



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

**SKRIPSI**

Oleh

**Jopy Setiawan**

**NIM 142210101087**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2018**



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

**SKRIPSI**

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

Oleh

**Jopy Setiawan**

**NIM 142210101087**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2018**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan ridho-Nya kepada setiap hamba-Nya.
2. Orang tua penulis Bapak Cun Wat / Heri dan Ibu Nining Setyowati, dan Adik Viona Rosmita, terima kasih atas do'a, kasih sayang, nasihat, motivasi dan semangat yang telah diberikan selama ini.
3. Guru-guru penulis sejak TK sampai SMK, dosen serta segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi, yang telah menjadi tempat menuntut ilmu dan membimbing selama menempuh pendidikan Strata Satu ini.
4. Teman-teman seperjuangan mahasiswa Farmasi angkatan 2014 "Pharmagen" dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

Jika ada anak Adam yang telah meninggal, maka amalnya terputus kecuali dari tiga perkara, yaitu sedekah jariyah (yang mengalir), ilmu yang bermanfaat, dan anak sholeh yang mendoakannya.

(HR. Muslim).



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangandi bawah ini:

Nama : Jopyy Setiawan

NIM : 142210101087

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh Konsentrasi Alginat 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 kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 12 September 2018

Yang menyatakan,



Jopyy Setiawan

NIM 142210101087

**SKRIPSI**

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

Oleh

**Jopy Setiawan**

**NIM 142210101087**

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Pengaruh Konsentrasi Alginat dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat" telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Kamis, 3 Oktober 2018

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

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

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

Mengesahkan

Dekan, Fakultas Farmasi Universitas Jember,



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

NIP 197604142002122001

## RINGKASAN

**Pengaruh Konsentrasi Alginat dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat;** Joppy Setiawan, 142210101087; 2018; 92 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Salah satu obat antibiotik golongan penisilin dalam kelas aminopenisilin adalah Amoksisilin. Amoksisilin terikat oleh protein plasma sekitar 20% setelah pemberian oral dan memiliki waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) 1 sampai 1,5 jam dan rentan terdegradasi oleh bakteri yang memiliki enzim  $\beta$ -laktamase. Amoksisilin telah digunakan sebagai terapi *first line* infeksi lambung yang disebabkan oleh bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Pembasmian bakteri tidak bisa maksimal karena waktu tinggal yang pendek dalam lambung sehingga tidak bisa mencapai konsentrasi efektif antibiotik di permukaan sel epitel lambung tempat *H. Pylori*. Sebagai solusi dari permasalahan tersebut, maka dikembangkan teknologi obat agar amoksisilin trihidrat dapat bertahan lebih lama di lambung dan terhindar dari degradasi.

*Gastro Retentive Drug Delivery System* (GRDDS) merupakan suatu pendekatan untuk memperpanjang waktu tinggal obat dalam saluran pencernaan. Salah satu mekanisme GRDDS yaitu *mucoadhesive. Microspheres* merupakan salah satu sistem penghantaran obat *multiple unit* dengan melepaskan obat secara terkendali. Penghantaran obat amoksisilin trihidrat dalam bentuk *mucoadhesive microspheres* bertujuan untuk mengurangi efek samping, meningkatkan efikasi terapi, dan menghindari terjadinya resistensi serta degradasi obat.

Metode preparasi *mucoadhesive microspheres* pada penelitian ini menggunakan *single emulsion cross-linking*. Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah alginat sebagai polimer *mucoadhesive* dan polimer matriks, *aquadest* sebagai pelarut fase internal, parafin cair sebagai pelarut fase eksternal, kalsium klorida sebagai agen *crosslink*, isopropanol dan metanol sebagai pelarut agen *crosslink* serta span 80 sebagai surfaktan. Penelitian ini dilakukan untuk



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

Peningkatan alginat sebagai polimer *mucoadhesive* konsentrasi 100 mg, 300 mg, dan 500 mg tiap formula *mucoadhesive microspheres* memberikan pengaruh yang signifikan terhadap *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*. Hal ini ditunjukkan dengan semakin meningkatnya nilai persen *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* seiring dengan bertambahnya konsentrasi alginat. Formula ke-3 dengan konsentrasi alginat sebesar 500 mg memiliki persen *entrapment efficiency* terbesar yaitu 75,760% dan kekuatan *mucoadhesive* terbesar yaitu 37,200 gram. Hasil karakteristik menunjukkan bahwa analisis kompleks *microspheres* amoksisilin trihidrat menunjukkan tidak adanya interaksi yang dapat dilihat dari munculnya serapan khas dan gugus fungsi dari amoksisilin trihidrat. Hasil *drug loading*, *yield* dan ukuran partikel menghasilkan perbedaan yang signifikan pada ketiga formula. Rata-rata ukuran partikel *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat pada semua formula masih masuk dalam rentang persyaratan ukuran *microspheres* 1-1000  $\mu\text{m}$ , masing-masing formula yaitu (F1) 521,333  $\mu\text{m}$ ; (F2) 601,333  $\mu\text{m}$  dan (F3) 710,889  $\mu\text{m}$ .

## PRAKATA

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

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

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
2. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F.,M.Sc.,Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si.,M.Sc.,Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
3. Bapak Viddy Agustian R, S.Farm.,M.Sc.,Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm.,M.Sc.,Apt selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
4. Ibu Afifah Machlaurin, S.Farm.,M.Sc.,Apt dan Bapak Ari Satia Nugraha, S.F.,Dipsc.,M.Sc.,Ph.D.,Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran dan kritik kepada penulis;
6. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Bagian Farmasetika, Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Bagian Kimia, serta Mbah Dini selaku teknisi Bagian FKK Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;

7. Orang tua penulis Bapak Cun Wat / Heri dan Ibu Nining Setyowati, dan Adik Viona Rosmita, terima kasih atas do'a, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, nasihat, dan semangat kepada penulis selama selama penyusunan skripsi ini;
8. Keluarga besar di Banyuwangi, Surabaya dan Bogor yang telah memberi dukungan, semangat, perhatian, doa, dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
9. Sahabat seperjuangan skripsi Rizka Okta dan Dwi Ayu Yuniarsih terimakasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani penelitian ini dalam suka dan duka;
10. Sahabat-sahabatku, adik-adikku, dan kakak-kakakku dari keluarga besar BEM Bravo 2015, BEMFF Bisa 2016, dan BEMFF Rangers 2017 yang telah banyak memberikan bimbingan dalam berorganisasi, atas kebersamaannya, motivasi, dan semangat;
11. Sahabat Kencur (Agus, Ayu, Ari, Ain, Fajar, Rafli, Rizka, Sheila, Sri, Tya, Yogi, Zahra, Liya, Dwi ayu, Rizky, Putu, dan Della) terimakasih atas semangat, doa, kebersamaan, dukungan selama ini, kalian sangat menginspirasi serta banyak membantu penulis dalam segala hal;
12. Lanangan Buncit Pharmagen (Rizki, Abah Dani buncit, Afif, Bang Huda, Fajar gembul, Alfi komting, Mijil, Rafli, Ary salon, Syamsu, Resa, Agus) yang selalu menghibur dan menjadi teman untuk mencari inspirasi dan menyelesaikan tugas individu;
13. Teman-teman seperjuangan angkatan 2014 Pharmagen yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
14. Teman-teman kos Nayla yang memberikan kenyamanan, semangat, dan perhatian kepada penulis;
15. Teman-teman lomba karya tulis ilmiah selama ini, Mbak Gati dan Mas Sugi yang telah memberikan pengalaman menulis karya tulis ilmiah;
16. Guru-guru sejak bersekolah di TK Aisyiah 02 Muncar, SDN 05 Muhammadiyah Muncar, SMPN 1 Srono dan SMKN 1 Glagah. Terima kasih atas segala ilmu yang kalian ajarkan pada penulis;

17. Teman-teman sekolah dari kanak-kanak hingga SMK, organisasi di kuliah dan KKN 01 Desa Pakis;
18. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi Universitas Jember;
19. Seluruh civitas akademika Universitas Jember dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satuper satu.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi ini sehingga penulis juga menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, September 2018

