



**OPTIMASI KONSENTRASI ETIL SELULOSA DAN  
KECEPATAN PENGADUKAN PADA PREPARASI  
*MICROSPHERES* AMOKSISILIN TRIHIDRAT**

**SKRIPSI**

Oleh:

**ANGELA MERICI AYU PERMATASARI**

**NIM 132210101001**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2017**



**OPTIMASI KONSENTRASI ETIL SELULOSA DAN  
KECEPATAN PENGADUKAN PADA PREPARASI  
*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:

**ANGELA MERICI AYU PERMATASARI**

**NIM 132210101001**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2017**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini kupersembahkan untuk:

1. Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan rahmatNya
2. Orang tua tercinta, mama Bernadeta Sugianik dan Ayah Linus Cucuk Sugianto, SE atas segala doa, dukungan, pengorbanan, kepercayaan, semangat, motivasi, cinta dan kasih sayang yang telah diberikan selama ini.
3. Adik –adikku tersayang Vincensia Chichik Prediastantari dan Birgita Junistira Primayora, terima kasih untuk semangat dan dukungan kepada penulis.
4. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis dan memberikan masukan lainnya hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. Seluruh guru-guru tercinta yang telah mendidik saya selama dibangku SDN Kurek Sari Waru Sidoarjo, SMP St. Yustinus de Yacobis Krian, SMAN 1 Driyorejo dan juga bapak ibu dosen tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah membimbing dan memberikan ilmunya selama menempuh pendidikan Srata Satu ini.
6. Teman-teman angkatan 2013 “FARMASETAMOL” yang telah memberikan semangat dan bantuan selama masa perkuliahan.
7. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

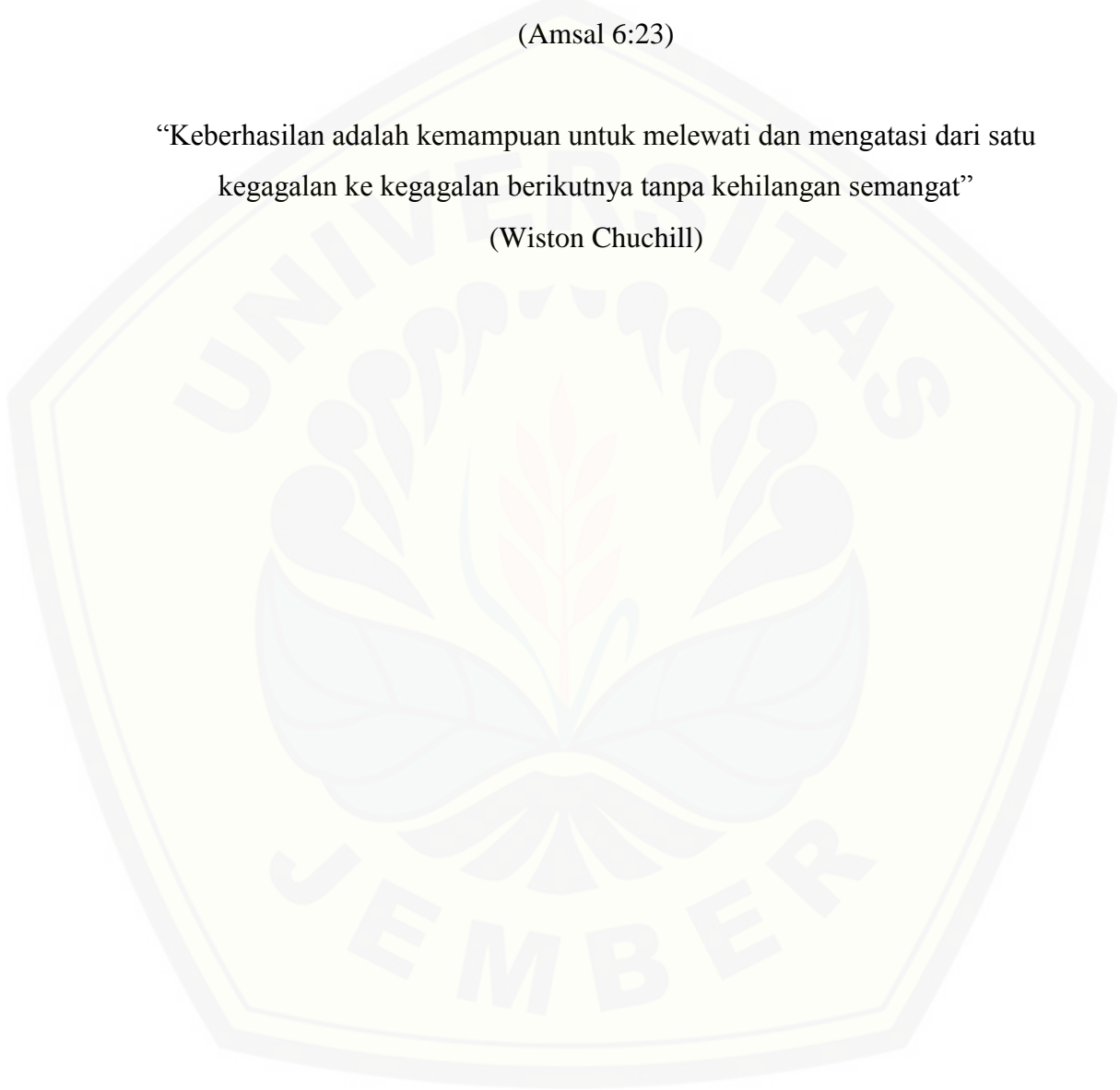
**MOTTO**

“Karena perintah itu pelita, dan ajaran itu cahaya, dan teguran yang mendidik itu jalan kehidupan”

(Amsal 6:23)

“Keberhasilan adalah kemampuan untuk melewati dan mengatasi dari satu kegagalan ke kegagalan berikutnya tanpa kehilangan semangat”

(Wiston Chuchill)



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Angela Merici Ayu Permatasari

NIM : 132210101001

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa dan Kecepatan Pengadukan Pada Preparasi *Microspheres* Amoksisilin Trihidrat adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun serta 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 manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 2017

Yang Menyatakan



Angela Merici Ayu P.

NIM. 132210101001

**SKRIPSI**

**OPTIMASI KONSENTRASI ETIL SELULOSA DAN KECEPATAN  
PENGADUKAN PADA PREPARASI *MICROSPHERES* AMOKSISILIN  
TRIHIDRAT**

Oleh

Angela Merici Ayu Permatasari

NIM 132210101001

Pembimbing :

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

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



**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa dan Kecepatan Pengadukan pada Preparasi *Microspheres* Amoksisilin Trihidrat” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:  
Hari, tanggal : Jumat, 15 September 2017  
Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

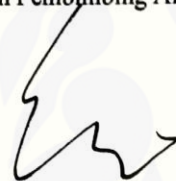
Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



Lusya 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,



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



Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt.  
NIP 198403082008012003

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember



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

## RINGKASAN

***Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa dan Kecepatan Pengadukan pada Preparasi Microspheres Amoksisilin Trihidrat:*** Angela Merici Ayu Permatasari (132210101001); 2017; 94 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Amoksisilin trihidrat adalah antibiotik golongan beta laktam yang termasuk turunan penicillin semisintetik yang stabil dalam suasana asam. Amoksisilin trihidrat merupakan antibiotik yang efektif untuk pengobatan infeksi *Helicobacter pylori*. Amoksisilin trihidrat dalam bentuk sediaan konvensional memiliki waktu tinggal yang singkat di lambung sehingga konsentrasinya lebih rendah di dalam lambung. Sebagai solusi dari permasalahan tersebut dengan waktu tinggal yang diperpanjang dari agen antimikroba diharapkan memberikan aktivitas yang lebih efektif pada *Helicobacter pylori* dengan membentuk sediaan *Gastro Retentive Dosage Forms* (GRDFs) dan *Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS) yaitu sediaan *microspheres* yang termasuk sediaan lepas terkontrol.

*Microspheres* adalah salah satu teknologi farmasi dalam sistem penghantaran obat terkendali yang menggunakan bahan polimer sebagai pembawa. *Microspheres* adalah partikel berbentuk bola kecil yang memiliki ukuran dengan rentang (1 – 1000  $\mu\text{m}$ ) yang dapat melepaskan obat selama 12 – 24 jam. Ukuran *microspheres* ditentukan oleh konsentrasi polimer dan kecepatan pengadukan

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan teknik *emulsion-solvent evaporation* menggunakan amoksisilin trihidrat sebagai bahan aktif dan etil selulosa sebagai polimer. Tujuan penelitian ini adalah mencapai komposisi terbaik jumlah etil selulosa, kecepatan pengadukan dan interaksi keduanya serta untuk mengetahui banyaknya obat yang terjerap dan ukuran partikel yang dihasilkan dengan metode desain faktorial. Respon dari metode ini adalah *entrapment efficiency* dan ukuran partikel.



Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dilakukan dengan menggunakan *four blades propeller* selama 3 jam dan menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk melakukan pengukuran *entrapment efficiency* dan menggunakan mikroskop SEM untuk melakukan pengukuran partikel *microspheres*. *Enrapment efficiency* dan ukuran partikel yang diperoleh kemudian diolah menggunakan software *design expert 10.0.0.1versi trial* untuk mengetahui pengaruh variabel bebas terhadap respon sehingga akan didapatkan satu formula optimum. Pengaruh konsentrasi etil selulosa dan kecepatan pengadukan serta interaksi keduanya terhadap respon *entrapment efficiency* dan ukuran partikel dapat diketahui berdasarkan nilai efek faktor.

Konsentrasi etil selulosa memberikan efek positif terhadap respon yang artinya semakin besar jumlah etil selulosa dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan ukuran partikel, sedangkan kecepatan pengadukan memberikan efek positif terhadap respon *entrapment efficiency* dan memberikan efek negatif terhadap ukuran partikel yang artinya semakin cepat pengadukan maka dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan menurunkan ukuran partikel. Satu formula optimum terpilih pada konsentrasi etil selulosa sebanyak 4,84 gram dan kecepatan pengadukan 1000 rpm memberikan *entrapment efficiency* dan ukuran partikel prediksi sebesar 84,013% dan 139,867  $\mu\text{m}$ .

Formula optimum terpilih kemudian dibuat, dilakukan uji *entrapment efficiency* dan ukuran partikel, verifikasi dan karakterisasi. Hasil uji *entrapment efficiency microspheres* metformin hidroklorida pada formula optimum yaitu sebesar  $84,01 \pm 11,58\%$  dan  $139,7 \pm 33,60 \mu\text{m}$ . Hasil karakterisasi meliputi *drug loading* dan *yield* didapatkan masing-masing nilai sebesar  $32,41 \pm 4,47\%$  dan  $96,84 \pm 2,18\%$ . Hasil analisis FTIR menunjukkan tidak adanya interaksi yang terjadi antara etil selulosa dan amoksisilin trihidrat dalam *microspheres*.

