



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

SKRIPSI

Oleh:

Afi Naufal Adani

NIM 152210101087

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2019



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

SKRIPSI

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

Oleh:

Afi Naufal Adani

NIM 152210101087

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2019

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan ridho-Nya kepada setiap hamba-Nya;
2. Orang tua penulis Bapak Totok Koes Sugiharto dan Ibu Tri Emy Suprihatiningtyas sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terimakasih atas segala doa serta jerih payah yang telah dilakukan demi kebahagiaan dan kesuksesan penulis;
3. Kakak Nisa Yulia Rahmani, terimakasih untuk semangat dan dukungan kepada penulis;
4. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. dan Ibu Lidya Ameliana S.Si., Apt., M.Farm. yang telah berkenan membimbing penulis dan memberikan masukan lainnya hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik;
5. Guru-guru penulis sejak SD sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing selama menempuh pendidikan Strata Satu ini;
6. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2015 “Libitum” dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Barang siapa yang keluar dalam menuntut ilmu maka ia adalah seperti berperang di jalan Allah hingga pulang”. (H.R. Tirmidzi)

“Sesungguhnya, hanya orang-orang yang bersabarlah yang dicukupkan pahala mereka tanpa batas”. (QS. Az-Zumar : 10)

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”. (QS. Al-Insyirah : 5)

“Sebaik-baik manusia adalah yang memberikan manfaat bagi orang lain”.
(HR. Ahmad, Thabrani, Daruqtni)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Afi Naufal Adani

NIM : 152210101087

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul "Optimasi Komposisi Karbomer dan Etil Selulosa dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan 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 pernyataan ini tidak benar.

Jember, 25 Januari 2019

Yang menyatakan,

Afi Naufal Adani

NIM 152210101087

SKRIPSI

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

Oleh:

Afi Naufal Adani

NIM 152210101087

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Lidya Ameliana S.Si., Apt., M.Farm.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Komposisi Karbomer dan Etil Selulosa dalam Preparasi *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisilin Trihidrat” karya Afi Naufal Adani telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Jumat, 25 Januari 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

NIP 197910032003122001

NIP 198004052005012005

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

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

Dewi Dianasari S.Farm., M.Farm., Apt.

NIP 197503092001121001

NIP 198712082014042002

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Komposisi Karbomer dan Etil Selulosa dalam Preparasi Mucoadhesive Microspheres Amoksisilin: Afi Naufal Adani: 152210101087; 2018; 114 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Amoksisilin trihidrat adalah antibiotik golongan penisilin kelas aminopenisilin. Amoksisilin trihidrat digunakan sebagai terapi lini pertama untuk mengobati infeksi lambung yang disebabkan bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Bentuk sediaan konvensional amoksisilin trihidrat belum bisa membasmi *H. pylori* dalam lambung secara menyeluruh. Hal tersebut disebabkan amoksisilin trihidrat mempunyai waktu tinggal yang pendek di dalam lambung sehingga konsentrasi efektif amoksisilin trihidrat di permukaan epitel lambung tidak tercapai. *H. pylori* dalam lambung yang tidak terbunuh secara sempurna akan meningkatkan risiko resistensi terhadap antibiotik sehingga diperlukan pengembangan strategi agar amoksisilin dapat bertahan lama di lambung dan menghentikan kejadian resistensi dengan sistem penghantaran obat yang sesuai.

Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS) adalah suatu sistem penghantaran obat yang dapat memperpanjang waktu tinggal obat dalam saluran pencernaan. Salah satu bentuk GRDDS yaitu sistem *mucoadhesive*. Sistem penghantaran *mucoadhesive* dapat dikombinasikan dengan bentuk sediaan *microspheres* untuk meningkatkan efektivitasnya. *Microspheres* merupakan salah satu bentuk sediaan *multiple unit*, berbentuk sferis dengan ukuran mikrometer dan terdiri dari matriks polimer. Sediaan dengan bentuk *multiple unit* dapat terdistribusi secara merata dalam gastrointestinal sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat. Sistem penghantaran obat *mucoadhesive microspheres* diharapkan dapat memperpanjang waktu tinggal amoksisilin trihidrat di dalam organ target dan dapat menghentikan kejadian resistensi terhadap amoksisilin trihidrat.

Metode preparasi yang digunakan pada penelitian ini menggunakan *solvent evaporation*. Metode *solvent evaporation* mudah untuk diaplikasikan

karena menggunakan alat-alat laboratorium yang sederhana seperti *beaker glass* dan *stirer* serta memerlukan biaya yang lebih ekonomis. Polimer yang digunakan pada penelitian ini yaitu karbomer sebagai polimer *mucoadhesive* dan etil selulosa sebagai polimer matriks. Pemilihan kedua polimer tersebut diharapkan mampu meningkatkan waktu tinggal amoksisilin trihidrat di dalam lambung dan mampu mengontrol pelepasan dari amoksisilin trihidrat.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan formula terbaik dari penggunaan karbomer dan etil selulosa serta melihat efek dan interaksinya terhadap respon yakni berupa ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*. Formula optimum yang diperoleh selanjutnya dilakukan karakterisasi berupa *drug loading*, *yield*, analisis FTIR, dan morfologi permukaan.

Hasil analisis menunjukkan bahwa komposisi karbomer 250 dan etil selulosa 1000 mg memberikan hasil yang optimum dengan nilai ukuran partikel 447,967 μm , *entrapment efficiency* 87,925% dan kekuatan *mucoadhesive* 33,0667 gram. Karbomer mempunyai efek meningkatkan ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive* tetapi menurunkan *entrapment efficiency*, sedangkan etil selulosa mempunyai efek meningkatkan ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*. Interaksi antara kedua faktor tersebut mempunyai efek meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* tetapi menurunkan ukuran partikel dan *entrapment efficiency*.

Formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang diperoleh dari karakterisasi mempunyai nilai *drug loading* sebesar 33,298% dan nilai *yield* sebesar 83,137%. Analisis FTIR formula optimum menunjukkan tidak terdapat interaksi antara bahan aktif obat dengan polimer selama proses pembuatan. *Mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan berbentuk sferis dengan permukaan halus.

PRAKATA

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

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

1. Orang tua penulis Bapak Totok Koes Sigiharto dan Ibu Tri Emy Suprihatiningtyas, serta Kakak Nisa Yulia Rahmani, terimakasih atas doa, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, nasihat, semangat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
3. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji I dan Ibu Dewi Dianasari, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Penguji II, terimakasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
5. Bapak Antonius Nugraha Widhi Pratama, S.Farm., M,PH., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran dan kritik kepada penulis
7. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Bagian Farmasetika, Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Bagian

Kimia, Mbak Parka selaku teknisi Bagian Biologi serta Mbak Indri dan Mbak Dini selaku teknisi Bagian FKK Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;

8. Keluarga besar di Tulungagung dan Madiun yang telah memberi dukungan, semangat, perhatian, doa, dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
9. Sarah Faradillah Safri yang selalu memberikan dukungan, semangat, perhatian, doa, dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih buat semuanya;
10. Sahabat sekaligus saudara seperjuangan skripsi Muhamad Arfan Muzaki, Regita Ramadhanty Adyakna dan Nurul Aini Damayanti terimakasih atas kerja sama, semangat dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
11. Padang Sayang (Aulia, Ridho, Okta, Cani, Rini) yang telah melalui suka duka bersama-sama selama perkuliahan, terima kasih semua candaan kalian, terima kasih semangat dan kebersamaannya;
12. MBVT FC yang selalu membawa aura positif dari sisi manapun. Terima kasih kebersamaannya. Kalian terbaik rek. See you on top ya. LOVE YOU (Ridho, Baper, Aulia, Arfan, Daniel, Bli Yoga, Beryl, Suppo Bagus, Mamad, Tinton Jones, Zul).
13. Farmasi B ku yang selalu membuat nyaman ketika bersama kalian baik didalam perkuliahan maupun diluar perkuliahan, terima kasih kebersamaan dan kasih sayangnya;
14. Sahabat-sahabatku, adik-adikku, kakak-kakakku dari keluarga besar BEMFF Rangers 2017, dan BEMFF Pioneer 2018 yang telah banyak memberikan bimbingan dalam berorganisasi, atas kebersamaannya, motivasi, dan semangat;
15. Teman-teman seperjuangan angkatan 2015 Libitum yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;

16. Teman-teman sekolah dari kanak-kanak hingga SMA, organisasi di kuliah dan KKN Jatiurip Kraksaan Probolinggo;
17. Guru-guru sejak bersekolah di SDN Karangtalun 2, SMPN 2 Tulungagung dan SMAN 1 Ngunut. Terima kasih atas segala ilmu yang kalian ajarkan pada penulis;
18. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi;
19. Seluruh civitas akademika Universitas Jember dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

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

Jember, Januari 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PEREMBAHAN.....	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS).....	4
2.2 Mucoadhesive Microspheres	4
2.3 Preparasi Mucoadhesive Microspheres.....	6
2.4 Amoksisilin Trihidrat	7
2.5 Etil Selulosa	9
2.6 Karbomer.....	10
2.7 Anatomi Lambung.....	11
2.8 Histologi Lambung.....	12
2.9 Desain Faktorial.....	13
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN.....	15

3.1 Rancangan Penelitian	15
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	15
3.2.1 Alat.....	15
3.2.2 Bahan	15
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	16
3.4 Prosedur Penelitian	18
3.4.1 Rancangan Formula <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat.....	18
3.4.2 Pembuatan <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat.....	18
3.4.3 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat.....	20
3.4.4 Penentuan Ukuran Partikel.....	20
3.4.5 Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i>	20
3.4.6 Penentuan Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	21
3.4.7 Penentuan Formula Optimum	21
3.4.8 Verifikasi Formula Optimum.....	22
3.4.9 Karakterisasi Formula Optimum.....	22
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1 Hasil Pembuatan <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat	24
4.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat	26
4.2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	26
4.2.2 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat.....	26
4.3 Hasil Penentuan Ukuran Partikel	28
4.3.1 Analisis Desain Faktorial pada Ukuran Partikel	18
4.4 Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i>	32
4.4.1 Analisis Desain Faktorial pada <i>Entrapment Efficiency</i>	34
4.5 Hasil Penentuan Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	37
4.5.1 Analisis Desain Faktorial pada Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	39
4.6 Overlay Plot	41
4.7 Verifikasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin Trihidrat ...	43
4.7.1 Nilai Ukuran Partikel	43

4.7.2 Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	44
4.7.3 Nilai Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	45
4.8 Karakterisasi <i>Mucoadhesive Microspheres</i> Amoksisilin	
Trihidrat	45
4.8.1 Nilai <i>Drug Loading</i>	45
4.8.2 Nilai <i>Yield</i>	46
4.8.3 Analisis FTIR	47
4.8.4 Analisis Morfologi Permukaan	52
BAB 5. PENUTUP	54
5.1 Kesimpulan	54
5.2 Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	61