Penulis

DAFTAR ISI

|   | Halaman |
|---|---------|
| HALAMAN JUDUL .....   | i       |
| HALAMAN PERSEMBAHAN .....                                     | ii      |
| HALAMAN MOTTO .....   | iii     |
| HALAMAN PERNYATAAN .....                                      | iv      |
| HALAMAN PEMBIMBINGAN .....                                    | v       |
| HALAMAN PENGESAHAN .....                                      | vi      |
| RINGKASAN .....   | vii     |
| PRAKATA .....   | ix      |
| DAFTAR ISI.....   | xii     |
| DAFTAR TABEL .....  | xiv     |
| DAFTAR GAMBAR.....  | xv      |
| DAFTAR LAMPIRAN .....   | xvi     |
| DAFTAR ISTILAH .....  | xviii   |
| <b>BAB 1. PENDAHULUAN</b>                                     |         |
| <b>1.1 Latar Belakang</b> .....                               | 1       |
| <b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....                              | 4       |
| <b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....                            | 4       |
| <b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....                           | 4       |
| <b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b>                                |         |
| <b>2.1 Tinjauan Lambung</b> .....                             | 5       |
| 2.1.1 Anatomi Lambung .....                                   | 5       |
| 2.1.2 Histologi Lambung .....                                 | 6       |
| <b>2.2 Mucoadhesive</b> .....                                 | 7       |
| <b>2.3 Micropheres</b> .....                                  | 8       |
| 2.3.1 Metode pembuatan <i>Mucoadhesive microspheres</i> ..... | 9       |
| <b>2.4 Tinjauan Bahan Penelitian</b> .....                    | 11      |
| 2.4.1 Amoksisilin Trihidrat.....                              | 11      |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.4.2 Kalsium Klorida.....  | 12        |
| 2.4.3 Alginat. ....   | 12        |
| <b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b>   |           |
| <b>3.1 Rancangan Penelitian .....</b>   | <b>14</b> |
| <b>3.2 Alat dan Bahan Penelitian .....</b>  | <b>14</b> |
| 3.2.1 Alat.....   | 14        |
| 3.2.2 Bahan .....   | 14        |
| <b>3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....</b>   | <b>14</b> |
| <b>3.4 Prosedur Penelitian.....</b>   | <b>16</b> |
| 3.4.1 Preparasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin<br>Trihidrat .....                 | 16        |
| 3.4.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat .....  | 17        |
| 3.4.3 Karakteristik <i>Mucoadhesive Microspheres</i> .....                                      | 17        |
| <b>3.5 Analisis Data.....</b>   | <b>19</b> |
| <b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>  |           |
| <b>4.1 Hasil Pembuatan <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin<br/>Trihidrat .....</b>     | <b>21</b> |
| <b>4.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin .....</b>   | <b>22</b> |
| 4.2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....  | 22        |
| 4.2.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat .....  | 23        |
| <b>4.3 Hasil Karakterisasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin<br/>Trihidrat .....</b> | <b>24</b> |
| 4.3.1 Penentuan Entrapment Efficiency .....   | 24        |
| 4.3.2 Hasil penentuan kekuatan <i>mukoadhesive</i> .....  | 26        |
| 4.3.3. Nilai <i>Drug Loading</i> .....  | 27        |
| 4.3.4. Nilai <i>Yield</i> .....   | 28        |
| 4.3.5 Analisis Fourier Transform Infrared (FTIR) .....  | 29        |
| 4.3.6 Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....                                   | 36        |
| <b>BAB 5. PENUTUP</b>   |           |
| <b>5.1 Kesimpulan.....</b>  | <b>40</b> |
| <b>5.2 Saran .....</b>  | <b>40</b> |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>   | <b>41</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>  | <b>46</b> |

**DAFTAR TABEL**

|   | Halaman |
|---|---------|
| 3.1 Susunan formula <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat ...                | 16      |
| 4.1 Organoleptis <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat.....                  | 22      |
| 4.2 Hasil pengujian <i>entrapment efficiency</i> .....  | 25      |
| 4.3 Hasil penentuan kekuatan <i>mucoadhesive microspheres</i> .....                           | 26      |
| 4.4 Hasil perhitungan nilai <i>drug loading</i> .....   | 28      |
| 4.5 Hasil perhitungan nilai <i>yield</i> .....  | 29      |
| 4.6 Hasil FTIR amoksisilin trihidrat dan alginat.....   | 32      |
| 4.7 Hasil FTIR amoksisilin trihidrat dan sediaan <i>mucoadhesive micro<br/>shpheres</i> ..... | 36      |
| 4.8 Hasil penentuan ukuran <i>mucoadhesive microspheres</i> .....                             | 38      |

DAFTAR GAMBAR

|   | Halaman |
|---|---------|
| 2.1 Anatomi lambung .....   | 5       |
| 2.2 Histologi lambung .....   | 6       |
| 2.3 Morfologi permukaan <i>microspheres</i> .....   | 8       |
| 2.4 Preparasi <i>mucoadhesive microspheres</i> menggunakan metode<br><i>solvent evaporation</i> ..... | 10      |
| 2.5 Struktur kimia amoksisilin trihidrat .....  | 11      |
| 2.6 Struktur kimia Alginat.....   | 13      |
| 3.1 Skema penelitian .....  | 15      |
| 4.1 <i>Mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat .....                                      | 21      |
| 4.2 Kurva spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat.....  | 23      |
| 4.3 Kurva baku amoksisilin trihidrat dalam <i>aquadest</i> .....                                      | 24      |
| 4.4 Mekanisme terbentuknya ikatan Hidrogen pada <i>Microspheres</i> .....                             | 27      |
| 4.5 Hasil spektra FTIR amoksisilin trihidrat murni .....  | 31      |
| 4.6 Hasil spektra FTIR polimer alginat .....  | 32      |
| 4.7 Hasil spektra FTIR <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat<br>formula 1 .....      | 33      |
| 4.8 Hasil spektra FTIR <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat<br>formula 2 .....      | 34      |
| 4.9 Hasil spektra FTIR <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat<br>formula 3 .....      | 35      |
| 4.10 Morfologi <i>mucoadhesive microspheres</i> .....   | 37      |



DAFTAR LAMPIRAN

|   | Halaman |
|---|---------|
| A. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Amoksisilin Trihidrat .....                     | 46      |
| A.1 Kurva spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat.....                                | 46      |
| A.2 Tabulasi hasil absorbansi pada masing-masing panjang gelombang amoksisilin trihidrat..... | 46      |
| B. Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam <i>Aquadest</i> .....                               | 48      |
| B.1 Hasil absorbansi larutan baku amoksisilin trihidrat .....                                 | 48      |
| B.2 Kurva baku amoksisilin trihidrat .....  | 48      |
| B.3 Hasil perhitungan linearitas kurva baku amoksisilin trihidrat.....                        | 49      |
| C. Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i> .....   | 49      |
| C.1 Tabulasi hasil <i>entrapment efficiency</i> .....   | 49      |
| C.2 Contoh perhitungan <i>entrapment efficiency</i> .....                                     | 50      |
| C.3 Hasil <i>one way</i> ANOVA .....  | 51      |
| D. Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> .....   | 53      |
| D.1 Hasil <i>one way</i> ANOVA.....   | 53      |
| D.2 Hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive</i> .....  | 55      |
| E. Hasil <i>Drug Loading</i> .....  | 58      |
| E.1 Perhitungan <i>drug loading</i> .....   | 58      |
| E.2 Hasil <i>one way</i> ANOVA .....  | 59      |
| F. Hasil <i>Yield</i> .....   | 61      |
| F.1 Perhitungan <i>yield</i> .....  | 61      |
| F.2 Hasil <i>one way</i> ANOVA.....   | 61      |
| G. Tabulasi Pengukuran Partikel <i>Mucoadhesive microspheres</i> .....                        | 63      |
| G.1 Hasil <i>one way</i> ANOVA.....   | 65      |
| H. Jumlah penimbangan bahan dan <i>Microspheres</i> yang di terbentuk.....                    | 66      |
| I. Dokumentasi Alat dan Pengujian .....   | 68      |
| I.1 Bahan yang digunakan dalam penelitian .....   | 68      |
| I.2 Penimbangan bahan .....   | 68      |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| I.3 | Preparasi <i>mucadhesive microspheres</i> .....               | 69 |
| I.4 | Pengambilan lambung tikus.....                                | 70 |
| I.5 | Pengujian dengan spektrofotometer UV-Vis, FTIR, dan SEM ..... | 70 |
| I.6 | Pengujian dengan <i>texture analyzer</i> .....                | 71 |
| J.  | Sertifikat Analisis Amoksisilin Trihidrat .....               | 72 |



**DAFTAR ISTILAH**

**A**

Abs : Absorbansi

**B**

b : Slope atau kemiringan kurva

**C**

CoA: *Certificate of Analysis*

cm<sup>-1</sup>: 1/centimeter

CV : *Coefficient variation*

**D**

Da : Dalton

**F**

F : Formula

**G**

g : Gram

gF : Gram*Force*

**K**

Kv : Kilovolt

**L**

L : Liter

**M**

mg : Miligram

ml : Mililiter

mm : Milimeter

## **N**

nm : Nanometer

## **P**

P : Koefisien partisi

p : Nilai signifikansi

pH : *Power of hydrogen*

ppm : *Part per million*

PT : Perseroan Terbatas

## **R**

r : Koefisien korelasi

rpm : Rotasi per menit

## **S**

SD : Standar deviasi

## **T**

t : Waktu

## **U**

UV-Vis : Ultraviolet-Visibel

$\mu\text{m}$  : Mikrometer

## **V**

v/v : Volume per volume

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian adalah :

1. Peningkatan alginat sebagai polimer *mucoadhesive* dengan konsentrasi 100 mg, 300 mg, dan 500 mg dalam tiap *formula mucoadhesive microspheres* meningkatkan pula *entrapment efficiency*, kekuatan *mucoadhesive* dan ukuran partikel serta memberikan pengaruh yang berbeda signifikan.
2. Dari hasil yang diperoleh kekuatan *mucoadhesive* yang paling tinggi di antara ketiga formula adalah pada formula 3 dengan konsentrasi alginat sebesar 500 mg
3. Hasil karakteristik yang telah di lakukan menunjukkan bahwa analisis kompleks *microspheres* amoksisilin trihidrat menunjukkan tidak adanya interaksi yang dapat dilihat dari munculnya serapan khas dan gugus fungsi dari amoksisilin trihidrat. Hasil *drug loading* dan *yield* menghasilkan perbedaan yang signifikan terhadap ketiga formula. Rata-rata ukuran partikel *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat pada semua formula masih masuk dalam rentang persyaratan ukuran *microspheres*.