## PRAKATA

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa dan Kecepatan Pengadukan Dalam Preparasi *Microspheres* Amoksisilin Trihidrat”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan srata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini banyak mendapat bantuan dan fasilitas dari berbagai pihak, maka dengan terselesaikannya skripsi ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Ibu Lusia Oktora RKS, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Eka Deddy Irawan S.Si.,M.Sc.,Apt selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, membantu, dan memberikan bimbingan, ide, masukan serta perbaikan dalam penyusunan skripsi ini;
3. Ibu Lidya Ameliana, S.Si.,Apt.,M.Farm selaku Dosen Penguji I, dan ibu Ema Rachmawati, S.Farm.,M.Sc.,Apt selaku Dosen Penguji II yang telah banyak memberikan saran dan kritik membangun dalam penyusunan skripsi ini;
4. Bapak Dian Agung P., S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu untuk memberi masukan, perhatian, dan bimbingannya;
5. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberi ilmu, berbagai pengalaman dan selalu memotivasi penulis selama masa

perkuliahan; staff dan karyawan atas segala bantuan yang diberikan selama penulis menjadi mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Jember;

6. Bu Itus, Mbak Titin, Bu Wayan dan Mbak Hani yang selalu membantu kelancaran proses penelitian penulis;
7. Orang tua tercinta, mama Bernadeta Sugianik dan Ayah Linus Cucuk Sugianto, SE atas segala doa, dukungan, pengorbanan, kepercayaan, semangat, motivasi, cinta dan kasih sayang yang telah diberikan selama ini;
8. Adik – adikku tersayang Vincensia Chichik Prediastantari dan Birgita Junistira Primayora, terima kasih untuk semangat dan dukungan kepada penulis;
9. Rekan kerja pejuang *microspheres*, Mia Rahmaniah, Elok Faiqo Hasani dan Erlita Dinda yang telah membantu selama penelitian;
10. Sahabatku tercinta “NADA” Mirzatus Sholicha, Putri Sakinah, Riza Agustina, Virda Mandasari dan Rika Ratna Sari yang telah menjadi sahabat terbaik selama 4 tahun kuliah dan memberikan semangat, motivasi, dukungan selama pengerjakan skripsi hingga selesai;
11. Sahabatku tercinta “RUMPIK SISTER” Elok Faiqo Hasani, Maulida Agustina dan Mirzatus Sholicha yang telah menjadi sahabat di kos dan kampus selama 4 tahun dan memberikan dukungan, motivasi dan semangat selama pengerjakan skripsi hingga selesai;
12. Teman-teman tercinta seperjuangan farmasi angkatan 2013 Farmasetamol;
13. Teman-teman tercinta KKN 47 “Awar-awar” Ainur, Maya, Lilis, Mbak Rani, Rildo, Zainul, Aris, Sandy dan Figi yang telah menjadi teman selama 45 hari di desa Awar-awar;
14. Semua pihak yang telah membantu dan tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Hanya doa yang dapat penulis panjatkan semoga atas kebaikan yang diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Tuhan Yang Maha Esa. Penulis juga menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 2017

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PEMBIMBING</b> .....	<b>vi</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>HALAMAN RINGKASAN</b> .....	<b>vii</b>
<b>HALAMAN PRAKATA</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xvi</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	<b>4</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	<b>5</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
<b>2.1 <i>Microspheres</i></b> .....	<b>6</b>
2.1.1 Manfaat <i>Microspheres</i> .....	7
2.1.2 Preparasi <i>Microspheres</i> .....	7
2.1.3 Karakteristik <i>Microsphereres</i> .....	9
<b>2.2 Pengadukan</b> .....	<b>11</b>
2.2.2 Jenis – Jenis Pengadukan.....	11
2.2.3 Kecepatan Pengadukan.....	12
2.2.4 Hubungan Antara Viskositas terhadap Waktu Pengadukan	
13	
2.2.5 Hubungan Antara Viskositas Terhadap Kecepatan	
Pengadukan.....	13
<b>2.3 Amoksisilin Trihidrat</b> .....	<b>13</b>
<b>2.4 Etil Selulosa</b> .....	<b>15</b>
<b>2.5 Desain Faktorial</b> .....	<b>16</b>
<b>BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1 Rancangan Penelitian</b> .....	<b>17</b>
<b>3.2 Alat dan Bahan Penelitian</b> .....	<b>17</b>
3.2.1 Alat .....	17
3.2.2 Bahan .....	17
<b>3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian</b> .....	<b>18</b>
<b>3.4 Prosedur Penelitian</b> .....	<b>20</b>
3.4.1 Rancangan Formula <i>Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat	20
3.4.2 Pembuatan <i>Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat.....	21

3.4.3	Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	22
3.4.4	Penentuan Formula Optimum dengan Software Design Expert.....	23
3.4.5	Karakteristik <i>Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat.....	24
<b>BAB 4.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>26</b>
4.1	Hasil Pembuatan <i>Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat-Etil Selulosa.....	26
4.2	Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	27
4.2.1	Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat .....	27
4.2.2	Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	29
4.3	Analisis Scanning Electron Microscopy (SEM) .....	31
4.4	Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Daerah Optimum	34
4.5	Karakteristik <i>Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat-Etil Selulosa.....	43
4.5.1	Perhitungan <i>Drug Loading</i> .....	44
4.5.2	Perhitungan <i>Yield</i> .....	45
4.5.3	Analisis Fourier Transform Infrared (FT-IR).....	45
<b>BAB 5.</b>	<b>PENUTUP .....</b>	<b>51</b>
5.1	Kesimpulan .....	51
5.2	Saran .....	51
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>52</b>
	<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>56</b>



**DAFTAR TABEL**

	Halaman
Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua <i>level</i> .....	20
Tabel 3.2 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial.....	21
Tabel 3.3 Formula Microspheres Amoksisilin Trihidrat.....	21
Tabel 3.4 Preparasi Microspheres Amoksisilin Trihidrat .....	22
Tabel 4.1 Hasil pengujian <i>entrapment efficiency</i> .....	31
Tabel 4.2 Hasil penentuan ukuran partikel <i>microspheres</i> amoksisilin Trihidrat ..	33
Tabel 4.3 Nilai efek faktor konsentrasi etil selulosa, kecepatan pengadukan serta interaksi keduanya berdasarkan <i>software design expert 10.0.0.1</i> versi <i>trial</i> .....	35
Tabel 4.4 Solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial .....	43
Tabel 4.5 Hasil perhitungan <i>drug loading</i> .....	44
Tabel 4.6 Hasil perhitungan <i>yield</i> .....	45
Tabel 4.7 Gugus fungsi dan bilangan gelombang amoksisilin murni dan kompleks amoksisilin trihidrat-etil selulosa hasil penelitian.....	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Morfologi permukaan microspheres .....	6
Gambar 2.2 Preparasi <i>microspheres</i> dengan metode <i>emulsion solvent evaporation technique</i> .....	9
Gambar 2.3 Struktur Amoksisilin Trihidrat .....	14
Gambar 2.4 Struktur kimia etil selulosa.....	15
Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian.....	19
Gambar 4.1 Hasil pembuatan empat formula <i>microspheres</i> amoksisilin trihidrat-etil selulosa.....	27
Gambar 4.2 Spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat dalam dapar fosfat pH 7,4.....	28
Gambar 4.3 Kurva baku amoksisilin trihidrat dalam dapar fosfat pH 7,4 .....	29
Gambar 4.4 Hasil morfologi partikel menggunakan SEM.....	32
Gambar 4.5 <i>Contour plot</i> dua dimensi dari respon <i>entrapment efficiency</i> .....	39
Gambar 4.6 <i>Contour plot</i> tiga dimensi dari respon <i>entrapment efficiency</i> .....	40
Gambar 4.7 <i>Contour plot</i> dua dimensi dari respon ukuran partikel.....	41
Gambar 4.8 <i>Contour plot</i> tiga dimensi dari respon ukuran partikel .....	41
Gambar 4.9 <i>Overlay plot</i> dari respon <i>entrapment efficiency</i> dan ukuran partikel	42
Gambar 4.10 Spektra FTIR etil selulosa .....	46
Gambar 4.11 Spektra FTIR amoksisilin trihidrat.....	47
Gambar 4.12 Spektra FTIR <i>microspheres</i> amoksisilin trihidrat-etil selulosa.....	48

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Amoksisilin trihidrat adalah antibiotik golongan beta laktam yang termasuk turunan penicillin semisintetik yang stabil dalam suasana asam. Antibiotik ini merupakan antibiotik spektrum sedang dan bersifat bakteriolitik. Amoksisilin trihidrat pada pemberian secara oral termasuk obat pilihan karena lebih baik dalam penyerapan dibandingkan antibiotik beta laktam lainnya. Amoksisilin trihidrat rentan terhadap degradasi oleh bakteri beta laktamase, sekitar 20 % terikat pada protein plasma di sirkulasi dan plasma dengan waktu paruh 1 jam (Yellanki *et al.*, 2010). Amoksisilin trihidrat merupakan antibiotik yang efektif untuk pengobatan infeksi *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* merupakan agen penyebab utama dari penyakit seperti tonsilitis, pneumonia, bronkitis, gonore, infeksi telinga, infeksi saluran kemih dan infeksi kulit. Secara umum, berada dalam lapisan mukus lambung dan permukaan sel epitel (Pandit *et al.*, 2010). Amoksisilin trihidrat diabsorpsi dengan baik dalam *gastrointestinal track* (GIT). Penggunaan amoksisilin trihidrat secara klinik, tidak hanya karena spektrum antibakteri yang luas tetapi juga karena bioavailabilitas yang tinggi (70-90%) dengan kadar plasma puncak terjadi dalam 1-2 jam dan tergantung dosis, 1,5-3 kali lebih baik dibandingkan dengan ampisilin setelah ekuivalensi dosis secara oral (Kaur *et al.*, 2011).

Sistem penghantaran obat oral konvensional hanya bisa mempertahankan konsentrasi obat pada jendela terapi dalam jangka waktu pendek, khususnya pada obat – obat dengan waktu paruh pendek sehingga akan dieliminasi dengan cepat dari sirkulasi sistemik dan menyebabkan pemberian obat secara berulang untuk mempertahankan obat dalam darah (Ami *et al.*, 2012). Amoksisilin trihidrat dalam bentuk sediaan konvensional memiliki waktu tinggal yang singkat di lambung sehingga konsentrasinya lebih rendah di dalam lambung. Waktu tinggal yang diperpanjang dari agen

antimikroba diharapkan memberikan aktivitas yang lebih efektif pada *Helicobacter pylori* (Yellanki *et al.*, 2010).

Sebagai solusi dari permasalahan tersebut, dengan membentuk sediaan *Gastro Retentive Dosage Forms* (GRDFs) yang digunakan untuk meningkatkan durasi dalam waktu yang lama. GRDFs memiliki kemampuan untuk melepaskan obat secara lokal di dalam lambung dan hasil pada konsentrasi obat yang tinggi pada mukosa lambung yang dapat dipertahankan pada durasi yang lebih lama dan menentukan periode waktu yang dibutuhkan untuk pelepasan obat dari sistem *controlled release* dalam *gastrointestinal track* (GIT) dan ini secara signifikan memperpanjang durasi pelepasan obat dan meningkatkan bioavailabilitas obat yang memiliki jendela terapeutik yang sempit, dengan cara ini dapat menurunkan frekuensi pemakaian obat dan meningkatkan kepatuhan pasien (Badoni *et al.*, 2012). *Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS) merupakan sediaan lepas lambat. Salah satu bentuk *Gastroretentive Drug Delivery System* adalah sistem *mucoadhesive*, sediaan dapat terikat pada permukaan sel epitel lambung atau mukosa dan menyebabkan waktu tinggal obat lebih lama di tempat absorpsi dan melepaskan obat secara terkendali, sehingga obat secara kontinyu menuju ke lokasi penyerapan dalam GIT (Ami *et al.*, 2012). Sediaan *mucoadhesive* dapat dibuat menggunakan polimer alam, semi sintesis maupun sintesis. Konsep *mucoadhesive* dapat memperbaiki bioavailabilitas suatu obat. Oleh sebab itu, penerapan konsep *mucoadhesive* dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat sehingga tingkat kepatuhan pasien semakin meningkat. Diharapkan dapat menurunkan resistensi obat antibiotik akibat ketidakpatuhan penggunaan obat (Ikhsanudin, 2013).

*Microspheres* adalah salah satu teknologi farmasi dalam sistem penghantaran obat terkendali yang menggunakan bahan polimer sebagai pembawa (Garud & Garud, 2012). *Microspheres* bersifat *biocompatible*, dapat meningkatkan bioavailabilitas suatu bahan aktif, dan mampu melepaskan bahan aktif dalam jangka waktu yang lama (Varde & Pack, 2004). *Microspheres* adalah sediaan mikropartikel yang memiliki sifat

homogen dan monolitik yang partikelnya berukuran 1 – 1000  $\mu\text{m}$  (Hwisa *et al.*, 2013). Ukuran *microspheres* ditentukan oleh konsentrasi obat, polimer, lama pengadukan dan kecepatan pengadukan dari sistem. Laju pelepasan obat dari *microspheres* dapat dikendalikan oleh jenis dan konsentrasi polimer (Kawashima *et al.*, 1989).