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua <i>level</i>	18
3.2 Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial.....	19
3.3 Susunan formula <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat.....	19
4.1 Organoleptis <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat.....	25
4.2 Hasil pengujian nilai ukuran partikel	28
4.3 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) nilai ukuran partikel antar formula	29
4.4 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap ukuran partikel	30
4.5 Hasil pengujian nilai <i>entrapment efficiency</i>	33
4.6 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) nilai <i>entrapment efficiency</i> antar formula	33
4.7 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap <i>entrapment efficiency</i>	34
4.8 Hasil pengujian nilai kekuatan <i>mucoadhesive</i>	56
4.9 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) nilai kekuatan <i>mucoadhesive</i> antar formula..	38
4.10 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap kekuatan <i>mucoadhesive</i>	56
4.11 Solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial.....	4356
4.12 Hasil pengujian nilai ukuran partikel formula optimum	44
4.13 Hasil pengujian nilai <i>entrapment efficiency</i> formula optimum.....	44
4.14 Hasil pengujian nilai kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula optimum	45
4.15 Hasil pengujian <i>drug loading</i> formula optimum.....	46
4.16 Hasil pengujian <i>yield</i> formula optimum.....	56
4.17 Hasil FTIR amoksisilin trihidrat, karbomer, etil selulosa dan <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat	56

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Permukaan <i>microspheres</i>	56
2.2 Preparasi <i>mucoadhesive microspheres</i> metode <i>solvent evaporation</i>	56
2.3 Struktur kimia amoksisilin trihidrat	8
2.4 Rejimen obat untuk membasmi <i>H. pylori</i>	9
2.5 Struktur kimia etil selulosa.....	9
2.6 Unit monomer asam akrilat dalam polimer karbomer	10
2.7 Anatomi Lambung	12
2.8 Histologi lambung.....	13
3.1 Skema langkah kerja penelitian	56
4.1 <i>Mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat (A) formula 1; (B) formula A; (C) formula B; dan (D) formula AB	25
4.2 Spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat.....	26
4.3 Kurva baku amoksisilin trihidrat.....	27
4.4 Contour plot 2D dari respon ukuran partikel	31
4.5 Contour plot 3D dari respon ukuran partikel	32
4.6 Contour plot 2D dari respon <i>entrapment efficiency</i>	36
4.7 Contour plot 3D dari respon <i>entrapment efficiency</i>	36
4.8 Contour plot 2D dari respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	40
4.9 Contour plot 2D dari respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	56
4.10 <i>Overlay plot</i>	42
4.11 Hasil spektra FTIR amoksisilin trihidrat.....	48
4.12 Hasil spektra FTIR polimer karbomer	56
4.13 Hasil spektra FTIR polimer etil selulosa.....	49
4.14 Hasil spektra FTIR <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat	56
4.15 Hasil <i>overlay</i> spektra FTIR amoksisilin trihidrat dan <i>mucoadhesive</i> <i>microspheres</i> amoksisilin trihidrat.....	56
4.16 Hasil bentuk dan morfologi permukaan <i>mucoadhesive microspheres</i> amoksisilin trihidrat A (perbesaran 600x); B (perbesaran 1200x).....	53

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Amoksisilin Trihidrat.....	61
B. Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam <i>Aquadest</i>	63
C. Perhitungan Ukuran Partikel	64
D. Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i>	69
E. Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	71
F. Hasil Analisis SPSS.....	75
G. Hasil Analisis Desain Faktorial	79
H. Hasil gujian Formula Optimum.....	86
I. Hasil Analisis Uji t-Test	89
J. Perhitungan <i>Drug Loading</i>	91
K. Perhitungan <i>Yield</i>	91
L. Dokumentasi Penelitian.....	92
M. Sertifikat Analisis Amoksisilin Trihidrat	56

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Amoksisilin trihidrat adalah antibiotik golongan penisilin kelas aminopenisilin. Amoksisilin mempunyai waktu paruh ($t_{1/2}$) yang relatif pendek yaitu 1 hingga 1,5 jam (Sweetman, 2009). Amoksisilin trihidrat digunakan sebagai terapi lini pertama untuk mengobati infeksi lambung yang disebabkan bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (Sweetman, 2009). *H. pylori* adalah bakteri gram negatif berukuran panjang 2-4 μm , lebar 0,5-1,0 μm , dan mempunyai 4-6 flagella yang dapat memungkinkan gerakan cepat dalam sel epitel lambung (Kusters *et al.*, 2006).

Bentuk sediaan konvensional amoksisilin trihidrat belum bisa membasmi *H. pylori* dalam lambung secara menyeluruh (Cooreman *et al.*, 1993). Hal tersebut disebabkan amoksisilin trihidrat mempunyai waktu tinggal yang pendek di dalam lambung sehingga konsentrasi efektif amoksisilin trihidrat di permukaan epitel lambung tidak tercapai (Liu *et al.*, 2005). *H. pylori* dalam lambung yang tidak terbunuh secara sempurna akan meningkatkan risiko resistensi terhadap antibiotik sehingga diperlukan pengembangan strategi agar amoksisilin dapat bertahan lama di lambung dan menghentikan kejadian resistensi dengan sistem penghantaran obat yang sesuai.

Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS) adalah suatu sistem penghantaran obat yang dapat memperpanjang waktu tinggal obat dan meningkatkan bioavailabilitas obat di dalam saluran pencernaan (Venkateswara *et al.*, 2013). *Mucoadhesive* merupakan salah satu bentuk GRDDS yang terdiri dari polimer *mucoadhesive* (Rajput *et al.*, 2010). *Mucoadhesive* merupakan melekatnya material pada lapisan mukosa jaringan sehingga dapat memperpanjang waktu tinggal obat dalam suatu jaringan (Ahuja *et al.*, 1997). Sistem penghantaran *mucoadhesive* dapat dikombinasikan dengan bentuk sediaan *microspheres* untuk meningkatkan efektivitasnya. *Microspheres* merupakan salah satu bentuk sediaan *multiple unit*, berbentuk sferis dengan

ukuran mikrometer dan terdiri dari matriks polimer (Kaurav *et al.*, 2012). Menurut Dey *et al.* (2008), bentuk sediaan *multiple unit* mempunyai banyak keuntungan dibandingkan sistem *single unit*. Bentuk sediaan *multiple unit* dapat terdistribusi secara merata dalam gastrointestinal sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Dey *et al.*, 2008). Sistem penghantaran obat *mucoadhesive microspheres* diharapkan dapat memperpanjang waktu tinggal obat di dalam organ target dan dapat meningkatkan bioavailabilitas dari obat.

Sediaan *mucoadhesive microspheres* membutuhkan polimer yang dapat menempel pada mukosa target. Polimer yang digunakan pada sediaan *mucoadhesive microspheres* diharapkan mampu memperpanjang waktu tinggal obat di dalam organ target dan dapat melepaskan obat secara perlahan. Karbomer merupakan polimer yang dapat melekat pada mukosa lambung sehingga *microspheres* dapat tinggal lebih lama di dalam organ target (Kaurav *et al.*, 2012; Rowe, 2009). Penggunaan karbomer dapat dikombinasikan dengan etil selulosa sebagai polimer matriks untuk mengontrol sistem pelepasan bahan aktif obat (Yellanki *et al.*, 2010).

Penelitian yang dilakukan oleh Ningtyas (2017) menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi karbomer sebagai polimer *mucoadhesive* berpengaruh terhadap kekuatan *mucoadhesive* dan *entrapment efficiency* yang dimiliki dari *mucoadhesive microspheres* tersebut. Ningtyas (2017) menjelaskan bahwa meningkatnya jumlah karbomer akan menurunkan nilai *entrapment efficiency*, tetapi dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive*. Penelitian yang dilakukan oleh Yellanki *et al.* (2010), menunjukkan perbedaan jumlah etil selulosa dalam preparasi *mucoadhesive microspheres* dapat mempengaruhi *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*. Semakin meningkat jumlah etil selulosa menunjukkan peningkatan terhadap *entrapment efficiency*, tetapi dapat menurunkan kekuatan *mucoadhesive*. Berdasarkan hasil penelitian tersebut maka diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimasi komposisi karbomer dan etil selulosa guna memperoleh formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh komposisi karbomer dan etil selulosa serta interaksinya terhadap ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat?
2. Berapa komposisi karbomer dan etil selulosa yang menghasilkan *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat dengan ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* yang optimum?
3. Bagaimana karakteristik (*drug loading*, *yield*, analisis FTIR dan morfologi permukaan) formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh komposisi karbomer dan etil selulosa serta interaksinya terhadap ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat.
2. Mengetahui komposisi karbomer dan etil selulosa yang menghasilkan *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat dengan ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive* yang optimum.
3. Mengetahui karakteristik (*drug loading*, *yield*, analisis FT-IR dan morfologi permukaan) formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk pengembangan formulasi *mucoadhesive microspheres* sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS)*

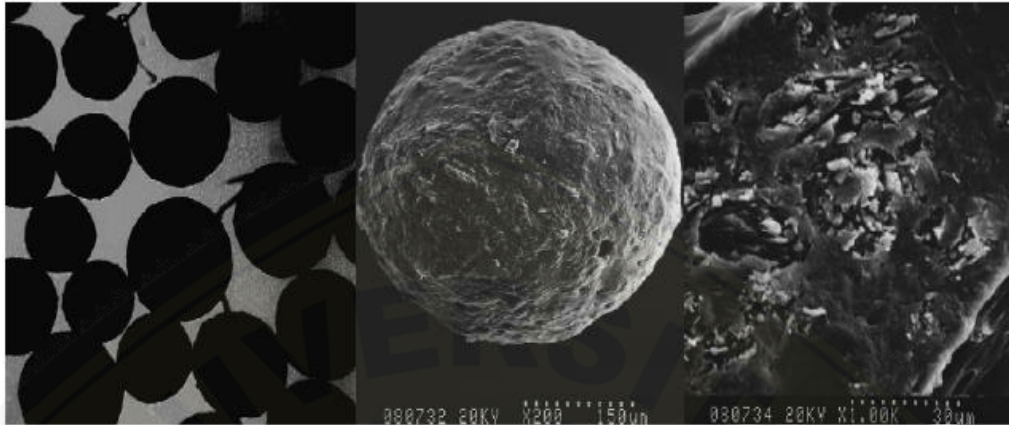
Gastro Retentive Drug Delivery System (GRDDS) adalah suatu sistem penghantaran obat yang dapat memperpanjang waktu tinggal obat dan meningkatkan bioavailabilitas obat di dalam saluran pencernaan (Venkateswara *et al.*, 2013). Sistem GRDDS dapat dicapai dengan beberapa mekanisme diantaranya *expandable systems, bio/mucoadhesive systems, floating systems, magnetic systems, high density systems, swelling systems, hydro dynamically balanced systems, microballons/microspheres, alginate beads, matrix layered tablets, raft forming systems*, dan *superporous hydrogels* (Venkateswara *et al.*, 2013).

Kriteria bahan obat yang harus dipenuhi jika diformulasikan dalam bentuk sediaan GRDDS antara lain memiliki absorpsi primer dalam saluran pencernaan, aksi lokal dalam saluran pencernaan, jendela absorpsi sempit dalam saluran pencernaan, diabsorpsi cepat dalam saluran pencernaan (Lavanya *et al.*, 2013). Sebaliknya obat-obatan yang dapat menyebabkan lesi lambung dan tidak stabil dalam pH asam lambung tidak cocok digunakan dalam bentuk sediaan GRDDS (Streubel *et al.*, 2006).