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan optimasi mengenai parameter *mucoadhesive microspheres* yang dapat berpengaruh terhadap *entrapment efficiency*, kekuatan *mucoadhesive*, dan hasil karakteristik *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat.
2. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui laju pelepasan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Agnihotri, S. A., N. N. Mallikarjuna, dan T. M. Aminabhavi. 2004. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 100 : 5 –28
- Allen, L. V. dan H. C. Ansel. 2014. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- BNF. 2009. *BNF Children: The essential resource for clinical use of medicines in Children*. Germany: BMJ Group.
- Chan, L. W., Y. Jin, dan P. W. S. Chan. 2002. Cross-linking mechanisms of calcium and zinc in production of alginate microspheres. *International Journal of Pharmaceutics* 242:255–258.
- Cooreman, M. P., P. Krausgrill, dan K. J. Hengels. 1993. Local gastric and serum amoxicillin concentrations after different oral application forms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 37(7): 1506-1509.
- Dipiro, J. T., R. L. Talbert, G. C. Yee, G. R. Matzke, B. G. Wells, dan L. M. Posey. 2008. *Pharmacotherapy : A Pathophysiological Approach*. 7<sup>th</sup> ed. USA: The Mc Graw-Hill Medical Inc.
- Eroschenko VP. 2010. *Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi Fungsional Edisi 11*. Jakarta: EGC. Hlm: 324-6, 331, 342.
- 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.
- Garg, R., dan G. D. Gupta. 2008. Progress in controlled gastroretentive delivery systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 7(3): 1055-1066.
- Garud, N., dan A. Garud. 2012. Preparation and in-vitro evaluation of metformin microspheres using non-aqueous solvent evaporation technique. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 11(4): 577-583.
- Hariyadi, D. M., E. Hendradi, O. Librayanti, V. Piay, C. N. Ramadani, D. Farmasetika, F. Farmasi, dan U. Airlangga. 2013. Optimasi mikrosfer ovalbumin-alginat yang diproduksi dengan teknik aerolasi. 2(1)
- Junqueira L.C., J.Carneiro, R.O. Kelley. 2007. *Histologi Dasar*. Edisi ke-5. Tambayang J., penerjemah. Terjemahan dari *Basic Histology*. EGC. Jakarta.

- Kadam, N. R., dan V. Suvarna. 2015. Microsphere: a brief review. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 5(47): 13.
- Katzung, B. G., S. B. Masters, dan A. J. Trevor. 2012. *Basic dan Clinical Pharmacology*. 12<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill.
- Kaurav, H., S. L. Kumar, dan A. Kaur. 2012. Mucoadhesive microspheres as carriers in drug delivery: a review. *International Journal of Drug Development and Research*. 4(2): 21-34.
- Kumari, S., dan S. Saini. 2016. New trends and technology on mucoadhesive microspheres. *International Journal of Universal Pharmacy And Bio Sciences*. 5(2): 53-66
- Kusters, G., Arnoud H. M., dan Ernst J. Kuipers. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. *Clinical Microbiology Review*. 19(3): 449-490.
- Lee, J. I. N. W., J. A. E. H. A. N. Park, dan J. R. Robinson. 2000. Bioadhesive-based dosage forms : the next generation. *Journal of pharmaceutical sciences*. 89(7):850–866.
- Lembhe, S., Mhatre, A. & Dev, A. 2016. Gastroretentive Drug Delivery System: a Review on Its Recent Advancement. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*. 5(7): 499-523.
- Lisboa, A. C., Valenzuela, M. G., Grazioli, G., Diaz, F. R., & Sogayar, M. C. (2007). *Polymeric Microcapsules Production from Sodium Alginate Acid for Cell Therapy*, *Material Research* 10(4), 353-358
- Liu, Z., W. Lu, L. Qian, X. Zhang, P. Zeng, dan J. Pan. 2005. In vitro and in vivo studies on mucoadhesive microspheres of amoxicillin. *Journal of Controlled Release*. 102(1):135–144.
- Mandapati, L., Jayanth, P., dan Niranjana, M. 2013. Gastroretentive Drug Delivery System. *Indo American Journal of Pharm Research*. 3(9): 7207-15.
- Metkari, V.B., L. V. Kulkarni, P. S. Patil, P. A. Jadhav, G. S. Bamane, dan C. M. Kumbhar. 2014. Microspheres a new drug delivery system: a review. *Current Pharma Research*. 4(2): 1128.
- Mishra, M. 2016. *Handbook of Encapsulation and Controlled Release*. New York: CRC Press.
- Mushollaeni, W dan Rusdiana, E. 2011. Karakterisasi natrium alginat dari sargassum sp ., turbinaria sp . dan padina sp . *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan* 22(1)
- Narang, H. 2011. An Update Review on: Floating Drug Delivery System (FDDS).

*International Journal of Applied Pharmaceutics*. 3(1):1-7.

- Novyta, S. C. 2016. Optimasi Konsentrasi Span 80 dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Microspheres Metformin Hidrolorida-Kitosan. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- 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 J. R. Chavda. 2009. Formulation and evaluation of stomach-specific amoxicillin-loaded carbopol-934p mucoadhesive microspheres for anti-helicobacter pylori therapy. *Journal of Microencapsulation*. 26(4): 365-376.
- Patel, J. K., dan M. M. Patel. 2007. Stomach specific anti-helicobacter pylori therapy: preparation and evaluation of amoxicillin-loaded chitosan mucoadhesive microspheres. *Current Drug Delivery*. 4(1): 41-50.
- Pavia, D. L., G. M. Lampman, G. A. Kriz, dan J. R. Vyvyan. 2008. *Introduction to Spectroscopy*. 5<sup>th</sup> ed. United States of America: Brooks Cole.
- Prem, P., Swapnika, K., Manohar, H. B. 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.
- Price, S. A. dan Wilson, L. M. 2006. *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses Penyakit, Edisi 6, Volume 1*. Jakarta: EGC.
- Rajput, G.C., Majmudar, F. D., Patel, J. K., Patel, K. N., Thakor, R. S., Patel, B. P. dan Rajgor, N. B. 2010. Stomach Specific Mucoadhesive Tablets as Controlled Drug Delivery System: A Review Work. *International journal on Pharmaceutical and Biological Research*. 1(1): 30-41
- Rastogi, R., Y. Sultana, M. Aqil, A. Ali, S. Kumar, K. Chuttani, dan A. K. Mishra. 2007. Alginate microspheres of isoniazid for oral sustained drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 334:71–77.
- Rowe, R.C. 2009. *Handbook Of Pharmaceutcal Exipients*. 6<sup>th</sup>ed. London: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Sahil, K., M. Akanksha, S. Premjeet, A. Bilandi, dan B. Kapoor. 2011. Microsphere : a review. 1(4):1184–1198.
- Schmitz, P., dan K. J. Martin. 2008. *Internal Medicine Just the Facts*. 1st ed. New York: McGraw-Hill.



- Shadab, S., A. Ahuja, R. K. Khar, S. Baboota, K. Chuttani, A. K. Mishra, dan J. Ali. 2011. Gastroretentive drug delivery system of acyclovir-loaded alginate mucoadhesive microspheres: formulation and evaluation. *Drug Delivery*. 18(4):255–264.
- Shaikh, R., T. R. R. Singh, M. J. Garland, A. D. Woolfson, dan R. F. Donnelly. 2011. Mucoadhesive Drug Delivery Systems, *Journal Pharm Bioallied Sci*. 3(1):89-100.
- Smart, J. D. 2005. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57(11): 1556-1568.
- Sinko, P. J. dan G. L. Amidon. 1988. Characterization of the oral absorption of  $\beta$ -lactam antibiotics. i. cephalosporins: determination of intrinsic membrane absorption parameters in the rat intestine in situ. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 5(10):645–650.
- Soppimath, K. S. *et al*, (Eds.), 2001, Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery device, *Journal of Controlled Release*, 70, 1-20.
- Sudjana.1996. *Teknik Analisis Regresi dan Korelasi*. Tarsito: Bandung.
- Susilowati, N. F. 2016. Optimasi Konsentrasi Span 80 dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Microspheres Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Swain, S., Behera A., Beg S., Patra C. N., Dinda S. C. 2012. Modified Alginate Beads for Mucoadhesive Drug Delivery System : An Updated Review of Patents. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 2012, 6, 259-277
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale : The Complete Drug Reference*. 36<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical Press.
- Tortora, G.J., dan B. Derrickson. 2012. *Principles of Anatomy and Physiology*. 13<sup>th</sup> ed. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc.
- Vasir, J. K., K. Tambwekar, dan S. Garg. 2003. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics* 255:13–32
- Vinod, K. R., S. Vasa, S. Anbuazaghan, D. Banji, A. Padmasri, dan S. Sandhya. 2010. Approaches for gastroretentive drug delivery systems. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 1(2): 589-601.
- Wise, D. L. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc.

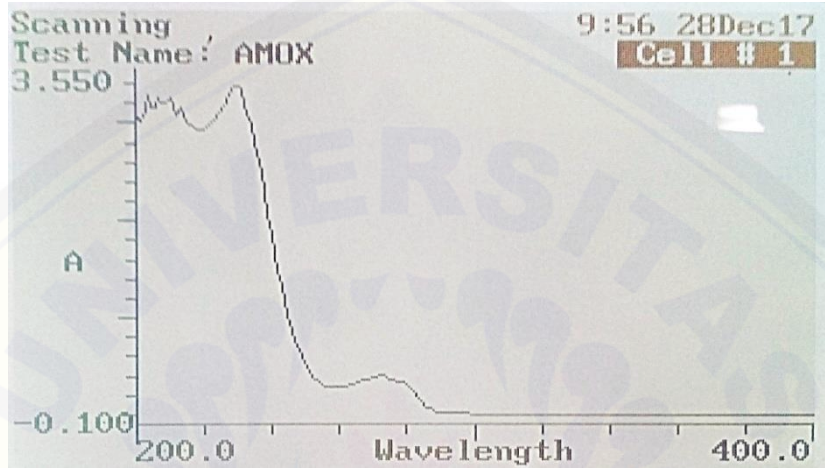
Yellanki, S. K., J. Singh, J. A. Syed, R. Bigala, S. Goranti, dan N. K. Nerella. 2010. Design and characterization of amoxicillin trihydrate mucoadhesive microspheres for prolonged gastric retention. *International Journal of Pharm Sci-Drug Research*. 2(2): 112-4.



