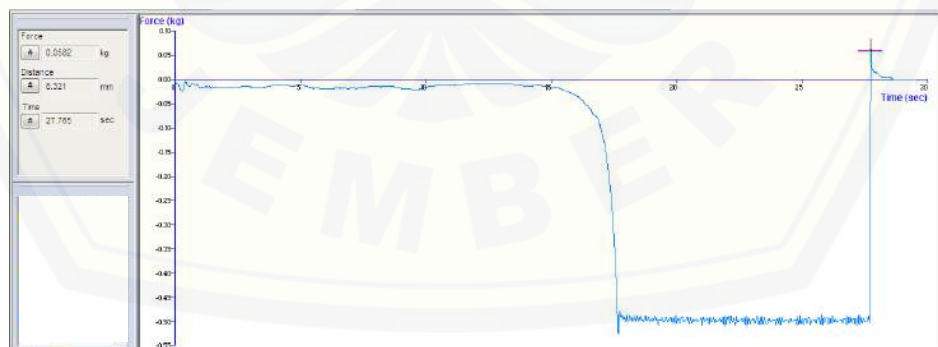
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



D.5 Hasil *One Way* ANOVA

Uji Normalitas

Tests of Normality

FORMULA	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
MUCOADHESIVE 1	.294	3	.	.921	3	.455
MUCOADHESIVE 2	.204	3	.	.993	3	.843
MUCOADHESIVE 3	.351	3	.	.827	3	.181
MUCOADHESIVE 4	.294	3	.	.921	3	.455

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

MUCOADHESIVE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.673	3	8	.249

Uji *One Way* ANOVA

ANOVA

MUCOADHESIVE

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2011.120	3	670.373	94.819	.000
Within Groups	56.560	8	7.070		
Total	2067.680	11			

Uji Post Hoc

Multiple Comparisons

MUCOADHESIVE

LSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-21.133333 <sup>*</sup>	2.171021	.000	-26.13972	-16.12695
	3	-26.800000 <sup>*</sup>	2.171021	.000	-31.80638	-21.79362
	4	-35.000000 <sup>*</sup>	2.171021	.000	-40.00638	-29.99362
2	1	21.133333 <sup>*</sup>	2.171021	.000	16.12695	26.13972
	3	-5.666667 <sup>*</sup>	2.171021	.031	-10.67305	-.66028
	4	-13.866667 <sup>*</sup>	2.171021	.000	-18.87305	-8.86028
3	1	26.800000 <sup>*</sup>	2.171021	.000	21.79362	31.80638
	2	5.666667 <sup>*</sup>	2.171021	.031	.66028	10.67305
	4	-8.200000 <sup>*</sup>	2.171021	.005	-13.20638	-3.19362
4	1	35.000000 <sup>*</sup>	2.171021	.000	29.99362	40.00638
	2	13.866667 <sup>*</sup>	2.171021	.000	8.86028	18.87305
	3	8.200000 <sup>*</sup>	2.171021	.005	3.19362	13.20638

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

**E. Perhitungan Drug Loading**

Contoh perhitungan *drug loading*

Diketahui: pada formula 1 replikasi 1

*Entrapment efficiency* = 86,338%

Massa amoksisilin trihidrat = 575 mg

Bobot *microspheres* yang didapat = 1444,1 mg

$$\begin{aligned}
 \text{Drug Loading} &= \frac{\text{bobot obat yang terjerap } \textit{microspheres}}{\text{bobot } \textit{microspheres} \text{ yang didapat}} \times 100\% \\
 &= \frac{(86,338\%) \times 575 \text{ mg}}{1444,1 \text{ mg}} \times 100\% \\
 &= 34,377\%
 \end{aligned}$$

**F. Perhitungan Yield**

Contoh perhitungan *yield*

Diketahui : pada formula 1 replikasi 1

Bobot *microspheres* yang didapat = 1444,1 mg

Total bobot obat dan polimer teoritis = 1575 mg

$$\begin{aligned} \text{Yield} &= \frac{\text{bobot } \textit{microspheres} \text{ yang didapat}}{\text{total bobot obat dan polimer teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{1444,1 \text{ mg}}{1575 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 91,689\% \end{aligned}$$