2.2 *Mucoadhesive Microspheres*

Bioadhesive merupakan kemampuan material (sintesis atau biologis) untuk melekat pada membran biologis. Permukaan biologis dapat berupa jaringan epitel atau berupa lapisan mukus di permukaan jaringan. *Mucoadhesive* merupakan istilah yang digunakan ketika material melekat pada lapisan mukosa jaringan (Ahuja *et al.*, 1997). *Mucoadhesive* digunakan sebagai sistem penghantaran terkendali yang dapat memperpanjang waktu tinggal obat di organ target dan dapat meningkatkan bioavailabilitas dari obat. Selain itu sistem penghantaran *mucoadhesive* dapat meningkatkan kepatuhan pasien karena menurunkan frekuensi pemberian obat (Rajput *et al.*, 2010). Sistem *mucoadhesive* telah banyak

dimanfaatkan untuk penghantaran obat menuju organ spesifik seperti untuk penggunaan nasal, bukal, sublingual, vaginal, rectal, dan oral (Rajput *et al.*, 2010)



Gambar 2.1 Permukaan *microspheres* (Tao *et al.*, 2009)

Microspheres adalah partikel berbentuk sferis dengan ukuran mikrometer (dapat dilihat pada Gambar 2.1). *Microspheres* terdiri dari matriks polimer yang mana bahan aktif tersebar di seluruh matriks pada tingkat molekuler (Kaurav *et al.*, 2012). *Microspheres* merupakan salah satu bentuk sediaan *multiple unit*. Bentuk sediaan *multiple unit* dapat terdistribusi rata dalam gastrointestinal sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Dey *et al.*, 2008). Terdapat dua tipe *microspheres* yaitu mikromatriks dan mikrokapsul. Pada mikromatriks, substansi yang terperangkap menyebar ke seluruh lapisan matriks. Sedangkan pada mikrokapsul, substansi yang terperangkap diselubungi oleh lapisan dinding kapsul (Kadam dan Suvarna, 2015).

Mucoadhesive microspheres merupakan mikropartikel berdiameter antara 1-1000 μm yang terdiri dari polimer *mucoadhesive* (Chowdary dan Rao, 2004; Kaurav *et al.*, 2012). *Mucoadhesive microspheres* dapat diaplikasikan di setiap jaringan mukosa termasuk di rongga hidung, rongga mulut, mata, vagina, rektum, saluran kemih, dan saluran cerna (Chowdary dan Rao, 2004; Rajput *et al.*, 2010).

Keuntungan sistem penghantaran obat *mucoadhesive microspheres* adalah:

1. Sediaan melekat pada lapisan mukosa jaringan dan memperlama waktu kontak dengan organ target sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dari obat (Chowdary dan Rao, 2004; Kaurav *et al.*, 2012)

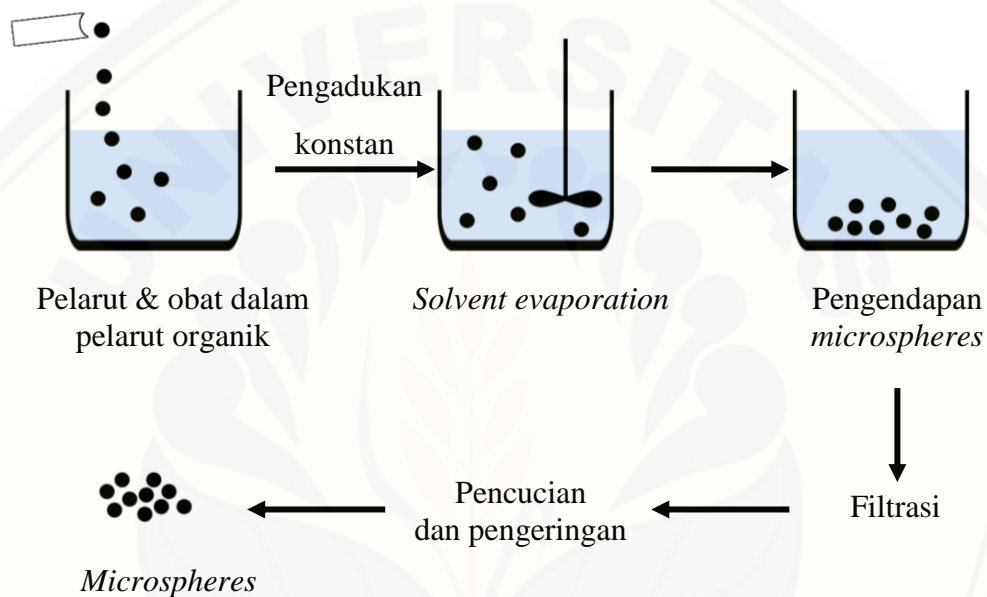
2. Peningkatan waktu tinggal dikombinasikan dengan pelepasan obat terkontrol dapat mengurangi frekuensi pemberian sehingga meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan pasien (Chowdary dan Rao, 2004; Kaurav *et al.*, 2012)
3. Pengurangan frekuensi pemberian dapat menurunkan biaya pengobatan yang cukup signifikan (Kaurav *et al.*, 2012)
4. Pengontrolan konsentrasi obat di dalam plasma mengurangi terjadinya fluktuasi pada tingkat *steady state* sehingga dapat menurunkan intensitas efek samping lokal atau sistemik (Kaurav *et al.*, 2012).

2.3 Preparasi *Mucoadhesive Microspheres*

Microspheres dapat dibuat dengan berbagai metode, tetapi pemilihan metode yang digunakan tergantung pada sifat dan polimer obat, rute pemberian, dan durasi pelepasan obat (Kaurav *et al.*, 2012; Patil dan Sawant, 2018). Preparasi *microspheres* dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa macam metode diantaranya *phase separation coacervation technique*, *spray drying*, *solvent evaporation*, *emulsion cross linking method*, *ionic gelation*, *multiple emulsion polymerization technique*, dan *orifice ionic gelation method* (Kaurav *et al.*, 2012).

Microspheres banyak dipreparasi menggunakan metode *solvent evaporation*. Metode *solvent evaporation* mudah untuk diaplikasikan karena menggunakan alat-alat laboratorium yang sederhana seperti *beaker glass* dan *stirer* serta memerlukan biaya yang lebih ekonomis (Naik *et al.*, 2012; Varde dan Pack, 2004). *Mucoadhesive microspheres* dapat dipreparasi menggunakan metode *solvent evaporation* (dapat dilihat pada Gambar 2.2). Pada metode ini, polimer matriks dan bahan obat didispersikan ke dalam pelarut *volatile* dan polar (Kaurav *et al.*, 2012). Pelarut yang bisa digunakan seperti etanol (Patel dan Chavda, 2009; Tao *et al.*, 2009) atau aseton (Yellanki *et al.*, 2010; Venkateswara *et al.*, 2013). Proses emulsifikasi dalam pelarut dilakukan setelah pencampuran bahan obat dan polimer yang disebut fase eksternal. Pelarut yang dapat digunakan untuk pelarut sebagai fase eksternal seperti *liquid paraffin* (Yellanki *et al.*, 2010; Venkateswara *et al.*, 2013). Pelarut dalam fase eksternal dapat ditambahkan surfaktan seperti

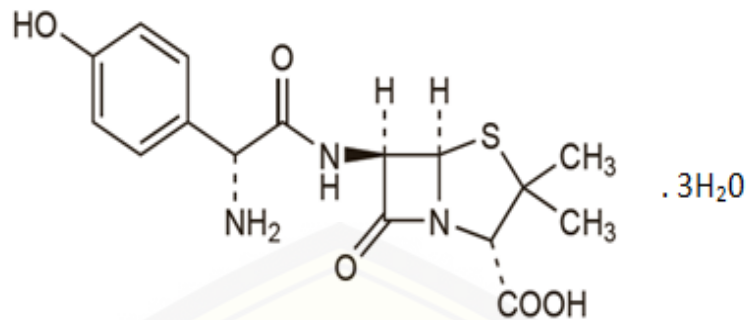
span 80 (Patel dan Chavda, 2009). Penggunaan surfaktan dapat mempertahankan *droplet-droplet* yang telah terbentuk. Selain itu, surfaktan dapat meningkatkan jumlah *microspheres* (Pachua dan Mazumder, 2009). Setelah proses emulsifikasi, campuran larutan tersebut diuapkan dengan bantuan *vacuum pump* dan dicuci menggunakan petroleum eter sampai terbentuk *microspheres*. *Microspheres* yang terbentuk dikeringkan pada suhu kamar selama 24 jam (Patel dan Chavda, 2009).



Gambar 2.2 Preparasi *mucoadhesive microspheres* metode *solvent evaporation*

2.4 Amoksisilin Trihidrat

Amoksisilin trihidrat memiliki rumus molekul $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ dengan berat molekul sebesar 419,4 gram/mol. Gambar 2.3 menunjukkan struktur kimia amoksisilin trihidrat. Amoksisilin trihidrat berupa bubuk kristal putih hampir putih. Amoksisilin trihidrat praktis tidak larut dalam minyak lemak, sangat sedikit larut dalam alkohol, sedikit larut dalam air, dan larut dalam asam encer. Amoksisillin terikat protein plasma sebanyak 20% setelah pemberian oral dan mempunyai waktu paruh ($t_{1/2}$) 1 hingga 1,5 jam (Sweetman, 2009).



Gambar 2.3 Struktur kimia amoksisilin trihidrat

Amoksisilin trihidrat adalah antibiotik golongan penisilin kelas aminopenisilin (Hauser, 2013). Amoksisilin sering dijadikan terapi pada pasien yang mengalami penyakit seperti gastritis, *peptic ulcer disease*, pneumonia, infeksi saluran kemih, dan otitis (Dipiro *et al.*, 2008). Amoksisilin memiliki mekanisme aksi dengan mengikat *Penicillin Binding Proteins* (PBPs) sehingga dapat menghambat transpeptidasi pada sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri (Katzung *et al.*, 2012).

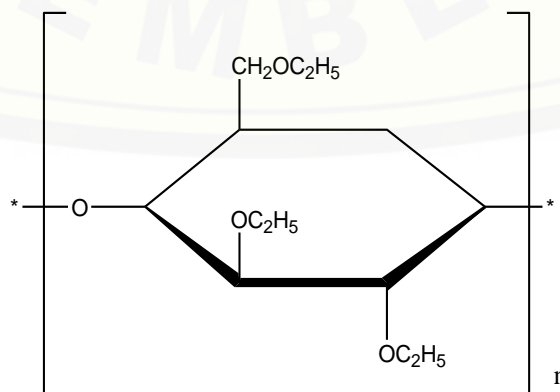
Amoksisilin trihidrat dalam rejimen obat *triple* terapi bersama PPI dan claritromysin/metronidazole telah digunakan sebagai pengobatan penyakit infeksi lambung yang disebabkan oleh *H. pylori* (dapat dilihat pada Gambar 2.4). Bentuk sediaan konvensional amoksisilin trihidrat belum bisa membasmi secara menyeluruh *H. pylori* dalam lambung (Cooreman *et al.*, 1993). Hal tersebut disebabkan amoksisilin trihidrat mempunyai waktu tinggal yang pendek di dalam lambung sehingga konsentrasi efektif amoksisilin trihidrat di permukaan epitel lambung tidak tercapai (Liu *et al.*, 2005).