LAMPIRAN

A. Scanning Panjang Gelombang Maksimum Amoksisilin Trihidrat

A.1 Kurva spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat



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

| $\Lambda$ | Abs   | $\lambda$ | Abs   | $\Lambda$ | Abs   | $\Lambda$ | Abs   |
|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| 200       | 3,019 | 251       | 0,802 | 302       | 0,009 | 353       | 0,005 |
| 201       | 3,07  | 252       | 0,404 | 303       | 0,009 | 354       | 0,005 |
| 202       | 3,016 | 253       | 0,373 | 304       | 0,009 | 355       | 0,004 |
| 203       | 3,141 | 254       | 0,345 | 305       | 0,009 | 356       | 0,004 |
| 204       | 3,282 | 255       | 0,321 | 306       | 0,008 | 357       | 0,005 |
| 205       | 3,164 | 256       | 0,303 | 307       | 0,009 | 358       | 0,004 |
| 206       | 3,164 | 257       | 0,293 | 308       | 0,008 | 359       | 0,004 |
| 207       | 3,266 | 258       | 0,289 | 309       | 0,008 | 360       | 0,004 |
| 208       | 3,202 | 259       | 0,288 | 310       | 0,008 | 361       | 0,003 |
| 209       | 3,195 | 260       | 0,291 | 311       | 0,007 | 362       | 0,005 |
| 210       | 3,222 | 261       | 0,295 | 312       | 0,007 | 363       | 0,005 |
| 211       | 3,251 | 262       | 0,302 | 313       | 0,007 | 364       | 0,004 |
| 212       | 3,09  | 263       | 0,313 | 314       | 0,007 | 365       | 0,005 |
| 213       | 3,114 | 264       | 0,324 | 315       | 0,007 | 366       | 0,004 |
| 214       | 3,15  | 265       | 0,335 | 316       | 0,007 | 367       | 0,004 |

|     |       |            |              |     |       |     |       |
|-----|-------|------------|--------------|-----|-------|-----|-------|
| 215 | 2,999 | 266        | 0,346        | 317 | 0,007 | 368 | 0,004 |
| 216 | 2,985 | 267        | 0,357        | 318 | 0,007 | 369 | 0,003 |
| 217 | 2,961 | 268        | 0,366        | 319 | 0,006 | 370 | 0,004 |
| 218 | 2,937 | 269        | 0,376        | 320 | 0,005 | 371 | 0,003 |
| 219 | 2,937 | 270        | 0,388        | 321 | 0,005 | 372 | 0,003 |
| 220 | 2,948 | 271        | 0,399        | 322 | 0,004 | 373 | 0,003 |
| 221 | 2,972 | <b>272</b> | <b>0,406</b> | 323 | 0,006 | 374 | 0,004 |
| 222 | 2,988 | 273        | 0,404        | 324 | 0,005 | 375 | 0,003 |
| 223 | 3,032 | 274        | 0,395        | 325 | 0,005 | 376 | 0,003 |
| 224 | 3,063 | 275        | 0,377        | 326 | 0,005 | 377 | 0,004 |
| 225 | 3,115 | 276        | 0,360        | 327 | 0,005 | 378 | 0,003 |
| 226 | 3,178 | 277        | 0,350        | 328 | 0,005 | 379 | 0,003 |
| 227 | 3,215 | 278        | 0,345        | 329 | 0,005 | 380 | 0,002 |
| 228 | 3,308 | 279        | 0,339        | 330 | 0,005 | 381 | 0,003 |
| 229 | 3,379 | 280        | 0,324        | 331 | 0,005 | 382 | 0,002 |
| 230 | 3,374 | 281        | 0,295        | 332 | 0,005 | 383 | 0,003 |
| 231 | 3,345 | 282        | 0,251        | 333 | 0,005 | 384 | 0,002 |
| 232 | 3,208 | 283        | 0,209        | 334 | 0,006 | 385 | 0,003 |
| 233 | 3,101 | 284        | 0,161        | 335 | 0,005 | 386 | 0,003 |
| 234 | 2,977 | 285        | 0,111        | 336 | 0,005 | 387 | 0,003 |
| 235 | 2,843 | 286        | 0,083        | 337 | 0,005 | 388 | 0,002 |
| 236 | 2,702 | 287        | 0,062        | 338 | 0,004 | 389 | 0,003 |
| 237 | 2,511 | 288        | 0,045        | 339 | 0,005 | 390 | 0,003 |
| 238 | 2,291 | 289        | 0,032        | 340 | 0,005 | 391 | 0,002 |
| 239 | 2,087 | 290        | 0,025        | 341 | 0,005 | 392 | 0,002 |
| 240 | 1,945 | 291        | 0,019        | 342 | 0,005 | 393 | 0,002 |
| 241 | 1,803 | 292        | 0,016        | 343 | 0,005 | 394 | 0,002 |
| 242 | 1,661 | 293        | 0,014        | 344 | 0,005 | 395 | 0,002 |
| 243 | 1,519 | 294        | 0,013        | 345 | 0,005 | 396 | 0,002 |
| 244 | 1,377 | 295        | 0,012        | 346 | 0,005 | 397 | 0,003 |
| 245 | 1,235 | 296        | 0,011        | 347 | 0,005 | 398 | 0,002 |
| 246 | 1,093 | 297        | 0,011        | 348 | 0,005 | 399 | 0,003 |
| 247 | 0,951 | 298        | 0,010        | 349 | 0,005 | 400 | 0,002 |
| 248 | 0,811 | 299        | 0,010        | 350 | 0,004 |     |       |
| 249 | 0,809 | 300        | 0,010        | 351 | 0,005 |     |       |
| 250 | 0,805 | 301        | 0,010        | 352 | 0,005 |     |       |

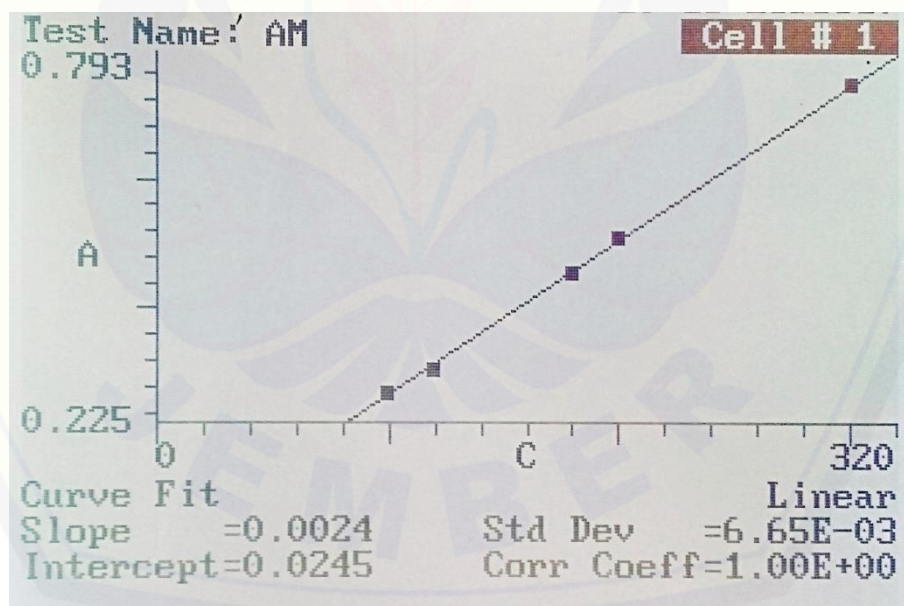
**B. Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam Aquadest****B.1 Hasil absorbansi larutan baku amoksisilin trihidrat**

Test Name: AM Cell # 1

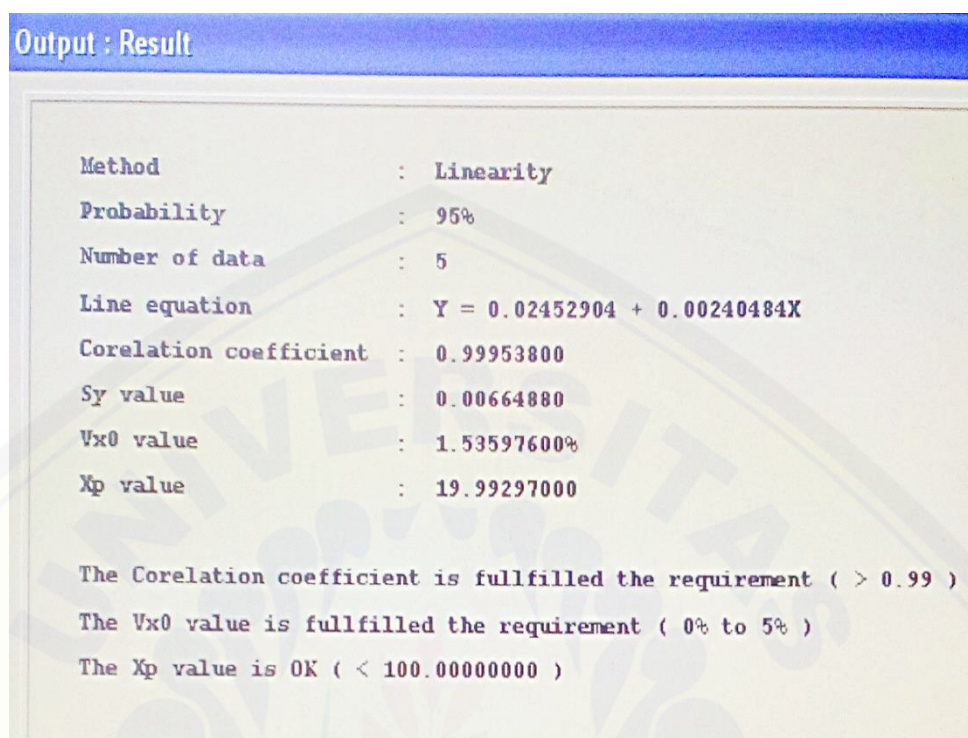
| Std # | Conc. C | Abs 272.0nm |
|-------|---------|-------------|
| 1     | 100.0   | 0.272       |
| 2     | 120.0   | 0.305       |
| 3     | 180.0   | 0.455       |
| 4     | 200.0   | 0.509       |
| 5     | 300.0   | 0.746       |