Secara umum *microspheres* terdiri dari polimer yang akan menjebak dan menyerap molekul obat yang tersebar (Hire & Derle, 2014). Menurut Patel (2009) *microspheres* amoksisilin trihidrat dapat dipreparasi dengan menggunakan polimer etil selulosa dengan teknik *emulsion-solvent evaporation technique*. Etil selulosa telah banyak digunakan sebagai polimer *microspheres*, polimer etil selulosa bersifat *non-biodegradable*, *bio-kompatibel*, *mucoadhesive*, polimer semi sintetik tidak beracun dan banyak digunakan dalam formulasi oral dan topikal (Patel *et al.*, 2012). Etil selulosa merupakan polimer netral yang tidak larut dalam air, sehingga dapat menghalangi lepasnya obat dalam sediaan dan menghasilkan pelepasan obat paling stabil dan ukuran partikel terkecil dibandingkan dengan *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC), kitosan dan karbopol (Garud & Garud, 2012).

Preparasi *microspheres* menggunakan metode *emulsion-solvent evaporation technique* menggunakan bantuan pengaduk menghasilkan *entrapment efficiency* dan ukuran partikel yang berbeda pada komposisi amoksisilin trihidrat dan etil selulosa yang berbeda. *Entrapment efficiency* berbanding lurus dengan konsentrasi polimer. Peningkatan konsentrasi polimer etil selulosa yang digunakan akan meningkatkan ukuran partikel *microspheres* amoksisilin trihidrat karena terdapat peningkatan viskositas dari fase internal. Semakin tinggi viskositas fase internal, maka dibutuhkan energi yang lebih besar untuk memecah *droplet* obat polimer menjadi partikel yang lebih kecil (Dhakar *et al.*, 2012). Pembuatan *microspheres* yang mengandung amoksisilin trihidrat sangat dipengaruhi oleh beberapa variabel seperti konsentrasi polimer, kecepatan pengadukan, lama pengadukan, dan konsentrasi surfaktan (Patel & Chavda, 2009). Kecepatan pengadukan menjadi variabel yang sangat berpengaruh terhadap bentuk *microspheres*



yang telah dihasilkan. Semakin tinggi kecepatan pengadukan yang telah dilakukan, akan menghasilkan ukuran partikel *microspheres* yang semakin kecil (Tiwari & Verma, 2011). Berdasarkan hasil penelitian tersebut, maka perlu dilakukannya optimasi konsentrasi polimer etil selulosa dan kecepatan pengadukan dalam preparasi *microspheres* dengan metode *emulsion-solvent evaporation technique* menggunakan bantuan pengaduk guna mendapatkan karakteristik *microspheres* amoksisilin trihidrat yang optimum.

### 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi etil selulosa dan kecepatan pengadukan serta interaksinya terhadap *entrapment efficiency microspheres* amoksisilin trihidrat yang dipreparasi dengan metode *emulsion-solvent evaporation technique*?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi etil selulosa dan kecepatan pengadukan serta interaksinya terhadap ukuran partikel *microspheres* amoksisilin trihidrat yang dipreparasi dengan metode *emulsion-solvent evaporation technique*?
3. Berapa konsentrasi etil selulosa dan kecepatan pengadukan yang menghasilkan *microspheres* amoksisilin trihidrat dengan *entrapment efficiency* maksimum dan ukuran partikel minimum ?
4. Bagaimana karakteristik (FTIR, *drug loading* dan *yield*) *microspheres* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan dari formula optimum?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi etil selulosa dan kecepatan pengadukan serta interaksinya terhadap *entrapment efficiency microspheres* amoksisilin trihidrat yang dipreparasi dengan metode *emulsion-solvent evaporation technique*.



2. Mengetahui pengaruh konsentrasi etil selulosa dan kecepatan pengadukan serta interaksinya terhadap ukuran partikel *microspheres* amoksisilin trihidrat yang dipreparasi dengan metode *emulsion-solvent evaporation technique*.
3. Mengetahui konsentrasi etil selulosa dan kecepatan pengadukan yang menghasilkan *microspheres* amoksisilin trihidrat dengan *entrapment efficiency* yang maksimum dan ukuran partikel minimum.
4. Mengetahui karakteristik (FTIR, *drug loading* dan *yield*) *microspheres* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan dari formula optimum.

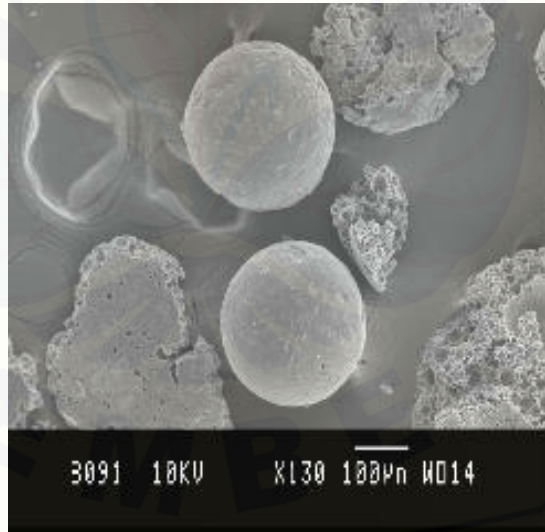
#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah dalam rangka pengembangan formulasi *microspheres* sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 *Microspheres*

*Microspheres* didefinisikan sebagai *Monolithic sphere* atau sebagai agen terapeutik mendistribusikan polimer yang larut di mana partikel – partikel obat tersebar pada tingkat molekular atau makroskopik. *Microspheres* adalah partikel berbentuk bola kecil yang memiliki ukuran dengan rentang (1 – 1000  $\mu\text{m}$ ) yang dapat melepaskan obat selama 12 – 24 jam. (Hire & Derle, 2014). *Microspheres* adalah bola partikel yang bebas mengalir terdiri dari protein atau polimer sintetik yang bersifat *biodegradable* (Kadam and Suvarna, 2015). *Microspheres* menunjukkan larutan homogen atau dispersi obat dalam matriks polimer padat (Murtaza *et al.*, 2012). *Microspheres* berperan penting untuk meningkatkan bioavailabilitas obat konvensional dan meminimalkan efek samping (Kadam and Suvarna, 2015). Morfologi *microspheres* dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Morfologi permukaan microspheres (Yellanki *et al.*, 2010)

### 2.1.1 Manfaat *Microspheres*

*Microspheres* untuk penggunaan oral telah digunakan untuk mempertahankan pelepasan obat, dan untuk mengurangi iritasi pada saluran cerna. Adapun keuntungan dari sediaan *microspheres*, antara lain 1) Penurunan ukuran partikel untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut. 2) Memberikan efek terapi konstan dan berkepanjangan, 3) Memberikan konsentrasi obat konstan dalam darah dan meningkatkan kepatuhan pasien, 4) Penurunan dosis dan toksisitas (Kadam and Suvarna, 2015). Menurut Hire & Derle (2014) keuntungan sediaan *microspheres*, antara lain 1) Memfasilitasi penghantaran obat secara akurat dan mengurangi konsentrasi obat pada tempat aksi selain organ dan jaringan target, 2) Melindungi obat yang tidak stabil sebelum dan setelah pemberian, sebelum sediaan mencapai tempat aksi, 3) Memberikan kemampuan untuk memodifikasi aksi *in vivo* obat, profil farmakoterapi, distribusi jaringan, dan interaksi selular obat, 4) Memungkinkan mengontrol pelepasan dari obat, seperti narkotika, dan hormon steroid.

### 2.1.2 Preparasi *Microspheres*

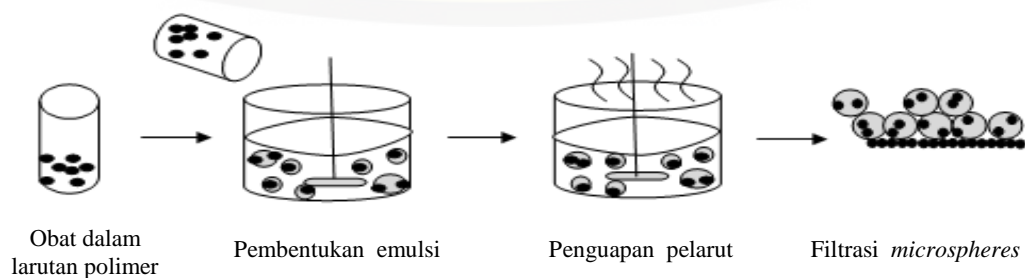
Penggabungan sediaan padat, cair atau gas ke dalam salah satu atau lebih polimer dapat dilakukan dengan teknik enkapsulasi *microspheres*. Preparasi yang digunakan tergantung pada ukuran partikel, rute pemberian, durasi pelepasan obat dan berkaitan dengan rpm (Hire & Derle, 2014).

Teknik yang digunakan dalam preparasi *microspheres*, antara lain: 1) *emulsion solvent evaporation technique*, 2) *co-acervation method*, 3) *spray drying technique* (Hire & Derle, 2014).

Diantara semua metode tersebut, *Emulsion solvent evaporation technique* salah satu metode yang paling umum digunakan untuk membuat *microspheres* dari polimer. Metode ini sangat populer karena relatif mudah dan kompatibilitas dengan banyak polimer yang umum, dan merupakan

teknik yang paling banyak digunakan oleh para peneliti untuk studi *drug delivery* (Varde & Pack, 2004).

*Emulsion solvent evaporation technique* yaitu bahan obat dan polimer dalam teknik ini dilarutkan dalam suatu pelarut yang bersifat polar seperti *acetone* (Yellanki *et al.*, 2010) atau alkohol 96% (Patel & Chavda, 2009) dengan berbagai kombinasi yang digunakan. Setelah pencampuran bahan obat dan polimer dalam pelarut polar, kemudian dilakukan emulsifikasi ke dalam fase eksternal yang bersifat lipofilik seperti *light liquid paraffin* (Yellanki *et al.*, 2010). Penggunaan span sebagai surfaktan dapat ditambahkan seperti pada preparasi. Proses emulsifikasi dapat dilakukan dengan menggunakan bantuan pengaduk seperti *four-blades propeller* pada suhu ruang. Beberapa preparasi dapat dilakukan dengan kecepatan pengadukan dan lama pengadukan yang bervariasi. Penelitian yang dilakukan oleh Yellanki (2010), proses emulsifikasi menggunakan bantuan *propeller* dilakukan pada kecepatan 600 rpm selama 30 menit, Patel & Chavda (2009) melakukan proses emulsifikasi dengan variasi kecepatan 800, 1000, 1200 selama waktu 3 jam. Setelah proses emulsifikasi, tahap selanjutnya adalah pengumpulan *microspheres* yang dilakukan dengan cara filtrasi. Filtrasi yang dilakukan menggunakan *membrane filter Whatman paper* no 41. Selama proses filtrasi, *microspheres* yang terbentuk dilakukan pencucian berulang kali untuk menghilangkan fase minyak pada tahap emulsifikasi menggunakan pelarut organik seperti *petroleum ether* atau *n-hexana*. *Microspheres* yang terkumpul dikeringkan pada suhu ruang dan kemudian disimpan pada desikator (Nikhila *et al.*, 2016).



Gambar 2.2 Preparasi *microspheres* dengan metode *emulsion solvent evaporation technique*

### 2.1.3 Karakteristik *Microspheres*

#### a) *Entrapment Efficiency (EE)*

*Entrapment Efficiency* merupakan karakterisasi *microspheres* yang digunakan untuk menunjukkan seberapa besar jumlah obat yang terperangkap di dalam partikel *microspheres*. Nilai *entrapment efficiency* diperoleh dari rasio perbandingan konsentrasi obat sebenarnya dengan konsentrasi obat teoritis. Menentukan nilai *entrapment efficiency* digunakan metode spektrofotometri untuk menentukan obat yang terkandung di dalam *microsphere* (Hire & Derle, 2014)

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

#### b) *Drug loading*

*Drug loading* digunakan untuk mengkarakterisasi *microspheres*, untuk menggambarkan efisien formula yang digunakan untuk menghasilkan *microspheres*. Perhitungan persen *drug loading* didapat dari rasio bobot bahan aktif sebenarnya dalam *microspheres* dengan bobot *microspheres* sebenarnya setelah proses pengeringan dikali 100 % (Garud & Garud, 2012).

