



**OPTIMASI KOMPOSISI KITOSAN DAN ETIL SELULOSA  
DALAM PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES*  
AMOKSISILIN TRIHIDRAT**

**SKRIPSI**

Oleh:

**Regita Ramadhanty Adyakna**

**NIM 152210101080**

**BAGIAN FARMASETIKA**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**2019**



**OPTIMASI KOMPOSISI KITOSAN DAN ETIL SELULOSA  
DALAM PREPARASI *MUCOADHESIVE MICROSPHERES*  
AMOKSISILIN TRIHIDRAT**

**SKRIPSI**

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

Oleh:

**Regita Ramadhanty Adyakna**

**NIM 152210101080**

**BAGIAN FARMASETIKA**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**2019**

## 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 Moh. Taufik Adhari, S.E. dan Ibu Lilik Pujowati, S.E. serta sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terimakasih atas segala doa dan jerih payah yang telah dilakukan demi kebahagiaan dan kesuksesan penulis;
3. Guru-guru penulis di Lembaga SEMPOA Denpasar Bali, SDN Kedungwungu 02, SDN Kepatihan 01 Jember, SMPN 01 Jember, SMAN 01 Jember, dosen dan segenap civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember, yang telah mengantarkan penulis sampai terselesaikannya pendidikan Strata Satu ini;
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2015 “Libitum”.

**MOTO**

Impian itu bertempat di dekat air mata, di samping keringat, dan di kepalan tangan yang pantang menyerah.\*)



---

\*Ramdana, Panji. 2018. *Menggapai Impian*. Jakarta : MDP Group

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Regita Ramadhanty Adyakna

NIM : 152210101080

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul "Optimasi Konsentrasi Kitosan dan Etil Selulosa 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 bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenarannya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 31 Januari 2019

Yang menyatakan,

Regita Ramadhanty Adyakna

NIM 152210101080

**SKRIPSI**

**OPTIMASI KOMPOSISI KITOSAN DAN ETIL  
SELULOSA DALAM PREPARASI *MUCOADHESIVE*  
*MICROSPHERES* AMOKSISILIN TRIHIDRAT**

Oleh:

Regita Ramadhanty Adyakna

NIM 152210101080

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Lusita Oktora Ruma Kumala Sari, S.F, M.Sc., Apt.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Komposisi Kitosan dan Etil Selulosa dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat” karya Regita Ramadhanty

Adyakna telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 30 Januari 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

**Tim Pembimbing**

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

NIP. 197910192006042002

NIP. 197910032003122001

**Tim Penguji**

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

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

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

NIP. 198004052005012005

NIP. 198401242008011001

**Mengesahkan**

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP. 197604142002122001

## RINGKASAN

**Optimasi Konsentrasi Kitosan dan Etil Selulosa dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat** : Regita Ramadhanty Adyakna: 152210101080; 2019; 107 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Amoksisilin merupakan salah satu contoh obat yang termasuk dalam kelas aminopenisilin (Hauser, 2013). Setelah pemberian oral, amoksisilin memiliki ikatan dengan protein plasma sebesar 20% dengan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) 1 hingga 1,5 jam. Terapi lini utama infeksi *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) telah banyak digunakan amoksisilin sebagai obat (Sweetman, 2009). Bakteri ini belum bisa terbunuh secara keseluruhan oleh obat amoksisilin trihidrat dalam bentuk konvensional (Cooreman *et.al.*, 1993). Waktu tinggal antibiotik yang pendek dalam lambung menjadi penyebab utama yang menimbulkan komposisi efektif antibiotik di lapisan mukosa lambung atau permukaan sel epitel tempat *H. pylori* tersebut tidak tercapai (Patel dan Chavda, 2009). Solusi dalam permasalahan tersebut yaitu dikembangkannya sistem penghantaran obat supaya amoksisilin trihidrat dapat bertahan lama di dalam lambung.

Pemberian obat dengan sistem *Gastro Retentive Drug Delivery System* (GRDDS) menyebabkan sediaan berada di dalam lambung dengan jangka waktu lama dan secara signifikan akan meningkatkan bioavailabilitasnya (Pahwa *et.al.*, 2010). Sistem GRDDS dapat dicapai salah satunya dengan mekanisme *bio/mucoadhesive systems* (Venkateswaramurthy *et.al.*, 2010). Karakteristik amoksisilin trihidrat sesuai untuk dibuat sediaan GRDDS karena memenuhi kriteria antara lain target aksinya di lambung dan ditujukan untuk membasmi *H. pylori*. Penghantaran obat dalam bentuk *microspheres* merupakan penghantaran partikel obat berbentuk sferis dalam ukuran mikrometer yang mengandung zat aktif dan terdispersi ke dalam matriks (Kaurav *et.al.*, 2012). Kombinasi sistem GRDDS *mucoadhesive* dan bentuk sediaan *microspheres* menggunakan metode solvent evaporation menghasilkan sediaan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat. Keuntungan bentuk sediaan ini yaitu efisiensi absorpsi dan



bioavalabilitas obat karena obat dapat kontak lama dengan mukosa lambung (Rao dan Sharma, 1997).

Penelitian ini ditujukan untuk pengembangan formula sediaan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dengan kitosan sebagai polimer *mucoadhesive* dan etil selulosa sebagai polimer matriks. Masing-masing formula dilakukan analisis tiga respon antara lain ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive* dan dilakukan penentuan formula optimum menggunakan desain faktorial. Karakterisasi yang dilakukan terhadap formula optimum yaitu penentuan *drug loading*, *yield*, analisis gugus fungsi menggunakan FTIR, dan analisis morfologi menggunakan SEM.

Peningkatan kitosan dan etil selulosa meningkatkan ketiga respon yang dianalisis. Formula AB dengan komposisi kitosan 4025 mg dan etil selulosa 2300 mg didapatkan sebagai formula optimum dengan nilai ukuran partikel  $889,51 \mu\text{m} \pm 5,91$ ; nilai *entrapment efficiency* sebesar  $89,43 \% \pm 0,76$  dan kekuatan *mucoadhesive* sebesar  $65,37 \text{ gram} \pm 1,07$ . Analisis FTIR *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat menunjukkan tidak adanya interaksi antara bahan aktif dengan bahan lain yang digunakan dalam formula dilihat dari keberadaan serapan khas dan gugus fungsi dari amoksisilin trihidrat. *Mucoadhesive microspheres* dengan bentuk sferis, berbau khas, dan berwarna putih kuning gading memiliki nilai *drug loading* dan *yield* sebesar 10,20 % dan 87,66 %.

## PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Kitosan dan Etil Selulosa dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat”. Skripsi ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak jauh dari bantuan beberapa pihak. Oleh sebab itu, penulis menyampaikan terimakasih kepada :

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, atas kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
2. Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusya Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah memberikan waktu, pikiran, dan bimbingan dengan baik kepada penulis sehingga terselesaikannya skripsi ini;
3. 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, penulis ucapkan terimakasih atas kritik dan masukan yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
4. Ibu Indah Yulia N., S.Farm., M.Farm., Apt., selaku dosen pembimbing akademik ini yang bersedia mendampingi di jenjang S1;
5. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md dan Mbak Titin Nur Farida, S.Farm., Apt., selaku teknisi Bagian Farmasetika; Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Bagian Kimia; serta Mbak Dini dan Mbak Indri selaku teknisi Bagian FKK Fakultas Farmasi, terimakasih atas dampingannya selama proses penelitian berlangsung;
6. Keluarga penulis, terkhusus Papa Taufik dan Mama Lilik yang tiada henti menyambungkan doa, dukungan, dan penghidupan selama penyusunan skripsi.

7. *Team* Bahagia Selalu Yaa! Afi, Arfan, dan Damay yang selalu mendukung dan bekerja sama hingga skripsi ini selesai;
8. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2015 “Libitum” dan Unit Kegiatan Mahasiswa KARISMA, terimakasih atas segala pengalaman dan kepercayaan kepada penulis hingga terlaksananya segala tanggung jawab;
9. Sahabat penulis Vita Indriana P. dan M. Noor Eldianto yang tak lepas untuk memberikan petunjuk, inspirasi dan semangat kepada penulis;
10. Teman seperkonyolan Syamsul Ma’arif, terimakasih atas segala hiburan dan semangat dalam proses pengerjaan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih perlu kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat sebagaimana mestinya.

Jember, Januari 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN MOTO .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN .....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>vi</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>vii</b>
<b>PRAKATA .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xvi</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b>	
<b>1.1 Latar Belakang .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian .....</b>	<b>3</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
<b>2.1 <i>Mucoadhesive microspheres</i> .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Tinjauan Bahan Penelitian .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.1. Amoksisilin Trihidrat .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.2. Kitosan .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2.3. Etil Selulosa .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2.4. Desain Faktorial .....</b>	<b>14</b>
<b>BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN</b>	
<b>3.1 Rancangan Penelitian .....</b>	<b>16</b>
<b>3.2 Alat dan Bahan Penelitian .....</b>	<b>16</b>
<b>3.2.1. Alat .....</b>	<b>16</b>

3.2.2. Bahan .....	16
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	17
3.4 Prosedur Penelitian .....	17
3.4.1. Perancangan Optimasi Formula.....	17
3.4.2. Preparasi <i>Mucoadhesive microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat	20
3.4.3. Penentuan Ukuran Partikel .....	20
3.4.4. Penetapan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	21
3.4.5. Penentuan Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> .....	21
3.4.6. Penentuan Formula Optimum .....	22
3.4.7. Verifikasi Formula Optimum .....	22
3.4.8. Karakterisasi Formula Optimum .....	23
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1 Hasil Pembuatan <i>Mucoadhesive microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat .....	24
4.2 Hasil Penentuan Ukuran Partikel .....	26
4.2.1. Hasil Analisis Desain Faktorial Terhadap Respon Ukuran Partikel .....	28
4.3 Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	29
4.3.1. Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat.....	29
4.3.2. Nilai <i>Entrapment Efficiency</i> .....	31
4.3.3. Hasil Analisis Desain Faktorial Terhadap Respon <i>Entrapment Efficiency</i> .....	32
4.4 Hasil Penentuan Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> .....	34
4.4.1. Hasil Analisis Desain Faktorial Terhadap Respon <i>Entrapment Efficiency</i> .....	34
4.5 Hasil <i>Overlay Plot</i> dari <i>Software Design Expert</i> .....	36
4.6 Verifikasi Formula Optimum.....	38
4.7 Karakterisasi Formula Optimum <i>Mucoadhesive microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat .....	39
4.7.1. Nilai <i>Drug Loading</i> .....	40
4.7.2. Penentuan <i>Yield</i> .....	40
4.7.3. Analisis FTIR .....	41
4.7.4. Analisis Morfologi Partikel.....	46

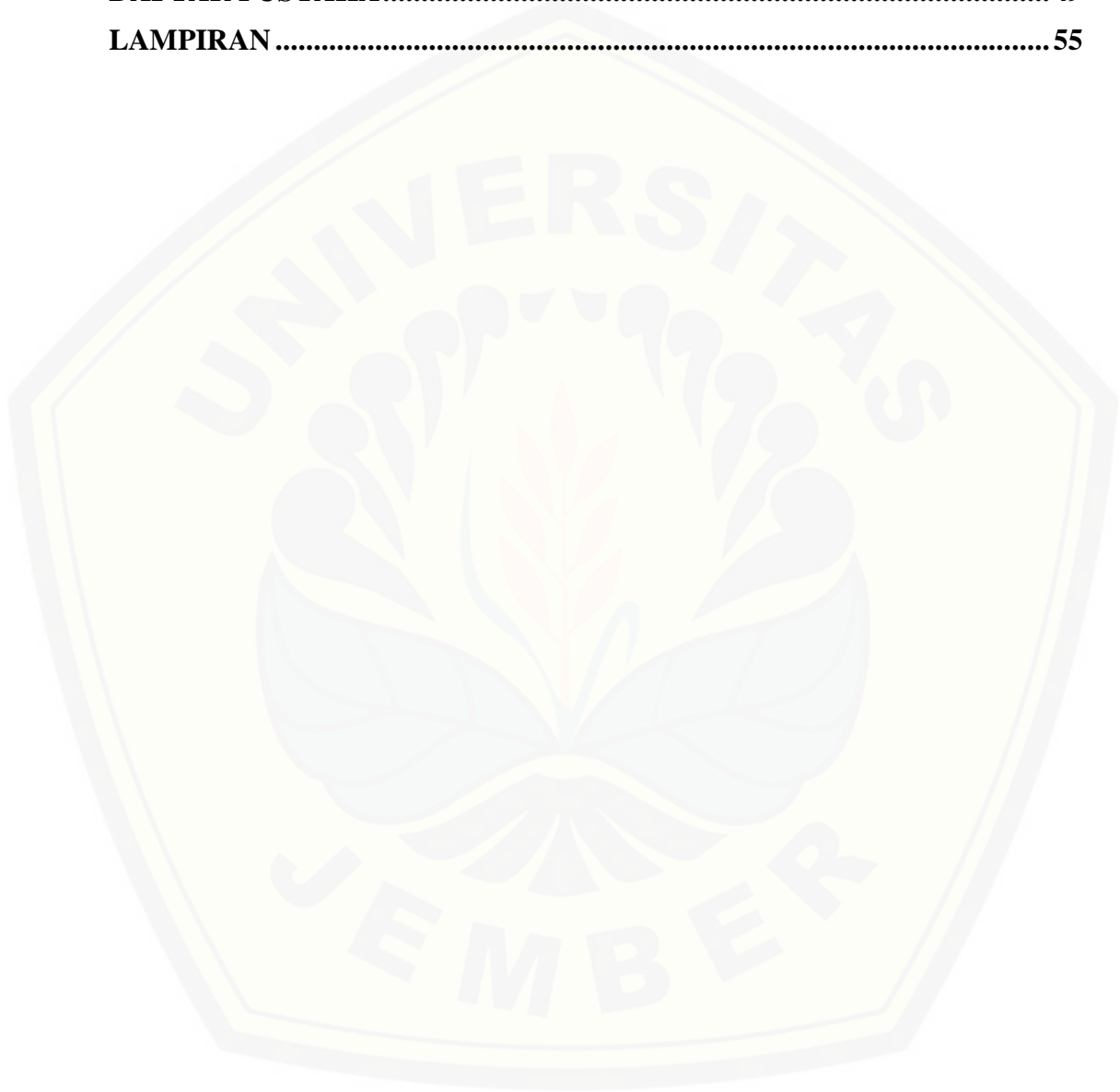
**BAB 5. PENUTUP**

**5.1 Kesimpulan ..... 48**

**5.2 Saran ..... 48**

**DAFTAR PUSTAKA ..... 49**

**LAMPIRAN ..... 55**



**DAFTAR TABEL**

	Halaman
3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dua <i>level</i> .....	19
3.2 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial .....	19
3.3 Formula <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....	20
4.1 Hasil organoleptis <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....	25
4.2 Hasil penentuan ukuran <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat	26
4.3 Hasil penentuan <i>entrapment efficiency mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....	32
4.4 Hasil penentuan kekuatan <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....	34
4.5 Kriteria dalam penentuan formula optimum <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....	37
4.6 Solusi yang ditawarkan oleh <i>software design expert</i> .....	38
4.7 Hasil uji normalitas formula optimum <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....	38
4.8 Hasil <i>one sample t-test</i> formula optimum <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....	39
4.9 Hasil pengujian <i>drug loading</i> formula optimum .....	40
4.10 Hasil pengujian <i>yield</i> formula optimum .....	41
4.11 Hasil FTIR amoksisilin trihidrat, kitosan, etil selulosa dan <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....	45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Morfologi permukaan microspheres.....	5
2.2 Preparasi <i>mucoadhesive microspheres</i> menggunakan metode <i>solvent evaporation</i> .....	8
2.3 Struktur kimia amoksisilin trihidrat.....	11
2.4 Struktur kimia kitosan.....	13
2.5 Struktur kimia etil selulosa.....	14
3.1 Skema penelitian.....	18
4.1 Serbuk <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat.....	25
4.2 Kurva distribusi ukuran partikel <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat.....	27
4.3 Contour plot 2D terhadap efek nilai ukuran partikel <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....	29
4.4 Kurva spektra hasil <i>scanning</i> panjang gelombang amoksisilin trihidrat .....	30
4.5 Kurva baku amoksisilin trihidrat .....	31
4.6 <i>Contour plot</i> 2D terhadap efek nilai <i>entrapment efficiency</i> dari <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat.....	33
4.7 <i>Contour plot</i> 2D terhadap efek kekuatan <i>mucoadhesive</i> dari <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....	36
4.8 <i>Overlay plot</i> dari <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....	37
4.9 Hasil spektra FTIR amoksisilin trihidrat.....	42
4.10 Hasil spektra FTIR polimer kitosan.....	42
4.11 Hasil spektra FTIR polimer etil selulosa.....	43
4.12 Hasil spektra FTIR <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....	44
4.13 Hasil <i>overlay</i> spektra FTIR amoksisilin trihidrat dan <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....	45
4.15 Hasil analisis morfologi partikel menggunakan SEM .....	46