Curve Fit

|                  |                     |        |
|------------------|---------------------|--------|
| Slope =0.0024    | Std Dev =6.65E-03   | Linear |
| Intercept=0.0245 | Corr Coeff=1.00E+00 |        |

**B.2 Kurva baku amoksisilin trihidrat**

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

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

| Formula | Replikasi | Absorbansi | Kadar sebenarnya (ppm) | Kadar teoritis (ppm) | EE (%) | Rata-rata ±SD (%) |
|---------|-----------|------------|------------------------|----------------------|--------|-------------------|
| 1       | 1         | 0,278      | 105,625                | 200,154              | 52,772 | 53,291<br>± 0,561 |
|         | 2         | 0,280      | 106,458                | 200,049              | 53,216 |                   |
|         | 3         | 0,284      | 108,125                | 200,664              | 53,886 |                   |
| 2       | 1         | 0,349      | 135,208                | 200,100              | 67,570 | 66,984<br>± 0,512 |
|         | 2         | 0,344      | 133,125                | 199,824              | 66,621 |                   |
|         | 3         | 0,345      | 133,542                | 200,026              | 66,762 |                   |
| 3       | 1         | 0,390      | 152,291                | 200,327              | 76,021 | 75,760<br>± 1,093 |
|         | 2         | 0,392      | 153,125                | 199,649              | 76,698 |                   |
|         | 3         | 0,382      | 148,958                | 199,767              | 74,56  |                   |

C.2 Contoh perhitungan *entrapment efficiency*

Diketahui : pada formula 1 replikasi 1

a. Kadar sebenarnya

- Absorbansi (y) = 0,278

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

$$0,278 = 0,0024x + 0,0245$$

$$x = 105,625 \text{ ppm}$$

b. Kadar teoritis

- Berat *microspheres* yang didapat = 178,4 mg
- Ditimbang *microspheres* yang setara dengan 50 mg amoksisilin trihidrat (AT)

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

$$\frac{173 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} = \frac{178,4 \text{ mg}}{X}$$

$$X = 51,56 \text{ mg}$$

- Yang ditimbang = 51,6 mg

$$\frac{173 \text{ mg}}{Y} = \frac{178,4 \text{ mg}}{51,6 \text{ mg}}$$

$$Y = 50,038 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 50 ml

$$\frac{50,038 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \times 1000 = 1000,7623 \text{ ppm}$$

- Pengenceran sebanyak 5 kali

$$\frac{2 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 1000,44 \text{ ppm} = 200,152 \text{ ppm}$$

Sehingga, % *entrapment efficiency* =

$$\frac{105,625 \text{ ppm}}{200,152 \text{ ppm}} \times 100\% = 52,772\%$$

### C.3 Hasil *one way* ANOVA

#### Descriptives

EE

|   | N | Mean     | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|---|---|----------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|   |   |          |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| 1 | 3 | 5.3291E1 | .560808        | .323783    | 5.1898E1                         | 5.4684E1    | 52.772  | 53.886  |
| 2 | 3 | 6.6984E1 | .512078        | .295649    | 6.5712E1                         | 6.8256E1    | 66.621  | 67.570  |
| 3 | 3 | 7.5759E1 | 1.0926         | .630868    | 7.3045E1                         | 7.8474E1    | 74.560  | 76.698  |



- Uji Normalitas

Tests of Normality

| Formula               | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|-----------------------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
|                       | Statistic                       | Df | Sig. | Statistic    | df | Sig. |
| Entrapment_ Formula 1 | .220                            | 3  | .    | .986         | 3  | .777 |
| Efficiency Formula 2  | .335                            | 3  | .    | .859         | 3  | .264 |
| Formula 3             | .261                            | 3  | .    | .957         | 3  | .602 |

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Post Hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Entrapment\_Efficiency

|           | (I) Formula | (J) Formula | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|-----------|-------------|-------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|           |             |             |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| Tukey HSD | Formula 1   | Formula 2   | -13.693000*           | .627289    | .000 | -15.61770               | -11.76830   |
|           |             | Formula 3   | -22.468333*           | .627289    | .000 | -24.39303               | -20.54364   |
|           | Formula 2   | Formula 1   | 13.693000*            | .627289    | .000 | 11.76830                | 15.61770    |
|           |             | Formula 3   | -8.775333*            | .627289    | .000 | -10.70003               | -6.85064    |
|           | Formula 3   | Formula 1   | 22.468333*            | .627289    | .000 | 20.54364                | 24.39303    |
|           |             | Formula 2   | 8.775333*             | .627289    | .000 | 6.85064                 | 10.70003    |
| LSD       | Formula 1   | Formula 2   | -13.693000*           | .627289    | .000 | -15.22792               | -12.15808   |
|           |             | Formula 3   | -22.468333*           | .627289    | .000 | -24.00325               | -20.93341   |
|           | Formula 2   | Formula 1   | 13.693000*            | .627289    | .000 | 12.15808                | 15.22792    |
|           |             | Formula 3   | -8.775333*            | .627289    | .000 | -10.31025               | -7.24041    |
|           | Formula 3   | Formula 1   | 22.468333*            | .627289    | .000 | 20.93341                | 24.00325    |
|           |             | Formula 2   | 8.775333*             | .627289    | .000 | 7.24041                 | 10.31025    |

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

- Uji Homogenitas

**Test of Homogeneity of Variances**

Entrapment\_Efficiency

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 1.428            | 2   | 6   | .311 |

- Uji One Way Anova

**ANOVA**

Entrapment\_Efficiency

|                | Sum of Squares | Df | Mean Square | F       | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|------|
| Between Groups | 769.331        | 2  | 384.665     | 651.713 | .000 |
| Within Groups  | 3.541          | 6  | .590        |         |      |
| Total          | 772.872        | 8  |             |         |      |

D. Uji Kekuatan *Mucoadhesive*

D.1 Hasil *one way* ANOVA

**Descriptives**

|   | N | Mean     | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|---|---|----------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|   |   |          |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| 1 | 3 | 1.8000E1 | 1.1357E0       | .655744    | 1.5178E1                         | 2.0821E1    | 17.200  | 19.300  |
| 2 | 3 | 2.5700E1 | .818535        | .472582    | 2.3666E1                         | 2.7733E1    | 25.000  | 26.600  |
| 3 | 3 | 3.7200E1 | .200000        | .115470    | 3.6073E1                         | 3.7696E1    | 37.000  | 37.400  |

- Uji Normalitas

**Tests of Normality**

| Formula      |           | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |      | Shapiro-Wilk |    |       |
|--------------|-----------|---------------------------------|----|------|--------------|----|-------|
|              |           | Statistic                       | df | Sig. | Statistic    | df | Sig.  |
| Mucoadhesive | Formula 1 | .337                            | 3  | .    | .855         | 3  | .253  |
|              | Formula 2 | .263                            | 3  | .    | .955         | 3  | .593  |
|              | Formula 3 | .175                            | 3  | .    | 1.000        | 3  | 1.000 |

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Post Hoc

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: Mucoadhesive

|           | (I) Formula | (J) Formula | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|-----------|-------------|-------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|           |             |             |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| Tukey HSD | Formula 1   | Formula 2   | -7.70000*             | .666667    | .000 | -9.74552                | -5.65448    |
|           |             | Formula 3   | -19.20000*            | .666667    | .000 | -21.24552               | -17.15448   |
|           | Formula 2   | Formula 1   | 7.70000*              | .666667    | .000 | 5.65448                 | 9.74552     |
|           |             | Formula 3   | -11.50000*            | .666667    | .000 | -13.54552               | -9.45448    |
|           | Formula 3   | Formula 1   | 19.20000*             | .666667    | .000 | 17.15448                | 21.24552    |
|           |             | Formula 2   | 11.50000*             | .666667    | .000 | 9.45448                 | 13.54552    |
| LSD       | Formula 1   | Formula 2   | -7.70000*             | .666667    | .000 | -9.33127                | -6.06873    |
|           |             | Formula 3   | -19.20000*            | .666667    | .000 | -20.83127               | -17.56873   |
|           | Formula 2   | Formula 1   | 7.70000*              | .666667    | .000 | 6.06873                 | 9.33127     |
|           |             | Formula 3   | -11.50000*            | .666667    | .000 | -13.13127               | -9.86873    |
|           | Formula 3   | Formula 1   | 19.20000*             | .666667    | .000 | 17.56873                | 20.83127    |
|           |             | Formula 2   | 11.50000*             | .666667    | .000 | 9.86873                 | 13.13127    |

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

- Uji Homogenitas

**Test of Homogeneity of Variances**

Mucoadhesive

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 4.043            | 2   | 6   | .077 |