**G. Tabulasi Pengukuran Partikel *Mucoadhesive Microspheres***

Formula 1

Ukuran partikel dalam mikrometer ( $\mu\text{m}$ )

500	500	600	600	700	600	600	500	600
500	600	500	700	700	700	700	700	500
600	500	700	600	700	700	600	600	500
700	500	600	500	600	600	600	600	600
600	600	600	600	600	600	600	600	600
Rata-rata = 600,0 $\pm$ 67,4								

Formula 2

Ukuran partikel dalam mikrometer ( $\mu\text{m}$ )

600	700	800	800	700	600	800	600	700
700	700	700	600	700	700	700	700	700
600	600	800	700	600	800	700	700	800
700	700	800	700	700	700	800	800	700
700	700	700	800	700	700	700	700	700
Rata-rata = 704,4 $\pm$ 63,8								

## Formula 3

Ukuran partikel dalam mikrometer ( $\mu\text{m}$ )

700	700	800	700	900	900	800	800	800
800	800	700	900	800	900	700	800	900
800	900	900	800	800	800	800	800	900
800	800	800	800	800	900	800	900	800
800	800	800	800	800	800	800	800	800
Rata-rata = $811,1 \pm 57,3$								

## Formula 4

Ukuran partikel dalam mikrometer ( $\mu\text{m}$ )

900	900	1000	1000	1000	1000	900	900	900
1000	1000	900	1000	1000	900	1000	800	800
800	900	800	1000	800	800	900	900	900
900	900	800	900	900	800	900	900	900
900	900	900	900	800	900	900	900	900
Rata-rata = $902,2 \pm 65,7$								