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Sertifikat Analisis Amoksisilin Trihidrat .....	55
B. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Amoksisilin Trihidrat.....	56
B.1 Kurva spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat .....	56
B.2 Tabulasi hasil absorbansi pada masing-masing panjang gelombang amoksisilin trihidrat.....	56
C. Hasil Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam <i>Aquadest</i> .....	57
C.1 Hasil absorbansi larutan baku amoksisilin trihidrat .....	57
C.2 Kurva baku amoksisilin trihidrat.....	58
D. Hasil Perhitungan Linearitas Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat.....	58
E. Hasil Penentuan Ukuran Partikel .....	58
E.1 Formula 1 .....	58
E.2 Formula A .....	60
E.3 Formula B .....	62
E.4 Formula AB .....	64
F. Hasil <i>Entrapment Efficiency</i> .....	66
F.1 Tabulasi hasil <i>entrapment efficiency</i> pada masing-masing formula	66
F.2 Contoh perhitungan <i>entrapment efficiency</i> .....	67
G. Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> .....	68
G.1 Grafik hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula 1 .....	69
G.2 Grafik hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula A .....	70
G.3 Grafik hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula B .....	71
G.4 Grafik hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula AB .....	72
H. Hasil Analisis Desain Faktorial.....	73
H.1 Tabulasi hasil perhitungan manual efek masing-masing faktor dan interaksinya.....	73
H.2 Contoh perhitungan masing-masing faktor.....	73
H.3 Hasil ANOVA ukuran partikel menggunakan <i>software design expert</i> .....	74

H.4 Hasil ANOVA <i>entrapment efficiency</i> menggunakan <i>software design expert</i> .....	76
H.5 Hasil ANOVA kekuatan <i>mucoadhesive</i> menggunakan <i>software design expert</i> .....	78
I. Hasil Pengujian Formula Optimum.....	80
I.1 Ukuran partikel.....	80
I.2 <i>Entrapment efficiency</i> .....	82
I.3 Kekuatan <i>mucoadhesive</i> .....	83
J. Hasil Verifikasi Formula Optimum <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat .....	84
J.1 Hasil uji normalitas .....	84
J.2 Hasil uji-t ( <i>One Sample T-test</i> ) ukuran partikel menggunakan <i>software SPSS</i> .....	84
J.3 Hasil uji-t ( <i>One Sample T-test</i> ) <i>entrapment efficiency</i> menggunakan <i>software SPSS</i> .....	84
J.4 Hasil uji-t ( <i>One Sample T-test</i> ) kekuatan <i>mucoadhesive</i> menggunakan <i>software SPSS</i> .....	85
K. Perhitungan <i>Drug Loading</i> .....	85
L. Perhitungan <i>Yield</i> .....	85
M. Dokumentasi Penelitian.....	86
M.1 Bahan yang digunakan dalam penelitian .....	86
M.2 Proses dalam penelitian .....	87
M.3 Alat pengujian <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat... ..	88

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pada golongan obat antibiotik penisilin, amoksisilin merupakan salah satu contoh obat yang termasuk dalam kelas aminopenisilin (Hauser, 2013). Setelah pemberian oral, amoksisilin memiliki ikatan dengan protein plasma sebesar 20% dengan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) 1 hingga 1,5 jam. Terapi lini utama infeksi *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) telah banyak digunakan amoksisilin sebagai obat (Sweetman, 2009). *H. pylori* merupakan salah satu bakteri gram negatif dengan bentuk spiral yang sering ditemukan di permukaan epitel lambung (Olokoba *et.al.*, 2013). Namun, asam lambung membatasi aktivitas dari antibiotik amoksisilin sehingga dapat menimbulkan akumulasi *H. pylori* yang menyebabkan infeksi kronis. Bakteri ini belum bisa terbunuh secara keseluruhan oleh obat amoksisilin trihidrat dalam bentuk konvensional (Cooreman *et.al.*, 1993). Waktu tinggal antibiotik yang pendek dalam lambung menjadi penyebab utama yang menimbulkan komposisi efektif antibiotik di lapisan mukosa lambung atau permukaan sel epitel tempat *H. pylori* tersebut tidak tercapai (Patel dan Chavda, 2009).

Pengembangan sistem obat agar amoksisilin trihidrat dapat bertahan lama di lambung dan tidak mudah terdegradasi asam lambung dapat mengatasi permasalahan tersebut. Pemberian obat dengan sistem *Gastro Retentive Drug Delivery System* (GRDDS) yaitu sistem yang berada di dalam lambung dengan jangka waktu lama dan secara signifikan akan meningkatkan bioavailabilitasnya, mengurangi ekskresi obat, dan meningkatkan kelarutan obat pada pH tinggi (Pahwa *et.al.*, 2010). Sistem GRDDS dapat dicapai salah satunya dengan mekanisme *bio/mucoadhesive systems* (Venkateswaramurthy *et.al.*, 2010). Karakteristik amoksisilin trihidrat sesuai untuk dibuat sediaan GRDDS karena memenuhi kriteria antara lain target aksinya di lambung dan ditujukan untuk membasmi *H. pylori*.

Faktor yang dapat mempengaruhi sistem pelepasan obat pada gastrointestinal salah satunya yaitu bentuk sediaan. Bentuk sediaan *microsphere*

merupakan bentuk *multiple unit* yang dapat mengontrol sistem pelepasan obat terkendali pada gastrointestinal. Bentuk sediaan *multiple unit* tersebar pada gastrointestinal sehingga pada saat pengosongan lambung absorpsi obat atau bioavailabilitasnya menjadi lebih baik (Narang, 2011). Penghantaran obat dalam bentuk *microspheres* merupakan penghantaran partikel obat berbentuk sferis dalam ukuran mikrometer yang mengandung zat aktif dan terdispersi ke dalam matriks (Kaurav *et.al.*, 2012).

Penghantaran amoksisilin dapat ditingkatkan dengan dikombinasikannya GRDDS mekanisme *mucoadhesive* pada *microspheres* sehingga terbentuk sistem penghantaran obat *mucoadhesive microspheres*. *Mucoadhesive microspheres* termasuk mikropartikel dengan diameter antara 1-1000  $\mu\text{m}$  yang terdiri dari polimer *mucoadhesive* (Kaurav *et.al.*, 2012). Kombinasi dua sistem ini memiliki keuntungan seperti efisiensi penyerapan dan bioavailabilitas obat karena obat bisa kontak lama dengan lapisan mukosa dan pelepasan obat menjadi spesifik (Rao dan Sharma, 1997).

*Microspheres* dipreparasi menggunakan kitosan sebagai polimer *mucoadhesive*. Kitosan merupakan polimer kationik yang berasal dari bahan alam (deasetilasi kitin), *biocompatible*, *bioadhesive*, dan *biodegradable* (Garud dan Garud, 2012). Penggunaan kitosan sebagai polimer dalam formulasi *mucoadhesive microspheres* menghasilkan absorpsi obat yang lebih lama dan meningkatkan *entrapment efficiency* (Dhawan dan Singla, 2003; Kalita dan Ahmed, 2016). *Microspheres* yang dibentuk dapat distabilkan dengan pelapisan kitosan dengan polimer hidrofobik seperti etil selulosa (Sinha *et.al.*, 2004). Etil selulosa (EC) merupakan polimer lipofilik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan *microspheres* (Rama *et.al.*, 2005). Kedua kombinasi polimer ini digunakan supaya obat memiliki waktu tinggal yang relatif panjang (Shi *et.al.*, 2009).

Perbedaan komposisi etil selulosa dalam preparasi *mucoadhesive microspheres* dapat mempengaruhi nilai *entrapment efficiency* (Yellanki *et.al.*, 2010). Peningkatan komposisi kitosan sebagai polimer *mucoadhesive* memberikan

pengaruh terhadap *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* yang ditunjukkan dengan semakin meningkatnya kedua parameter (Yuniarsih, 2017).

Berdasarkan penjelasan tersebut sangat diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimasi komposisi kitosan dan etil selulosa guna memperoleh formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat

### 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

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

### 1.3 Tujuan Penelitian

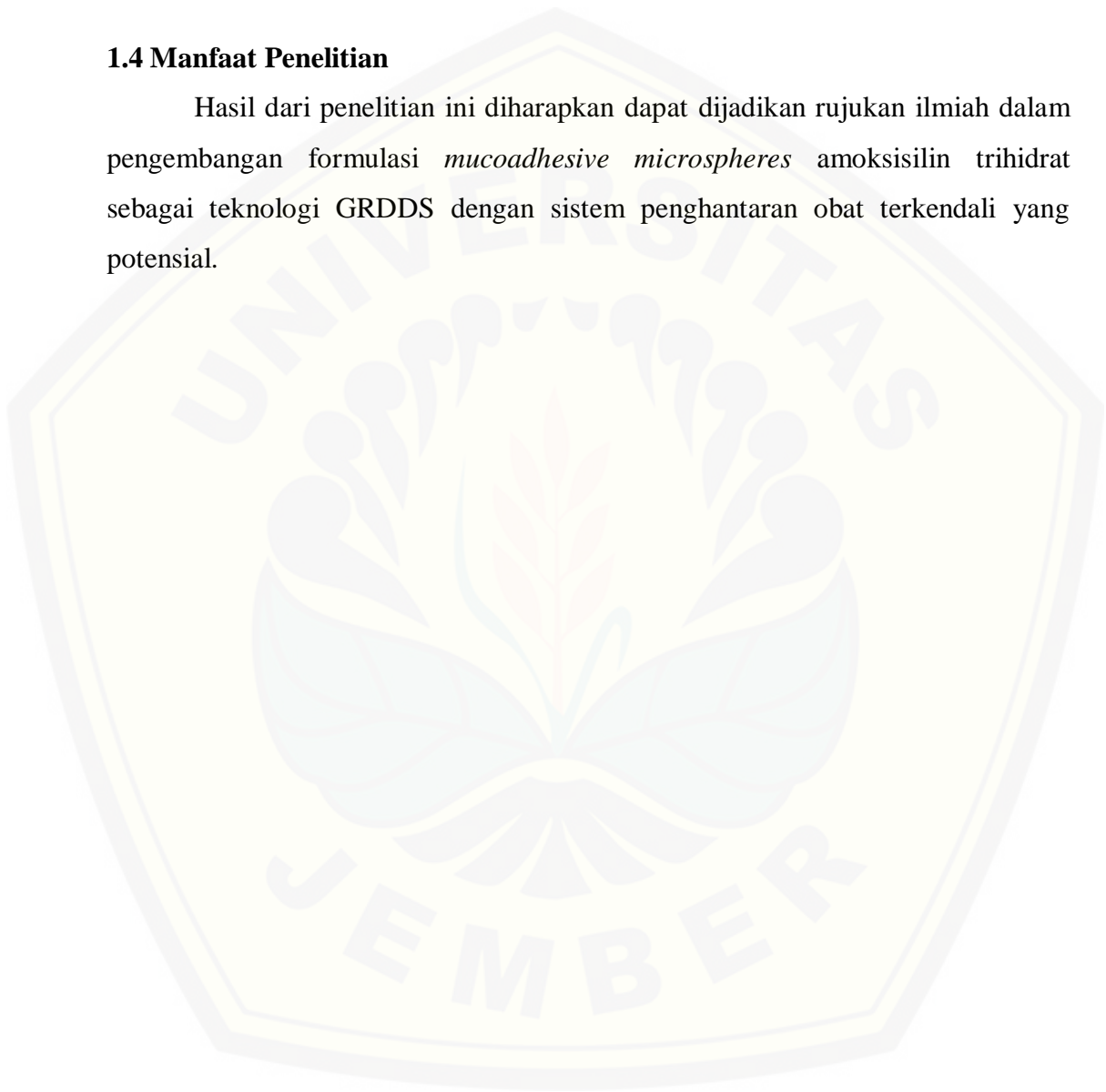
Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh komposisi kitosan dan etil selulosa serta interaksinya terhadap ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat?
2. Mengetahui komposisi kitosan dan etil selulosa yang menghasilkan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dengan ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* yang optimum?

3. Mengetahui karakteristik (*drug loading*, *yield*, analisis FT-IR, dan SEM) formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan?

#### 1.4 Manfaat Penelitian

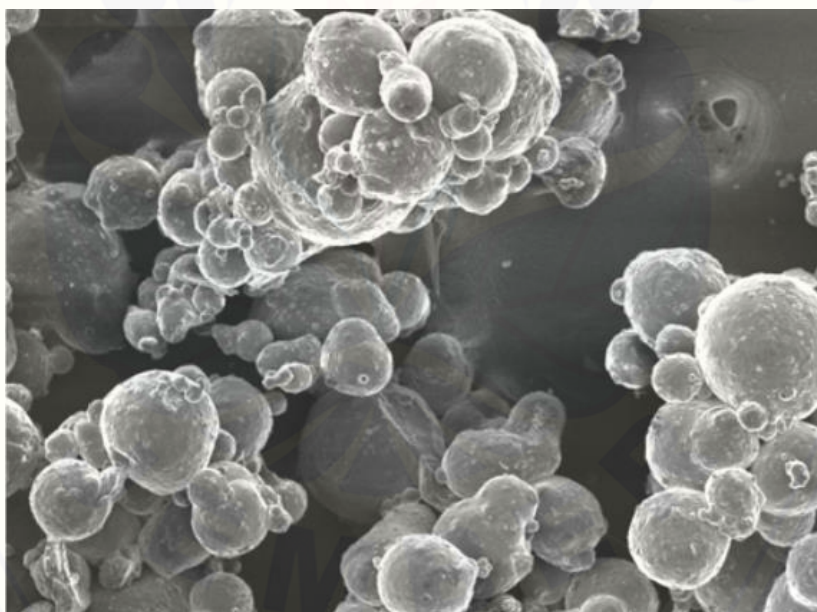
Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat dijadikan rujukan ilmiah dalam pengembangan formulasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat sebagai teknologi GRDDS dengan sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. *Mucoadhesive microspheres*

*Microspheres* dapat diartikan sebagai sebuah sediaan mikropartikel yang terdiri atas polimer dan partikel obat yang terdispersi (Hire dan Derle, 2014). Morfologi permukaan *microspheres* dapat dilihat pada Gambar 2.1. Obat yang ada di *microspheres* tersebar di polimer dalam bentuk matriks atau *reservoir* (Saini *et.al.*, 2016). *Microspheres* merupakan salah satu bentuk sediaan *multiple unit*. Bentuk sediaan *multiple unit* dapat terdistribusi rata dalam gastrointestinal sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Dey *et al.*, 2008). Tujuan utama *microspheres* adalah memperluas dan mengontrol pelepasan molekul aktif dengan partikel yang melapisinya (Naik *et.al.*, 2012).



Gambar 2. 1 Morfologi permukaan microspheres (Dozie *et.al.*, 2017)

Sistem *bioadhesive* sebagian besar digunakan dalam perancangan penghantaran obat dengan organ target spesifik. Sistem penghantaran obat *bioadhesive* yaitu salah satu bentuk sistem penghantaran obat terkendali untuk memperlama waktu tinggal obat di dalam saluran cerna (Rajput *et.al.*, 2010). *Mucoadhesive* merupakan peristiwa dimana polimer melekat dengan lapisan

mukosa (Vasir *et.al.*, 2003). Terbentuk ikatan diantara lapisan lendir, lapisan sel epitel, atau kombinasi keduanya.

Beberapa teori terkait mekanisme penempelan *mucoadhesive* pada permukaan biologis, meliputi teori elektronik, teori pembasahan, dan teori interpenetrasi atau difusi (Smart, 2005; Swapna *et.al.*, 2013).

a. Teori elektronik

Teori ini menjelaskan bahwa terdapat transfer elektron ke seluruh antarmuka polimer adhesif dan permukaan jaringan sehingga terbentuk lapisan listrik ganda pada antarmuka yang saling menarik untuk menjaga kontak antara dua lapisan.

b. Teori pembasahan

Teori pembasahan menjelaskan kemampuan adhesif polimer mengembang, menyebar dan kontak yang lama dengan selaput lendir.

c. Teori interpenetrasi atau difusi

Teori difusi menggambarkan ikatan rantai polimer yang terikat ke jaringan mukus dengan kedalaman yang cukup dalam matriks untuk membentuk ikatan semi permanen.

Bentuk sediaan *mucoadhesive* telah banyak digunakan untuk melokalisasi obat melalui penggabungan polimer hidrofilik *mucoadhesive* dalam formulasi kefarmasian seperti *microspheres* bersama dengan bahan farmasi aktif (Kaurav *et.al.*, 2012). Perpaduan sifat adhesif ke *microspheres* menghasilkan sediaan *multiple unit* yaitu *mucoadhesive microspheres* (Lopes *et.al.*, 2016). Pengembangan sistem penghantaran obat *mucoadhesive microspheres* dilatarbelakangi fakta bahwa diperlukan formulasi sediaan *microspheres* yang akan melekat pada lapisan mukosa jaringan sehingga obat dapat terkontrol pelepasannya secara terlokalisir (Kaurav *et.al.*, 2012).