Rekomendasi Rejimen Obat untuk Membasmi <i>H. Pylori</i>			
Asam supresan	Antibakteri		
	Amoksisilin	Clarithromysin	Metronidazole
Esomeprazole 20 mg 2x sehari	1 g 2x sehari	500 mg 2x sehari	-
	-	250 mg 2x sehari	400 mg 2x sehari
Lansoprazole 30 mg 2x sehari	1 g 2x sehari	500 mg 2x sehari	-
	1 g 2x sehari	-	400 mg 2x sehari
	-	250 mg 2x sehari	400 mg 2x sehari
Omeprazole 20 2x sehari	1 g 2x sehari	500 mg 2x sehari	-
	500 mg 3x sehari	-	400 mg 3x sehari
	-	250 mg 2x sehari	400 mg 2x sehari
Pantoprazole 40 mg 2x sehari	1 g 2x sehari	500 mg 2x sehari	-
	-	250 mg 2x sehari	400 mg 2x sehari
Na Rabeprazole 20 mg 2x sehari	1 g 2x sehari	500 mg 2x sehari	-
	-	250 mg 2x sehari	400 2x sehari

Gambar 2.4 Rejimen obat untuk membasmi *H. pylori* (BNF, 2017)

2.5 Etil Selulosa

Etil selulosa ($(C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_3)_n C_{12}H_{23}O_5)$) merupakan polimer rantai panjang turunan selulosa. Etil selulosa mengandung beberapa grup hidroksil dengan pengulangan unit *anhydroglucose* yang dimodifikasi menjadi kelompok etil eter (Murtaza, 2012). Etil selulosa termasuk dalam polimer lipofilik semi sintetik yang digunakan sebagai polimer matriks dalam sediaan *microspheres* (Rao *et al.*, 2005).

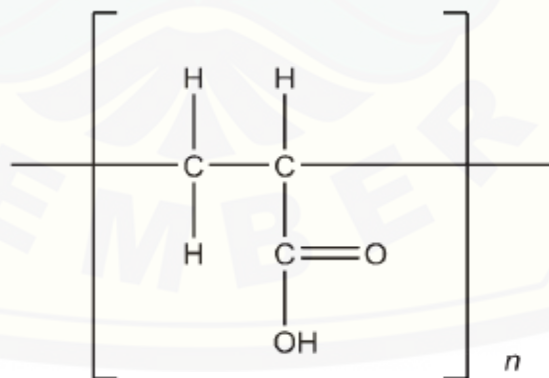


Gambar 2.5 Struktur kimia etil selulosa

Struktur kimia etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.5. Etil selulosa mudah larut dalam kloroform, campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol 95%, tetrahidrofuran dan metil asetat. Etil selulosa praktis tidak larut dalam air, propilen glikol, dan gliserin (Rowe *et al.*, 2009). Etil selulosa merupakan suatu polimer *non-biodegradable* dan *biocompatible* yang digunakan dalam formulasi produk sediaan farmasi (Maji *et al.*, 2012). Etil selulosa banyak digunakan sebagai pengisi tablet, pengikat tablet, penyalut ataupun juga sebagai peningkat viskositas. Etil selulosa digunakan sebagai penyalut pada tablet lepas lambat dengan konsentrasi 3,0-20,0% (Rowe *et al.*, 2009).

2.6 Karbomer

Karbomer merupakan polimer sintetik dari asam akrilat. Karbomer mengandung 52% sampai 68% gugus karboksil (COOH) dihitung berdasarkan bentuk kering. Struktur kimia karbomer dapat dilihat pada Gambar 2.6. Karbomer berbentuk serbuk putih, bersifat stabil, higroskopis, peningkatan temperatur mengakibatkan kekentalan menurun sehingga mengurangi stabilitas. Karbomer tidak toksik dan tidak mempengaruhi aktivitas biologi obat tertentu (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.6 Unit monomer asam akrilat dalam polimer karbomer

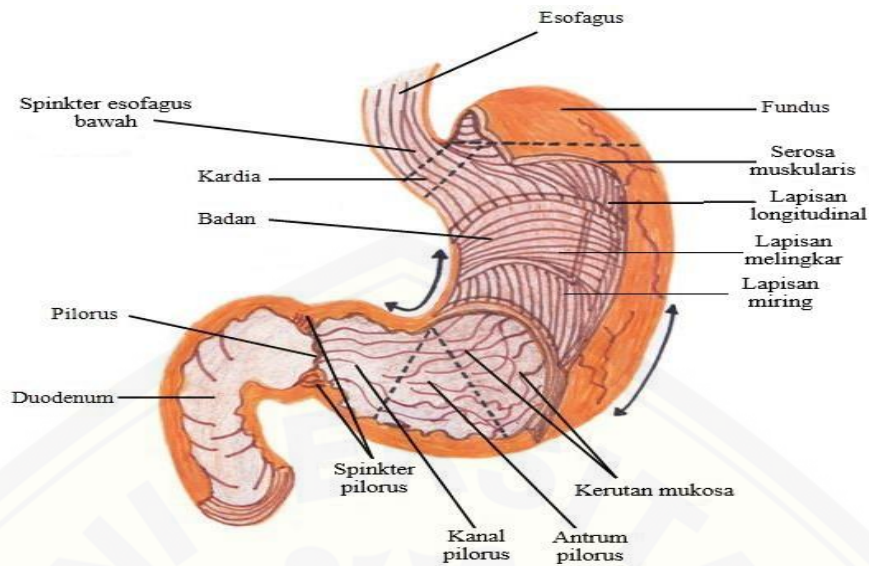
Karbomer dapat digunakan sebagai bahan pengemulsi, bahan *bioadhesive*, bahan pensuspensi, dan matriks. Karbomer mengembang dalam gliserin dan air setelah di netralisasi dengan etanol 95%. Karbomer tidak melarut, namun

karbomer mengembang sehingga dapat memperpanjang waktu pelepasan obat (Rowe *et al.*, 2009).

Karbomer adalah polimer anionik yang mempunyai banyak gugus karboksil (Singla *et al.*, 2000). Karbomer digunakan sebagai polimer *mucoadhesive* dan sejumlah penelitian telah dilakukan untuk mengetahui potensi *bioadhesive* dari polimer tersebut (Bonacucina *et al.*, 2004). Karbomer memiliki sifat *mucoadhesive* yang baik dengan menghantarkan obat ke tempat aksi dan meningkatkan konsentrasi obat pada tempat absorpsinya. Adanya interaksi antara gugus karboksil dengan gugus fungsi dari mukus menyebabkan karbomer dapat digunakan sebagai polimer *mucoadhesive*. Pada suasana asam, gugus karboksil karbomer dalam bentuk tak terionisasi dapat membentuk interaksi yang kuat dengan mukus dikarenakan adanya ikatan hidrogen antara karbomer dengan gugus proton dalam glikoprotein mukus. Pada suasana netral atau sedikit basa, karbomer akan mengalami ionisasi yang mengakibatkan terjadinya relaksasi ikatan gugus karboksilat karena adanya gaya tolak menolak di antara muatan ion sejenis pada gugus karboksilat (Singla *et al.*, 2000).

2.7 Anatomi Lambung

Lambung berupa suatu kantung yang berada dibawah diafragma, berbentuk huruf J (Tortora dan Derrickson, 2012). Lambung terdiri dari kardial, fundus, badan, antrum, dan pilorus (dapat dilihat pada Gambar 2.7). Kardial merupakan pita sirkuler sempit yang berada di bagian ujung lambung teratas yang berhubungan langsung dengan esofagus (Junqueira, 2007). Fundus merupakan daerah yang menonjol ke bagian kiri di atas kardial. Badan merupakan rongga longitudinal yang menjadi bagian terbesar dari organ lambung. Antrum merupakan suatu rongga yang menghubungkan badan ke pilorus. Pilorus adalah struktur tubular yang berfungsi sebagai penghubung lambung dengan duodenum. Pilorus terdapat spinkter pilorus yang berfungsi sebagai katup untuk mengatur keluarnya makanan menuju usus halus (Schmitz dan Martin, 2008).



Gambar 2.7 Anatomi lambung (dimodifikasi dari Tortora dan Derrickson, 2012)

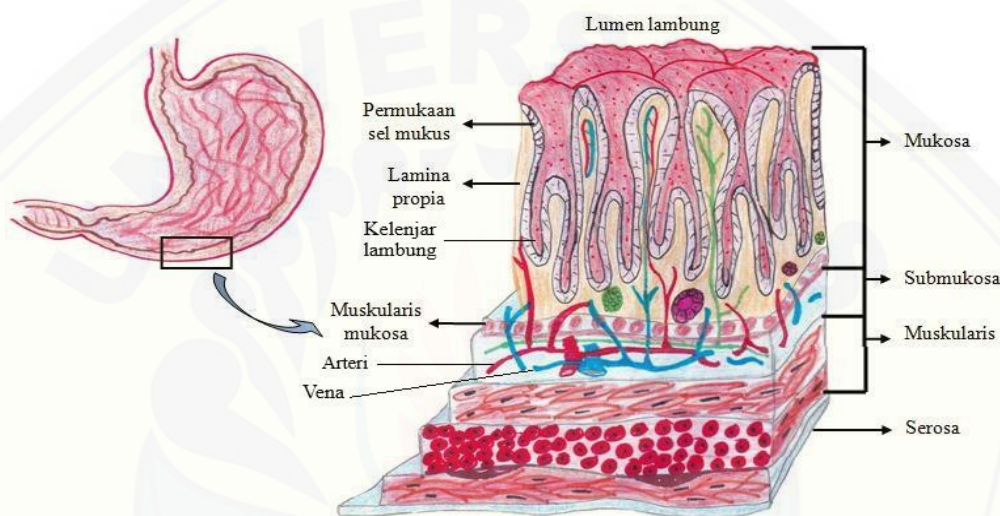
Lambung berfungsi: a) sebagai tempat penampungan makanan sebelum dikeluarkan ke usus, b) mencampur makanan, saliva, dan cairan lambung membentuk seperti bubur, c) mensekresikan cairan lambung yang berisi HCl, pepsin, dan enzim lipase, d) mensekresikan gastrin masuk ke dalam darah (Tortora dan Derrickson, 2012).

2.8 Histologi Lambung

Histologi dinding lambung tersusun atas empat lapisan dasar yaitu lapisan mukosa, submukosa, muskularis, dan serosa (dapat dilihat pada Gambar 2.8).

- Lapisan mukosa lambung terdiri dari muskularis mukosa, lamina propia, dan epitel permukaan. Permukaan lumen mukosa ditutupi epitel selapis berbentuk silindris (Tortora dan Derrickson, 2012). Lamina propia berada di bawah epitel permukaan. Lamina propia terdiri dari jaringan ikat longgar yang disusupi sel-sel otot polos dan limfoid. Lapisan luar mukosa dibatasi selapis otot polos yaitu mukosa muskularis (Eroschenko, 2003).
- Lapisan submukosa terdapat pembuluh darah, jaringan ikat, sel plasma, sistem limfatik, dan limfosit (Schmitz dan Martin, 2008).