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

#### c) *Yield*

Perhitungan *yield* dilakukan untuk mengetahui metode yang memberikan efisiensi yang paling baik dalam menghasilkan *microspheres*, sehingga membantu dalam menentukan metode yang sesuai untuk produksi *microspheres* yang lebih optimal. Persen *yield* dihitung dengan membandingkan hasil berat *microspheres* yang sebenarnya dengan berat *microspheres* teoritis (Garud & Garud, 2012)



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

d) Analisis *Fourier Transform Infrared* (FT-IR)

*Fourier Transform Infrared* (FT-IR) merupakan suatu metode spektroskopi IR yang digunakan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi yang terjadi antara obat dan polimer pada formula *microspheres* (Sutar *et al.*, 2012). Spektrofotometer infrared (IR) dapat mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa tetapi tidak dapat menentukan unsur – unsur penyusunnya (Kencana, 2009).

Pada spektroskopi IR radiasi IR dilewatkan pada sampel. Sebagian dari radiasi akan diteruskan, namun jika frekuensi dari suatu vibrasi sama dengan frekuensi radiasi IR yang langsung menuju molekul, molekul sampel akan menyerap radiasi tersebut. Spektrum yang dihasilkan menggambarkan absorpsi dan transmisi molekular membentuk sidik jari molekular suatu sampel (Kencana, 2009)

e) Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Ukuran, bentuk dan morfologi partikel dari suatu *microspheres* dapat dilakukan dengan menggunakan SEM. Ukuran partikel suatu *microspheres* akan berpengaruh terhadap rasio antara luas permukaan dengan volume partikel suatu *microspheres* sehingga mempengaruhi pelepasan obat. Permukaan partikel yang lebih kecil akan menurunkan laju erosi dari polimer yang tidak permeabel terhadap air. Ukuran partikel yang kecil mengalami pengerasan lebih cepat karena jarak yang pendek untuk menguapnya suatu pelarut. Ukuran *microspheres* dapat mempengaruhi secara langsung pada peningkatan degradasi atau laju erosi dan distribusi obat yang tidak seragam (Varde & Pack, 2004).



## 2.2 Pengadukan

Pemilihan pengaduk yang tepat menjadi salah satu faktor penting dalam menghasilkan proses dan pencampuran yang efektif. Pengaduk jenis baling-baling (*propeller*) dengan aliran aksial dan pengaduk jenis turbin dengan aliran radial menjadi pilihan yang tepat dalam pengadukan dan pencampuran (Syafiq, 2015).

### 2.2.2 Jenis – Jenis Pengadukan

Secara umum, terdapat tiga jenis pengaduk yang biasa digunakan, yaitu pengaduk baling-baling (*propeller*), pengaduk turbin (*turbine*), dan pengaduk dayung (*paddle*).

Diantara semua metode tersebut, pengaduk jenis baling-baling (*propeller*) yang digunakan dalam penelitian. Ada beberapa jenis pengaduk yang biasa digunakan, yaitu : *three blades propeller*, *four blades propeller* dan *propeller* bergigi.

Pola aliran dalam wadah pengaduk tergantung pada jenis impeler, karakteristik fluida dan kecepatan putar. Bila suatu *propeller* agitator dipasang vertikal di pusat wadah, suatu pola aliran berputar (*spiral*) / pusaran (*vortex*). Energi sentrifugal yang bekerja pada fluida meningkatkan ketinggian fluida pada dinding dan memperendah ketinggian fluida pada pusat putaran. Pusaran ini akan menjadi semakin besar seiring dengan peningkatan kecepatan putaran yang juga meningkatkan turbulensi dari fluida yang diaduk. Pada umumnya hal ini tak dikehendaki, karena terjadi pemasukan udara yang berlebihan, pembentukan *vortex* yang besar, berombak, dan lain sebagainya, khususnya pada kecepatan tinggi. Salah satu upaya untuk menghilangkan pusaran ini adalah dengan merubah posisi sumbu pengaduk. Posisi tersebut berupa posisi sumbu pengaduk tetap tegak lurus namun berjarak dekat dengan dinding tangki (*angular off center*) (Purwanto, 2008).

### 2.2.3 Kecepatan Pengadukan

Salah satu variasi dasar dalam proses pengadukan dan pencampuran adalah kecepatan putaran pengaduk yang digunakan. Variasi kecepatan putaran pengaduk bisa memberikan gambaran mengenai pola aliran yang dihasilkan dan daya listrik yang dibutuhkan dalam proses pengadukan dan pencampuran. Secara umum klasifikasi kecepatan putaran pengaduk dibagi tiga, yaitu kecepatan putaran rendah, sedang dan tinggi (Syafiq, 2015).

#### a) Kecepatan Putaran Tinggi

Kecepatan tinggi yang digunakan berkisar pada kecepatan 1750 rpm. Pengaduk dengan kecepatan ini umumnya digunakan untuk fluida dengan viskositas rendah misalnya air.

Tingkat pengadukan ini menghasilkan permukaan yang cekung pada viskositas yang rendah dan dibutuhkan ketika waktu pencampuran sangat lama atau perbedaan viskositas sangat besar.

#### b) Kecepatan Putaran Rendah

Kecepatan rendah yang digunakan berkisar pada kecepatan 400 rpm. Pengadukan dengan kecepatan ini umumnya digunakan untuk minyak kental, lumpur dimana terdapat serat atau pada cairan yang dapat menimbulkan busa.

Jenis pengaduk ini menghasilkan pergerakan batch yang sempurna dengan sebuah permukaan fluida yang datar untuk menjaga temperatur atau mencampur larutan dengan viskositas dan gravitasi spesifik yang sama.

#### c) Kecepatan Putaran Sedang

Kecepatan sedang yang digunakan berkisar pada kecepatan 1150 rpm. Pengaduk dengan kecepatan ini umumnya digunakan untuk larutan sirup kental dan minyak pernis.

Jenis ini paling sering digunakan untuk membuat pergerakan permukaan pada viskositas yang rendah, mengurangi waktu

pencampuran, mencampuran larutan dengan viskositas yang berbeda dan bertujuan untuk memanaskan atau mendinginkan.

#### 2.2.4 Hubungan Antara Viskositas terhadap Waktu Pengadukan

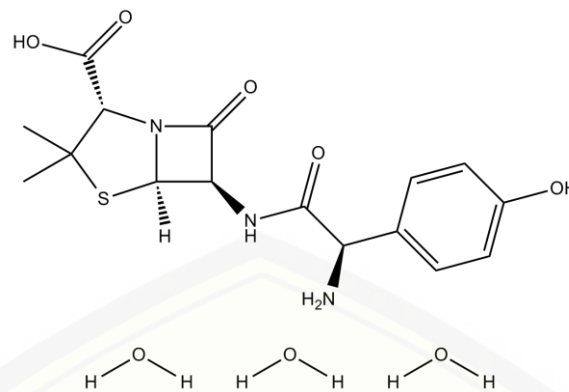
Waktu pengadukan merupakan salah satu faktor yang dapat menyebabkan penurunan viskositas pada fluida yang diaduk. Semakin lama proses pengadukan maka akan semakin banyak menimbulkan pemanasan sehingga viskositas dari fluida yang diaduk akan mengalami penurunan. Hal ini disebabkan karena gesekan yang terjadi antar molekul dan gesekan antara pengaduk dengan fluida yang kemudian akan menimbulkan pemanasan. Waktu pengadukan tidak terlalu signifikan dalam penurunan viskositas suatu fluida hal ini dikarenakan pemanasan yang ditimbulkan tidak begitu banyak (Syafiq, 2015).

#### 2.2.5 Hubungan Antara Viskositas Terhadap Kecepatan Pengadukan

Kecepatan pengadukan berpengaruh besar terhadap penurunan viskositas pada fluida yang diaduk. Semakin cepat pengadukan maka viskositas akan semakin menurun. Apabila Kecepatan tinggi digunakan pada pengadukan maka akan semakin banyak menimbulkan pemanasan yang mengakibatkan penurunan yang drastis pada viskositas (Syafiq, 2015).

### 2.3 Amoksisilin Trihidrat

Amoksisilin trihidrat memiliki rumus molekul  $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$  dengan berat molekul 419,4. Pemerian amoksisilin trihidrat berupa serbuk hablur, putih, praktis tidak berbau, berasa pahit. Senyawa ini sukar larut dalam air, etanol dan metanol (1 gram dalam 400 ml air, dalam 1000 ml etanol atau dalam 200 ml metanol), tidak larut dalam eter dan kloroform (Kaur *et al.*, 2011). Struktur amoksisilin trihidrat dapat dilihat pada gambar 2.2



Gambar 2.3 Struktur Amoksisilin Trihidrat

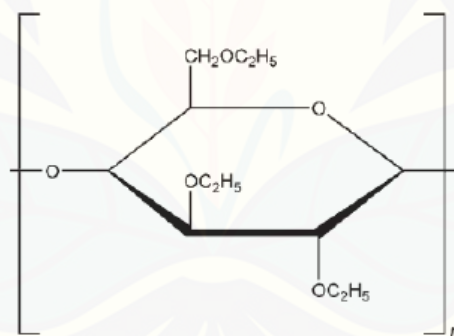
Amoksisilin trihidrat adalah antibiotik golongan beta laktam yang termasuk turunan penicillin semisintetik yang stabil dalam suasana asam. Antibiotik ini mempunyai spektrum sedang dan bakteriolitik. Amoksisilin trihidrat pada pemberian secara oral termasuk obat pilihan karena lebih baik dalam penyerapan dibandingkan antibiotik beta laktam lainnya. Amoksisilin trihidrat rentan terhadap degradasi oleh bakteri beta laktamase, sekitar 20 % terikat pada protein plasma di sirkulasi dan plasma dengan waktu paruh 1 jam (Yellanki *et al.*, 2010). Amoksisilin trihidrat merupakan antibiotik yang efektif untuk pengobatan infeksi *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* merupakan agen penyebab utama dari penyakit seperti Tonsilitis, Pneumonia, Bronkitis, Gonore, infeksi telinga, infeksi saluran kemih dan infeksi kulit. Secara umum, berada dalam lapisan mukus lambung dan permukaan sel epitel (Pandit *et al.*, 2010).

Amoksisilin trihidrat dilaporkan dengan nilai-nilai pKa dari 2.4, 7.4 dan 9,6 pada suhu 37 °C ditemukan memiliki kelarutan terendah di kisaran pH 4 sampai 6 (Kaur *et al.*, 2011). Dosis amoksisilin trihidrat dalam bentuk tablet (250-500mg) (Hilton & Deasy, 1992).

*Bioavailabilitas* amoksisilin trihidrat sekitar 70-90% dan konsentrasi puncak plasma yaitu 1 – 2 jam setelah pemberian. Efek samping yang paling sering dilaporkan untuk keduanya gangguan GI, termasuk diare, mual dan muntah (Salvo *et al.*, 2009).

## 2.4 Etil Selulosa

Etil selulosa merupakan etil eter dari selulosa yang memiliki cincin panjang dari unit  $\beta$ - *anhydroglucose* dan dihubungkan oleh ikatan asetal (Rowe *et al.*, 2009). Polimer ini merupakan polimer semi sintetik yang memiliki kelebihan dalam hal biokompatibilitas dan dapat didegradasi dalam tubuh menjadi materi non toksik untuk kemudian diekskresikan. Etil selulosa telah banyak diteliti sebagai polimer *microspheres* sediaan *sustained released* pada beberapa obat (Avanço & Bruschi, 2008). Polimer ini bersifat tidak larut tetapi memiliki kemampuan untuk menyerap air. Kemampuan ini disebabkan oleh adanya ikatan hidrogen yang dapat mengikat air karena adanya perbedaan polaritas antara atom oksigen dengan gugus etil pada polimer (Kumar *et al.*, 2012). Polimer ini cenderung tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, stabil, dan memiliki kompresibilitas yang baik sehingga menguntungkan untuk digunakan .



Gambar 2.4 Struktur kimia etil selulosa

Etil selulosa memiliki banyak kelebihan ketika digunakan sebagai polimer sediaan lepas lambat. Polimer ini akan menurunkan laju pelepasan obat dari sediaan karena membentuk matrik yang kuat dan mengurangi porositas. Polimer ini juga baik ketika digunakan untuk kombinasi dengan polimer hidrofilik lain (Kar *et al.*, 2011). Konsentrasi polimer yang semakin tinggi dalam penggunaan juga akan berakibat pada semakin menurunnya pelepasan obat dari sediaan. (Rowe *et al.*, 2009).