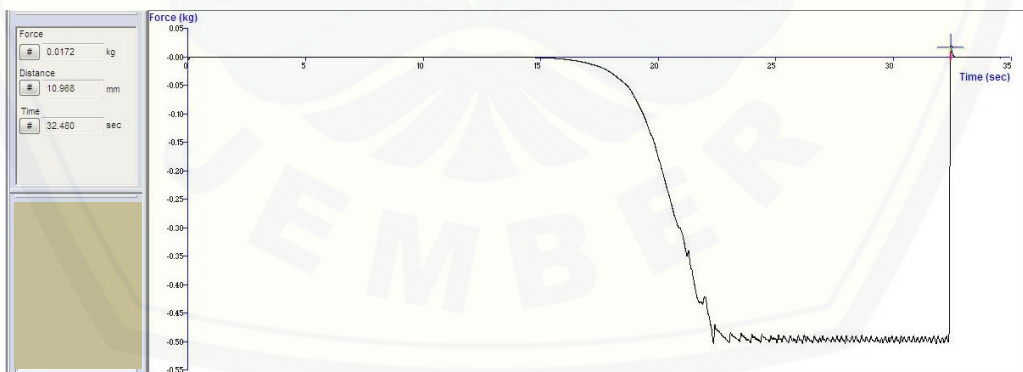
- Uji *One Way* ANOVA

**ANOVA**

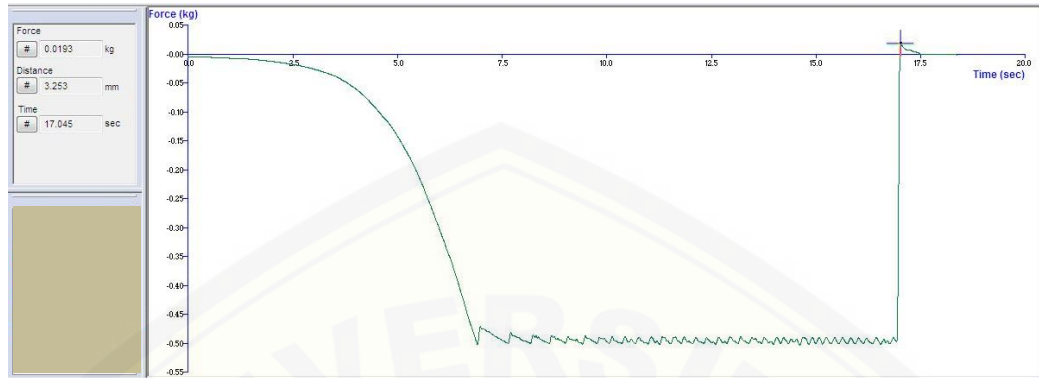
| Mucoadhesive   | Sum of Squares | Df | Mean Square | F       | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|------|
| Between Groups | 560.180        | 2  | 280.090     | 420.135 | .000 |
| Within Groups  | 4.000          | 6  | .667        |         |      |
| Total          | 564.180        | 8  |             |         |      |