- c. Lapisan muskularis propria tersusun atas tiga lapisan otot yaitu (1) *outer longitudinal*, (2) *middle circular*, dan (3) *inner oblique*. Pada muskularis propria terdapat pleksus myenterik (Schmitz dan Martin, 2008).
- d. Lapisan serosa merupakan lapisan terluar dari dinding lambung. Lapisan serosa termasuk dalam bagian viseral peritoneum (Schmitz dan Martin, 2008). Lapisan serosa tersusun atas mesotelium dan jaringan ikat areolar (Tortora dan Derrickson, 2012).



Gambar 2.8 Histologi lambung (dimodifikasi dari Tortora dan Derrickson, 2012)

2.9 Desain Faktorial

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

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

merupakan desain faktorial yang mempertimbangkan efek dari multi faktor (Kothari, 2004).

Ada beberapa istilah yang terdapat pada desain faktorial, yaitu faktor, *level*, efek, dan interaksi. Faktor merupakan variabel yang ditentukan sesuai dengan percobaan dan memiliki pengaruh pada efek. Faktor digolongkan menjadi faktor kualitatif dan faktor kuantitatif. *Level* merupakan nilai dari faktor, dalam desain faktorial terdapat dua *level*, yaitu *level* tinggi dan *level* rendah. Efek merupakan respon yang berubah yang disebabkan oleh berbagai *level* dari faktor. Interaksi merupakan suatu respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bolton & Bon, 2010).

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

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

Y = efek respon yang diamati

X_A = *level* A

X_B = *level* B

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

Desain faktorial mempunyai banyak keuntungan, yakni sebagai berikut :

1. Menghemat biaya dibandingkan dengan melakukan penelitian tunggal untuk ketelitian yang sama
2. Dapat dijadikan untuk penentuan efek utama dari dua faktor dengan hanya satu penelitian tunggal
3. Memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek
4. Diperlukan untuk mengungkapkan dan mengidentifikasi interaksi (Bolton & Bon, 2010).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian laboratorik dengan model eksperimental. Tahapan penelitian meliputi: (1) Perancangan optimasi formula dengan jumlah polimer karbomer dan etil selulosa sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat sesuai dengan rancangan formula; (3) Penetapan ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*; (4) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert* 10.0.1 versi *trial*; dan (5) Verifikasi dan karakterisasi formula optimum. Skema penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1. Alat

Alat-alat gelas, spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10s, Thermo scientific*), neraca analitik (*AdventureTM Ohaou*), spektrofotometer FTIR (*Alpha Bruker*), *four blades propeller* (*IKA Labortechnik RW 20.n*), SEM (*Hitachi TM3000*), *texture analyzer* (*TA-TX2, Stable Micro System*), desikator (*Normax*), pompa vakum, stopwatch, kertas saring *whatman* nomor 41, *Design Expert* 10.0.1 versi *trial*, dan perangkat lunak *software* SPPS Versi 16.

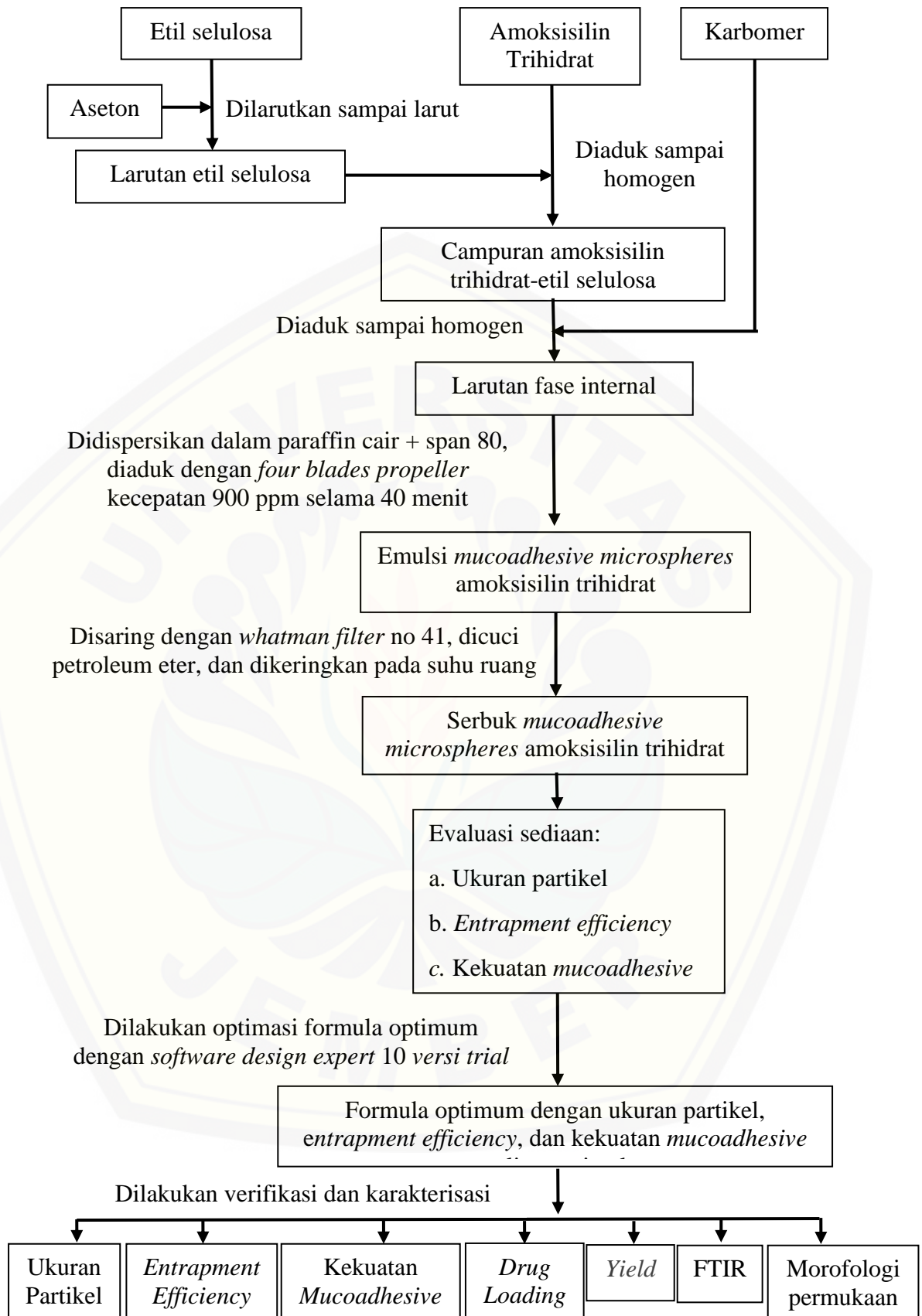
3.2.2. Bahan

Amoksisilin trihidrat (CoA DSM Sinochem Pharmaceuticals India), etil selulosa N22 (PT. Phapros), karbomer 940P (PT. Bratachem), aseton (PT. Smart Lab), span 80 (PT. Brataco Chemika), parafin cair (PT. Brataco Chemika), petroleum eter (PT. Brataco Chemika), NaCl fisiologis 0,9%, lambung tikus, dan *aquadest*.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Oktober 2018 – Januari 2019.





Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Rancangan Formula *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisillin Trihidrat

Penelitian ini dibuat empat macam formula *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat. Hal yang membedakan masing-masing formula adalah komposisi karbomer dan etil selulosa dalam pembentukan *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat.

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

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

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 komposisi karbomer dan etil selulosa yang optimum untuk mendapatkan karakteristik *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat yang optimum pula. Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua *level* dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua level

Formula	Faktor A (Karbomer)	Faktor B (Etil selulosa)	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 3.1 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+)
Karbomer	250 mg	500 mg
Etil selulosa	750 mg	1000 mg

Adapun susunan formula *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat yang akan dilihat pada Tabel 3.3 :

Tabel 3.2 Susunan formula *mucoadhesive microspheres* amoksisillin trihidrat

Komposisi	Fungsi	Formula			
		1	A	B	AB
Amoksisilin Trihidrat	Bahan Aktif	575 mg	575 mg	575 mg	575 mg
Karbomer	Polimer <i>mucoadhesive</i>	250 mg	500 mg	250 mg	500 mg
Etil selulosa	Polimer matriks	750 mg	750 mg	1000 mg	1000 mg
Aseton	Pelarut fase internal	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL
Parafin cair	Pelarut fase eksternal	80 mL	80 mL	80 mL	80 mL
Span 80	Surfaktan	1,6 mL	1,6 mL	1,6 mL	1,6 mL

3.4.2 Pembuatan *Mucoadhesive Microspheres* Amoksisillin Trihidrat

Mucoadhesive microspheres amoksisillin trihidrat dipreparasi menggunakan metode *solvent evaporation*. Etil selulosa dilarutkan dengan aseton sebanyak 10 mL kemudian ditambahkan amoksisillin trihidrat sebanyak 575 mg dan karbomer sesuai dengan masing masing formula. Campuran etil selulosa-aseton-amoksisillin trihidrat-karbomer (fase internal) dimasukkan kedalam 80 mL parafin cair yang mengandung span 80 dengan konsentrasi 2% v/v, kemudian diaduk menggunakan *four blades propeller* dengan kecepatan 900 rpm selama 40 menit. Larutan disaring dengan menggunakan pompa vakum. *Mucoadhesive microspheres* yang

terbentuk dicuci secara berulang menggunakan petroleum eter. *Mucoadhesive microspheres* yang didapat dikeringkan pada suhu ruang dan selanjutnya disimpan dalam desikator. *Mucoadhesive microspheres* yang sudah kering selanjutnya dapat dievaluasi.

3.4.3 Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan induk 500 ppm dan 600 ppm dibuat dengan melarutkan 50 mg dan 60 mg amoksisilin trihidrat dalam 100 mL *aquadest*. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan membuat larutan 180 ppm sebagai standar baku. Standar baku tersebut dilakukan *scanning* pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV. Panjang gelombang maksimum ditentukan dari nilai absorbansi yang paling besar.

b. Pembuatan Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat

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

3.4.4 Penentuan Ukuran Partikel

Ukuran partikel dievaluasi menggunakan mikroskop optik. Pada evaluasi ukuran partikel, sampel disebarkan pada kaca preparat kemudian diperiksa di bawah mikroskop optik. Ukuran partikel *microspheres* ditentukan dengan mengukur diameter partikel sejumlah 50 *microspheres* secara acak dan ditentukan rata-ratanya (Sabitha *et al.*, 2010).

3.4.5 Penentuan *Entrapment Efficiency* (Venkateswara *et al.*, 2013)

Entrapment efficiency digunakan untuk mengetahui jumlah obat yang terperangkap di dalam partikel *microspheres*. Ditimbang sejumlah tertentu *microspheres* yang setara dengan 50 mg amoksisilin trihidrat dan dilarutkan dalam 50 mL *aquadest*. Suspensi disonikasi selama 10 menit, kemudian disaring. Konsentrasi obat dalam filtrat diukur menggunakan spektrofotometer UV pada

panjang gelombang maksimum. Perhitungan *entrapment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan (2).