*Mucoadhesive microspheres* termasuk mikropartikel dan mikrokapsul dengan diameter antara 1-1000  $\mu\text{m}$  yang tersusun atas polimer *mucoadhesive* pada lapisan luar (Kaurav *et.al.*, 2012). *Mucoadhesive microspheres* dapat disesuaikan untuk melekat di setiap jaringan mukosa termasuk di saluran cerna, mata, rongga hidung, dan saluran kemih sehingga dapat memperbaiki kepatuhan pasien akibat



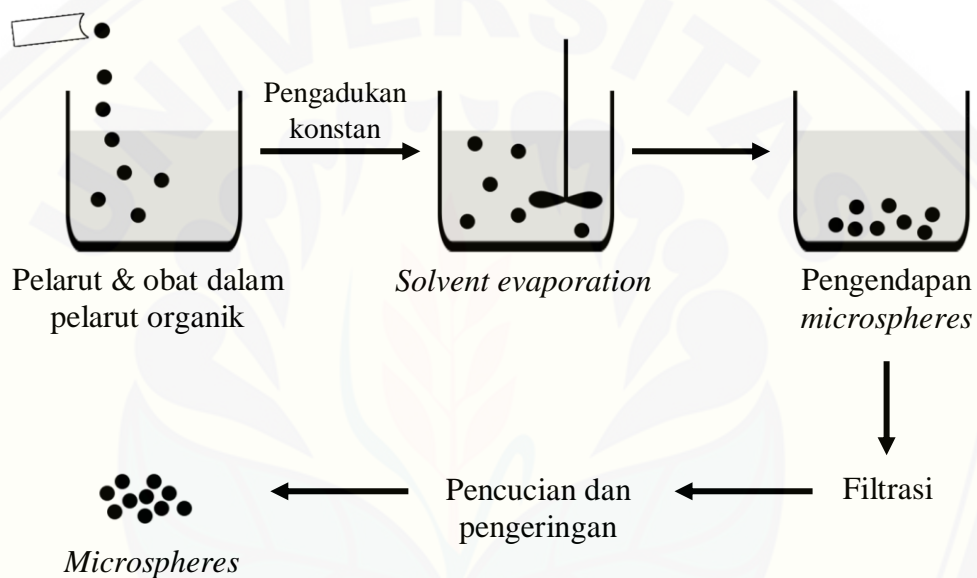
kemungkinan pelepasan obat yang terlokalisasi dan terkendali (Chowdary dan Rao, 2004).

Keuntungan sistem penghantaran obat *mucoadhesive microspheres* yaitu : (Chowdary dan Rao, 2004; Kaurav *et.al.*, 2012)

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

Preparasi *mucoadhesive microspheres* dapat diawali dengan pembuatan *microspheres*. Teknik enkapsulasi *microspheres* dilakukan untuk menggabungkan bahan obat dengan lapisan polimer. Preparasi *microspheres* yang digunakan dipilih berdasarkan pada sifat obat dan polimer, rute pemberian, ukuran partikel, durasi pelepasan obat, dan lain lain (Wise, 2000). Teknik yang dapat digunakan antara lain *solvent evaporation*, *emulsion cross linking method*, *phase separation coacervation technique*, *ionic gelation*, *orifice ionic gelation method*, *multiple emulsion polymerization technique* dan *spray drying* (Kaurav *et.al.*, 2012). Teknik *solvent evaporation* merupakan teknik yang paling banyak digunakan dalam preparasi *microspheres* karena ekonomis dan mudah diaplikasikan yaitu hanya membutuhkan alat-alat laboratorium yang umum seperti *beaker glass* dan pengaduk (Naik *et.al.*, 2012). Preparasi *mucoadhesive microspheres* menggunakan metode *solvent evaporation* dapat dilihat pada Gambar 2.2. Pada teknik ini, obat dan polimer matriks didispersikan ke dalam pelarut polar dan *volatile* (Swapna *et.al.*, 2013). Pelarut yang bisa digunakan seperti aseton (Muzaffar *et.al.*, 2010; Garud dan Garud, 2012) atau etanol (Dangi *et.al.*, 2015). Setelah bahan obat dan polimer tercampur dalam pelarut polardilakukan proses

emulsifikasi dalam pelarut (fase eksternal). Pelarut yang dapat digunakan sebagai pelarut fase eksternal seperti *heavy liquid paraffin* (Yellanki *et.al.*, 2010), *light liquid paraffin* (Muzaffar *et.al.*, 2010), atau kombinasi *liquid paraffin* (Patel dan Chavda, 2009). Penambahan surfaktan pada pelarut fase eksternal dapat dilakukan untuk mempertahankan *droplet-droplet* yang telah terbentuk sehingga tidak menyatu lagi menjadi polimer dan meningkatkan jumlah *microspheres* yang didapat (Pachua dan Mazumder, 2009). Surfaktan yang dapat digunakan yaitu span 80 (Patel dan Chavda, 2009).



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

Proses filtrasi dan pencucian merupakan tahap lanjutan setelah proses emulsifikasi (Metkari *et.al.*, 2014). Proses filtrasi dilakukan dengan menggunakan *vacuum pump* hingga *mucoadhesive microspheres* terkumpul (Muzaffar *et.al.*, 2010; Yellanki *et.al.*, 2010). Untuk melakukan pencucian dapat menggunakan pelarut seperti n-heksana (Venkateswaramurthy *et.al.*, 2010) atau *petroleum ether* (Liu *et.al.*, 2004; Dangi *et.al.*, 2015). Hasil *mucoadhesive microspheres* yang terkumpul dikeringkan pada suhu ruangan atau oven dan dapat disimpan dalam desikator (Metkari *et.al.*, 2014).

Karakterisasi *mucoadhesive microspheres* dilakukan untuk memberikan informasi tentang sifat fisika-kimia dari *microspheres* yang dapat digunakan

dalam pengembangan formulasinya. Berikut adalah beberapa karakterisasi dari *mucoadhesive microspheres*:

a. Ukuran partikel

Ukuran partikel dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya konsentrasi polimer, suhu, surfaktan, dan kecepatan dalam pengadukan (Kalita dan Ahmed, 2016). Pada sebagian besar penelitian, suhu yang terlalu rendah dapat membentuk ukuran partikel yang relatif besar begitu pula sebaliknya. Peningkatan konsentrasi polimer akan menghasilkan meningkatnya ukuran partikel. Ukuran partikel dapat mempengaruhi rasio antar permukaan dengan dengan volume partikel suatu *microspheres* sehingga berpengaruh terhadap pelepasan obat.

b. *Entrapment efficiency* (EE)

Nilai *entrapment efficiency* menggambarkan seberapa besar jumlah obat yang terperangkap di dalam partikel *microspheres*. *Entrapment efficiency* tergambarkan melalui rasio perbandingan kandungan obat hasil analisis (sebenarnya) dengan kandungan obat teoritis (Hire dan Derle, 2014). Perhitungan *entrapment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan (1).

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

c. *Drug loading*

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

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

d. *Yield*

Efisiensi metode yang digunakan dapat ditunjukkan dengan presentase *yield* yang nantinya dapat membantu penentuan metode pembuatan *microspheres* yang tepat. *Yield* dilakukan dengan membandingkan bobot *microspheres* yang didapat dengan bobot *microspheres* teoritis. Bobot *microspheres* teoritis didapatkan dari

penjumlahan bobot bahan aktif dan bobot polimer yang digunakan. Perhitungan yield dilakukan menggunakan persamaan (3).

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

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

*Fourier Transform Infrared* (FT-IR) yaitu metode spektroskopi *infrared* (IR) untuk mengidentifikasi gugus kompleks yang terkandung dalam senyawa. Radiasi IR akan melewati sampel yang sebagian akan diteruskan, akan diserap jika frekuensi yang bervibrasi sama dengan frekuensi radiasi IR yang menuju langsung ke molekul. Hasil yang didapatkan berupa spektrum yang menunjukkan absorpsi dan tranmisi molekular membentuk sidik jari (*finger print*) molekular suatu sampel (Kencana, 2009). Pemeriksaan gugus fungsi dilakukan dengan *scanning* sampel pada bilangan gelombang 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ . Hasil dari masing-masing bahan dibandingkan untuk mengetahui interaksinya (Prem *et al.*, 2017)

f. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Bentuk, ukuran dan morfologi permukaan *microspheres* dapat dilihat menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Sejumlah *microspheres* disebarkan pada bagian *glass stub* kemudian ditempatkan pada SEM *chamber* (Prem *et.al.*, 2017).

g. In Vitro *Mucoadhesion Test*

Daya perlekatan *mucoadhesive microspheres* dapat diuji dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang disambungkan dengan perangkat komputer dan dilakukan analisis menggunakan *XTRA Dimension Software*. Kurva antara waktu dengan besar gaya akan didapatkan pada alat hingga *microspheres* terlepas dari permukaan jaringan (Yellanki *et.al.*, 2010; Shaikh *et.al.*, 2011).

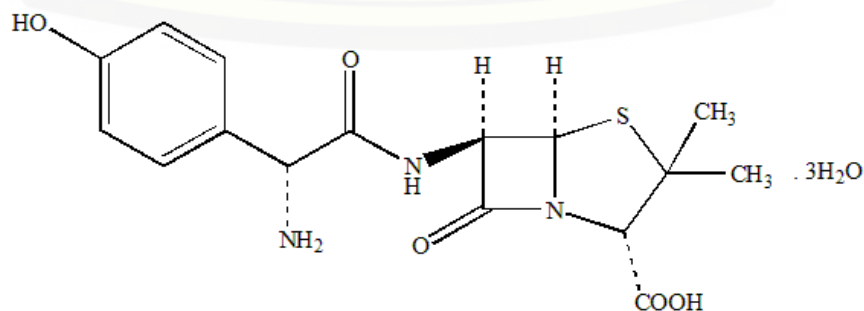
## 2.2. Tinjauan Bahan Penelitian

### 2.2.1. Amoksisilin Trihidrat

Amoksisilin trihidrat memiliki rumus molekul  $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$  dengan berat molekul sebesar 419,4 gram/mol. Amoksisilin trihidrat merupakan serbuk putih atau hampir putih, bubuk kristal. Sedikit larut dalam air, sangat sedikit larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam minyak lemak, larut dalam asam encer, dan larutan alkali hidroksida encer. Larutan 0,2% dalam air memiliki pH 3,5 sampai 5,5 (Sweetman, 2009). Struktur kimia amoksisilin trihidrat dapat dilihat pada Gambar 2.3.

Pada golongan obat antibiotik penisilin, amoksisilin merupakan salah satu contoh obat yang termasuk dalam kelas aminopenisilin (Hauser, 2013). Obat golongan penisilin bekerja dalam menghambat pertumbuhan bakteri melalui merusak reaksi transpeptidasi sintesis dinding bakteri (Katzung *et.al.*, 2012). Amoksisilin rentan terinaktivasi oleh enzim  $\beta$ -laktamase. Ikatan amoksisilin dengan protein plasma yaitu sebesar 20% setelah pemberian oral dengan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) 1 hingga 1,5 jam. Amoksisilin telah digunakan sebagai terapi lini utama infeksi *H. pylori* (Sweetman, 2009).

Penggunaan amoksisilin yaitu dalam rejimen obat *triple* terapi bersama PPI (*Proton Pump Inhibitor*) dan *claritromysin / metronidazole* untuk pengobatan penyakit infeksi lambung seperti *peptic ulcer disease* akibat *H. pylori*. Penggunaan amoksisilin bentuk sediaan obat konvensional belum bisa membasmi keseluruhan *H. pylori*. Hal ini disebabkan karena waktu tinggal antibiotik yang pendek dalam lambung sehingga komposisi efektif antibiotik di lapisan mukosa lambung atau permukaan sel epitel tempat *H. pylori* tersebut tidak dapat dicapai (Patel dan Chavda, 2009).



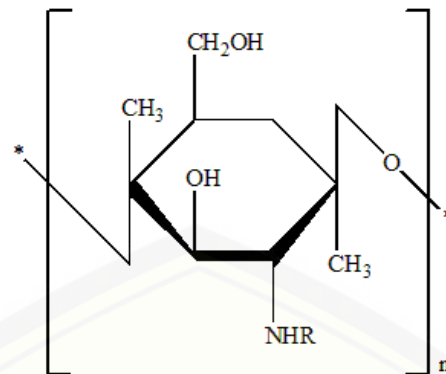
Gambar 2. 3 Struktur kimia amoksisilin trihidrat

### 2.2.2. Kitosan

Kitosan (Poli-b-(1,4)-2-Amino-2-deoksi-D-glukosa) merupakan biopolimer kationik hasil deasetilasi polisakarida kitin yang didapatkan dari cangkang hewan famili crustacea (Mourya *et.al.*, 2010). Produk terlarut dapat dihasilkan jika tingkat deasetilasi kitosan harus lebih besar dari 80%-85%. Kitosan tersedia secara komersial dalam beberapa jenis dan berat molekul sebesar 10.000-1.000.000 Da (Rowe *et.al.*, 2009). Kitosan memiliki sifat *biocompatible*, tidak beracun, *biodegradable*, *mucoadhesive*, dan permeasi yang baik (Chopra *et.al.*, 2006).

Kitosan banyak digunakan dalam berbagai bidang diantaranya bidang farmasi seperti penghantaran obat pada target yang spesifik (kolon atau lambung) (Tozaki *et.al.*, 2002), matriks obat pada pelepasan terkontrol (Nagwa *et.al.*, 2004) dan antimikroba (Limam *et.al.*, 2011). Gugus amino ( $-NH_2$ ) pada kitosan berperan sebagai sisi aktif dalam kondisi asam berair, akan menangkap  $H^+$  dari lingkungannya sehingga gugus aminonya akan terprotonasi menjadi  $-NH_3^+$ . Gugus amina yang terprotonasi akan berinteraksi secara elektrostatik dengan glikoprotein yang bermuatan negatif dari mukosa lambung (Fernandes *et.al.*, 2013).

Penambahan kitosan dalam formulasi *mucoadhesive microspheres* untuk penghantaran pelepasan obat oromukosa dapat meningkatkan jumlah *microspheres* teradsorpsi pada mukosa. Kitosan sebagai polimer pada *microspheres* memiliki waktu pelepasan lebih lama dibandingkan HPMC, etil selulosa, dan karbopol yaitu sekitar 80% pada pelarut pH 2 selama lebih dari 15 jam (Garud dan Garud, 2012). Struktur kimia kitosan dapat dilihat pada Gambar 2.4.

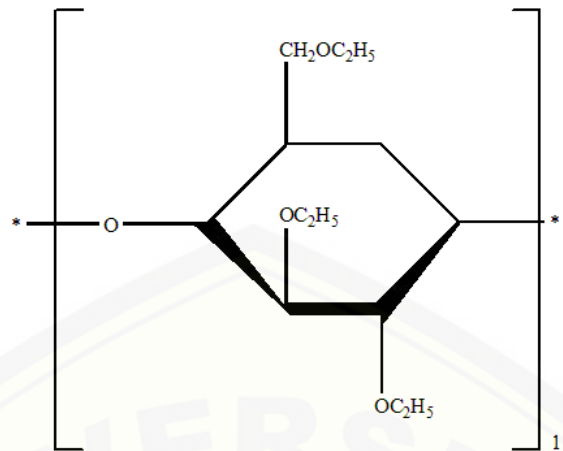


Gambar 2. 4 Struktur kimia kitosan

### 2.2.3. Etil Selulosa

Etil selulosa  $((C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_3)_n C_{12}H_{23}O_5))$  merupakan polimer berbentuk serbuk putih, tidak berasa, larut dalam pelarut organik atau campuran pelarut (Rowe *et.al.*, 2009). Etil selulosa praktis tidak larut dalam air, propilenglikol, dan gliserin. Etil selulosa yaitu derivat selulosa yang mengandung gugus hidroksil dengan pengurangan unit anhidroglukosa yang dimodifikasi menjadi kelompok etil eter (Murtaza, 2012). Etil selulosa merupakan suatu polimer *non-biodegradable* dan *biocompatible* yang digunakan dalam formulasi produk sediaan farmasi (Maji *et.al.*, 2012). Polimer ini bersifat hidrofobik semisintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan microspheres (Freiberg dan Zhu, 2004, Rama *et.al.*, 2005). Etil selulosa sebagai polimer bekerja dengan menurunkan laju pelepasan obat dari sediaan karena membentuk matriks yang kuat dan dapat mengurangi porositas (Kar *et.al.*, 2011).

Etil selulosa mengandung tidak kurang dari 46,5% gugus etoksil mudah larut kloroform, etanol, etil asetat dan toluena. Etil selulosa sebagai matriks dalam tablet lepas lambat biasa digunakan dengan komposisi 3,0 – 20,0 % w/w (Rowe *et.al.*, 2009). Formulasi *mucoadhesive microspheres* menempatkan etil selulosa sebagai polimer pembawa (Patel dan Chavda, 2009). Struktur kimia etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2. 5 Struktur kimia etil selulosa

#### 2.2.4. Desain Faktorial

Desain pilihan untuk menentukan efek simultan dari beberapa faktor dan interaksi dapat digunakan desain faktorial dimana berbagai faktor atau kondisi yang berbeda perlu dijelaskan pada hasil percobaan. Desain faktorial alam dunia farmasi digunakan untuk menghasilkan formulasi sediaan yang optimal, contoh dalam formulasi sediaan tablet dihasilkan efek tekanan dan lubrikan yang optimal pada kekerasan tablet (Bolton & Bon, 2010). Desain faktorial sangat penting digunakan pada fenomena dimana sejumlah besar faktor mempengaruhi masalah tertentu (Kothari, 2004).

Terdapat dua tipe dari desain faktorial, yaitu *simple factorial design* dan *complex factorial design*. *Simple factorial design* merupakan desain faktorial yang mempertimbangkan efek dari dua faktor sedangkan *complex factorial design* merupakan desain faktorial yang mempertimbangkan efek dari multi faktor (Kothari, 2004).