## 2.5 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Metode ini digunakan dalam percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari beberapa faktor dan interaksinya yang signifikan. Desain faktorial merupakan solusi paling efisien bila digunakan meneliti pengaruh dari dua atau lebih faktor, karena semua kemungkinan kombinasi tiap aras dari faktor – faktor dapat diselidiki secara lengkap (Wahjudi *et al.*, 2002).

Desain faktorial mengandung beberapa pengertian faktor, *level*, efek, dan respon. Faktor merupakan setiap besaran yang mempengaruhi respon. *Level* merupakan nilai atau tetapan untuk faktor. Efek adalah perubahan respon yang disebabkan variasi tingkat faktor. Efek utama adalah efek rata – rata semua tingkat dari faktor. Interaksi adalah rata – rata respon pada aras tinggi dikurangi rata – rata respon pada aras rendah. Respon merupakan sifat atau hasil yang diamati diukur secara kuantitatif (Bolton & Bon, 2004).

Desain faktorial dua *level* berarti ada dua faktor yang masing-masing diuji pada dua *level* yang berbeda yaitu *level* rendah dan *level* tinggi (A dan B). Suatu percobaan dapat dirancang dengan desain faktorial untuk mengetahui faktor dominan yang berpengaruh secara signifikan terhadap suatu respon (Voight, 1995).

Persamaan umum dari desain faktorial dua faktor adalah sebagai berikut :

$$Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B \dots \dots \dots (4)$$

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

X<sub>A</sub> = *Level* bagian A

X<sub>B</sub> = *Level* bagian B

b<sub>0</sub>, b<sub>a</sub>, b<sub>b</sub>, b<sub>ab</sub> = Koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

## BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi : (1) Optimasi rancangan formula dengan konsentrasi polimer dan kecepatan pengadukan sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; (2) Pengukuran persen *entrapment efficiency*; (3) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert versi trial 10.0.0.1*; dan (4) Karakteristik formula terpilih.

### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

Alat – alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah : FTIR spektrofotometer (*Genesys 10s*), mikroskop SEM (*HITACHI TM3000*), spektrofotometer UV-VIS (*Genesys 10s, Thermo scientific, USA*), *four blades propeller (IKA Labortechnik, Germany)*, neraca analitik (*Adventurer<sup>TM</sup> Ohaus, USA*), Oven (*Memmert, Germany*), alat-alat gelas, dan program perangkat lunak (*software design expert versi trial 10.0.0.1*).

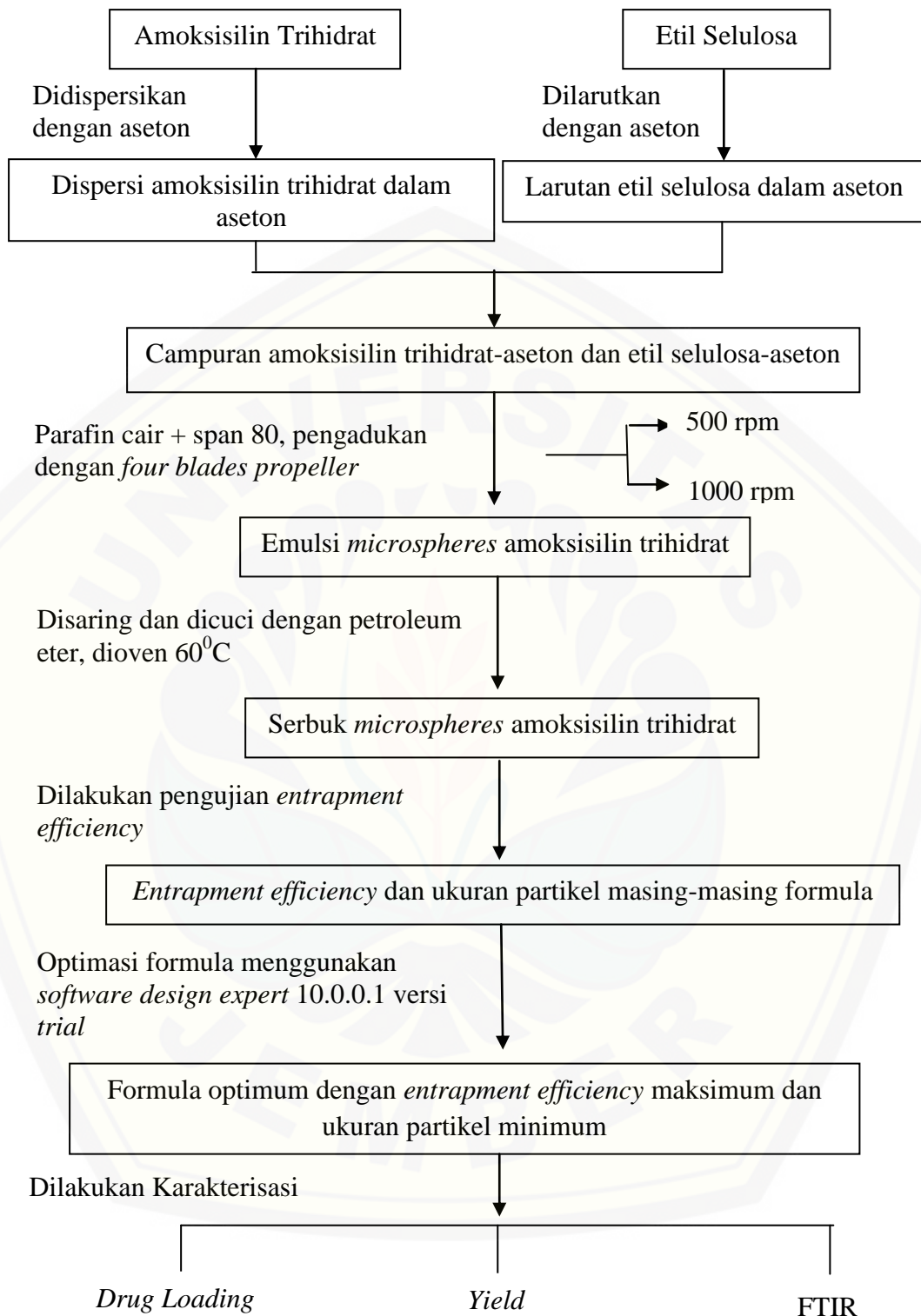
#### 3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Amoksisilin trihidrat (*India, DSM Sinochem Pharmaceuticals*), etil selulosa (*PT. Lawsim Zecha, Indonesia*), aseton (*CV. Makmur Sejati, Indonesia*), parafin cair (*PT. Brataco, Indonesia*), span 80 (*PT. Brataco, Indonesia*), *petroleum eter (CV. Makmur Sejati Indonesia)*.

### 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Maret 2017 - Selesai.





Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Rancangan Formula *Microspheres* Amoksisilin Trihidrat

Pada penelitian dibuat 4 macam rancangan formula *microspheres* amoksisilin trihidrat. Tiap formula terdiri atas amoksisilin trihidrat dan etil selulosa. Perbedaan dari masing-masing formula adalah perbandingan konsentrasi etil selulosa dan perlakuan mengenai kecepatan pengadukan *four blades propeller* dalam pembentukan *microspheres* amoksisilin trihidrat.

Penelitian ini menggunakan metode desain faktorial dua *level* dua faktor dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon) sebagai berikut :

- a. Variabel bebas : Konsentrasi etil selulosa dan kecepatan pengadukan *four blades propeller*
- b. Variabel terkontrol : Lama pengadukan
- c. Variabel terikat : *Entrapment efficiency* dan ukuran partikel

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang diuji pada dua *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Tujuannya adalah untuk mengetahui konsentrasi etil selulosa dan kecepatan pengadukan yang optimum untuk mendapatkan karakteristik *microspheres* yang optimum. Optimasi pada penelitian ini menggunakan desain faktorial dan *level* sehingga dibutuhkan empat formula untuk percobaan, yakni :

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

Formula	Faktor A (konsentrasi etil selulosa)	Faktor B (lama pengadukan)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1



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

Tabel 3.2 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+1)
Konsentrasi etil selulosa	2,42 gram	4,84 gram
Kecepatan Pengadukan	500 rpm	1000 rpm

Adapun susunan formula *microspheres* amoksisilin trihidrat yang akan diteliti sebagai berikut :

Tabel 3.3 Formula *Microspheres* Amoksisilin Trihidrat

Bahan	Fungsi	Jumlah
Amoksisilin trihidrat	Bahan aktif	3 gram
Etil selulosa	Polimer	2,42 gram / 4,84 gram
Aseton	Fase Internal	44,5 ml
Parafin liquid	Fase Eksternal	240 ml
Span 80	Surfaktan	7,5 gram
Petroleum eter	Agen Pencuci	30 ml

#### 3.4.2 Pembuatan *Microspheres* Amoksisilin Trihidrat (Yellanki *et al.*, 2010)

*Microspheres* amoksisilin trihidrat dipreparasi menggunakan teknik *emulsion-solvent evaporation technique*. Bahan aktif amoksisilin trihidrat sebanyak 3 gram. Etil selulosa dengan variasi konsentrasi 2,42 gram dan 4,84 gram dilarutkan dengan aseton sebanyak 44,5 ml kemudian keduanya dicampurkan. Campuran amoksisilin trihidrat dan etil selulosa-aseton dimasukkan ke dalam 240 ml parafin cair yang mengandung span 7,5 gram, kemudian dilakukan pengadukan menggunakan *four blades propeller* pada suhu ruang. Larutan diaduk selama 3 jam dan kecepatan yang berbeda. Pada formula (1) konsentrasi etil selulosa 2,42 gram kemudian campuran amoksisilin trihidrat dan etil selulosa-aseton dalam parafin cair yang mengandung 7,5 gram kemudian diaduk dengan kecepatan 500 rpm selama 3 jam, formula (A) konsentrasi etil selulosa yang digunakan sebesar 4,84 gram

kemudian dilakukan pengadukan dengan kecepatan 500 rpm, formula (B) konsentrasi etil selulosa yang digunakan sebesar 2,42 gram dengan kecepatan 1000 rpm, dan formula (AB) konsentrasi etil selulosa yang digunakan sebesar 4,84 gram kemudian dilakukan pengadukan dengan kecepatan 1000 rpm. Preparasi *microspheres* secara ringkas dapat dilihat pada tabel 3.4. kemudian larutan yang terbentuk disaring dengan menggunakan kertas *Whatman* no 41. *Microspheres* yang terbentuk dicuci secara berulang menggunakan petroleum eter 30 ml untuk menghilangkan fase minyak pada *microspheres*. *Microspheres* yang dapat dikeringkan dalam oven suhu 60°C samapai didapatkan berat *microspheres* yang konstan.

Tabel 3.4 Preparasi Microspheres Amoksisilin Trihidrat

Formula	Amoksisilin Trihidrat (gram)	Etil Selulosa (gram)	Aseton (ml)	Parafin cair (ml)	Span 80 (gram)	Lama Pengadukan 3 jam
(I)	3	2,42	44,5	240	7,5	500 rpm
(A)	3	4,84	44,5	240	7,5	500 rpm
(B)	3	2,42	44,5	240	7,5	1000 rpm
(AB)	3	4,84	44,5	240	7,5	1000 rpm

### 3.4.3 Penentuan *Entrapment Efficiency*

- a) Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat
- a) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan cara *scanning* standar baku dengan konsentrasi tertentu pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan melihat nilai absorbansi yang tersebar.