**D.2 Hasil Uji Mucoadhesive**

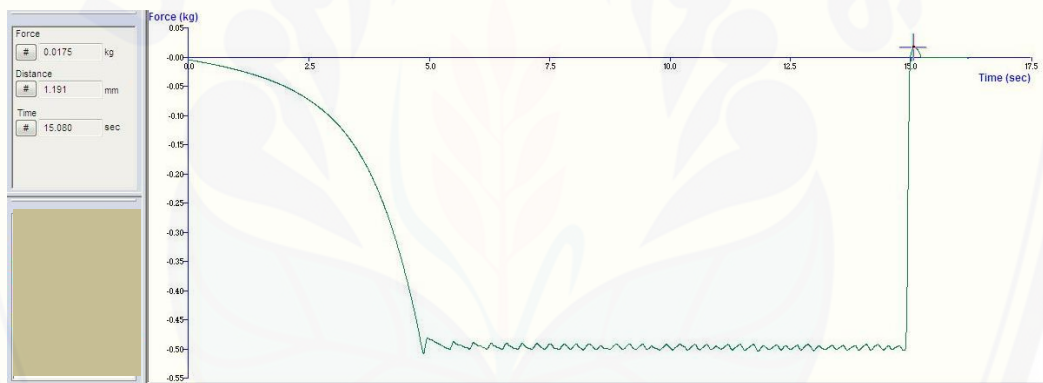
- Formula 1 replikasi 1



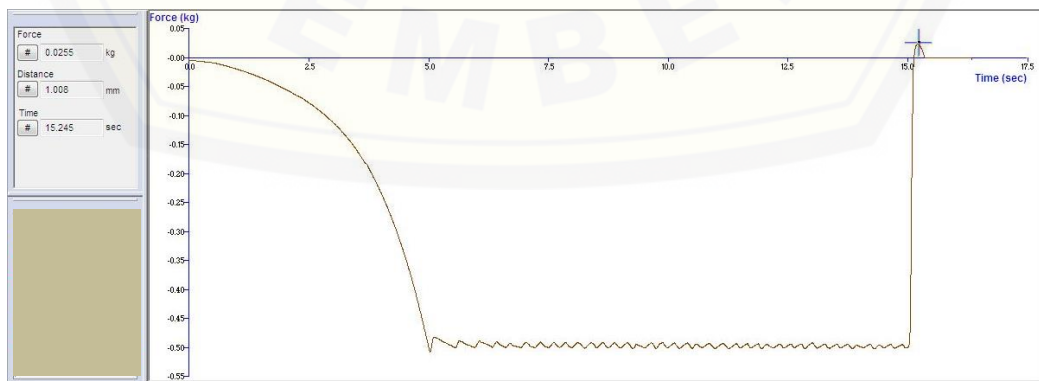
- Formula 1 replikasi 2



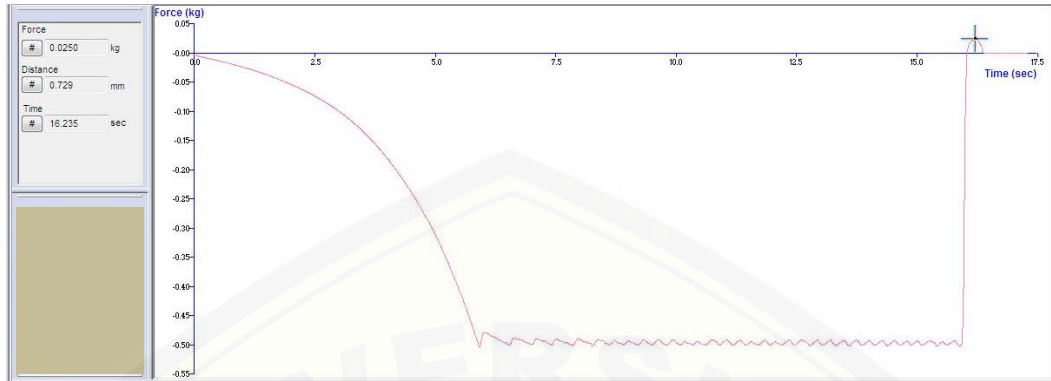
- Formula 1 replikasi 3



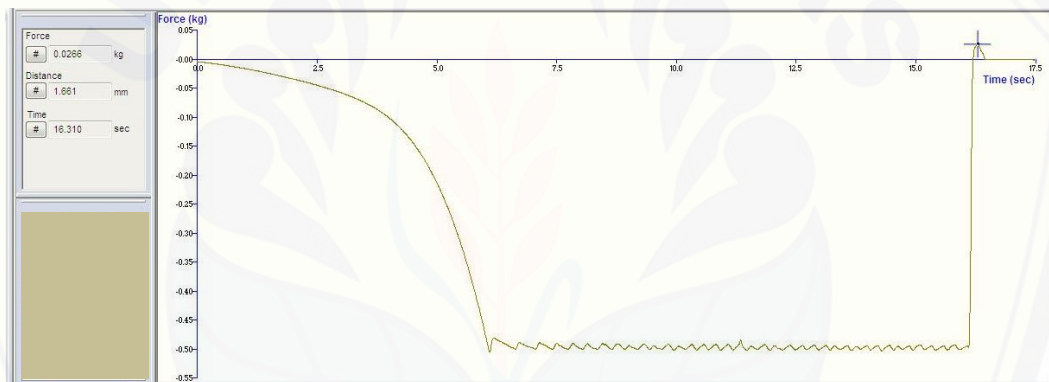
- Formula 2 replikasi 1



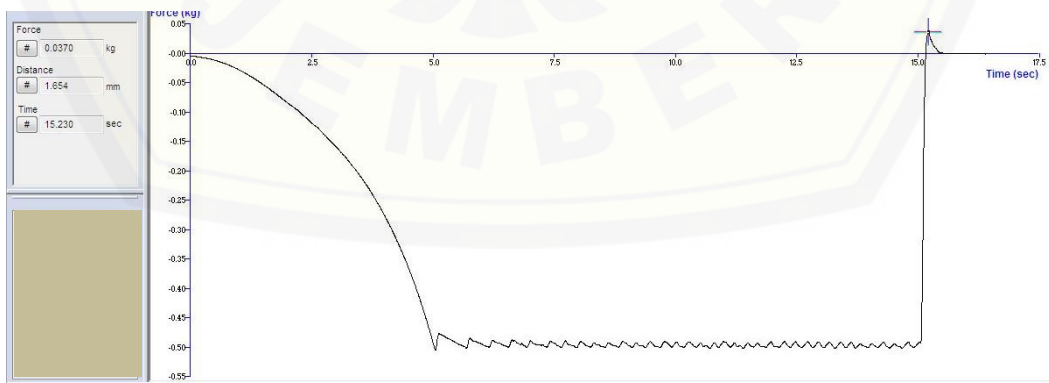
- Formula 2 replikasi 2



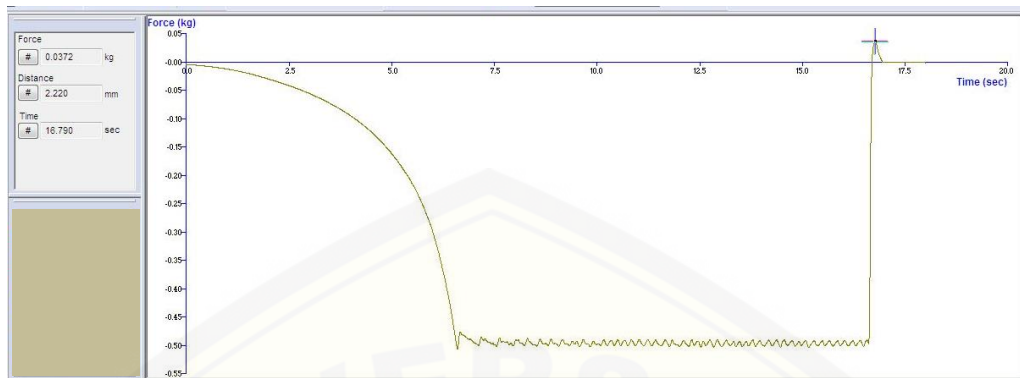
- Formula 2 Replikasi 3



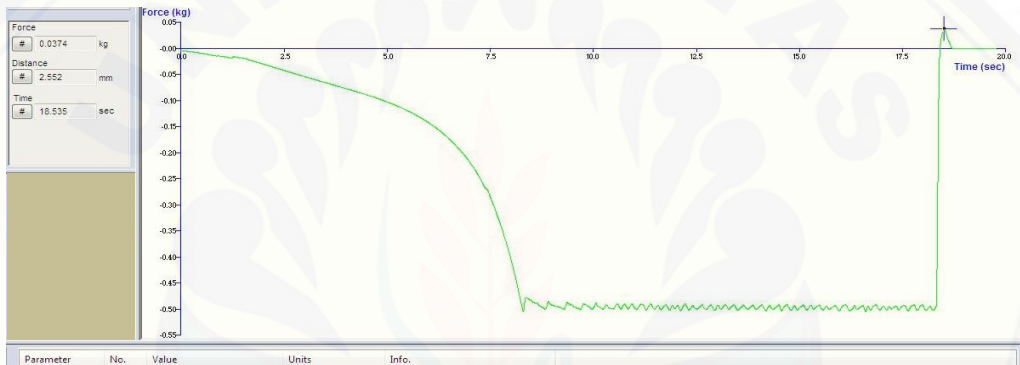
- Formula 3 Replikasi 1



- Formula 3 Replikasi 2



- Formula 3 Replikasi 3



## E. Penentuan *Drug Loading*

### E.1 Contoh perhitungan *drug loading*

Diketahui : pada formula 1 replikasi 1

- Entrapment efficiency* = 52,772 %
- Massa amoksisilin trihidrat = 173 mg
- Bobot *microspheres* yang didapat = 178,4 mg

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

$$\text{Drug Loading (\%)} = \frac{(52,772 \%) \times 173 \text{ gram}}{178,4 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$\text{Drug Loading (\%)} = 51,779 \%$$

E. 2 Uji *One Way* ANOVA

- Uji Normalitas

**Tests of Normality**

| Formula      |           | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|--------------|-----------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
|              |           | Statistic                       | df | Sig. | Statistic    | df | Sig. |
| Drug_Loading | Formula 1 | .217                            | 3  | .    | .988         | 3  | .790 |
|              | Formula 2 | .341                            | 3  | .    | .846         | 3  | .230 |
|              | Formula 3 | .177                            | 3  | .    | 1.000        | 3  | .968 |

a. Lilliefors Significance Correction

**Descriptives**

Drug Loading

|   | N | Mean     | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|---|---|----------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|   |   |          |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| 1 | 3 | 5.1864E1 | .677574        | .391197    | 5.0181E1                         | 5.3547E1    | 51.234  | 52.581  |
| 2 | 3 | 2.9817E1 | .236990        | .136826    | 2.9228E1                         | 3.0406E1    | 29.653  | 30.089  |
| 3 | 3 | 2.1372E1 | .241034        | .139161    | 2.0773E1                         | 2.1971E1    | 21.134  | 21.616  |

- Uji Homogenitas

**Test of Homogeneity of Variances**

Drug\_Loading

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 1.974            | 2   | 6   | .219 |



- Uji One Way ANOVA

**ANOVA**

| Drug_Loading   |                |    |             |         |      |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|------|
|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F       | Sig. |
| Between Groups | 1487.159       | 2  | 743.580     | 3.891E3 | .000 |
| Within Groups  | 1.147          | 6  | .191        |         |      |
| Total          | 1488.306       | 8  |             |         |      |

- Uji Post Hoc

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: Drug\_Loading

|           | (I) Formula | (J) Formula | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|-----------|-------------|-------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|           |             |             |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| Tukey HSD | Formula 1   | Formula 2   | 22.047333*            | .356953    | .000 | 20.95210                | 23.14256    |
|           |             | Formula 3   | 30.492000*            | .356953    | .000 | 29.39677                | 31.58723    |
|           | Formula 2   | Formula 1   | -22.047333*           | .356953    | .000 | -23.14256               | -20.95210   |
|           |             | Formula 3   | 8.444667*             | .356953    | .000 | 7.34944                 | 9.53990     |
|           | Formula 3   | Formula 1   | -30.492000*           | .356953    | .000 | -31.58723               | -29.39677   |
|           |             | Formula 2   | -8.444667*            | .356953    | .000 | -9.53990                | -7.34944    |
| LSD       | Formula 1   | Formula 2   | 22.047333*            | .356953    | .000 | 21.17390                | 22.92076    |
|           |             | Formula 3   | 30.492000*            | .356953    | .000 | 29.61857                | 31.36543    |
|           | Formula 2   | Formula 1   | -22.047333*           | .356953    | .000 | -22.92076               | -21.17390   |
|           |             | Formula 3   | 8.444667*             | .356953    | .000 | 7.57124                 | 9.31810     |
|           | Formula 3   | Formula 1   | -30.492000*           | .356953    | .000 | -31.36543               | -29.61857   |
|           |             | Formula 2   | -8.444667*            | .356953    | .000 | -9.31810                | -7.57124    |

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

F. Hasil *Yield*F.1 Contoh perhitungan *yield*

Diketahui : pada formula 1 replikasi 1

d. Bobot *microspheres* yang didapat = 178,4 mg

e. Total bobot obat dan polimer teoritis= 273,3 mg

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

$$Yield (\%) = \frac{178,4 \text{ mg}}{273,3 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$Yield(\%) = 65,276\%$$

F.2 Hasil Uji *One Way* ANOVA

## Descriptives

yield

|   | N | Mean     | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|---|---|----------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|   |   |          |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| 1 | 3 | 6.5097E1 | .170612        | .098503    | 6.4673E1                         | 6.5521E1    | 64.936  | 65.276  |
| 2 | 3 | 8.2195E1 | .016197        | .009351    | 8.2155E1                         | 8.2235E1    | 82.185  | 82.214  |
| 3 | 3 | 9.1007E1 | .214502        | .123843    | 9.0474E1                         | 9.1539E1    | 90.793  | 91.222  |

- Uji Homogenitas

#### Test of Homogeneity of Variances

Yield

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 1.884            | 2   | 6   | .232 |

- Uji Post Hoc

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Yield

|           | (I) Formula | (J) Formula | Mean Difference<br>(I-J) | Std.<br>Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|-----------|-------------|-------------|--------------------------|---------------|------|-------------------------|-------------|
|           |             |             |                          |               |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| Tukey HSD | Formula 1   | Formula 2   | -17.097667 <sup>*</sup>  | .129428       | .000 | -17.49479               | -16.70055   |
|           |             | Formula 3   | -25.909333 <sup>*</sup>  | .129428       | .000 | -26.30645               | -25.51221   |
|           | Formula 2   | Formula 1   | 17.097667 <sup>*</sup>   | .129428       | .000 | 16.70055                | 17.49479    |
|           |             | Formula 3   | -8.811667 <sup>*</sup>   | .129428       | .000 | -9.20879                | -8.41455    |
|           | Formula 3   | Formula 1   | 25.909333 <sup>*</sup>   | .129428       | .000 | 25.51221                | 26.30645    |
|           |             | Formula 2   | 8.811667 <sup>*</sup>    | .129428       | .000 | 8.41455                 | 9.20879     |
| LSD       | Formula 1   | Formula 2   | -17.097667 <sup>*</sup>  | .129428       | .000 | -17.41436               | -16.78097   |
|           |             | Formula 3   | -25.909333 <sup>*</sup>  | .129428       | .000 | -26.22603               | -25.59264   |
|           | Formula 2   | Formula 1   | 17.097667 <sup>*</sup>   | .129428       | .000 | 16.78097                | 17.41436    |
|           |             | Formula 3   | -8.811667 <sup>*</sup>   | .129428       | .000 | -9.12836                | -8.49497    |
|           | Formula 3   | Formula 1   | 25.909333 <sup>*</sup>   | .129428       | .000 | 25.59264                | 26.22603    |
|           |             | Formula 2   | 8.811667 <sup>*</sup>    | .129428       | .000 | 8.49497                 | 9.12836     |

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

- Uji *One Way* ANOVA

| Yield          |                |    |             |         |      |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|------|
|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F       | Sig. |
| Between Groups | 1041.269       | 2  | 520.635     | 2.072E4 | .000 |
| Within Groups  | .151           | 6  | .025        |         |      |
| Total          | 1041.420       | 8  |             |         |      |

- Uji Normalitas

| Formula         | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|-----------------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
|                 | Statistic                       | df | Sig. | Statistic    | df | Sig. |
| Yield Formula 1 | .206                            | 3  | .    | .993         | 3  | .838 |
| Formula 2       | .363                            | 3  | .    | .801         | 3  | .118 |
| Formula 3       | .175                            | 3  | .    | 1.000        | 3  | .992 |

a. Lilliefors Significance Correction

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

- Formula 1

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

|  |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 500  | 510 | 530 | 530 | 530 | 510 | 530 | 500 | 510 |
| 540  | 500 | 500 | 500 | 510 | 530 | 510 | 500 | 530 |
| 510  | 550 | 510 | 540 | 540 | 500 | 550 | 510 | 500 |
| 500  | 540 | 500 | 550 | 500 | 540 | 500 | 550 | 550 |
| 530  | 510 | 550 | 510 | 530 | 550 | 530 | 540 | 500 |
| Rata-raa $\pm$ SD ( $\mu\text{m}$ ) = 521,333 $\pm$ 18,902 |     |     |     |     |     |     |     |     |