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

3.4.6 Penentuan Kekuatan *Mucoadhesive*

a. Preparasi Lambung Tikus

Digunakan mukosa lambung tikus Wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) dengan berat 200-300 g. Tikus dianestesi menggunakan kloroform lalu dikorbankan dengan cara dislokasi leher dan dibedah bagian abdominal tikus. Bagian lambung diambil dan dibuka mukosa lambung dengan membedah lambung. Selanjutnya lambung direndam dalam NaCl fisiologis 0,9% untuk membersihkan bagian dalam dari lambung tikus (Kakoulides *et al.*, 1998).

b. Uji Kekuatan *Mucoadhesive*

Uji kekuatan *mucoadhesive microspheres* dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Jaringan lambung dilekatkan pada lempeng yang terdapat pada alat dengan posisi mukosa menghadap keluar. Sejumlah tertentu *microspheres* ditempelkan pada probe dengan bantuan perekat. Alat dinyalakan dan dilakukan pengaturan pada probe agar memberikan tekanan dengan gaya 500 gF terhadap *microspheres*. Selanjutnya dengan kecepatan 0,5 mm/detik probe diangkat. Alat akan merekam kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan hingga *microspheres* terlepas dari permukaan jaringan (Yellanki *et al.*, 2010).

3.4.7 Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menganalisis data yang dihasilkan menggunakan desain faktorial. Nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive* yang didapatkan dari data hasil penelitian disebut dengan respon dan selanjutnya di analisis menggunakan metode desain faktorial untuk melengkapi persamaan (1), sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive*).

Berdasarkan persamaan (1) dapat ditentukan nilai dari koefisien b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Dari hasil perhitungan, dapat dibuat *countour plot* dengan menggunakan *software design expert 10 versi trial*. Pembuatan *countour plot* meliputi nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive* agar dapat diketahui pengaruh kedua faktor (komposisi karbomer dan etil selulosa) serta interaksinya terhadap perubahan respon.

3.4.8 Verifikasi Formula Optimum

Verifikasi formula optimum dilakukan dengan cara memformulasikan kembali formula optimum yang dihasilkan dari desain faktorial dengan 3 kali replikasi, kemudian ditentukan kembali nilai ukuran partikel, *entrapment efficiency*, dan kekuatan *mucoadhesive* yang disebut sebagai respon hasil percobaan. Prediksi respon yang dihasilkan dari desain faktorial kemudian dibandingkan secara statistik dengan respon hasil percobaan menggunakan uji-t (*One Sample T-test*) dengan taraf kepercayaan 95%. Data dikatakan tidak berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya $> 0,05$ dan sebaliknya data dikatakan berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya $< 0,05$ (Aufiya *et al.*, 2012).

3.4.9 Karakterisasi Formula Optimum

Formula optimum yang didapatkan, dilakukan karakterisasi antara lain:

a. *Drug Loading* (Garud dan Garud, 2012)

Drug loading merupakan suatu pengujian yang digunakan untuk mengetahui seberapa efisien formula yang digunakan dalam preparasi. Bobot obat yang sebenarnya dalam *microspheres* didapat dari perkalian *entrapment efficiency* dengan bobot amoksisilin trihidrat teoritis. Perhitungan *drug loading* dilakukan menggunakan persamaan (3).

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

b. *Yield* (Metkari *et al.*, 2014)

Yield dilakukan dengan membandingkan bobot *microspheres* yang didapat dengan bobot *microspheres* teoritis. Bobot *microspheres* teoritis didapatkan dari

penjumlahan bobot bahan aktif dan bobot polimer yang digunakan. Perhitungan *yield* dilakukan menggunakan persamaan (4).

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

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

Analisis FTIR digunakan untuk menunjukkan ada atau tidak perubahan gugus fungsi amoksisilin trihidrat dengan polimer karbomer dan etil selulosa setelah proses pembuatan. Pemeriksaan gugus fungsi dilakukan dengan *scanning* sampel pada bilangan gelombang 4000-600 cm^{-1} . Hasil dari masing-masing bahan dibandingkan untuk mengetahui interaksinya (Prem *et al.*, 2017).

d. Morfologi permukaan

Morfologi permukaan *microspheres* dapat dievaluasi menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Sejumlah *microspheres* disebarkan pada *glass stub*, kemudian ditempatkan pada SEM *chamber* (Prem *et al.*, 2017).

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Karbomer mempunyai efek meningkatkan ukuran partikel dan kekuatan *mucoadhesive* tetapi menurunkan *entrapment efficiency*, sedangkan etil selulosa mempunyai efek meningkatkan ukuran partikel, *entrapment efficiency* dan kekuatan *mucoadhesive*. Interaksi antara kedua faktor tersebut mempunyai efek meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* tetapi menurunkan ukuran partikel dan *entrapment efficiency*.
2. Formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang diperoleh dari *design expert* yaitu komposisi karbomer 250 mg dan etil selulosa 1000 mg.
3. Formula optimum *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat mempunyai nilai *drug loading* sebesar 33,298% dan nilai *yield* sebesar 83,137%. Analisis FTIR formula optimum menunjukkan tidak terdapat interaksi antara bahan aktif obat dengan polimer selama proses pembuatan. *Mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat yang dihasilkan berbentuk sferis dengan permukaan halus namun tidak rata.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka disarankan :

1. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat menggunakan kombinasi polimer yang berbeda untuk menghasilkan nilai respon yang lebih baik.

3. Perlu dilakukan uji aktivitas antibakteri untuk mengetahui efektivitas *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat dalam membunuh bakteri *Helicobacter pylori*.



DAFTAR PUSTAKA

- Ahuja, Alka., Khar, K.R, dan Ali, Javed. 1997. Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 46(1):1–17. doi: 10.4103/0975-7406.76478.
- Aufiya, Duhita, Pramono, S., dan Mufrod. 2012. Optimasi Formula Tablet Hisap Ekstrak Rimpang Lengkuas (*Alpinia Galanga* L. Stuntz) dengan Kombinasi Bahan Pemanis Manitol dan Sukrosa Menggunakan *Metode Simplex Lattice Design Formula Optimization Of Lozenges Containing Alpinia galanga* L. Stuntz. 17(3):39–46.
- BNF. 2007. *British National Formulary 73th Edition*. London : BMJ Publishing Group.
- Bolton, S., dan Bon, C. 2010. *Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Applications Fourth Edition*, New York : Marcel Dekker. Inc.
- Bonacucina, G., Martelli, S. dan Palmieri, G. F. 2004. Rheological, Mucoadhesive and Release Properties of Karbomer Gels in Hydrophilic Cosolvents. *International Journal of Pharmaceutics*. 282(1–2):115–130. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.06.012.
- Chowdary, K. P. R. dan Rao, Y. S. 2004. Mucoadhesive Microspheres for Controlled Drug Delivery. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 27(11):1717–1724. doi: 10.1248/bpb.27.1717.
- Cooreman, M. P., Krausgrill, P. dan Hengels, K. J. 1993. Local Gastric and Serum Amoxicillin Concentrations After Different Oral Application Forms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37(7): 1506 – 1509. doi:10.1128/AAC.37.7.1506.
- Dey, N., Majumdar, S. dan Rao, M. 2008. Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3):1067–1075. doi: 10.4314/tjpr.v7i3.14692.
- Dinarvand, R., Mirfattahi, S., dan Atyabi, F. 2002. Preparation, Characterization and In Vitro Drug Release Of Isosorbide Dinitrate Microspheres. *Journal of Microencapsulation*, 19(1): 73-81.
- Dipiro, J.T., R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells, dan L.M. Posey. 2008. *Pharmacotherapy : A Pathophysiological Approach*. 7th ed. USA: The Mc Graw-Hill Medical Inc.
- Eroschenko, VP. 2003. *Atlas Histologi di Fiore*. Edisi 9. Jakarta: EGC.

- Gandjar, I.G., dan A. Rohman. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Garud, N. dan 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. doi:10.4314/tjpr.v11i4.8.
- Hauser, A. R. 2013. *Antibiotic Basic for Clinicians : The ABCs of Choosing the Right Antibacterial Agent 2nd ed*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Junqueira, L. C. 2007. *Persiapan Jaringan untuk Pemeriksaan Mikroskopik. Histology Dasar: Teks dan Atlas. Edisi 10*. Jakarta : EGC.
- Kadam dan Suvarna. 2015. Microsphere: A Brief Review. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 5(47):13–19. doi: 10.15272/ajbps.v5i47.713.
- Kakoulides, E. P., Smart, J. D. dan Tsibouklis, J. 1998. Azocrosslinked Poly(acrylic acid) for Colonic Delivery and Adhesion Specificity: In Vitro and Preliminary Ex Vivo Bioadhesion Studies. *Journal of Controlled Release*. 54(1):95–109. doi: 10.1016/S0168-3659(98)00004-2.
- Katzung, B. G., S. B. Masters, dan A. J. Trevor. 2012. *Basic dan Clinical Pharmacology 12th ed*. New York: Mc Graw Hill.
- Kaurav, H., Hari Kumar, S. L. dan Kaur, A. 2012. Mucoadhesive Microspheres as Carriers in Drug Delivery: A review. *International Journal of Drug Development and Research*. 4(2):21–34.
- Kothari, C. R. 2004. *Research Methodology: Method & Techniques Second Ed*. New Delhi: New Age International.
- Kusters, J. G., Van Vliet, A. H. M. dan Kuipers, E. J. 2006. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3):449–490. doi: 10.1128/CMR.00054-05.
- Lavanya, M., Jayanth, P. C., Datta, D, dan Babu, M. N. 2013. Gastroretentive Drug Delivery System. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 3(2):1746–1751. doi: 10.1044/1980-iajpr.05035.
- 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. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.06.022.
- Maji, R., S. Ray, B. Das, dan A.K. Nayak. 2012. Ethyl Cellulose Microparticles Containing Metformin HCl by Emulsification-Solvent Evaporation

- Technique: Effect of Formulation Variables. *ISRN Polymer Science*. 1–7. doi: 10.5402/2012/801827.
- Metkari, V. B., Kulkarni, L. V., Patil, P. S., Jadhav, P. A., Bamane, G. S, dan Kumbhar, C. M. 2014. Review Article Microspheres - A Novel Drug Delivery System. 1(1):113–128.
- Murtaza, G. 2012. Ethylcellulose microparticles: A review. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 69(1), pp. 11–22.
- Naik, J. B., Lokhande, A. B., Mishra, S., dan Kulkarni, R. D. 2012. Development Of Sustained Release Micro/Nano Particles Using Different Solvent Emulsification Techniques : A Review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences ISSN*. 3(4):573–590.
- Ningtyas, Rizka O. A. 2017. *Pengaruh Konsentrasi Karbomer dalam Preparasi Mucoadhesive Microspheres Amoksisilin Trihidrat*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Pachuau, L. dan Mazumder, B. 2009. A Study on The Effects of Different Surfactants on Ethylcellulose Microspheres. *International Journal of PharmTech Research*. 1(4):966–971. doi: 10.4992/jjpsy.32.381.
- Patel, J. K. dan Chavda, J. R. 2009. Formulation and Evaluation of Stomach Specific Amoxicillin loaded Karbomer 934P Mucoadhesive Microspheres for Anti Helicobacter pylori Therapy. *Journal of Microencapsulation*, 26(4):365–376. doi: 10.1080/02652040802373012.
- Patil, S. B. dan Sawant, K. K. 2018. *Mucoadhesive Microspheres : A Promising Tool in Drug Delivery*. 312–318.
- Pavia, D.L., G.M. Lampman, G.A. Kriz, dan J.R. Vyvyan. 2008. *Introduction to Spectroscopy*. 5th ed. United States of America: Brooks Cole.
- Prem, P., Swapnika, K. dan Babu, S. M. 2017. General Methods Used in Formulation of Mucoadhesive Microspheres As Novel Drug Carriers in Pharmaceutical Dosage Forms - a Review. 6(2):1–6.
- Rajput, G. C., Dr. F. D. Majmudar, Dr. J. K. Patel, K. N. Patel, R. S. Thakor, B. P. Patel, dan N. B. Rajgor. 2010. Stomach Specific Mucoadhesive Tablets As Controlled Drug Delivery System – A Review Work. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research*. 1(1):30–41.
- Rao, R. K., Senapati, P. dan Das, M. K. 2005. Formulation and In Vitro Evaluation of Ethyl Cellulose Microspheres Containing Zidovudine. *Journal of Microencapsulation*. 22(8): 863–876. doi: 10.1080/02652040500273498.