- b) Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Kurva baku amoksisilin trihidrat dibuat dengan penentuan absorbansi standar baku dalam beberapa seri konsentrasi, yaitu 100, 150, 200, 250 dan 300 ppm pada panjang gelombang maksimumnya

menggunakan spektrofotometer UV. Baku standar dibuat dari pengenceran baku induk, baku induk dibuat dengan cara melarutkan 50 dan 60 mg amoksisilin trihidrat dalam 100 ml dapar fosfat pH 7,4 sehingga akan terbentuk larutan standar induk dengan konsentrasi 500 dan 600 ppm.

c) *Entrapment Efficiency*

*Entrapment Efficiency* dapat menunjukkan seberapa besar jumlah obat yang terperangkap dalam *microspheres*. *Microspheres* ditimbang sejumlah 100 mg, *microspheres* dilarutkan pada 100 ml dapar fosfat pH 7,4. Suspensi disonikasi selama 10 menit, kemudian disentrifugasi dengan 4200 rpm selama 30 menit, dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 272 nm. Perhitungan *entrapment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan (1).

d) Analisis *Scanning Electron Microscopy (SEM)* (Yellanki et al., 2010)

Penentuan ukuran, bentuk dan morfologi permukaan *microspheres* dapat dilakukan menggunakan *Scanning Electron Microscopy (SEM)*. Sejumlah *microspheres* disebarkan dan ditempelkan menggunakan selotip karbon pada bagian *stub* yang berbahan aluminium, kemudian ditempatkan di *scanning electron microscopy chamber*. Pemeriksaan menggunakan pembesaran yang berbeda-beda.

### 3.4.4 Penentuan Formula Optimum dengan Software Design Expert

Metode desain faktorial dapat digunakan untuk menentukan formula optimum. Persamaan (4) akan menjelaskan hubungan antara faktor dan respon, untuk melengkapi persamaan tersebut digunakan harga untuk masing-masing respon yang berasal dari data hasil pengujian *entrapment efficiency* dan ukuran partikel *microspheres* amoksisilin trihidrat.

Harga koefisien  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_{12}$  dapat dihitung menggunakan rumus  $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_A X_B$ . Dari hasil perhitungan menggunakan rumus ini, dapat dibuat *contour plot* dengan menggunakan *software design expert 10.0.0.1* versi trial. Pembuatan *contour plot* meliputi nilai *entrapment efficiency* *microspheres* amoksisilin trihidrat dan ukuran partikel, sehingga

dapat diketahui efek faktor (konsentrasi polimer dan kecepatan pengadukan) terhadap respon serta efek interaksi faktor terhadap respon.

Dari *contour plot* tersebut dapat diketahui komposisi optimum kombinasi konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan terhadap respon *entrapment efficiency* dan ukuran partikel *microspheres* amoksisilin trihidrat - etil selulosa.

### 3.4.5 Karakteristik *Microspheres* Amoksisilin Trihidrat

#### a) Penentuan *Drug Loading* (Yellanki *et al.*, 2010)

*Drug loading* dapat digunakan untuk mengetahui persentase berat amoksisilin trihidrat yang terperangkap dibandingkan dengan berat total *microspheres* setelah dikeringkan sehingga beratnya konstan kemudian dikali 100%. Semakin besar presentase *drug loading* dari suatu formula maka semakin efisien pula formula tersebut. Perhitungan *drug loading* dapat dilakukan menggunakan persamaan (2).

#### b) Penentuan *Yield* (Patel *et al.*, 2012)

*Yield* dapat digunakan untuk mengetahui seberapa efisien metode yang digunakan sehingga membantu dalam menentukan metode pembuatan *microspheres* yang tepat. Perhitungan *yield* yaitu dengan membagi jumlah total *microspheres* yang dihasilkan dengan jumlah total obat dan eksipien yang digunakan kemudian dikali 100%. Untuk mendapatkan *microspheres* dengan berat konstan, maka dapat dikeringkan terlebih dahulu dengan menggunakan oven bersuhu 60 ° C. Perhitungan *yield* dapat dilakukan menggunakan persamaan (3).

#### c) Analisis *Fourier Transform Infrared (FT-IR)* (Awasthi & Kulkarni, 2013)

Metode spektroskopi FT-IR dilakukan untuk mengetahui apakah terjadi interaksi antara amoksisilin trihidrat dan etil selulosa selama proses preparasi *microspheres*. Uji FTIR menggunakan metode ATR (*Attenuated Total Reflectance*) untuk menganalisis amoksisilin trihidrat, etil selulosa

dan *microspheres* yang telah dipreparasi. Sampel terlebih dahulu dihaluskan menggunakan mortir, kemudian diletakkan pada plat ATR. Pemeriksaan gugus fungsi dilakukan pada bilangan gelombang  $4000\text{ cm}^{-1}$  –  $400\text{ cm}^{-1}$ . Lalu masing-masing spektra bahan dibandingkan untuk mengetahui interaksinya.





## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Peningkatan konsentrasi etil selulosa memiliki pengaruh meningkatkan *entrapment efficiency*, sedangkan peningkatan kecepatan pengadukan memiliki pengaruh meningkatkan *entrapment efficiency*. Interaksi antara kedua faktor tersebut memiliki efek meningkatkan *entrapment efficiency*.
2. Peningkatan konsentrasi etil selulosa memiliki pengaruh meningkatkan ukuran partikel, sedangkan peningkatan kecepatan pengadukan memiliki pengaruh menurunkan ukuran partikel. Interaksi antara kedua faktor tersebut memiliki pengaruh menurunkan ukuran partikel.
3. Kombinasi optimum antara konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan untuk memperoleh *entrapment efficiency* tertinggi dan ukuran partikel yang kecil adalah 4,84 gram dan 1000 rpm.
4. Karakteristik kompleks pada formula optimum *microspheres* amoksisilin trihidrat-etil selulosa ditunjukkan dengan tidak adanya interaksi yang terjadi dan muncul serapan khas dari amoksisilin trihidrat. *Microspheres* amoksisilin trihidrat-etil selulosa yang terbentuk memiliki *drug loading* sebesar  $32,41 \pm 4,47\%$  , *yield* sebesar  $96,84 \pm 2,18\%$ .

### 5.2 Saran

Bagaimana hasil penelitian ini maka disarankan :

1. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan *microspheres* amoksisilin trihidrat.
2. Perlu dilakukan penentuan dosis sediaan *microspheres* amoksisilin trihidrat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ami, M., Hejal, P., & Yogi, P. 2012. Review article advancements in controlled release gastroretentive drug delivery system: a review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2(3), 12–21.
- Avanço, G. B., & Bruschi, M. L. 2008. Preparation and characterization of ethyl cellulose microparticles containing propolis. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica E Aplicada*, 29(2), 129–135.
- Awasthi, R., & Kulkarni, G. T. 2013. Development and characterization of amoxicillin loaded floating microballoons for the treatment of Helicobacter pylori induced gastric ulcer. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(3), 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2013.07.023>.
- Badoni, a, Ojha, a, Gnanarajan, G., & Kothiyal, P. 2012. Review on gastro retentive drug delivery system. *Pharma Innovation*, 1(8), 32–42.
- Bolton, S., & Bon, C. 2004. *Pharmaceutical statistics practical and clinical applications*. New York: Marcel Dekker.
- Behera B, Sahoo S.K, Dhal S, Barik B.B, & Gupta B.K. 2008. Characterization Of Glipizide-Loaded Polymethacrylate Microspheres Prepared By An Emulsion Solvent Evaporation Method, 7(March), 879–885.
- Dashora, A. & Jain, C.P., 2009. Development and characterization of pectin-prednisolone microspheres for colon targeted delivery. *Int. J. ChemTech Res.*, 1(3), PP.751-757.
- Dhakar, R., Maurya, D.S., & Saluja, V. 2012. From formulation variables to drug entrapment efficiency of microspheres: a technical review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2(6), 128–133. Retrieved from <http://www.jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/160>.
- Garud, N., & Garud, A. 2012. Preparation and in-vitro evaluation of metformin microspheres using non-aqueous solvent evaporation technique. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 11(4), 577–583. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v11i4.8>.
- Hire, & Derle. 2014. Microsphere as drug carrier: a review. *Int. J. Adv. Res.*, 2(3), 901–913.
- Hilton, A. K., & Deasy, P. B. 1992. In vitro and in vivo evaluation of an oral sustained-release floating dosage form of amoxicillin trihydrate. *International Journal of Pharmaceutics*, 86(1), 79-88. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(92\)90033-X](https://doi.org/10.1016/0378-5173(92)90033-X).

- Hwisa, N. T., Katakam, P., Chandu, B. R., & Adiki, S. K. 2013. Biological medicinal chemistry solvent evaporation techniques promising advancement in microencapsulation, *I*(1).
- Ikhsanudin, Azis. 2013. Sediaan mukoadesif mikropartikel amoksisilin dengan matrik kitosan tertiolasi yang diaktivasi EDAC HCL. *Tesis*. Yogyakarta : Program Studi S2 Ilmu Farmasi, Universitas Gadjah Mada.
- Kadam N. R. and Suvarna V. 2015. Microsphere: a brief review. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 5(47), 13–19. <https://doi.org/10.15272/ajbps.v5i47.713>.
- Kar, S.K, Panigrahy, R.N, & Mahale, A.M. 2011. International journal of comprehensive pharmacy design and development of indomethacin matrix tablet with ph modulated release kinetics. *Design and Development of Indomethacin Matrix Tablet With pH Modulated Release Kinetics*, 2(1), 5–9.
- Kaur, S. P., Rao, R., & Nanda, S. 2011. Amoxicillin: a broad spectrum antibiotic. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(3), 30–37.
- Kawashima, Y., Niwa, T., Handa, T., Takeuchi, H., Iwamoto, T., & Itoh, K. 1989. Preparation of controlled-release microspheres of ibuprofen with acrylic polymers by a novel quasi-emulsion solvent diffusion method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 78(1), 68–72. <https://doi.org/10.1002/jps.2600780118>.
- Kumar, H., Kymonil, K. M., & Saraf, S. A. 2012. Gastroretentive ethyl cellulose floating microspheres containing ranitidine hydrochloride. *International Journal of Drug Development and Research*, 4(2), 315–321.
- Mao, S., Guo, Chunqiang., Shi, Yi., & Li, L. C. 2012. Recent Advances in Polymeric Microspheres for Parenteral Drug Delivery. *E.O.D.D*, 9(10), pp. 1209-1223.
- Murtaza, G. 2012. Ethylcellulose microparticles: A review. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 69(1), 11–22.
- Nikhila, N. M, Varghese, R, Lekshmi, L, Lekshmi, A. M. R, Abraham, L, Nair, M. M, Aniyani, N dan Dr. Shajan, A. 2016. Advances in novel drug delivery system emphasising floating microspheres for ulcer treatment, *4*(1), 1–5.
- Pandit, V., Suresh, S., & Joshi, H. 2010. Gastroretentive drug delivery system of amoxycillin: formulation and in vitro evaluation. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, *1*(2).
- Parsons, sara. 2007. Encyclopedia of measurement and statistics. *Reference and User Services Quarterly*, p.87.

- Patel, B., Modi, V., Patel, K., & Patel, M. 2012. Preparation and evaluation of ethyl cellulose microspheres prepared by emulsification - solvent evaporation method. *International Journal for Research in Management and Pharmacy (IJRMP)*, 1(1), 82–91.
- Patel, J. K., & Chavda, J. R. 2009. Formulation and evaluation of stomach-specific amoxicillin-loaded carbopol-934P mucoadhesive microspheres for anti-Helicobacter pylori therapy. *Journal of Microencapsulation*, 26(4), 365–76. <https://doi.org/10.1080/02652040802373012>.
- Pathak, A., Shrivastava, N., & Baghel, S. 2012. A review on microspheres : methods of preparation, ISSN 2278 – 4357, 422–438.
- Purwanto, D. 2008. Pengaruh desain impeller, baffl ve, dan kecepatan putar pada proses isolasi minyak kelapa murni dengan metode pengadukan. *Seminar Nasional Aplikasi Sains dan Teknologi*. 49-55.
- Ramachandran, S., & Nandhakumar, S. 2011. Formulation and Characterization of Glutaraldehyde Cross-Linked Chitosan Biodegradable Microspheres Loaded with Famotidine. *Trop. J. Pharm. Res*, 309-316.
- Rathod, U.C., Patel, A.K. & Shah, D. a., 2012. Statistical Evaluation and Optimization of Influence of Stirring Speed and Polymer Concentration on Hollow Microspheres of Diltiazem HCL. *Schol. Res. Lib.*, 4(3), pp.972-978.
- Rowe. R. C., Patel, A. K, & Quinn, m.e. EDS., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient ed.*, London : Pharm. Press. AMer. Pharm. Ass.
- Sabitha, P., Ratna, J. V., & Reddy, K. R. 2010. Design and Evaluation of Controlled Release Chitosan-Calcium Alginate Microcapsule of Anti Tubercular Drugs for Oral Use. *Int J. Chem Tech Res.*, 2(1), 88-98.
- Sutar , S. S, Sambrekar, Patil, & Kudalagi. 2012. Formulation and evaluation of metformin hydrochloride loaded chitosan microspheres. *J. Pharm. Sci. Innov.*, 1(April), 12–16.
- Salvo, F., De Sarro, A., Caputi, A. P., & Polimeni, G. 2009. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opinion on Drug Safety*, 8(1), 111–118. <https://doi.org/10.1517/14740330802527984>.
- Songsurang, K., Pakdeebumrung, J., Praphairaksit, N., & Muangsin, N. 2011. Sustained Release of Amoxicillin from Ethyl Cellulose-Coated Amoxicillin / Chitosan - Cyclodextrin - Based tablets, 12(1). <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9555-0>.
- Syafiq, M, A. 2015. Hubungan pengaruh waktu dan kecepatan putaran pengaduk pada berbagai tipe sae dan tipe pengaduk. *Skripsi*. Palembang:Politeknik Negeri Sriwijaya.