Beberapa istilah yang terdapat pada desain faktorial, yaitu faktor, *level*, efek, dan interaksi. Faktor adalah variabel yang ditentukan sesuai dengan percobaan dan memiliki pengaruh pada efek, digolongkan menjadi faktor kualitatif dan faktor kuantitatif. *Level* merupakan nilai dari faktor, dalam desain faktorial terdapat dua *level*, yaitu *level* tinggi dan *level* rendah. Efek merupakan respon yang berubah yang disebabkan oleh berbagai *level* dari faktor. Interaksi



merupakan suatu respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bolton & Bon, 2010).

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

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

$Y$  = efek respon yang diamati

$X_A$  = *level A*

$X_B$  = *level B*

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

Keuntungan dari desain faktorial yaitu sebagai berikut :

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

## BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: 1) Perancangan optimasi formula dengan komposisi kitosan dan etil selulosa sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; 2) Preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat sesuai rancangan formula; 3) Penentuan ukuran partikel; 4) Penentuan *entrapment efficiency*; 5) Uji Kekuatan *mucoadhesive*; 6) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert 10* versi *trial*; 7) Verifikasi formula optimum; dan 8) Karakterisasi formula optimum (analisis FT-IR, *drug loading*, *yield*, dan SEM). Skema penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.

### 3.2. Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1. Alat

Neraca analitik (*Adventure<sup>TM</sup> Ohaous*), *four blades propeller* (IKA *Labortechnik RW 20.n*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10s, Thermo Scientific, USA*), *Scanning Electron Microscopy / SEM (TM 3000 Hitachi)*, *Hot Plate magnetic stirrer (Ika c-mag HS7)*, *Texture analyzer (TA-TX2, Stable Micro System)*, Corong *Buchner*, pH meter (*Elmetron*), Oven (*Memmert, Germany*), Alat-alat gelas, Mortir dan Stemper, Kertas saring *Whatmann* nomor 41, Kertas saring biasa, dan aplikasi SPSS Versi 17.

#### 3.2.2. Bahan

Amoksisilin trihidrat (CoA Sinochem Pharmaceutical India Pvt. Ltd), Kitosan (PT. Brataco Chemika), Etil Selulosa (PT. Lawsim Zecha), Span 80 (PT. Brataco Chemika), Parafin cair (PT. Brataco Chemika), aseton (PT. Smart Lab), *Petroleum ether* (PT. Brataco Chemika), *aquadest*, Buffer fosfat pH 7,4 , dan NaCl fisiologis 0,9%.

### 3.3. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida, Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Oktober 2018 – Januari 2019.

### 3.4. Prosedur Penelitian

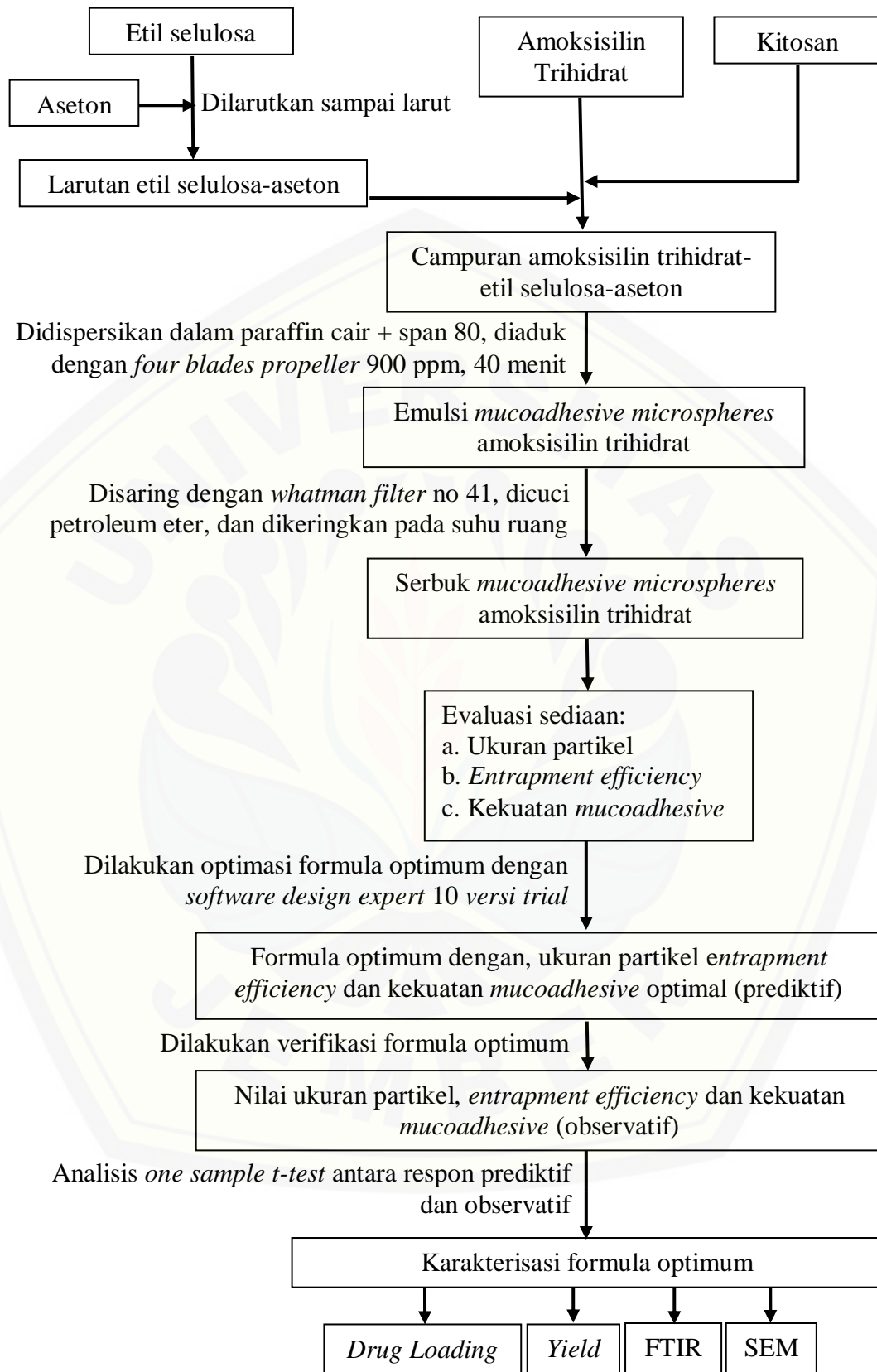
#### 3.4.1 Perancangan Optimasi Formula

Penelitian dibuat dalam empat macam formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat. Perbedaan masing-masing formula adalah perlakuan mengenai jumlah komposisi kitosan dan etil selulosa yang digunakan dalam pembentukan *mucoadhesive microspheres*.

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

- Variabel bebas : komposisi kitosan dan etil selulosa
- Variabel terkontrol : lama pengadukan, kecepatan pengadukan, suhu, dan volume pelarut
- Variabel terikat : ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang akan diuji pada dua *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Hal ini ditujukan untuk mengetahui komposisi kitosan dan etil selulosa yang optimum untuk mendapatkan karakteristik *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang optimum pula. Rancangan desain faktorial untuk dua *level* dua faktor dapat dilihat pada Tabel 3.1. Susunan *level* rendah dan *level* tinggi untuk masing-masing faktor dapat pula dilihat pada Tabel 3.2.



Gambar 3. 1 Skema penelitian

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

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

Tabel 3. 2 Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+1)
Komposisi kitosan	2300 mg	4025 mg
Komposisi etil selulosa	575 mg	1150 mg

Pemilihan batas komposisi kitosan didasarkan pada komposisi optimal pada preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yaitu sebesar 3450 mg dengan nilai *entrapment efficiency* tertinggi  $85,450 \pm 0,820$  % dengan komposisi (Yuniarsih, 2017). Oleh karena itu, dipilih batas bawah komposisi kitosan sebesar 2300 mg (4:1 terhadap bahan aktif) dan batas atas komposisi kitosan sebesar 4025 mg (7:1 terhadap bahan aktif). Komposisi etil selulosa tetap pada penelitian Yuniarsih (2017) sebesar 575 mg sehingga pada penelitian ini dicoba dengan batas bawah komposisi etil selulosa sebesar 575 mg (1:1 terhadap bahan aktif) dan batas atas komposisi etil selulosa sebesar 1150 mg (2:1 terhadap bahan aktif).

Susunan formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trhidrat yang akan diteliti adalah yang tercantum pada Tabel 3.3 sebagai berikut :

Tabel 3. 3 Formula *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat

Komposisi	Fungsi	Formula			
		(1)	(A)	(B)	(AB)
Amoksisilin trihidrat	Bahan aktif	575 mg	575 mg	575 mg	575 mg
Kitosan	Polimer <i>mucoadhesive</i>	2300 mg	4025 mg	2300 mg	4025 mg
Etil selulosa	Polimer matriks	575 mg	575 mg	1150 mg	1150 mg
Parafin cair	Pelarut fase eksternal	80 ml	80 ml	80 ml	80 ml
Aseton	Pelarut fase internal	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
Span 80	Surfaktan	1,6 ml	1,6 ml	1,6 ml	1,6 ml

\*575 mg amoksisilin trihidrat setara dengan 500 mg amoksisilin

#### 3.4.2 Preparasi *Mucoadhesive microspheres* Amoksisilin Trihidrat

Pembuatan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat digunakan metode *solvent evaporation* (Venkateswaramurthy *et.al.*, 2010). Etil selulosa sejumlah masing-masing formula dilarutkan pada 10 ml aseton kemudian ditambahkan amoksisilin trihidrat sebanyak 575 mg dan kitosan sesuai dengan masing-masing formula. Campuran etil selulosa-aseton, amoksisilin trihidrat, dan kitosan dimasukkan ke dalam 80 ml parafin cair yang telah mengandung span 80 konsentrasi 2% v/v (1,6ml). Campuran larutan dilakukan pengadukan menggunakan *four blades propellar* dengan kecepatan 900 rpm selama 40 menit pada suhu 40° C. Larutan yang terbentuk difiltrasi menggunakan *vacumm pump* kertas saring *whatmann* hingga dihasilkan *mucoadhesive microspheres*. *Mucoadhesive microspheres* yang terbentuk dikeringkan pada suhu ruang hingga didapat bobot yang konstan kemudian disimpan dalam desikator. Selanjutnya evaluasi dapat dilakukan pada *mucoadhesive microspheres* yang sudah kering.

#### 3.4.3 Penentuan Ukuran Partikel

Ukuran partikel dievaluasi menggunakan mikroskop optik. Pada evaluasi ukuran partikel, sampel disebar pada kaca preparat kemudian diperiksa di bawah mikroskop optik. Ukuran partikel *microspheres* ditentukan dengan

mengukur diameter partikel sejumlah 50 *microspheres* secara acak dan ditentukan rata-ratanya (Sabitha *et al.*, 2010).

#### 3.4.4 Penetapan *Entrapment Efficiency*

##### 3.4.4.1 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat

###### a. Penentuan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan cara *scanning* larutan baku dengan komposisi tertentu pada panjang gelombang 200-400 nm kemudian penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan melihat nilai absorbansi terbesar.

###### b. Pembuatan kurva baku amoksisilin trihidrat

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

##### 3.4.4.2 Nilai *Entrapment Efficiency*

Sejumlah *microspheres* yang setara 50 mg dengan jumlah obat dilarutkan dalam 50 ml *aquadest*. Suspensi disonikasi selama 10 menit, kemudian disaring. Pengukuran komposisi obat dalam filtrat menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Perhitungan *entrapment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan (1) (Venkateswara *et.al.*, 2010).

#### 3.4.5 Penentuan Kekuatan *Mucoadhesive*

###### a. Preparasi lambung tikus

Media pelekatan yang digunakan yaitu lambung tikus dengan jenis Tikus Wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) dengan berat 200-300 g. Tikus dibedah bagian abdominal yang sebelumnya telah dianastesi menggunakan eter. Bagian lambung diambil dan dibuka mukosa lambung. Lambung tikus bagian dalam dibersihkan dengan NaCl fisiologis 0,9%. Pembilasan jaringan lambung dilakukan dengan cara merendam dalam medium buffer fosfat pH 7,4.

#### b. Penentuan kekuatan *mucoadhesive*

Daya perlekatan *mucoadhesive microspheres* dapat diuji dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Sejumlah tertentu *microspheres* ditempelkan diatas jaringan lambung tersebut dan dibiarkan 20 menit untuk tetap menempel. Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa dan *microspheres* menghadap keluar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan tekanan terhadap *microspheres* dengan gaya 500 gF, kemudian *probe* diangkat dengan kecepatan 0,5 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besar gaya akan didapatkan pada alat hingga *microspheres* terlepas dari permukaan jaringan (Shaikh *et.al.*, 2011; Yellanki *et.al.*, 2010).

#### 3.4.6 Penentuan Formula Optimum

Formula optimum dapat ditentukan dengan menganalisis data yang dihasilkan menggunakan desain faktorial. Nilai *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* yang didapatkan dari data hasil penelitian disebut dengan respon kemudian dianalisis menggunakan metode desain faktorial. Persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (*entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*) didapatkan dari melengkapi persamaan (1) tersebut.

Berdasarkan persamaan (1) dapat ditentukan nilai dari koefisien  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_{12}$ . Selanjutnya, *countour plot* dapat dibuat dari hasil perhitungan dengan menggunakan *software design expert 10 versi trial*. *Countour plot* yang meliputi nilai *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* ditentukan untuk mengetahui pengaruh kedua faktor (komposisi kitosan dan etil selulosa) serta interaksinya terhadap perubahan respon.

#### 3.4.7 Verifikasi Formula Optimum

Verifikasi formula optimum dilakukan dengan cara mempreparasi formula optimum dengan replikasi 3 kali. Nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* dievaluasi untuk mendapatkan nilai respon observatif. Respon prediktif dari desain faktorial kemudian dibandingkan secara statistik dengan respon observatif menggunakan uji-t (*one sample t-test*) dengan taraf kepercayaan 95%. Data dikatakan tidak berbeda bermakna apabila tingkat



signifikansinya  $> 0,05\%$  dan sebaliknya, data dikatakan berbeda bermakna apabila tingkat significansinya  $< 0,05\%$  (Aufiya *et.al.*, 2012).

### 3.4.8 Karakterisasi Formula Optimum

#### 3.4.8.1 Penentua Ukuran Partikel

Penentuan ukuran partikel dapat dilihat pada poin 3.4.3.

#### 3.4.8.2 *Entrapment Efficiency*

Penentuan *entrapment efficiency* dapat dilihat pada poin 3.4.4.3.

#### 3.4.8.3 Kekuatan *Mucoadhesive*

Penentuan kekuatan *mucoadhesive* dapat dilihat pada poin 3.4.5.

#### 3.4.8.4 Penentuan *drug loading* (Garud dan Garud, 2012)

Bobot obat yang sebenarnya dalam *microspheres* didapat dari perkalian *entrapment efficiency* dengan bobot amoksisilin trihidrat teoritis. Perhitungan *drug loading* dilakukan menggunakan persamaan (2).

#### 3.4.8.5 Penentuan *yield* (Metkari *et.al.*, 2014)

Efisiensi metode yang digunakan dapat ditunjukkan dengan nilai *yield* yang nantinya akan membantu menentukan metode pembuatan *microspheres* yang tepat. Perhitungan nilai *yield* dilakukan menggunakan persamaan (3).

#### 3.4.8.6 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 kitosan. Pemeriksaan gugus fungsi dilakukan pada bilangan gelombang  $4000-600\text{ cm}^{-1}$ . Perbandingan hasil FTIR dari masing-masing bahan diamati untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi diantaranya (Prem *et.al.*, 2017).

#### 3.4.8.7 Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Hasil *microspheres* dilakukan karakterisasi bentuk dan morfologi menggunakan alat SEM. Sejumlah *microspheres* disebarkan pada bagian *glass stub* lalu ditempatkan pada SEM chamber (Prem *et.al.*, 2017).

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Kitosan dan etil selulosa mempunyai efek meningkatkan ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*. Interaksi antara kedua faktor tersebut mempunyai efek menurunkan ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*
2. Formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang diperoleh dari *design expert* yaitu komposisi kitosan 4025 mg dan etil selulosa 1150 mg.
3. Formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat mempunyai rata-rata nilai *drug loading* dan *yield* sebesar 10,20 % dan 87,66 %. Analisis FTIR formula optimum menunjukkan bahwa tidak terdapat interaksi antara bahan aktif obat dengan polimer selama proses pembuatan. *Mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan berbentuk serbuk berwarna putih kuning gading dengan bau khas dan morfologi permukaan yang sferis serta kasar.