- Formula 2

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

|   |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 620   | 610 | 590 | 610 | 590 | 600 | 600 | 620 | 620 |
| 580   | 590 | 580 | 610 | 590 | 610 | 600 | 590 | 590 |
| 590   | 590 | 600 | 600 | 620 | 600 | 580 | 570 | 620 |
| 590   | 590 | 600 | 610 | 620 | 610 | 600 | 600 | 600 |
| 600   | 620 | 610 | 600 | 610 | 600 | 620 | 600 | 610 |
| Rata-rata $\pm$ SD ( $\mu\text{m}$ ) = 601,333 $\pm$ 12,653 |     |     |     |     |     |     |     |     |

- Formula 3

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

|   |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 700   | 690 | 700 | 710 | 690 | 700 | 710 | 690 | 720 |
| 720   | 710 | 700 | 690 | 690 | 700 | 730 | 710 | 740 |
| 710   | 710 | 700 | 710 | 720 | 690 | 720 | 700 | 750 |
| 730   | 690 | 680 | 700 | 710 | 730 | 720 | 730 | 720 |
| 700   | 710 | 720 | 730 | 710 | 740 | 750 | 710 | 700 |
| Rata-rata $\pm$ SD ( $\mu\text{m}$ ) = 710,889 $\pm$ 16,673 |     |     |     |     |     |     |     |     |

G.2 Hasil Uji *One Way* ANOVA

**Descriptives**

Ukuran Partikel

|   | N  | Mean   | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|---|----|--------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|   |    |        |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| 1 | 45 | 521.33 | 18.902         | 2.818      | 515.65                           | 527.01      | 500     | 550     |
| 2 | 45 | 601.11 | 12.653         | 1.886      | 597.31                           | 604.91      | 570     | 620     |
| 3 | 45 | 710.89 | 16.763         | 2.499      | 705.85                           | 715.93      | 680     | 750     |

- Uji *One Way* ANOVA

**ANOVA**

| Size           | Sum of Squares | df  | Mean Square | F       | Sig. |
|----------------|----------------|-----|-------------|---------|------|
| Between Groups | 815204.444     | 2   | 407602.222  | 1.532E3 | .000 |
| Within Groups  | 35128.889      | 132 | 266.128     |         |      |
| Total          | 850333.333     | 134 |             |         |      |

- Hasil Uji Normalitas

**Tests of Normality**

| Formul | a | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|--------|---|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
|        |   | Statistic                       | df | Sig. | Statistic    | df | Sig. |
| Size   | 1 | .237                            | 45 | .000 | .847         | 45 | .000 |
|        | 2 | .179                            | 45 | .001 | .924         | 45 | .006 |
|        | 3 | .166                            | 45 | .003 | .944         | 45 | .030 |

a. Lilliefors Significance Correction

- Hasil Uji Homogenitas

#### Test of Homogeneity of Variances

Size

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 8.905            | 2   | 132 | .000 |

- Hasil Uji Post Hoc

#### Multiple Comparisons

Size

LSD

| (I) | (J) | Mean Difference<br>(I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|-----|-----|--------------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|     |     |                          |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| 1   | 2   | -79.778*                 | 3.439      | .000 | -86.58                  | -72.97      |
|     | 3   | -189.556*                | 3.439      | .000 | -196.36                 | -182.75     |
| 2   | 1   | 79.778*                  | 3.439      | .000 | 72.97                   | 86.58       |
|     | 3   | -109.778*                | 3.439      | .000 | -116.58                 | -102.97     |
| 3   | 1   | 189.556*                 | 3.439      | .000 | 182.75                  | 196.36      |
|     | 2   | 109.778*                 | 3.439      | .000 | 102.97                  | 116.58      |

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

#### H. Jumlah penimbangan bahan dan *Microspheres* yang terbentuk

| Formula 1   | Ditimbang (Mg) |         |                     |
|-------------|----------------|---------|---------------------|
|             | Amoksisilin    | Alginat | <i>Microspheres</i> |
| Replikasi 1 | 173,2          | 100,1   | 178,4               |
| Replikasi 2 | 173            | 100,2   | 177,8               |
| Replikasi 3 | 173,3          | 100,2   | 177,6               |

| Formula 2   | Bahan (Mg)  |         |                    |
|-------------|-------------|---------|--------------------|
|             | Amoksisilin | Alginat | <i>Micospheres</i> |
| Replikasi 1 | 173,4       | 300,4   | 389,4              |
| Replikasi 2 | 173,1       | 300,1   | 388,9              |
| Replikasi 3 | 173,2       | 300,2   | 389,2              |

| Formula 3   | Bahan (Mg)  |         |                    |
|-------------|-------------|---------|--------------------|
|             | Amoksisilin | Alginat | <i>Micospheres</i> |
| Replikasi 1 | 173,2       | 500,2   | 612,8              |
| Replikasi 2 | 173,1       | 500,2   | 614,2              |
| Replikasi 3 | 173,3       | 500,1   | 611,4              |



## I. Dokumentasi Alat dan Pengujian

### I.1 Bahan yang digunakan dalam penelitian



### I.2 Penimbangan bahan

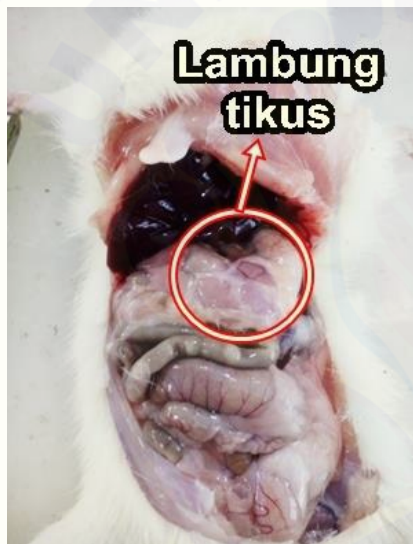


I.3 Preparasi *mucoadhesive microspheres*

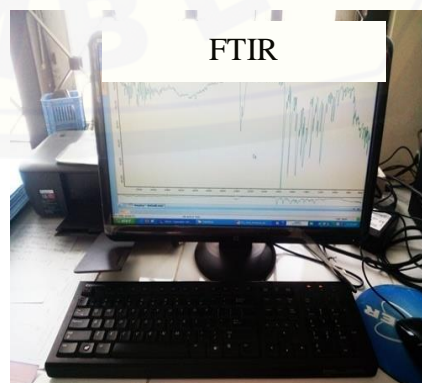




I.4 Pengambilan lambung tikus



I.5 Pengujian dengan spektrofotometer UV-Vis, FTIR, Mikroskop Binokular dan SEM



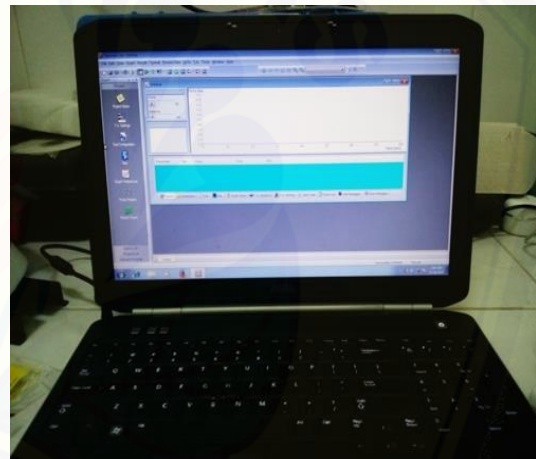


SEM



Mikroskop

I.6 Pengujian dengan *texture analyzer*



## J. Sertifikat Analisis Amoksisilin Trihidrat

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

Page 1 / 1

### Certificate of Analysis

| AMOXICILLIN TRIHYDRATE ✓<br>PURIMOX ® POWDER |  | Batch/lot: M482964 ✓        | Batch/lot size: 3000 KG   |
|--|--|-----------------------------|---------------------------|
| Manufacturing date: Apr 2016 ✓               |  | Expiration Date: Mar 2021 ✓ | Release Date: 06-May-2016 |
| Tests  | Specifications                           | Units                       | Results                   |
| <b>BP SPECIFICATION</b>                      |  |                             |                           |
| Description                                  | White to almost white crystalline powder |                             | Complies                  |
| Solubility                                   | Conforms with test                       |                             | Complies if tested        |
| Identification (IR/HPLC)                     | Conforms with test                       |                             | Complies                  |
| pH   | 3.5 to 5.5                               |                             | 4.5                       |
| Specific optical rotation                    | 290.0 to 315.0                           | deg                         | 302.0                     |
| Highest individual impurity <sup>1</sup>     | < = 1.00                                 | % w/w                       | 0.06                      |
| N,N-Dimethylaniline                          | < 20ppm                                  |                             | Not applicable            |
| Water content by KF                          | 11.5 to 14.5                             | % w/w                       | 12.8                      |
| Sulphated ash                                | < = 1.00                                 | % w/w                       | 0.08                      |
| Assay (on anhydrous)                         | 95.0 to 102.0                            | % w/w                       | 99.1                      |
| Tapped Bulk density <sup>2</sup>             | > = 0.65                                 | g/ml                        | 0.75                      |

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

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

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

Date of Issue: Toansa, May 12, 2016

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

The material covered by this delivery is produced in accordance with DSM Sinochem Pharmaceuticals manufacturing specifications currently in force for this product grade. 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 goods 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-sinochem.com