- Tiwari, S., & Verma, P. 2011. Microencapsulation technique by solvent evaporation method ( Study of effect of process variables ). *Tiwari, Shashank Verma, Prerana*, 2(8), 998–1005.
- Varde, N. K., & Pack, D. W. 2004. Microspheres for controlled release drug delivery. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 4(1), 35–51. <https://doi.org/DOI 10.1517/eobt.4.1.35.25256>.
- Varde & Pack. 2004. Microspheres for controlled release drug delivery. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 4(1), 35–51. <https://doi.org/DOI 10.1517/eobt.4.1.35.25256>.
- Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Wahjudi, D., Amelia, & Suhartojo, T. 2002. Optimasi kekerasan kampas rem dengan metode desain eksperimen. *Jurnal Teknik Mesin*, 4(1), 50–58. Retrieved from <http://puslit2.petra.ac.id/ejournal/index.php/mes/article/view/15954>.
- Yadav, A., & Jain, D. K. 2011. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Microballoons of Anti diabetic drug. *Asian J. Pharm. Life Sci.*, 1(2), 101–112.
- Yellanki, S. K., Singh, J., Syed, J. A., Bigala, R., Goranti, S., & Kumar, N. 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.

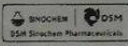


LAMPIRAN

A Sertifikat Analisis Amoksisilin Trihidrat

REVIEWED  
Indonesian, 10/28/16, 10:00:00 AM

**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 ✓		Batch/lot: M482964 ✓	Batch/lot size: 3000 KG
PURIMOX © POWDER		Expiration Date: Mar 2021 ✓	Release Date: 06-May-2016
Manufacturing date: Apr 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		4.6
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 succeeded by our General Terms and Conditions of Sale as mentioned on our website.



**C Scanning Panjang Gelombang Amoksisilin Trihidrat**

Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang gelombang	Absorbansi
200	0,745	222	3,225
201	1,258	223	3,250
202	1,723	224	3,346
203	2,119	225	3,347
204	2,324	226	3,456
205	2,599	227	3,570
206	2,662	228	3,665
207	2,789	229	3,859
208	2,941	230	3,869
209	2,908	231	3,844
210	2,998	232	3,626
211	2,906	233	3,617
212	2,931	234	3,469
213	2,937	235	3,389
214	3,024	236	3,265
215	3,052	237	3,099
216	2,987	238	2,920
217	3,022	239	2,732
218	3,048	240	2,503
219	3,315	241	2,269
220	3,159	242	2,058
221	3,203	243	1,872



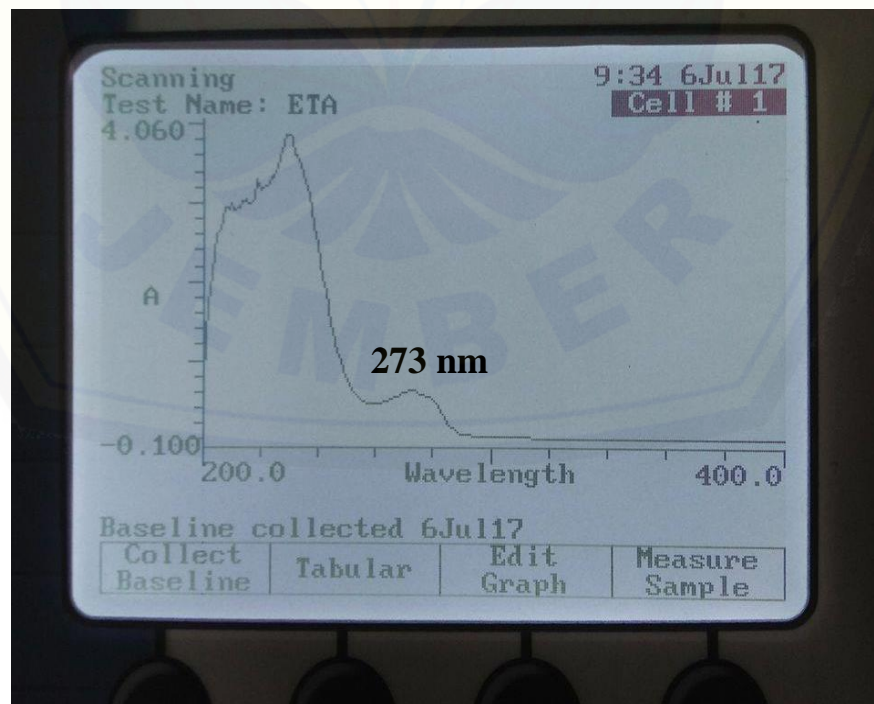
244	1,681	268	0,555
245	1,473	269	0,570
246	1,268	270	0,588
247	1,111	271	0,602
248	1,009	272	0,614
249	0,909	273	0,619
250	0,804	274	0,613
251	0,711	275	0,596
252	0,642	276	0,572
253	0,593	277	0,557
254	0,552	278	0,545
255	0,516	279	0,533
256	0,488	280	0,517
257	0,471	281	0,482
258	0,462	282	0,432
259	0,457	283	0,379
260	0,459	284	0,314
261	0,463	285	0,242
262	0,470	286	0,193
263	0,483	287	0,154
264	0,496	288	0,122
265	0,510	289	0,096
266	0,526	290	0,079
267	0,542	291	0,068

292	0,061	316	0,024
293	0,056	317	0,024
294	0,052	318	0,023
295	0,049	319	0,023
296	0,047	320	0,023
297	0,045	321	0,021
298	0,044	322	0,020
299	0,042	323	0,021
300	0,041	324	0,021
301	0,040	325	0,021
302	0,038	326	0,021
303	0,037	327	0,021
304	0,036	328	0,022
305	0,034	329	0,021
306	0,033	330	0,022
307	0,032	331	0,021
308	0,031	332	0,022
309	0,030	333	0,023
310	0,028	334	0,023
311	0,028	335	0,023
312	0,027	336	0,024
313	0,027	337	0,025
314	0,026	338	0,023
315	0,025	339	0,024



340	0,023	364	0,021
341	0,024	365	0,021
342	0,024	366	0,021
343	0,023	367	0,021
344	0,023	368	0,021
345	0,024	369	0,021
346	0,023	370	0,020
347	0,022	371	0,021
348	0,022	372	0,021
349	0,023	373	0,020
350	0,022	374	0,020
351	0,022	375	0,019
352	0,021	376	0,020
353	0,022	377	0,020
354	0,022	378	0,020
355	0,022	379	0,019
356	0,022	380	0,019
357	0,022	381	0,019
358	0,021	382	0,020
359	0,022	383	0,020
360	0,021	384	0,020
361	0,019	385	0,019
362	0,022	386	0,019
363	0,021	387	0,019

388	0,019
389	0,019
390	0,019
391	0,019
392	0,019
393	0,019
394	0,018
395	0,019
396	0,018
397	0,018
398	0,018
399	0,018
400	0,019

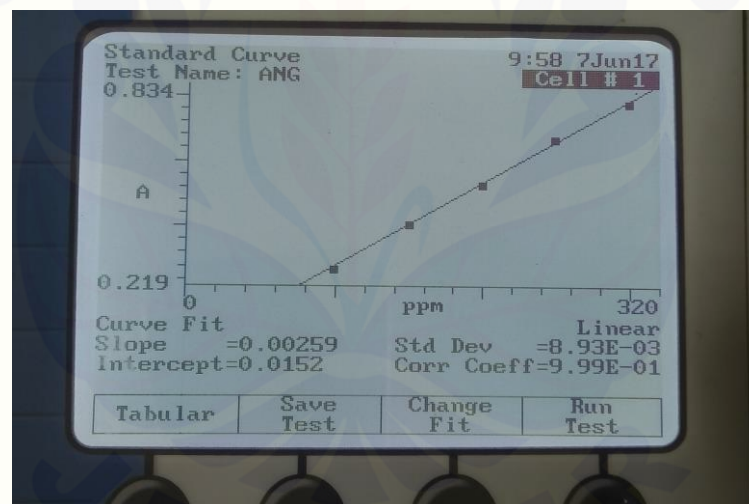


**D Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam Dapar Fosfat pH 7,4**

Konsentrasi standar (ppm)	Absorbansi
100	0.270
150	0.406
200	0.531
250	0.674
300	0.783

Nilai a= 0,0152, b= 0,00259 dan r= 0,999

Persamaan regresi kurva baku:  $y = 0,00259x + 0,0152$

**E Hasil Perhitungan Entrapment Efficiency**

Formula	Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Entrapment efficiency	Rata-rata ± SD
(1)	1	0,555	208,42	45,87%	48,82%
	2	0,744	281,39	61,87%	± 11,85

	3	0,471	175,98	38,73%	
(A)	1	0,644	242,77	60,02%	57,62%
	2	0,615	231,58	57,26%	± 2,24
	3	0,597	224,63	55,59%	
(B)	1	0,610	229,65	50,64%	48,89%
	2	0,520	194,90	43,02%	± 5,22
	3	0,638	240,46	53,02%	
(AB)	1	0,989	375,98	97,36%	84,01%
	2	0,781	295,68	76,57%	± 11,58
	3	0,798	302,24	78,11%	

#### F Contoh Perhitungan *Entrapment Efficiency*

- Diketahui : Kadar yang didapatkan = 302,24 ppm

Berat microspheres yang didapat = 7776,2 mg

Hasil penimbangan = 100,3 mg

- Berat amoksisilin trihidrat =

$$\frac{x}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 302,24 \text{ ppm} \rightarrow 30,224 \text{ mg}$$

- Jumlah total obat dalam *microspheres* =

$$\frac{30,224 \text{ mg}}{100,3 \text{ mg}} = \frac{X}{7776,2 \text{ mg}}$$

$$X = 2343,25 \text{ mg}$$

- Entrapment efficiency* =

$$\frac{2343,25 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100\% = 78,11\%$$

**G Hasil Pengukuran Ukuran Partikel *Microspheres* Menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM)**

No	Formula (1) ( $\mu\text{m}$ )	Formula (A) ( $\mu\text{m}$ )	Formula (B) ( $\mu\text{m}$ )	Formula (AB) ( $\mu\text{m}$ )
1	300	325	200	175
2	150	450	200	150
3	150	425	225	200
4	150	450	200	125
5	175	375	175	100
6	150	375	175	100
7	150	375	105	100
8	150	450	120	150
9	150	425	135	175
10	150	450	135	150
11	150	450	120	150
12	150	450	120	200
13	150	425	105	150
14	150	425	120	175
15	150	400	135	200
16	150	350	150	175
17	175	425	150	175
18	150	400	150	175
19	175	400	150	175
20	175	400	150	175
21	150	300	135	150



22	150	325	120	150
23	175	325	135	150
24	175	275	120	100
25	150	275	120	175
26	150	225	120	125
27	150	225	120	150
28	175	325	120	150
29	150	275	135	150
30	175	275	135	150
31	150	225	135	150
32	150	225	135	125
33	175	225	150	125
34	175	250	135	150
35	150	275	135	125
36	175	200	120	150
37	150	250	120	150
38	150	200	135	150
39	150	250	135	150
40	200	250	150	125
41	150	250	135	150
42	125	225	135	90
43	150	275	120	90
44	150	250	150	90
45	150	225	100	90

46	125	350	100	105
47	175	350	90	60
48	125	400	80	90
49	150	200	90	90
50	150	400	100	105
	<b>Rata-rata :</b> 158,5 ± 25,06	<b>Rata-rata :</b> 326,5 ± 84,89	<b>Rata-rata :</b> 134,6 ± 29,01	<b>Rata-rata :</b> 139,7 ± 33,60

## H Hasil Analisis Desain Faktorial

### H.1 Kekuatan Faktor dari Desain Faktorial

Power is reported at a 5,0% alpha level to detect the specified signal/noise ratio. Recommended power is at least 80%.