### 5.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka disarankan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat untuk menghasilkan nilai *drug loading* yang lebih baik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arisanti, C. I. S., Wiradewi, N.M.A., dan Wijayanti, N. P. A. D. 2014. Pengaruh Perbandingan Amilum Singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) Fully Pregelatinized dan GOM Akasia Terhadap Sifat Fisik Eksiipien *Co-Processing*. *Jurnal Farmasi Udayana*. ISSN 2622-4607. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/jfu/article/view/12037>. [diakses pada 16 Januari 2019]
- Asija, R., Yadav, P. dan Asija, Sangeeta. 2014. Self emulsifying drug delivery system: a promising approach for bioavailability enhancement. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*. 3(2): 872876.
- Aufiyya, Duhita, Pramono, S., dan Mufrod. 2012. Optimasi Formula Tablet Hisap Ekstrak Rimpang Lengkuas (*Alpinia Galanga* L. Stuntz ) Dengan Kombinasi Bahan Pemanis Manitol Dan Sukrosa Menggunakan Metode Simplex Lattice Design. *Majalah Obat Tradisional* 17(3), pp. 39–46.
- Bolton, S.& Bon, C. 2010. *Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Applications Fourth Edition*. New York : Marcel Dekker Inc.
- Chopra, S., S. Mahdi, J. Kaur, Z. Iqbal, S. Talegaonkar, dan F. J. Ahmad. 2006. Advances and potential applications of chitosan derivatives as mucoadhesive biomaterials in modern drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 58(8): 102-1032.
- Chowdary, Korra Pattabhi R. dan Rao, Yarraguntla S. 2004. *Mucoadhesive microspheres* for controlled drug delivery. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 27(11):1717–1724.
- Cooreman, M. P., Krausgrill, P. dan Hengels, K. J. 1993. Local gastric and serum amoxicillin concentrations after different oral application forms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 37(7):1506–1509.
- Dangi, P., Gupta, Mahesh K., Singhal, R. dan Jain, Neetesh Kumar. 2015. Formulation and evaluation of *mucoadhesive microspheres* nifedipine by using carbopol and ripo. *Current Research in Biological and Pharmaceutical Sciences*. 5(6):1–9.
- Dey, N., Majumdar, S. dan Rao, M. 2008. Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3), pp. 1067–1075. doi: 10.4314/tjpr.v7i3.14692.
- Dhawan, S. dan Singla, A.K. 2003. Nifedipine loaded chitosan microspheres prepared by emulsification phase-separation. *Biotechnic and Histochemistry*. 78(5):243–254.

- Dinarvand, R., Mirfattahi, S., dan Atyabi, F. 2002. Preparation, Characterization and In Vitro Drug Release Of Isosorbide Dinitrate Microspheres. *Journal of Microencapsulation*, 19(1): 73-81.
- Dozie-Nwachukwu, S.O., Danyuo, Y., Obayemi, J.D., Odusanya, O.S., Malatesta, K., dan Soboyejo., 2017. Extraction and encapsulation of prodigiosin in chitosan microspheres for targeted drug delivery. *Materials Sciences and Engineering C 71*. 268-278
- Fernandes, M., I. C. Gonçalves, S. Nardecchia, I. F. Amaral, M. A. Barbosa, dan M. Cristina. L. Martins. 2013. Modulation of stability and mucoadhesive properties of chitosan microspheres for therapeutic gastric application. *International Journal of Pharmaceutics*. 454(1): 116-124.
- Freiberg, S., dan X. X Zhu. 2004. Polymer microspheres for controlled drug release. *International Journal of Pharmaceutics*. 282(1): 1-18.
- Gandjar, I.G., dan A. Rohman. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Garud, N. dan A. Garud. 2012. Preparation and in-vitro evaluation of metformin microspheres using non-aqueous solvent. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 11(4):577–583.
- Haryono, A., Restu, Witta Kartika, dan Harmami, Sri Budi. 2012. Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Aluminium Fosfat. *Indonesian Journal of Materials Science*. 14(1):51-55.
- Hauser, A. R. 2013. *Antibiotic Basic for Clinicians : The ABCs of Choosing the Right Antibacterial Agent*. Edisi 2nd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Hire, N. N. dan V., Derle D.. 2014. Microsphere as drug carrier: a review. *International Journal of Advanced Research*. 2(1):901–913.
- Kalita, C. dan Ahmed, Abdul B. 2016. Formulation and in-vitro evaluation of irinotecan loaded *mucoadhesive microspheres* made of chitosan-alginate mixture by using ionotropic gelation technique. *International Journal of Drug Research and Technology*. 6(3):127–137.
- Kar, S. K., PAningrahy, R. N. & Mahale, A. M. 2011. Design and Development of Indometacin Matrix Tablet with pH Modulated Release Kinetics. *IJCP*. 2(1).
- Katzung, Bertram. G., Masters, Susan B., dan Trevor, Anthony J.. 2012. *Basic and Clinical Pharmacology*. Edisi 12th. New York: McGraw-Hill.
- Kaurav, H., Harikumar, S. L., dan Kaur, Amanpreet. 2012. *Mucoadhesive*

*microspheres* as carriers in Drug Delivery : a review. *International Journal of Drug Development & Research*. 4(2):21–34.

Kencana, A. L. 2009. *Perlakuan Sonikasi Terhadap Kitosan : Viskositas Dan Bobot Molekul Kitosan*. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor. *Skripsi*.

Kothari, C. R. 2004. *Research Methodology : Method & Techniques Second Ed.* New Delhi : New Age International.

Limam, Z., S. Selm, S. Sadok, dan A. Abed. 2011. Extraction and characterization of chitin and chitosan from crustacean by-products: biological and physicochemical properties. *African Journal of Biotechnology*. 10(4): 640649.

Liu, Z., W. Lu, L. Qian, X. Zhang, P. Zeng, dan J. Pan. 2004. In vitro and in vivo studies on *mucoadhesive microspheres* of amoxicillin. *Journal of Controlled Release*. 102(1):135–144.

Lopes, Carla. M., Bettencourt, C., Rossi, A., Buttini, F., dan Barata, Pedro. 2016. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*. 510(1):144–158.

Metkari, V. B., Kulkarni, L. V., Patil, P. S., Jadhav, P. A., Bamane, G. S. dan Kumbhar, C. M. 2014. Review article microspheres - a new drug delivery system : a review. *Journal of Current Pharma Research*. 4(2):1128–1133.

Moffat, A. C., Osselton, M.D., Widdop, B., dan Watts, J. 2011. *Clarke's analysis of drugs and poisons*. Vol 3. London : Pharmaceutical Press.

Mourya, V. K., Inamdar, Nazma N. dan Tiwari, A. 2010. Carboxymethyl chitosan and its applications. *Advance Materials Letters*. 1(1):11–33.

Murtaza, G. 2012. Ethyl cellulose microparticles: a review. *Acta Pol Pharm*. 69(1): 11-22.

Muzaffar, F., Murthy, N. Venkatesh, Paul, P., Semwal, R. dan Shivanand, P. 2010. Formulation and evaluation of *mucoadhesive microspheres* of amoxicillin trihydrate by using eudragit rs 10. *Int. J. Chem. Tech. Res*. 2(1):466–470.

Nagwa, H. F., Ellaithy, H. dan Tadros, M. 2004. Optimization of biodegradable sponges as controlled release drug matrices and effect of moisture level on chitosan sponge mechanical properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 30(4): 369-379.

Naik, J. B., Lokhande, A. B., Mishra, S. dan Kulkarni, R. D. 2012. Development of sustained release micro / nano particles using different solvent

- emulsification techniques : a review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 3(4):573–590.
- Narang, N. 2011. An updated review on : floating drug delivery system ( fdds ). *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 3(1):1–7.
- Nidhin, M., Indumathy, R., Sreeram, K. J., Nair, B. Unni. 2008. Synthesis of iron oxide nanoparticles of narrow size distribution on polysaccharide templates. *Bull. Matter. Sci*. 31(1):93–96
- O' Donnell, P. B. dan J. W. Mcginity. 1997. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 28:25–42.
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A. dan Bojuwoye, M. O. 2013. Helicobacter pylori eradication therapy: a review of current trends. *Niger Med J*. 54(1):1–4.
- Pachauu, L. dan B. Mazumder. 2009. A study on the effects of different surfactants on ethylcellulose microspheres. *International Journal Pharm-Tech Research*. 1(4):966–971.
- Patel, J. K. dan Chavda, J. R. 2009. Formulation and evaluation of stomach-specific microspheres for anti- helicobacter pylori therapy. *Journal of Microencapsulation*. 26(4):365–376.
- Patel, R., M. Kamble, R. Katedeshmukh, N. Zarikar, dan A. Kulkarni. 2013. A review on solid self emulsifying drug delivery system. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research*. 2(4): 52-56.
- Pahwa, R., S. Bhagwan, V. Kumar, dan K. Kohli. 2010. Floating microspheres : an innovative approach for gastric retention. *Scholars Research Library*. 2(4):461475.
- Prem, P., K. Swapnika, dan M. B. S. 2017. General methods used in formulation of *mucoadhesive microspheres* as novel drug carriers in pharmaceutical dosage forms-a review. *Mintage Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences*. 1(1):1–6.
- Rama, K., P. Senapati, dan M. K. Das. 2005. Formulation and in vitro evaluation of ethyl cellulose microspheres containing zidovudine. *Journal of Microencapsulation*. 22(8): 863-876.
- Rajput, G. C., Majmudar, F. D., Patel, J. K., Patel, K. N., Thakor, R. S., Patel, B. P. dan R. Nb. 2010. Stomach specific mucoadhesive tablets as controlled drug delivery system – a review work. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research*. 1(1):30–41.
- Rama, K., S. Prakash, dan K. Das M. 2005. Formulation and in vitro evaluation of ethyl cellulose microspheres containing zidovudine. *Journal of*

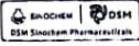


- Microencapsulation*. 22(8):863–876.
- Rao, S. B. dan C. P. Sharma. 1997. Use of chitosan as a biomaterial : studies on its safety and hemostatic potential. *Journal of Biomedical Materials Research*. 34:21–28.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. dan Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition. Washington D.C.: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009.
- Saini, Neetika, Joshi, P., dan Saini, G. 2016. Microspheres as modified drug delivery system-a review. *Global Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 4(1–2):11–14.
- Sabitha, P., Ratna, J. V. dan Reddy, K. R. 2010. Chitosan-Calcium Alginate Microcapsules of Anti Tubercular Drugs for Oral Use. *International Journal of ChemTech Research*. 2(1):88–98.
- Shaikh, R., Singh, Thakur R. R., Garland, Martin James, Woolfson, A. David, dan Donnelly, Ryan F. 2011. Mucoadhesive drug delivery systems. *Journal Pharm Bioallied Sci*. 3(1):89–100.
- Sinha, V. R., Singla, A. K., Wadhawan, S., Kaushik, R., Kumria, R., Bansal, K. dan Dhawan, S. 2004. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 274(1–2):1–33.
- Smart, J. D. 2005. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57(11):1556–1568
- Sugiyono. 2013. *Metodelogi Penelitian Kuantitatif, Kualitatif Dan R&D*. Bandung: ALFABETA
- Swapna, S., B. Anna, S. U. S. M., dan V. A. 2013. Microspheres as a promising mucoadhesive drug delivery system-review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 23(2):8–14.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale : The Complete Drug Reference*. 36th Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Tortora, G. J. dan B. Derrickson. 2014. *Principles of Anatomy and Physiology, 14th Edition*. Edisi 14th. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc.
- Tozaki, H., T. Odoriba, N. Okada, T. Fujita, A. Terabe, T. Suzuki, S. Okabe, S. Muranishi, dan A. Yamamoto. 2002. Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: enhanced localization of 5-aminosalicylic acid in the large intestine accelerates healing of tnbs-induced colitis in rats. *Journal of Controlled Release*. 82(1): 51-61.

- Vasir, J. K., K. Tambwekar, dan S. Garg. 2003. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*. 255:13–32.
- Venkateswaramurthy, N., R. Sambathkumar, dan P. Perumal. 2010. Design , development and evaluation of amoxicillin trihydrate *mucoadhesive microspheres* for helicobacter pylori eradication therapy. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2(2):23–25.
- Wise, D. L. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Yadav, A. dan D. K. Jain. 2011. Formulation and evaluation of gastroretentive floating microballoons of anti diabetic drug. *Asian Journal of Pharmacy & Life Science*. 1(2):101–112.
- Yellanki, S. K., J. Singh, J. A. Syed, R. Bigala, S. Goranti, dan N. Kumar. 2010. Design and characterization of amoxicillin trihydrate *mucoadhesive microspheres* for prolonged gastric retention. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2(2):112–114.
- Yuniarsih, D. A. 2018. Pengaruh Komposisi Kitosan Dalam Preparasi *Mucoadhesive microspheres* Amoksisilin Trihidrat. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.



## LAMPIRAN

## A. 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			
Certificate of Analysis			
AMOXICILLIN TRIHYDRATE			
PURIMOX ® POWDER		Batch/lot: M482081	Batch/lot size: 1500 KG
Manufacturing date: Mar 2014		Expiration Date: Feb 2019	Release date: 11-Mar-2014
Tests	Specifications	Units	Results
BP SPECIFICATION			
Appearance	White to almost white crystalline powder		Complies
Solubility	Conforms with test		Complies
Identification (IR/HPLC)	Conforms with test		Complies
pH	3.5 to 5.5		5.0
Appearance of solution in HCl	Not more opalescent than ref. soln. II		Complies
Appearance of solution in NH <sub>4</sub> OH	Not more opalescent than ref. soln. II		Complies
Specific optical rotation	290.0 to 315.0	deg	302.7
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	13.1
Sulphated ash	< = 1.0	% w/w	0.1
Assay (on anhydrous)	95.0 to 102.0	% w/w	99.7
Tapped Bulk density <sup>2</sup>	> = 0.65	g/ml	0.70
Pharmacopoeia quality (wherever applicable): Complies with the current editions: IP 2014, USP 36, Ph.Eur 7.0 & BP 2014			
Manufactured according to ICH Q7 GMP for APIs.			
N,N-Dimethylaniline is not used in the manufacturing process of this product or present in any of the raw materials.			
DSM order#: 47325			
Customer order#: 4412660			
Ship-to: PT PARIT PADANG GLOBAL , JL.RAWA UDANG NO.4A , 13930 , JAKARTA , ID			
<sup>2</sup> Additional Test			
<sup>1</sup> Related Impurities			
 			

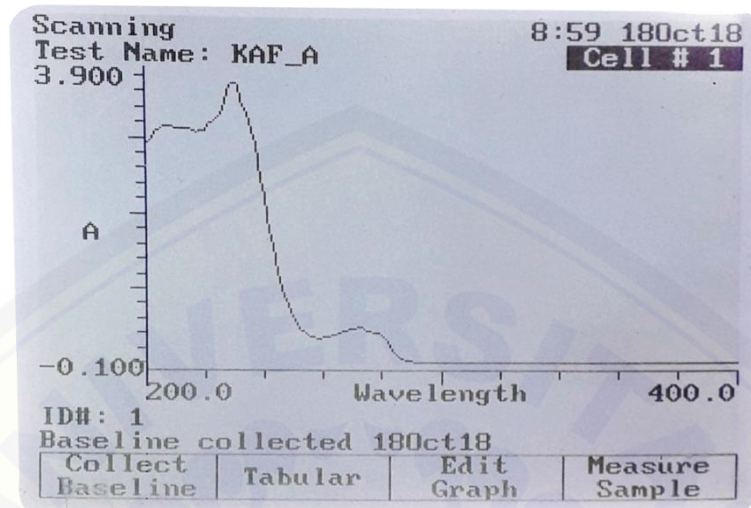
Date of issue: Toansa, March 20, 2014

COA Approved with Digital Signature by Neeraj Pasricha, , 10:41:57, 20.03.2014

This material covered by this delivery is produced in accordance with DSM Sinochem Pharmaceuticals manufacturing specifications currently in force for this product grade. DSP certifies that the material supplied conforms to the performance typical for this grade and product description, and has been monitored in accordance with the internal quality control routines employed in our company, however, the buyer must check the suitability of this grade for the actual application. This certificate does not release the recipient from his obligation to carry out his usual incoming checks. The applicability of any other general terms and conditions is explicitly rejected and superseded by our General Terms and Conditions of Sale as mentioned on our website [www.dsm.com](http://www.dsm.com)

## B. Scanning Panjang Gelombang Maksimum Amoksisilin Trihidrat

### B.1 Kurva spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat



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

$\Lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
200	2,974	251	0,539	302	0,006	353	0,005
201	2,941	252	0,478	303	0,006	354	0,004
202	2,973	253	0,438	304	0,006	355	0,004
203	3,045	254	0,406	305	0,006	356	0,004
204	3,098	255	0,377	306	0,005	357	0,005
205	3,097	256	0,357	307	0,005	358	0,004
206	3,151	257	0,345	308	0,005	359	0,004
207	3,153	258	0,340	309	0,005	360	0,005
208	3,156	259	0,340	310	0,005	361	0,004
209	3,161	260	0,344	311	0,005	362	0,004
210	3,122	261	0,350	312	0,005	363	0,005
211	3,128	262	0,360	313	0,005	364	0,005
212	3,132	263	0,373	314	0,005	365	0,005
213	3,118	264	0,386	315	0,005	366	0,004
214	3,111	265	0,399	316	0,005	367	0,004
215	3,112	266	0,413	317	0,005	368	0,004
216	3,088	267	0,426	318	0,005	369	0,004
217	3,081	268	0,437	319	0,005	370	0,004
218	3,095	269	0,450	320	0,005	371	0,005
219	3,103	270	0,464	321	0,005	372	0,004
220	3,094	271	0,477	322	0,005	373	0,005
221	3,157	<b>272</b>	<b>0,484</b>	323	0,004	374	0,004
222	3,194	273	0,483	324	0,005	375	0,005
223	3,222	274	0,469	325	0,005	376	0,005