- Rowe, R. C. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Exipients*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Sabitha, P., J. V. Ratna, dan K. R. Reddy. 2010. Chitosan-Calcium Alginate Microcapsules of Anti Tubercular Drugs for Oral Use. *International Journal of ChemTech Research*. 2(1):88–98.
- Schmitz, P., dan K. J. Martin. 2008. *Internal Medicine Just the Facts*. 1st ed. New York: McGraw-Hill.
- Singla, A. K., Chawla, M., dan Singh, A. 2000. Potential Applications of Carbomer in Oral Mucoadhesive Controlled Drug Delivery System: A Review Potential Applications of Carbomer in Oral Mucoadhesive Controlled Drug Delivery System: A Review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 26(9):913–24. doi: 10.1081/DDC-100101318.
- Streubel, A., Siepmann, J. dan Bodmeier, R. 2006. Gastroretentive Drug Delivery Systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 3(2):217–233. doi: 10.1517/17425247.3.2.217.
- Surapaneni, M. S., Das, S. K. dan Das, N. G. 2006. Effect of Excipient and Processing Variables on Adhesive Properties and Release Profile of Pentoxifylline from Mucoadhesive Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 32(3):377–387. doi:10.1080/03639040500519367.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical Press.
- Tao, Y., Lu, Y., Sun, Y., Gu, B., Lu, W., dan Pan, J. 2009. Development of Mucoadhesive Microspheres of Acyclovir with Enhanced Bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*. 378(1–2):30–36. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.05.025.
- Thorat, Y.S., V.S. Modi, dan S.C. Dhavale. 2009. Use of Carbomers to Design Mucoadhesive Microspheres for An Anti *H. pylori* Drug, Clarithromycin. *International Journal of PharmTech Research*. 1(4): 1421-1428.
- Tortora, G. J., dan B. Derrickson. 2012. *Principles of Anatomy and Physiology*. 13th ed. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc.
- Varde, N. K. dan Pack, D. W. 2004. Microspheres for Controlled Release Drug Delivery. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 4(1):35–51. doi: 10.1517/14712598.4.1.35.
- Venkateswaramurthy, N., S. Kumar, dan R. Perumal. 2010. Design Development and Evaluation of Amoxicillin Trihydrate Mucoadhesive Microspheres for *Helicobacter pylori* Eradication Therapy. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2(1): 23-25.

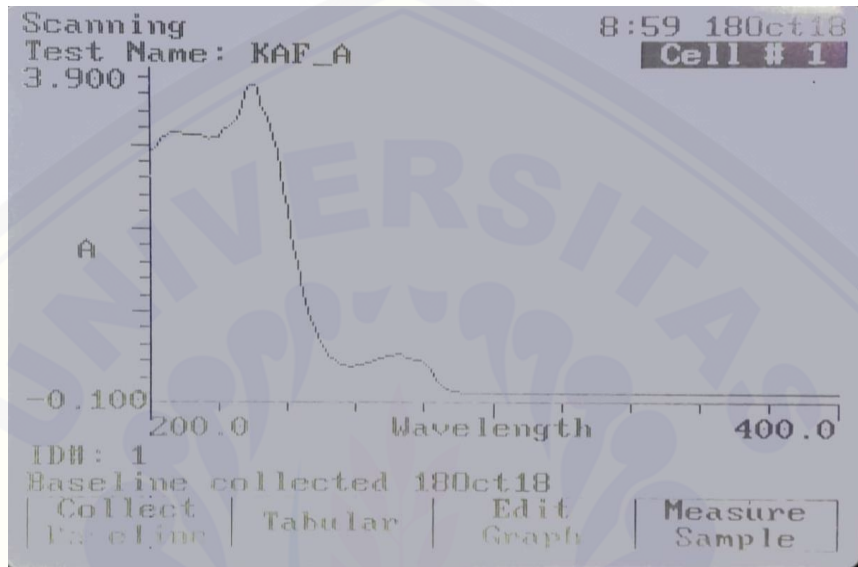
- Yellanki, S. K., J. Singh, J. A. Syed, R. Bigala, S. Goranti, dan N. K. Nerella. 2010. Design and Characterization of Amoxicillin Trihydrate Mucoadhesive Microspheres for Prolonged Gastric Retention. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2(2):112–114.
- Yuniarsih, Dwi A. 2017. *Pengaruh Konsentrasi Kitosan dalam Preparasi Mucoadhesive Microspheres Amoksisilin Trihidrat*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.



LAMPIRAN

A. Scanning Panjang Gelombang Maksimum Amoksisilin Trihidrat

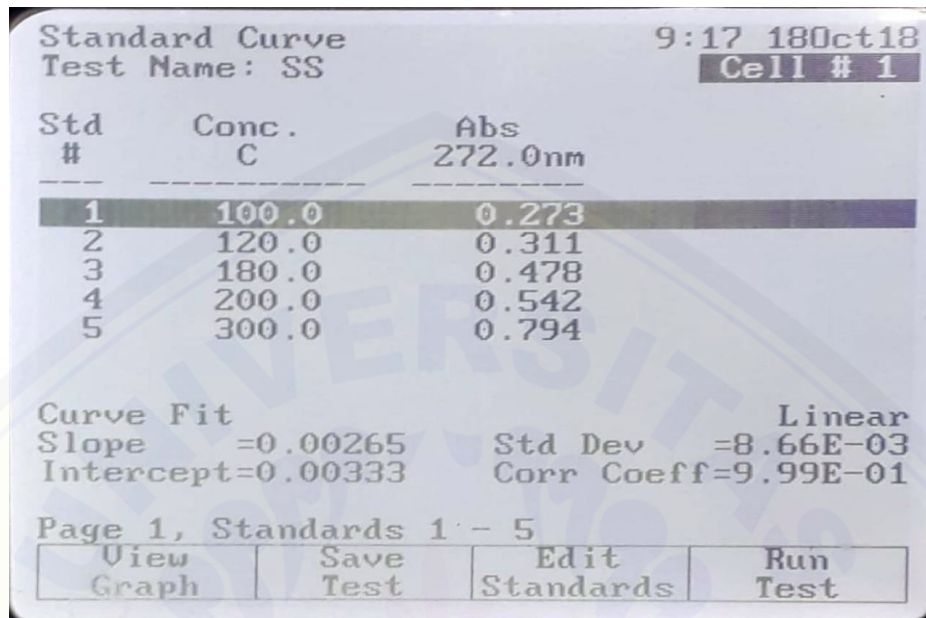
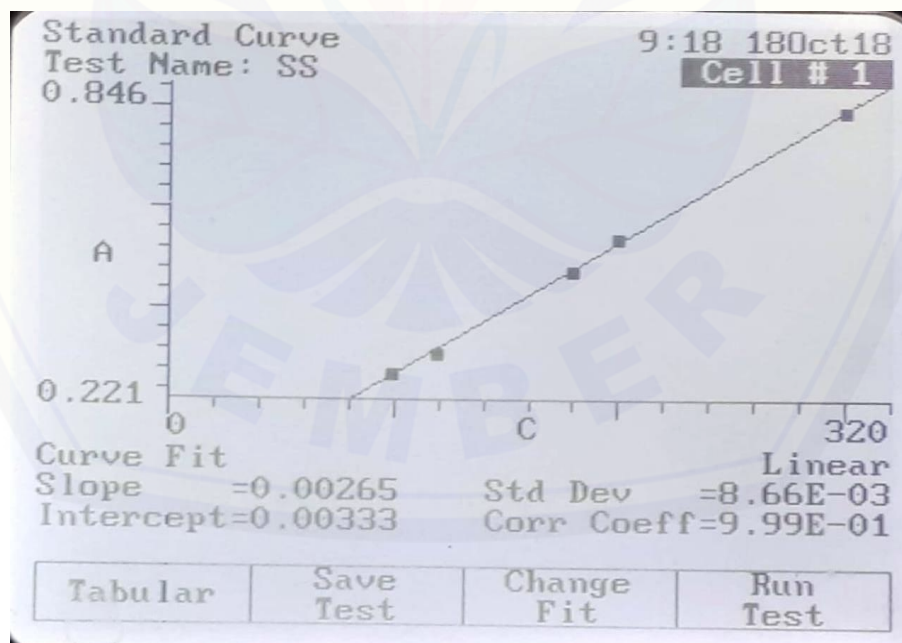
A.1 Kurva spektra panjang gelombang amoksisilin trihidrat



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

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	2,974	251	0,539	302	0,006	353	0,005
201	2,941	252	0,478	303	0,006	354	0,004
202	2,973	253	0,438	304	0,006	355	0,004
203	3,045	254	0,406	305	0,006	356	0,004
204	3,098	255	0,377	306	0,005	357	0,005
205	3,097	256	0,357	307	0,005	358	0,004
206	3,151	257	0,345	308	0,005	359	0,004
207	3,153	258	0,340	309	0,005	360	0,005
208	3,156	259	0,340	310	0,005	361	0,004
209	3,161	260	0,344	311	0,005	362	0,004
210	3,122	261	0,350	312	0,005	363	0,005
211	3,128	262	0,360	313	0,005	364	0,005
212	3,132	263	0,373	314	0,005	365	0,005
213	3,118	264	0,386	315	0,005	366	0,004
214	3,111	265	0,399	316	0,005	367	0,004
215	3,112	266	0,413	317	0,005	368	0,004
216	3,088	267	0,426	318	0,005	369	0,004