**H. Dokumentasi Alat dan Pengujian****H.1 Bahan yang digunakan dalam penelitian**



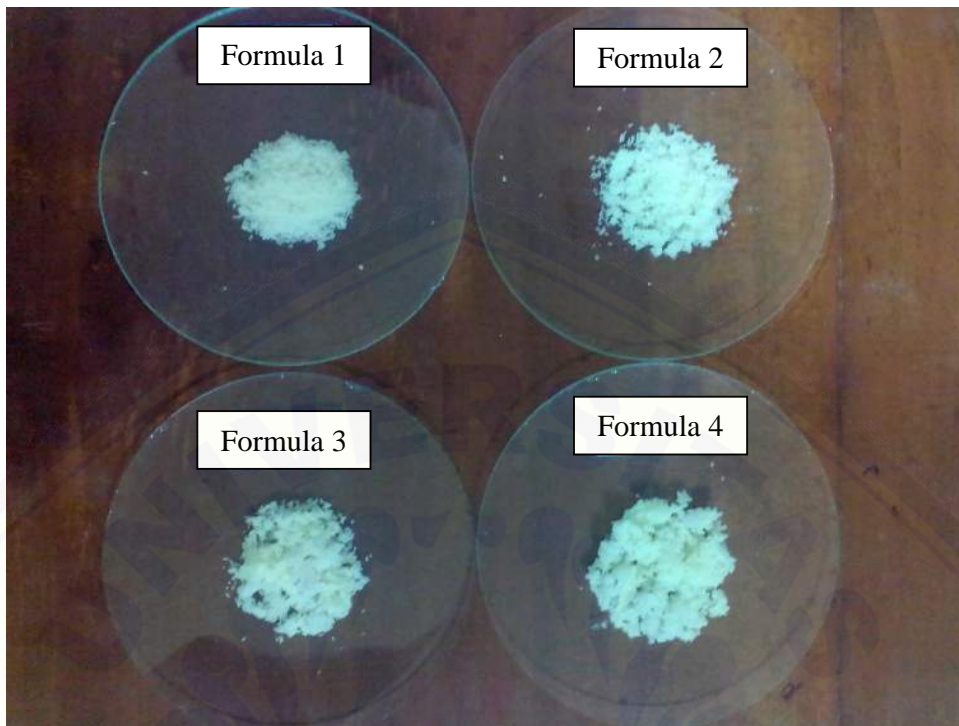
## H.2 Penimbangan bahan





H.3 Preparasi *mucoadhesive microspheres*





#### H.4 Pengambilan lambung tikus



H.5 Pengujian dengan spektrofotometer UV-Vis, FT-IR, dan SEM



Spektrofotometer UV-Vis

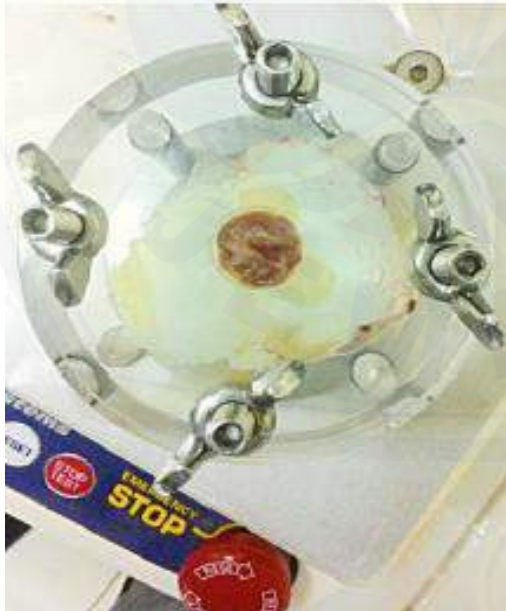


FT-IR



SEM

H.6 Pengujian dengan *texture analyzer*



I. Sertifikat Analisis Amoksisilin Trihidrat

**DSM Sinochem Pharmaceuticals India Pvt. Ltd**  
 Bhai Mohan Singh Nagar, Toansa,  
 Distt. Nawanshahr, Punjab 144 533 India  
 Tel : + 91-1881-509690 - 509692  
 Fax : + 91-1881-509890, 509891  
 Website : www.dsm.com  
 CIN - U24231PB1993PTC023090

Page 1 / 1

### Certificate of Analysis

<b>AMOXICILLIN TRIHYDRATE</b> PURIMOX <sup>®</sup> POWDER		Batch/lot: M482964	Batch/lot size: 3000 KG
Manufacturing date: Apr 2016		Expiration Date: Mar 2021	Release Date: 05-May-2016
Tests	Specifications	Units	Results
<b>BP SPECIFICATION</b>			
Description	White to almost white crystalline powder		Complies
Solubility	Conforms with test		Complies if tested
Identification (IR/HPLC)	Conforms with test		Complies
pH	3.5 to 5.5		4.5
Specific optical rotation	290.0 to 315.0	deg	302.0
Highest individual impurity <sup>1</sup>	< = 1.00	% w/w	0.06
N,N-Dimethylaniline	< 20ppm		Not applicable
Water content by KF	11.5 to 14.5	% w/w	12.8
Sulfated ash	< = 1.00	% w/w	0.08
Assay (on anhydrous)	95.0 to 102.0	% w/w	99.1
Tapped Bulk density <sup>2</sup>	> = 0.65	g/ml	0.75

**Pharmacopoeia quality (wherever applicable): Complies with the current editions: IP 2014, USP 38, Ph.Eur 8.0 & BP 2015**  
 Manufactured according to ICH Q7 GMP for APIs.  
 N,N-Dimethylaniline is not used in the manufacturing process of this product or present in any of the raw materials.  
 Solubility checked at regular interval

Our sales order#: 65749  
 Customer order#: PH-12674

<sup>2</sup>Additional Test  
<sup>1</sup>Related Impurities

Date of Issue: Toansa, May 12, 2016

COA approved with Digital Signature by Manoj Kumar,  
 Assistant Incharge-QA, 14:19:15, 12.05.2016

The material covered by this delivery is produced in accordance with DSM Sinochem Pharmaceuticals manufacturing specifications currently in force for this product grade. DSM certifies that the material supplied conforms to the performance typical for this grade and product description, and has been monitored in accordance with the internal quality control routines employed in our goods checks. The buyer must check the suitability of this grade for the actual application. This certificate does not release the recipient from his obligation to carry out his usual incoming www.dsm-sinochem.com