224	3,259	275	0,447	326	0,005	377	0,005
225	3,294	276	0,426	327	0,005	378	0,004
226	3,367	277	0,414	328	0,005	379	0,005
227	3,470	278	0,408	329	0,005	380	0,005
228	3,595	279	0,402	330	0,005	381	0,005
229	3,717	280	0,383	331	0,005	382	0,005
230	3,716	281	0,343	332	0,004	383	0,004
231	3,695	282	0,290	333	0,005	384	0,004
232	3,526	283	0,237	334	0,005	385	0,005
233	3,413	284	0,180	335	0,005	386	0,005
234	3,331	285	0,125	336	0,005	387	0,005
235	3,234	286	0,088	337	0,004	388	0,004
236	3,095	287	0,063	338	0,005	389	0,005
237	2,920	288	0,045	339	0,005	390	0,004
238	2,703	289	0,031	340	0,005	391	0,004
239	2,470	290	0,021	341	0,005	392	0,004
240	2,224	291	0,016	342	0,005	393	0,005
241	1,989	292	0,013	343	0,005	394	0,004
242	1,768	293	0,010	344	0,004	395	0,004
243	1,588	294	0,008	345	0,005	396	0,005
244	1,419	295	0,008	346	0,005	397	0,004
245	1,224	296	0,007	347	0,005	398	0,004
246	1,023	297	0,007	348	0,004	399	0,004
247	0,892	298	0,007	349	0,005	400	0,004
248	0,802	299	0,007	350	0,005		
249	0,710	300	0,006	351	0,005		
250	0,620	301	0,006	352	0,005		

### C. Hasil Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam Aquadest

#### C.1 Hasil absorbansi larutan baku amoksisilin trihidrat

Standard Curve  
Test Name: SS  
9:17 18Oct18  
Cell # 1

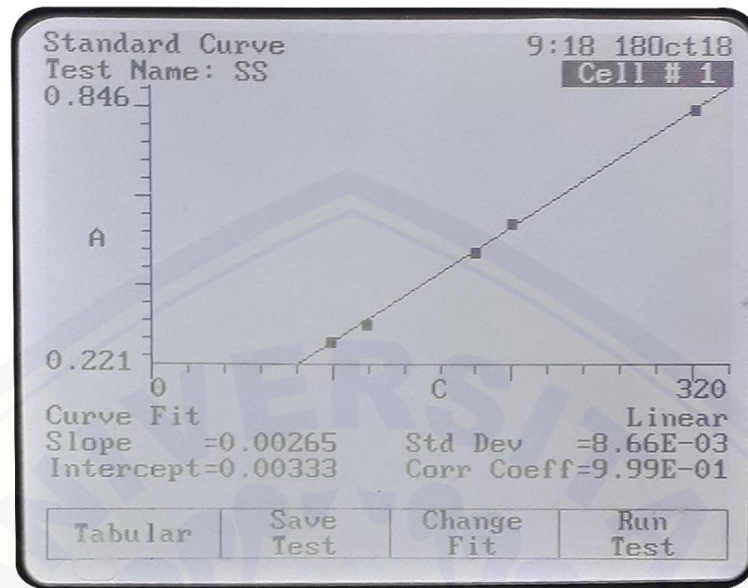
Std #	Conc. C	Abs 272.0nm
1	100.0	0.273
2	120.0	0.311
3	180.0	0.478
4	200.0	0.542
5	300.0	0.794

Curve Fit  
Slope =0.00265      Std Dev =8.66E-03  
Intercept=0.00333      Corr Coeff=9.99E-01

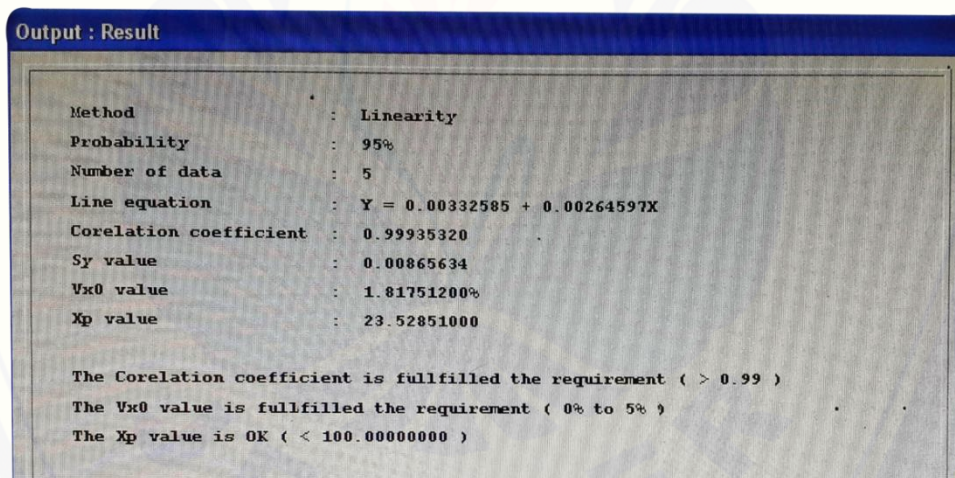
Page 1, Standards 1 - 5

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

C.2 Kurva baku amoksisilin trihidrat



D. Hasil Perhitungan Linearitas Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat



E. Hasil Penentuan Ukuran Partikel

E.1 Formula (1)

No.	Formula (1)		
	R1 (µm)	R2 (µm)	R3 (µm)
1.	605,1	616,8	616,1
2.	611,5	601,4	618,0
3.	608,5	608,9	596,6
4.	589,9	586,9	600,6

5.	599,4	624,0	609,9
6.	603,6	608,4	607,2
7.	596,9	599,6	599,1
8.	612,8	600,3	607,3
9.	586,9	607,7	609,4
10.	600,2	611,8	600,8
11.	599,5	586,4	603,8
12.	608,8	613,5	610,4
13.	602,0	610,2	603,4
14.	601,8	600,1	607,8
15.	596,4	610,3	610,9
16.	610,3	586,4	611,7
17.	601,4	603,7	607,1
18.	604,6	604,1	600,8
19.	607,1	614,9	601,9
20.	604,9	588,8	589,9
21.	581,5	602,9	615,4
22.	616,0	605,5	587,9
23.	616,1	607,7	602,8
24.	588,5	601,9	602,4
25.	632,2	599,6	608,8
26.	614,9	597,4	600,5
27.	609,2	600,1	601,2
28.	599,2	604,9	599,6
29.	600,4	606,2	612,3
30.	609,3	596,8	618,8
31.	588,7	615,4	605,1
32.	604,9	599,7	599

33.	602,9	612,8	589,9
34.	618,0	610,1	600,7
35.	602,4	602,5	601,8
36.	597,9	598,7	608,3
37.	607,9	600,8	600,9
38.	593,9	599,6	597,3
39.	599,1	604,7	605,6
40.	610,2	608,5	606,7
41.	613,8	602,0	599,5
42.	608,1	610,7	600,4
43.	609	599,3	603,5
44.	615,4	594,9	607,2
45.	600,5	604,8	591,8
46.	601,7	601,3	599,1
47.	599,8	612,7	610,6
48.	600,8	591,9	608,8
49.	604,3	589,7	600,1
50.	607,7	600,4	600,5
Rata-rata ± SD	604,118 ± 8,944	603,354 ± 8,142	603,984 ± 6,839

## E.2 Formula (A)

No.	Formula (A)		
	R1 (µm)	R2 (µm)	R3 (µm)
1.	787,3	789,3	791,9
2.	801,5	811,0	795,7
3.	798,9	782,0	808,7
4.	805,7	803,4	810,3
5.	809,2	800,8	800,5
6.	802,2	796,3	790,4

7.	788,5	799,8	797,5
8.	794,2	795,7	789,3
9.	807,8	803,5	800,9
10.	809,8	807,9	806,4
11.	809,9	808,4	807,3
12.	791,5	788,5	801,6
13.	788,4	796,9	795,5
14.	808,4	799,3	798,4
15.	806,5	786,5	780,3
16.	799,9	787,9	808,3
17.	800,8	792,3	815,4
18.	802,4	790,8	811,5
19.	799,5	802,8	795,3
20.	815,6	805,3	804,3
21.	793,9	801,9	804,7
22.	794,1	789,2	800,1
23.	810,6	804,5	789,4
24.	800,1	789,4	790,5
25.	783,8	790,1	802,4
26.	800,1	804,7	800,4
27.	803,6	807,4	782,9
28.	800,6	806,0	794,2
29.	798,4	800,3	807,8
30.	807,9	785,3	805,3
31.	797,5	798,5	789,5
32.	800,2	794,6	800,2
33.	793,4	800,2	804,6
34.	781,7	803,5	807,8

35.	782,3	794,5	800,3
36.	798,2	799,0	783,4
37.	813,7	784,6	788,5
38.	795,2	811,3	806,2
39.	803,2	815,3	794,2
40.	805,6	783,0	796,1
41.	793,1	799,1	783,4
42.	801,6	799,1	805,7
43.	795,6	806,7	809,3
44.	805,6	802,8	795,4
45.	809,9	804,5	800,6
46.	804,7	801,2	784,7
47.	809,2	793,2	798,5
48.	799,3	794,5	806,9
49.	806,7	792,5	800,3
50.	805,4	800,4	793,1
Rata-rata ± SD	800,464 ± 7,986	798,114 ± 7,920	798,718 ± 8,409

## E.3 Formula (B)

No.	Formula (B)		
	R1 (µm)	R2 (µm)	R3 (µm)
1.	733,6	729,0	734,3
2.	728,7	721,8	739,7
3.	744,2	739,7	746,3
4.	745,6	740,2	723,1
5.	734,9	743,0	730,7
6.	731,7	732,6	733,5
7.	751,3	735,1	740,1
8.	738,5	734,8	725,6



9.	741,0	736,7	737,5
10.	739,8	741,5	739,1
11.	731,5	733,7	730,2
12.	747,7	726,3	736,5
13.	738,2	715,6	732,8
14.	749,4	731,2	736,9
15.	725,7	751,2	747,6
16.	733,1	749,6	718,5
17.	732,1	745,2	728,4
18.	745,8	720,9	724,9
19.	730,2	734,8	731,0
20.	742,7	729,0	745,7
21.	729,5	732,6	738,9
22.	730,6	722,6	736,1
23.	734,8	721,5	733,6
24.	730,7	732,7	716,2
25.	743,1	734,2	739,2
26.	739,7	735,1	728,1
27.	736,3	733,4	730,2
28.	741,2	739,2	734,6
29.	732,8	726,7	733,9
30.	734,5	739,1	737,8
31.	740,2	731,3	735,6
32.	743,1	733,7	732,1
33.	733,6	731,9	740,3
34.	730,2	732,8	734,7
35.	732,1	727,3	746,3
36.	735,7	733,9	748,5

37.	730,9	746,1	744,2
38.	745,2	731,6	739,7
39.	741,8	732,9	730,1
40.	730,7	752,8	759,1
41.	730,8	724,6	718,7
42.	716,3	736,9	721,8
43.	724,5	732,3	734,3
44.	730,4	745,6	724,3
45.	719,3	742,8	745,3
46.	735,8	737,9	731,2
47.	720,3	748,2	756,2
48.	742,7	731,7	735,9
49.	721,4	736,0	735,1
50.	739,8	730,6	742,3
Rata-rata ± SD	735,270 ± 7,825	734,600 ± 8,024	735,330 ± 8,912

## E.4 Formula (AB)

No.	Formula (AB)		
	R1 (µm)	R2 (µm)	R3 (µm)
1.	881,4	857,4	852,7
2.	850,6	895,4	850,6
3.	846,7	873,8	883,7
4.	895,6	867,2	886,9
5.	896,3	879,5	900,7
6.	895,2	894,5	887,9
7.	884,1	896,4	883,7
8.	887,3	885,2	876,1
9.	879,4	893,4	896,2
10.	897,3	874,1	886,7

11.	892,4	886,5	865,9
12.	905,3	903,2	894,2
13.	873,4	896,5	886,9
14.	868,3	878,3	890,7
15.	897,3	897,5	897,4
16.	889,5	890,3	895,6
17.	895,1	896,2	897,1
18.	900,8	890,1	886,4
19.	907,3	896,8	897,7
20.	873,5	867,5	890,6
21.	891,6	897,4	897,5
22.	900,3	900,4	886,9
23.	881,6	876,1	899,3
24.	885,3	886,4	894,1
25.	886,7	887,6	896,8
26.	890,5	886,4	897,2
27.	887,3	897,4	894,8
28.	875,1	895,3	890,7
29.	887,4	897,3	889,6
30.	899,6	875,8	875,6
31.	882,3	898,8	903,6
32.	892,9	895,6	897,5
33.	893,4	884,3	900,4
34.	874,1	879,1	895,9
35.	914,2	895,6	896,4
36.	899,4	890,4	885,2
37.	904,5	887,5	897,4
38.	879,4	888,4	905,3

39.	876,2	895,1	900,6
40.	895,2	885,1	890,5
41.	879,8	899,7	897,5
42.	883,4	905,6	887,9
43.	903,4	895,2	879,5
44.	894,3	884,9	894,3
45.	910,3	892,1	887,5
46.	897,7	893,7	892,1
47.	912,7	876,2	897,5
48.	893,4	883,9	896,3
49.	895,3	890,6	885,3
50.	906,1	889,7	869,7
Rata-rata ± SD	889,660 ± 5,996	889,700 ± 5,868	889,170 ± 6,038

## F. Hasil Entrapment Efficiency

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

Formula (1)

Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata ± SD (%)
1	0,206	77,961	100,024	77,942	77,055 ± 0,55
2	0,203	76,808	100,008	76,802	
3	0,202	76,424	100,002	76,422	

Formula (A)

Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata ± SD (%)
1	0,212	86,808	100,004	86,805	85,514 ± 1,18
2	0,218	86,038	100,924	85,250	
3	0,216	84,500	100,014	84,488	

Formula (B)

Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata ± SD (%)
1	0,229	80,269	100,036	80,240	81,513 ± 1,15
2	0,227	82,577	100,102	82,493	
3	0,223	81,807	100,002	81,805	

Formula (AB)

Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata ± SD (%)
1	0,223	88,340	100,010	88,331	89,429 ± 0,76
2	0,238	90,269	100,460	89,856	
3	0,235	89,110	100,016	89,101	

F.2 Contoh perhitungan *entrapment efficiency*

Diketahui : Formula 1 replikasi 1

a. Kadar sebenarnya

- Absorbansi (y) = 0,206
- $Y = 0,0026x + 0,0033$
- $0,206 = 0,0026x + 0,0033$
- $x = 77,961 \text{ ppm}$

b. Kadar teoritis

- Berat *microspheres* yang didapat = 3,1997 gram
- Ditimbang *microspheres* yang setara dengan 50 mg (0,05 gram) amoksisilin trihidrat (AT)

$$\frac{\text{berat AT yang ditimbang}}{0,05 \text{ g}} = \frac{\text{berat microspheres yang didapat}}{X}$$

$$\frac{0,575 \text{ g}}{0,05 \text{ g}} = \frac{3,1997 \text{ g}}{X}$$

$$X = 0,2782 \text{ g}$$

- Yang ditimbang = 0,2783 g

$$\frac{0,575 \text{ g}}{Y} = \frac{3,1997 \text{ g}}{0,2783 \text{ g}}$$

$$Y = 0,0500117\text{g}$$

$$Y = 50,012 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 50 ml

$$\frac{50,012 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 1000 = 1000,24 \text{ ppm}$$

- Pengenceram sebanyak 10 kali

$$\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 1000,24 = 100,024 \text{ ppm}$$

Jadi, % *entrapment efficiency* =

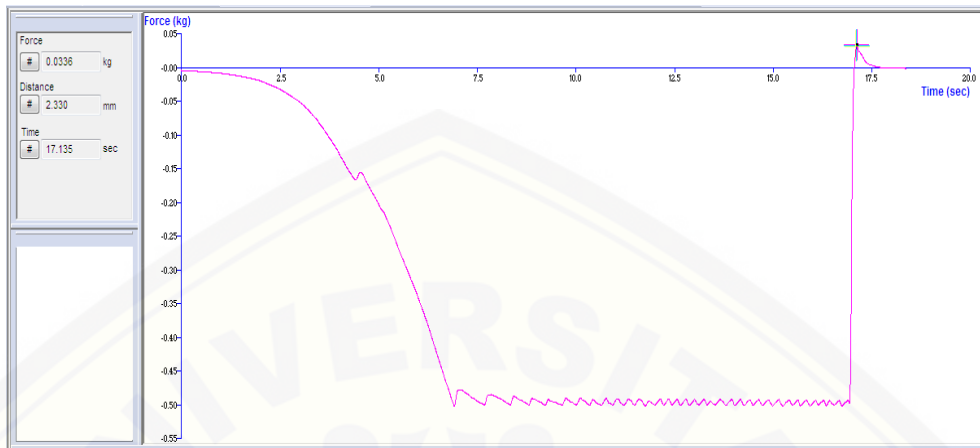
$$\frac{77,961 \text{ ppm}}{100,024 \text{ ppm}} \times 100\% = 77,055 \%$$