Entrapment Efficiency (EE) %

Signal ( $\delta$ ) = 2,00	Noise ( $\sigma$ ) = 1,00	Signal/Noise ( $\delta/\sigma$ ) = 2,00
A	B	
86,8 %	86,8 %	

Ukuran partikel	$\mu\text{m}$	
Signal ( $\delta$ ) = 2,00	Noise ( $\sigma$ ) = 1,00	Signal/Noise ( $\delta/\sigma$ ) = 2,00
A	B	
86,8 %	86,8 %	

### H.2 Hasil Uji Anova

#### Response 1 Entrapment Efficiency

#### 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	2491,38	3	830,46	10,82	0,0034	significant

<i>A-Konsentrasi etil selulosa</i>	1446,72	1	1446,72	18,86	0,0025	
<i>B-Kecepatan pengadukan</i>	525,10	1	525,10	6,84	0,0308	
<i>AB</i>	519,56	1	519,56	6,77	0,0315	
Pure Error	613,79	8	76,72			
Cor Total	3105,17	11				

The Model F-value of 10,82 implies the model is significant. There is only a 0,34% 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.	8,76	R-Squared	0,8023
Mean	59,84	Adj R-Squared	0,7282
C.V. %	14,64	Pred R-Squared	0,5553
PRESS	1381,02	Adeq Precision	6,959
-2 Log Likelihood	81,27	BIC	91,21
		AICc	94,99

The "Pred R-Squared" of 0,5553 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,7282; 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 6,959 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI			VIF
	Estimate	df	Error	Low	High	
Intercept	59,84	1	2,53	54,01	65,67	
A-Konsentrasi etil selulosa	10,98	1	2,53	5,15	16,81	1,00
B-Kecepatan pengadukan	6,61	1	2,53	0,78	12,45	1,00
AB	6,58	1	2,53	0,75	12,41	1,00

---

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


---

$$\begin{aligned}
 \text{(Entrapment Efficiency) EE} = & \\
 & +59,84 \\
 & +10,98 * A \\
 & +6,61 * B \\
 & +6,58 * AB
 \end{aligned}$$


---

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:**


---

$$\begin{aligned}
 \text{(Entrapment Efficiency) EE} = & \\
 & +66,27333 \\
 & -7,23967 * \text{Konsentrasi etil selulosa} \\
 & -0,052500 * \text{Kecepatan pengadukan} \\
 & +0,021752 * \text{Konsentrasi etil selulosa} \\
 & \quad * \text{Kecepatan pengadukan}
 \end{aligned}$$


---

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.

## Response 2 Ukuran partikel

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	73202,82	3	24400,94	5270,18	< 0.0001	significant
A-Konsentrasi etil selulosa	21709,01	1	21709,01	4688,77	< 0.0001	
B-Kecepatan pengadukan	31827,00	1	31827,00	6874,08	< 0.0001	
AB	19666,80	1	19666,80	4247,69	< 0.0001	
Pure Error	37,04	8	4,63			
Cor Total	73239,86	11				

The Model F-value of 5270,18 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.	2,15	R-Squared	0,9995
Mean	189,32	Adj R-Squared	0,9993
C.V. %	1,14	Pred R-Squared	0,9989
PRESS	83,34	Adeq Precision	151,385
-2 Log Likelihood	47,58	BIC	57,52
		AICc	61,29

The "Pred R-Squared" of 0,9989 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9993; 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 151,385 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI			VIF
	Estimate	df	Error	Low	High	
Intercept	189,32	1	0,62	187,88	190,75	
A-Konsentrasi etil selulosa	42,53	1	0,62	41,10	43,97	1,00
B-Kecepatan pengadukan	-51,50	1	0,62	-52,93	-50,07	1,00
AB	-40,48	1	0,62	-41,92	-39,05	1,00

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

$$\begin{aligned} \text{Ukuran partikel} = & \\ & +189,32 \\ & +42,53 * A \\ & -51,50 * B \\ & -40,48 * AB \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{Ukuran partikel} = & \\ & -148,13333 \\ & +135,52342 * \text{Konsentrasi etil selulosa} \\ & +0,27980 * \text{Kecepatan pengadukan} \\ & -0,13383 * \text{Konsentrasi etil selulosa} \\ & * \text{Kecepatan pengadukan} \end{aligned}$$

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.

### H.3 Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap *Entrapment Efficiency* dan Ukuran Partikel

Efek faktor / interaksi = Rata-rata respon pada level tinggi dikurangi rata-rata respon pada level rendah

- **Entrapment Efficiency**

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{57,62 + 84,01}{2} - \frac{48,82 + 48,89}{2} = 21,93$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{48,89 + 84,01}{2} - \frac{48,82 + 57,62}{2} = 13,23$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{48,86 + 84,01}{2} - \frac{57,62 + 48,89}{2} = 13,16$$

- **Ukuran Partikel**

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{326,5 + 139,7}{2} - \frac{158,5 + 134,6}{2} = 86,55$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{134,6 + 139,7}{2} - \frac{158,5 + 326,5}{2} = -105,35$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{158,5 + 139,7}{2} - \frac{326,5 + 134,6}{2} = -81,45$$

#### H.4 Constraints

Name	Goal	Lower Upper		Lower Upper		Importance
		Limit	Limit	Weight	Weight	
A:Konsentrasi etil selulosa	is in range	2,42	4,84	1	1	3
B:Kecepatan pengadukan	is in range	500	1000	1	1	3
EE	maximize	38,73	97,36	1	1	3
Ukuran partikel	minimize	134,6	326,5	1	1	3

### I Hasil Karakterisasi Formula Optimum *Microspheres* Amoksisilin Trihidrat

#### I.1 Contoh Perhitungan *Drug Loading*

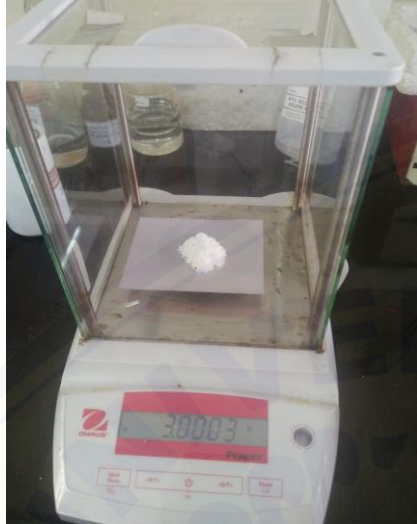
- Diketahui : *Entrapment Efficiency* = 97,36%  
Berat amoksisilin trihidrat = 3 gram  
Berat *microspheres* = 7,7762 gram
- $Drug\ Loading = \frac{97,36\% \times 3\ gram}{7,7762\ gram} \times 100\% = 37,56\%$

#### I.2 Contoh Perhitungan *Yield*

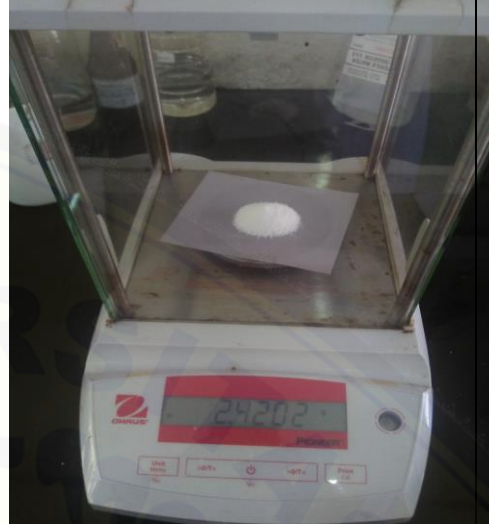
- Diketahui : Berat *microspheres* didapat = 7,7762 gram  
Berat *microspheres* teoritis = 7,840 gram
- $Yield = \frac{7,5619\ gram}{7,840\ gram} \times 100\% = 96,45\%$

## J Dokumentasi Penelitian

### J.1 Proses Penelitian yang Dilakukan



Penimbangan amoksisilin trihidrat



Penimbangan etil selulosa



Melarutkan amoksisilin dengan aseton

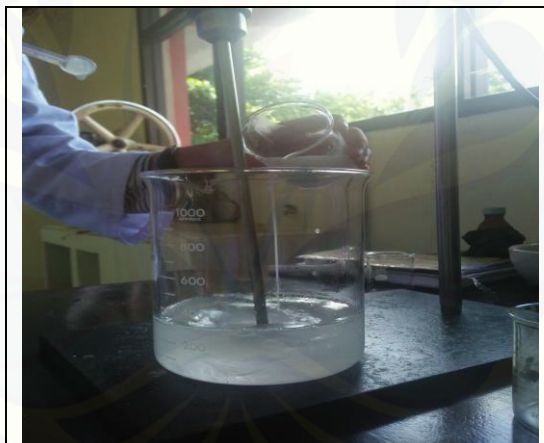


Melarutkan etil selulosa dengan aseton





Mencampurkan dispersi amoksisilin trihidrat ke larutan etil asetat



Memasukkan campuran amoksisilin trihidrat-etil asetat ke dalam campuran parafin cair-span 80







Dilakukan lama pengadukan selama 3 jam dengan kecepatan pengadukan 500 / 1000 rpm menggunakan *four blades propeller* dan emulsi yang terbentuk

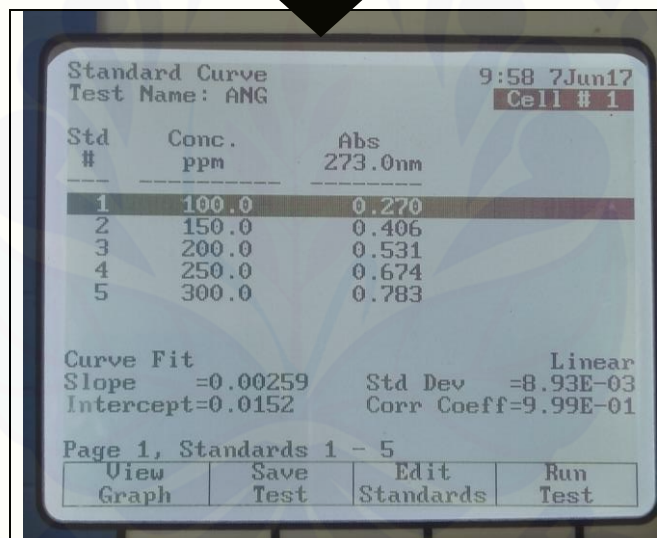


Proses penyaringan *microspheres* dengan penyaring vakum





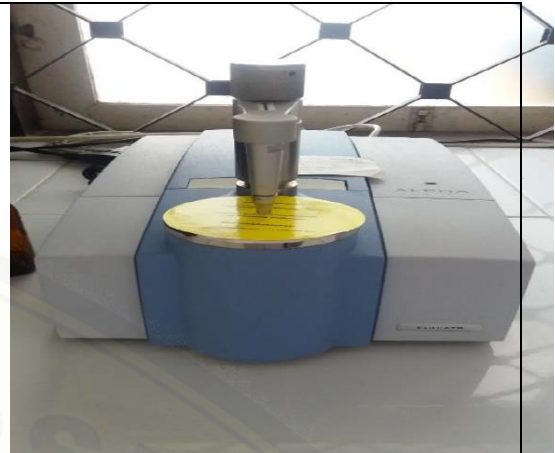
Proses pencucian *microspheres*  
dengan petroleum eter



Penentuan kurva baku dengan spektrofotometer  
UV-Vis



Penentuan ukuran dan morfologi *microspheres* dengan SEM



Analisis spektrofotometer inframerah (FT-IR)