### G. Hasil Pengujian Kekuatan *Mucoadhesive*

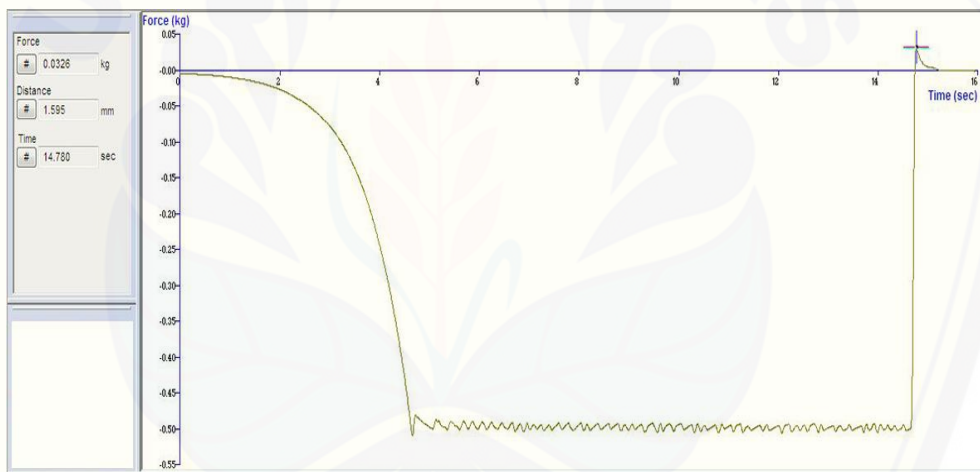
Formula	Rasio komposisi kitosan : etil selulosa	Replikasi	Kekuatan <i>mucoadhesive</i> (gram)	Rata-rata (g) ± SD (%)
(1)	2300 mg : 575 mg	1	33,600	32,900 ± 0,608
		2	32,600	
		3	32,500	
(A)	4025 mg : 575 mg	1	56,700	56,633 ± 0,404
		2	57,000	
		3	56,200	
(B)	2300 mg : 1150 mg	1	42,600	42,967 ± 0,551
		2	43,600	
		3	42,700	
(AB)	4025 mg : 1150 mg	1	64,800	65,367 ± 1,069
		2	64,700	
		3	66,600	

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

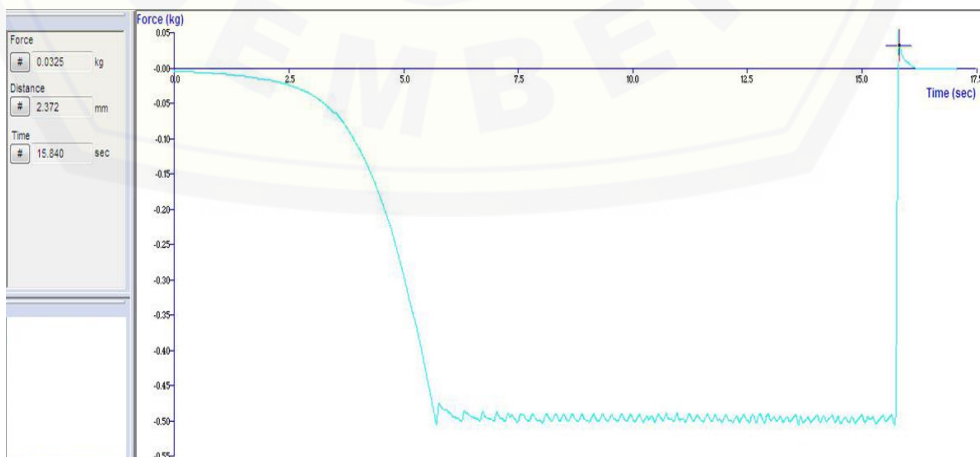
## Replikasi 1



## Replikasi 2

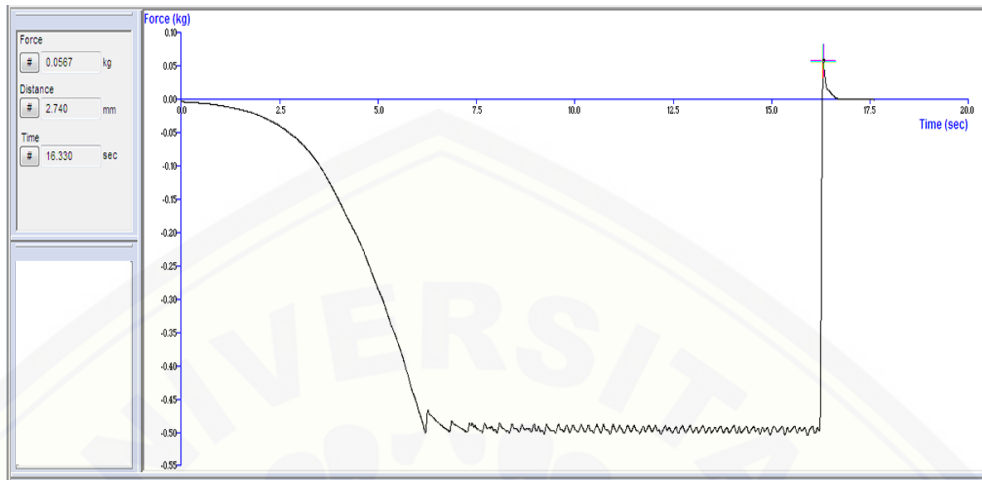


## Replikasi 3

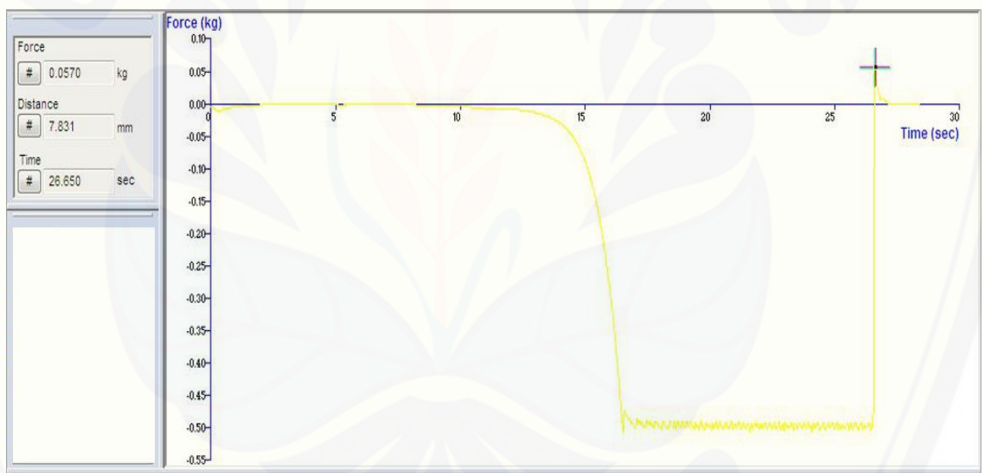


G.2 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula A

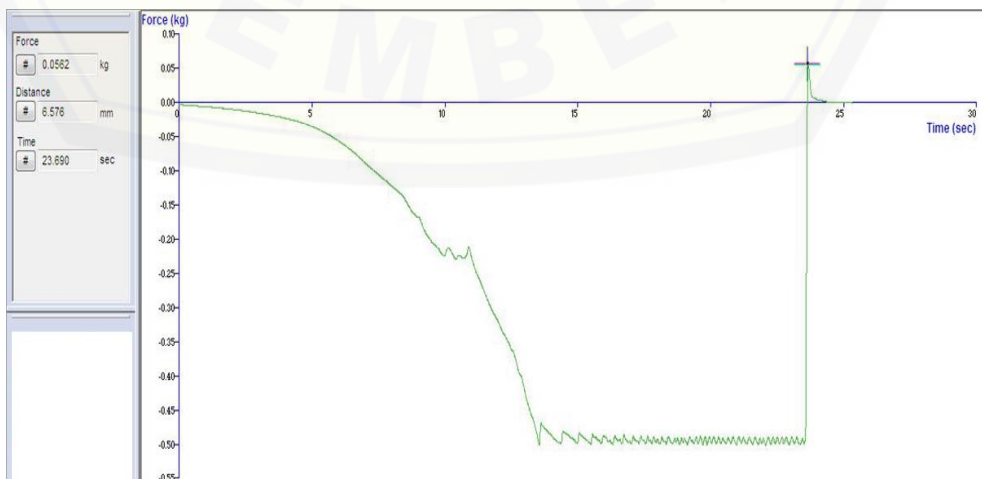
Replikasi 1



Replikasi 2



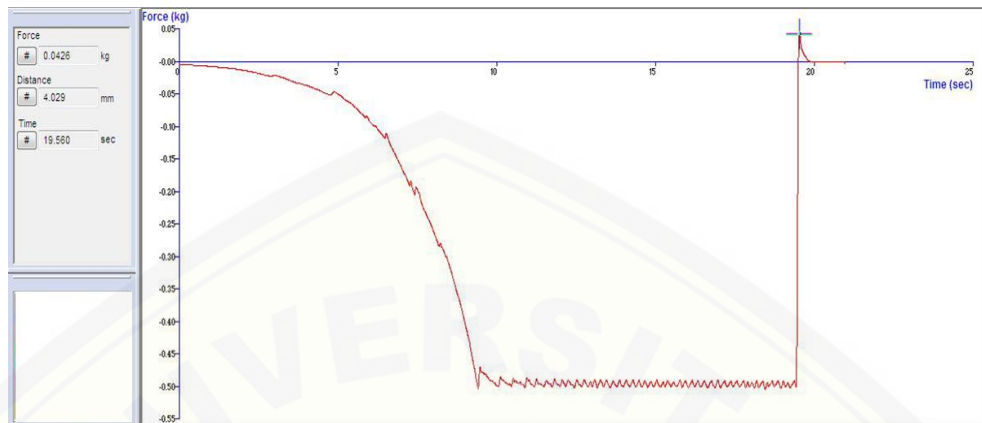
Replikasi 3



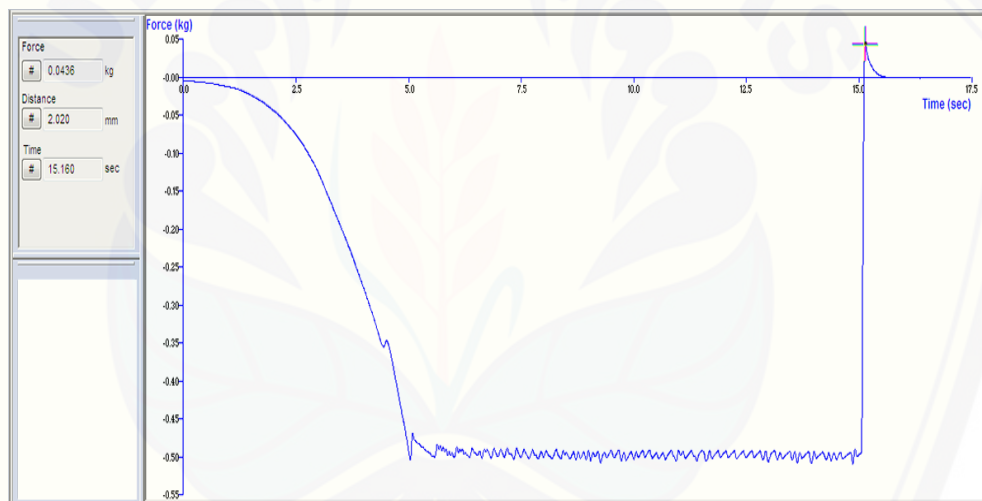


G.3 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula B

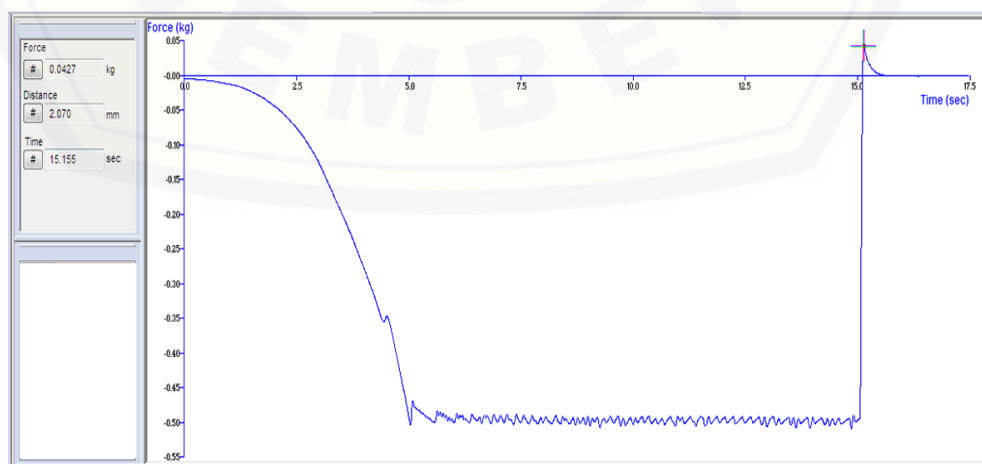
## Replikasi 1



## Replikasi 2

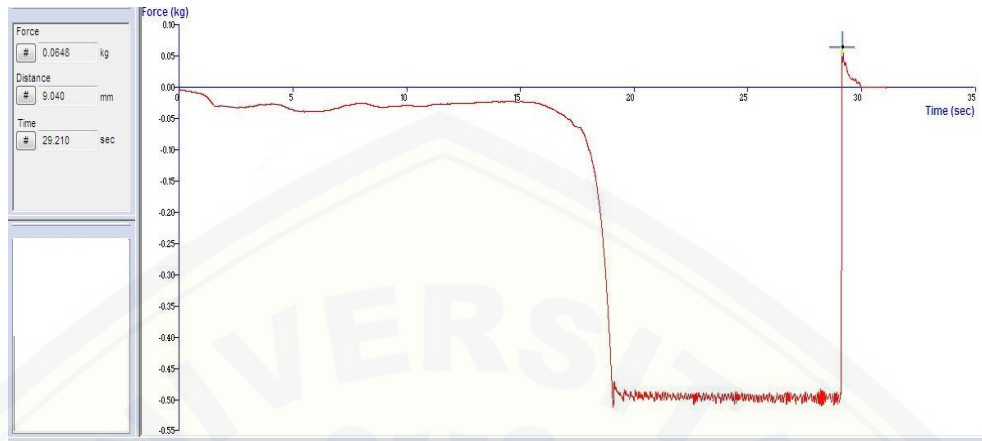


## Replikasi 3

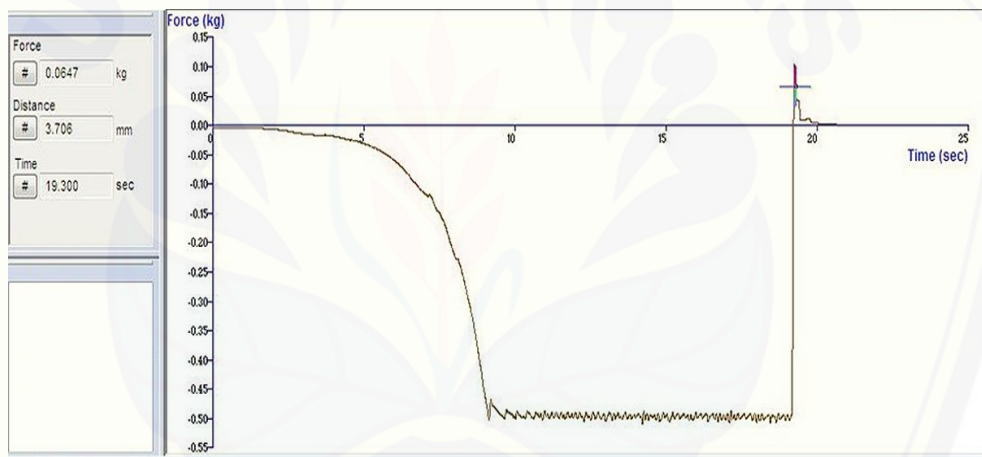


G.4 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula AB

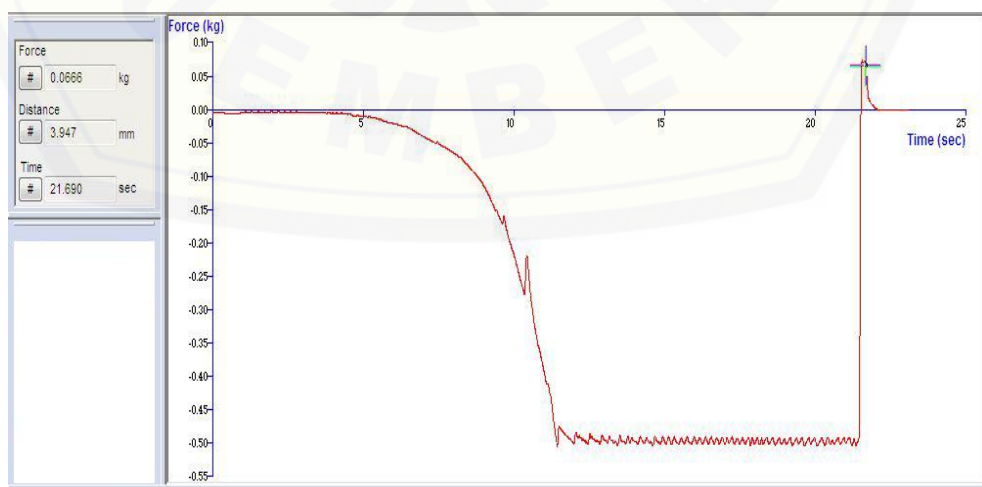
## Replikasi 1



## Replikasi 2



## Replikasi 3



## H. Hasil Analisis Desain Faktorial

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

Formula	Kitosan (A)	Etil Selulosa (B)	Interaksi A dan B	Ukuran Partikel ( $\mu\text{m}$ )	<i>Entrapment Efficiency</i> (%)	Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> (gram)
1	-1	-1	+1	603,819	77,055	32,900
A	+1	-1	-1	799,099	85,514	56,633
B	-1	+1	-1	735,070	81,513	42,967
AB	+1	+1	+1	889,510	89,429	65,367

H.2 Contoh perhitungan masing-masing faktor

- Respon Ukuran Partikel

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{799,099 + 889,510}{2} - \frac{603,819 + 735,070}{2} = 174,811$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{735,070 + 889,510}{2} - \frac{603,819 + 799,099}{2} = 110,831$$

$$\text{Efek Interaksi A dan B} = \frac{603,819 + 889,510}{2} - \frac{799,099 + 735,070}{2} = - 20,420$$

- Respon *Entrapment Efficiency*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{85,514 + 89,429}{2} - \frac{77,055 + 81,513}{2} = 8,1875$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{81,513 + 89,429}{2} - \frac{77,055 + 85,514}{2} = 4,1865$$

$$\text{Efek Interaksi A dan B} = \frac{77,055 + 89,429}{2} - \frac{85,514 + 81,513}{2} = - 4,229$$

- Respon Kekuatan *Mucoadhesive*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{56,633 + 65,367}{2} - \frac{32,900 + 42,967}{2} = 23,066$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{42,967 + 65,367}{2} - \frac{32,900 + 56,633}{2} = 9,400$$

$$\text{Efek Interaksi A dan B} = \frac{32,900 + 65,367}{2} - \frac{56,633 + 42,967}{2} = - 0,666$$

H.3 Hasil ANOVA Ukuran Partikel menggunakan *software Design Expert***ANOVA for selected factorial model****Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

<b>Source</b>	<b>Sum of Squares</b>	<b>Df</b>	<b>Mean Square</b>	<b>F Value</b>	<b>p-value</b>	<b>Prob &gt; F</b>
Model	1,298E+005	3	43276,80	90771,42	< 0.0001	significant
<i>A-kitosan</i>	91729,81	1	91729,81	1,924E+005	< 0.0001	
<i>B-etil selulosa</i>	34849,65	1	36849,65	77290,84	< 0.0001	
<i>AB</i>	1250,73	1	1250,73	2623,35	< 0.0001	
Pure Error	3,81	8	0,48			
Cor Total	1,290E+005	11				

The Model F-value of 90771,42 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,69	R-Squared	1,0000
Mean	756,87	Adj R-Squared	1,0000
C.V. %	0,091	Pred R-Squared	0,9999
PRESS	8,58	Adeq Precision	716,647
-2 Log Likelihood	20,30	BIC	30,24
		AICc	34,01

The "Pred R-Squared" of 0,9999 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 1,000; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 716,647 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient	Standard		95% CI		VIF
	Estimate	df	Error	Low	High	
Intercept	756,87	1	0,20	756,41	757,33	
A-kitosan	87,43	1	0,20	86,97	87,89	1,00
B-etilselulosa	55,41	1	0,20	54,96	55,87	1,00
AB	-10,21	1	0,20	-10,67	-9,75	1,00

#### Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Ukuran partikel} = & \\ & +756,87 \\ & +87,43 * A \\ & +55,41 * B \\ & -10,21 * AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

#### Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Ukuran partikel} = & \\ & +157,74844 \\ & +0,13688 * \text{Kitosan} \\ & +0,32295 * \text{Etil selulosa} \\ & -4,11712\text{E-}005 * \text{Kitosan} * \text{Etil selulosa} \end{aligned}$$

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

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

#### H.4 Hasil ANOVA *Entrapment Efficiency* menggunakan software *Design Expert*

##### ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	242,06	3	80,69	82,02	< 0.0001 Significant
<i>A-kitosan</i>	193,02	1	193,02	196,22	< 0.0001
<i>B-etil selulosa</i>	48,47	1	48,47	49,27	0,0001
<i>AB</i>	0,58	1	0,58	0,58	0,4665
Pure Error	7,87	8	0,98		
Cor Total	249,93	11			

The Model F-value of 82,02 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,99	R-Squared	0,9685
Mean	83,29	Adj R-Squared	0,9567
C.V. %	1,19	Pred R-Squared	0,9292
PRESS	17,71	Adeq Precision	21,027

-2 Log Likelihood	28,99	BIC	38,93
		AICc	42,71

The "Pred R-Squared" of 0,9292 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9567; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 21,027 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient	Standard df Error	95% CI		VIF
	Estimate		Low	High	
Intercept	83,29	1 0,29	82,63	83,95	
A-kitosan	4,01	1 0,29	3,35	4,67	1,00
B-etilselulosa	2,01	1 0,29	1,35	2,67	1,00
AB	-0,22	1 0,29	-0,88	0,44	1,00

#### Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Entrapment efficiency} = & \\
 & +83,29 \\
 & +4,01 * A \\
 & +2,01 * B \\
 & -0,22 * AB
 \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

#### Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Entrapment efficiency} = & \\
 & +60,15178 \\
 & +5,41140\text{E-}003 * \text{Komposisi Kitosan}
 \end{aligned}$$

+9,78242E-003 \* Komposisi Etil Selulosa

-8,82840E-007 \* Komposisi Kitosan \* Komposisi Etil Selulosa

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

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

H.5 Hasil ANOVA Kekuatan *Mucoadhesive* menggunakan *software DesignExpert*

---

#### ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob> F
Model	1862,63	3	620,88	1254,29	< 0.0001	significant
<i>A-kitosan</i>	1596,21	1	1596,21	3224,67	< 0.0001	
<i>B-etil selulosa</i>	265,08	1	265,08	535,52	< 0.0001	
<i>AB</i>	1,33	1	1,33	2,69	0,1394	
Pure Error	3,96	8	0,50			
Cor Total	1866,59	11				



The Model F-value of 1254,29 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,70	R-Squared	0,9979
Mean	49,47	Adj R-Squared	0,9971
C.V. %	1,42	Pred R-Squared	0,9952
PRESS	8,91	Adeq Precision	79,927
-2 Log Likelihood	20,75	BIC	30,69
		AICc	34,46

The "Pred R-Squared" of 0,9952 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9971; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 79,927 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	49,47	1	0,20	49,00	49,94	
A-kitosan	11,53	1	0,20	11,06	12,00	1,00
B-etil selulosa	4,70	1	0,20	4,23	5,17	1,00
AB	-0,33	1	0,20	-0,80	0,14	1,00

#### Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Kekuatan } \mu\text{coadhesive} = & \\
 & +49,47 \\
 & +11,53 * A \\
 & +4,70 * B \\
 & -0,33 * AB
 \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients

### Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan } \mu\text{coadhesive} = & \\ & -10,58889 \\ & +0,014531 * \text{Komposisi Kitosan} \\ & +0,020599 * \text{Komposisi Etil Selulosa} \\ & -1,34426\text{E-}006 * \text{Komposisi Kitosan} * \text{Komposisi Etil Selulosa} \end{aligned}$$

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

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon

## I. Hasil Pengujian Formula Optimum

### I.1 Ukuran partikel

No	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
1.	885,1	890,5	893,8
2.	879,6	883,3	895,7
3.	887,9	888,8	876,6

4.	889,6	882,4	890,1
5.	890,5	883,1	885,4
6.	879,3	881,4	868,3
7.	881,8	889,0	882,7
8.	893,0	887,8	889,1
9.	892,7	887,9	888,7
10.	889,1	887,1	886,9
11.	887,9	889,4	891,3
12.	893,3	891,2	892,1
13.	891,9	884,9	886,8
14.	883,5	897,6	890,9
15.	892,1	897,1	887,2
16.	889,1	893,5	890,0
17.	886,8	877,4	891,8
18.	894,5	891,5	893,4
19.	889,3	890,2	894,1
20.	895,0	886,7	896,3
21.	884,7	887,8	883,7
22.	885,6	890,4	893,5
23.	891,4	891,5	890,7
24.	899,9	887,9	893,5
25.	890,6	886,3	882,9
26.	883,9	895,2	887,4
27.	883,7	885,8	893,7
28.	890,3	880,7	889,1
29.	891,6	896,8	884,6
30.	889,4	890,5	891,3
31.	890,1	880,3	892,1

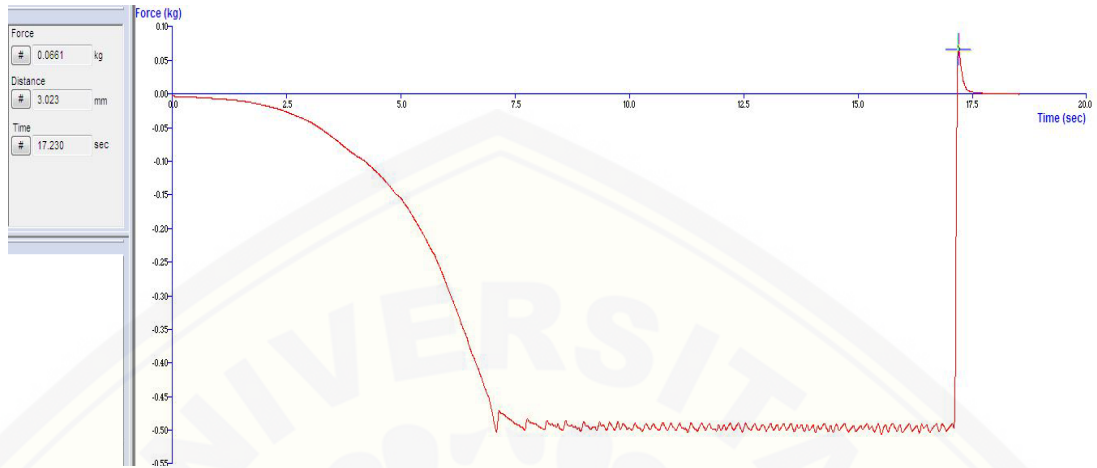
32.	889,4	892,7	888,9
33.	882,5	891,8	894,3
34.	893,5	885,1	896,4
35.	886,4	878,2	893,5
36.	890,3	890,1	891,2
37.	887,6	888,5	878,9
38.	877,8	889,7	893,6
39.	885,9	894,2	892,1
40.	890,5	892,3	891,5
41.	884,6	890,1	886,7
42.	886,2	888,9	892,8
43.	889,7	878,6	891,2
44.	884,2	891,6	884
45.	891,0	890,3	887,3
46.	892,3	890,5	891,4
47.	878,4	890,5	898,3
48.	886,8	893,4	893,7
49.	876,1	889,3	891,2
50.	887,7	884,5	886,7
Rata-rata ± SD	887,882 ± 4,828	888,486 ± 4,787	889,548 ± 5,382

### I.2 Entrapment Efficiency

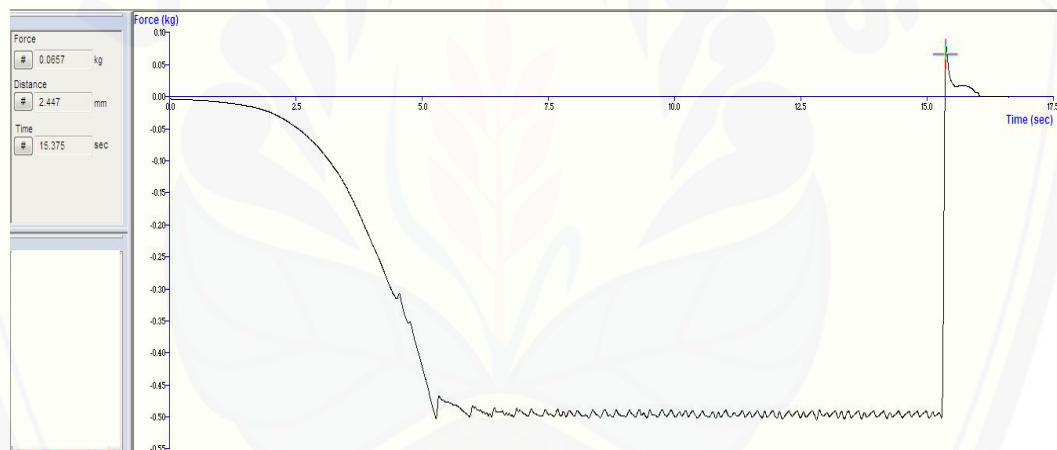
Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata ± SD (%)
1	0,237	89,885	100,014	89,872	89,357 ± 0,6
2	0,236	89,500	100,002	89,500	
3	0,234	88,731	100,040	88,698	

### I.3 Kekuatan *Mucoadhesive*

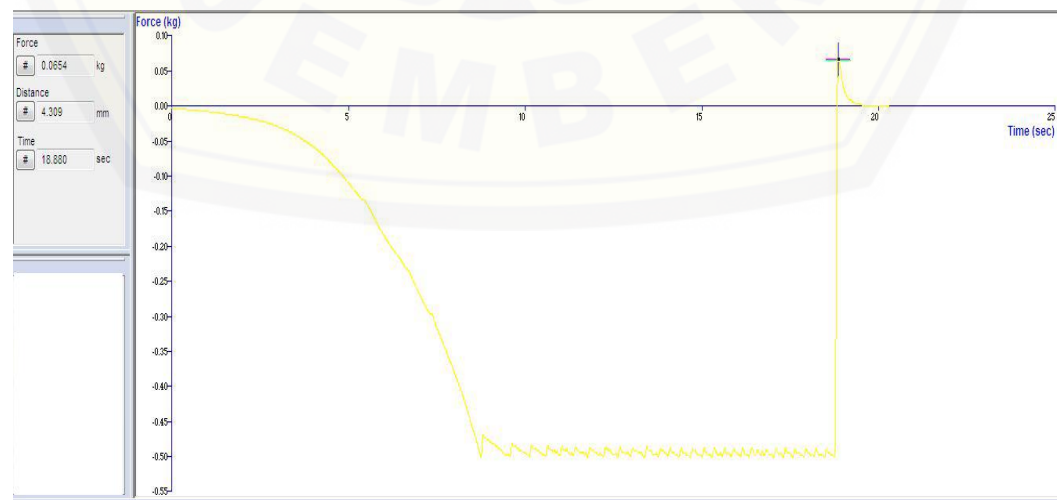
#### Replikasi 1



#### Replikasi 2



#### Replikasi 3



**J. Hasil Verifikasi Formula Optimum Mucoadhesive microspheres Amoksisilin Trihidrat**

**J.1 Hasil uji normalitas**

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
EE	.262	3	.	.956	3	.598
Uk.Partikel	.238	3	.	.975	3	.699
Mucoadhesive	.204	3	.	.993	3	.843

a. Lilliefors Significance Correction

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

**T-Test**

[DataSet0]

**One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Ukuran	3	8.8863E2	.843427	.486953

**One-Sample Test**

	Test Value = 889.51					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Ukuran	-1.789	2	.215	-.871333	-2.96652	1.22386

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

**T-Test**

[DataSet0]

**One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
EE	3	8.9356E1	.601079	.347033

**One-Sample Test**

	Test Value = 89.096					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
EE	.749	2	.532	.260000	-1.23316	1.75316

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

→ **T-Test**

[DataSet0]

**One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Mucoadhesive	3	6,5733E1	,351188	,202759

**One-Sample Test**

	Test Value = 65,3667				95% Confidence Interval of the Difference	
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Lower	Upper
Mucoadhesive	1,808	2	,212	,366633	-,50577	1,23903

### K. Perhitungan *Drug Loading*

Diketahui : formula optimum replikasi 1

$$\text{Entrapment efficiency} = 89,865\%$$

$$\text{Massa amoksisilin trihidrat} = 575 \text{ mg}$$

$$\text{Bobot microspheres yang didapat} = 4995,7 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \text{Drug loading} &= \frac{\text{bobot obat yang terjerap microspheres}}{\text{bobot microspheres yang didapat}} \times 100\% \\ &= \frac{(89,865\%) \times 575 \text{ mg}}{4995,7 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 10,843\% \end{aligned}$$

### L. Perhitungan *Yield*

Diketahui : formula optimum replikasi 1

$$\text{Bobot microspheres yang didapat} = 4995,7 \text{ mg}$$

$$\text{Total bobot obat dan polimer teoritis} = 5750 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \text{Yield} &= \frac{\text{bobot microspheres yang didapat}}{\text{total bobot obat dan polimer teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{4995,7 \text{ mg}}{5750 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 86,880\% \end{aligned}$$

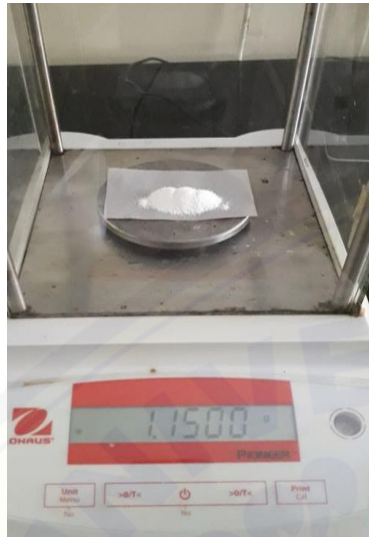
## M. Dokumentasi Penelitian

### M.1 Bahan yang digunakan dalam penelitian





M.2 Proses dalam penelitian



Penimbangan Bahan



Emulsifikasi *Microspheres*



Penyaringan dengan corong *buchner*

M.3 Alat pengujian *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat



Mikroskop optik



Spektrofotometer UV-Vis



FTIR



*Texture analyzer*



SEM