217	3,081	268	0,437	319	0,005	370	0,004
218	3,095	269	0,450	320	0,005	371	0,005
219	3,103	270	0,464	321	0,005	372	0,004
220	3,094	271	0,477	322	0,005	373	0,005
221	3,157	272	0,484	323	0,004	374	0,004
222	3,194	273	0,483	324	0,005	375	0,005
223	3,222	274	0,469	325	0,005	376	0,005
224	3,259	275	0,447	326	0,005	377	0,005
225	3,294	276	0,426	327	0,005	378	0,004
226	3,367	277	0,414	328	0,005	379	0,005
227	3,470	278	0,408	329	0,005	380	0,005
228	3,595	279	0,402	330	0,005	381	0,005
229	3,717	280	0,383	331	0,005	382	0,005
230	3,716	281	0,343	332	0,004	383	0,004
231	3,695	282	0,290	333	0,005	384	0,004
232	3,526	283	0,237	334	0,005	385	0,005
233	3,413	284	0,180	335	0,005	386	0,005
234	3,331	285	0,125	336	0,005	387	0,005
235	3,234	286	0,088	337	0,004	388	0,004
236	3,095	287	0,063	338	0,005	389	0,005
237	2,920	288	0,045	339	0,005	390	0,004
238	2,703	289	0,031	340	0,005	391	0,004
239	2,470	290	0,021	341	0,005	392	0,004
240	2,224	291	0,016	342	0,005	393	0,005
241	1,989	292	0,013	343	0,005	394	0,004
242	1,768	293	0,010	344	0,004	395	0,004
243	1,588	294	0,008	345	0,005	396	0,005
244	1,419	295	0,008	346	0,005	397	0,004
245	1,224	296	0,007	347	0,005	398	0,004
246	1,023	297	0,007	348	0,004	399	0,004
247	0,892	298	0,007	349	0,005	400	0,004
248	0,802	299	0,007	350	0,005		
249	0,710	300	0,006	351	0,005		
250	0,620	301	0,006	352	0,005		

B. Kurva Baku Amoksisilin Trihidrat dalam Aquadest**B.1 Hasil absorbansi larutan baku amoksisilin trihidrat****B.2 Kurva baku amoksisilin trihidrat**

B.3 Hasil perhitungan linearitas kurva baku amoksisilin trihidrat

Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 5
Line equation	: $Y = 0.00332585 + 0.00264597X$
Corelation coefficient	: 0.99935320
Sy value	: 0.00865634
Vx0 value	: 1.81751200%
Xp value	: 23.52851000
The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)	
The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)	
The Xp value is OK (< 100.00000000)	

C. Perhitungan Ukuran Partikel

C.1 Formula (1)

No.	Formula (1)		
	R1 (µm)	R2 (µm)	R3 (µm)
1.	307,2	352,0	348,2
2.	305,4	271,8	361,6
3.	320,5	374,8	310,6
4.	388,9	330,9	292,1
5.	375,1	350,0	336,8
6.	339,4	297,2	344,5
7.	380,5	333,2	353,1
8.	359,1	336,8	348,1
9.	361,0	351,4	308,7
10.	362,7	334,4	275,0
11.	299,6	326,2	281,1
12.	388,2	299,2	296,1
13.	341,2	346,0	322,8
14.	311,4	358,8	365,7
15.	363,9	331,6	300,1
16.	300,4	376,9	330,5
17.	345,7	387,0	407,2
18.	323,2	343,9	350,2
19.	308,7	319,0	380,6
20.	313,9	370,8	295,5
21.	330,4	381,7	400,4

22.	309,8	351,3	399,4
23.	384,1	400,4	343,1
24.	380,5	370,1	360,3
25.	366,8	333,1	410,2
26.	322,1	356,9	350,8
27.	331,0	361,5	340,5
28.	295,5	294,8	299,5
29.	341,1	290,9	387,4
30.	401,4	380,1	400,4
31.	321,9	350,7	330,2
32.	315,7	400,8	370,7
33.	342,2	320,1	390,3
34.	321,4	381,8	360,6
35.	337,3	397,2	352,1
36.	365,4	371,7	320,8
37.	346,5	355,1	363,3
38.	408,1	382,3	390,2
39.	363,2	393,9.	383,4
40.	340,3	334,0	340,7
41.	315,4	359,0	312,3
42.	370,1	331,6	410,9
43.	409,1	318,1	300,3
44.	340,7	405,4	280,7
45.	370,3	311,7	370,6
46.	330,4	337,9	400,5
47.	400,1	351,8	340,1
48.	340,3	378,1	310,0
49.	350,1	288,8	293,1
50.	368,8	346,7	360,3
Rata-rata	346,3	348,6	345,0

C.2 Formula (A)

No.	Formula (A)		
	R1 (μm)	R2 (μm)	R3 (μm)
1.	559,8	588,5	557,5
2.	578,3	577,0	538,9
3.	575,2	493,2	550,8
4.	556,2	544,6	550,3
5.	580,9	589,7	550,5
6.	587,3	494,6	572,1
7.	581,4	581,4	526,8
8.	553,8	502,3	605,1
9.	463,8	489,3	613,8

10.	483,2	546,6	472,0
11.	543,1	551,9	545,8
12.	526,6	561,8	555,2
13.	496,1	535,5	527,4
14.	516,4	570,3	567,7
15.	544,2	604,6	560,3
16.	517,9	578,5	554,9
17.	586,1	493,4	566,4
18.	508,2	525,3	494,4
19.	539,2	579,3	529,4
20.	537,4	499,6	600,7
21.	544,2	559,3	510,5
22.	559,4	589,5	552,8
23.	609,0	503,5	549,2
24.	520,5	510,6	513,7
25.	486,8	534,5	520,2
26.	472,1	476,4	507,8
27.	571,0	505,5	587,5
28.	525,4	494,8	559,5
29.	581,1	570,9	517,4
30.	575,8	580,1	532,4
31.	481,9	550,7	550,2
32.	535,7	600,8	560,7
33.	592,2	520,1	517,3
34.	521,4	561,8	502,7
35.	537,3	557,2	532,1
36.	565,4	521,7	511,1
37.	496,5	535,1	533,6
38.	528,1	582,3	575,2
39.	583,2	533,9	553,4
40.	540,3	594,0	511,7
41.	525,4	499,0	602,3
42.	510,1	531,6	505,9
43.	602,1	518,1	545,3
44.	580,7	575,4	530,7
45.	570,3	511,7	540,6
46.	510,4	537,9	520,5
47.	530,1	501,8	501,1
48.	550,3	578,1	544,9
49.	490,1	548,8	513,1
50.	570,8	556,7	537,3
Rata-rata	542,1	543,1	541,6

C.3 Formula (B)

No.	Formula (B)		
	R1 (μm)	R2 (μm)	R3 (μm)
1.	452,6	409,9	417,9
2.	430,2	424,5	434,0
3.	416,9	478,2	458,4
4.	449,5	411,5	444,7
5.	431,6	460,1	410,9
6.	465,7	440,2	428,8
7.	486,2	472,0	459,1
8.	426,7	461,0	444,7
9.	434,4	448,1	451,4
10.	481,1	445,1	449,1
11.	435,4	434,5	437,0
12.	476,6	411,7	502,5
13.	401,8	391,5	412,2
14.	420,4	489,6	465,4
15.	415,6	468,2	487,2
16.	470,9	441,6	491,3
17.	427,2	498,8	477,5
18.	449,4	510,5	413,9
19.	502,2	471,7	383,0
20.	395,9	482,3	397,7
21.	479,2	455,1	506,2
22.	509,4	476,1	377,8
23.	445,4	488,8	456,3
24.	421,8	457,6	446,0
25.	412,8	430,8	466,3
26.	467,1	487,6	482,3
27.	433,0	492,1	428,2
28.	478,5	401,2	423,9
29.	500,4	467,1	472,0
30.	420,0	501,5	447,9
31.	395,5	458,2	469,4
32.	415,7	440,8	470,7
33.	402,2	420,1	490,3
34.	421,4	391,8	480,6
35.	437,3	457,2	432,1
36.	465,4	421,7	430,8
37.	496,5	455,1	443,3
38.	408,1	482,3	390,2
39.	483,2	493,9	443,4
40.	444,3	398,9	491,0
41.	440,7	454,4	445,6

42.	507,6	446,7	420,2
43.	430,2	496,0	495,1
44.	433,6	456,5	446,3
45.	476,4	432,7	503,6
46.	489,3	470,5	393,8
47.	452,1	421,1	501,6
48.	503,5	501,1	407,8
49.	394,0	390,2	491,1
50.	443,3	460,3	436,9
Rata-rata	447,6	447,2	449,1

C.4 Formula (AB)

No.	Formula (AB)		
	R1 (μm)	R2 (μm)	R3 (μm)
1.	645,6	652,8	582,0
2.	660,4	607,0	613,3
3.	637,1	658,8	674,9
4.	698,6	608,1	593,6
5.	626,3	604,9	675,7
6.	608,8	638,8	581,4
7.	615,4	622,0	618,1
8.	671,4	605,1	663,4
9.	681,9	613,8	582,0
10.	620,1	577,6	615,1
11.	618,2	615,9	589,6
12.	633,9	600,8	571,1
13.	581,8	567,4	636,2
14.	616,5	578,3	616,5
15.	624,5	599,1	639,1
16.	626,8	657,0	609,6
17.	617,2	597,8	597,5
18.	609,4	670,5	603,9
19.	572,2	571,7	603,0
20.	595,9	582,4	647,0
21.	589,2	615,1	626,2
22.	609,4	566,1	577,8
23.	635,4	611,6	596,7
24.	613,1	627,6	606,0
25.	582,2	610,4	590,3
26.	552,0	591,6	603,6
27.	591,4	624,2	625,6
28.	608,1	668,4	611,5
29.	596,4	616,7	571,3

30.	653,6	601,6	615,1
31.	611,2	590,3	579,6
32.	561,9	620,2	601,8
33.	612,7	637,5	597,4
34.	583,2	608,2	616,9
35.	624,1	639,1	659,7
36.	606,3	597,5	629,8
37.	592,4	631,6	600,8
38.	617,4	573,5	584,1
39.	565,0	614,5	631,7
40.	636,9	585,6	604,6
41.	600,2	601,6	589,5
42.	564,1	676,2	600,4
43.	600,2	586,0	595,7
44.	573,8	606,5	616,7
45.	566,8	615,5	623,4
46.	619,3	626,9	623,6
47.	642,5	624,3	601,9
48.	615,4	571,5	637,7
49.	574,5	605,1	591,5
50.	603,3	580,5	606,8
Rata-rata	610,2	609,9	611,8

D. Perhitungan *Entrapment Efficiency*

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

Formula	Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	<i>EE</i> (%)	Rata-rata \pm SD (%)
1	1	0,221	83,371	100,604	83,420	82,819 \pm 0,524
	2	0,218	82,577	100,143	82,459	
	3	0,218	82,577	100	82,577	
A	1	0,216	81,087	100,004	81,084	80,284 \pm 0,815
	2	0,213	80,654	100,062	80,604	
	3	0,209	79,115	99,937	79,165	
B	1	0,234	88,731	100,039	88,696	87,925 \pm 0,546
	2	0,231	87,577	100,086	87,502	
	3	0,231	87,577	100	87,577	
AB	1	0,208	80,654	100,157	80,527	79,394 \pm 1,002
	2	0,209	79,115	100,111	79,027	
	3	0,208	78,731	100,132	78,627	

D.2 Contoh perhitungan *entrapment efficiency*

Diketahui : Formula 1 replikasi 1

a. Kadar sebenarnya

- Absorbansi (y) = 0,221
- $y = 0,0026x + 0,0033$
- $0,221 = 0,0026x + 0,0033$
- $x = 83,731$ ppm

b. Kadar teoritis

- Berat *microspheres* yang didapat = 1,3657 gram
- Ditimbang *microspheres* yang setara dengan 50 mg (0,05 gram) amoksisilin trihidrat (AT)

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

$$\frac{0,575 \text{ g}}{0,05 \text{ g}} = \frac{1,3657 \text{ g}}{X}$$

$$X = 0,1188 \text{ g}$$

- Yang ditimbang = 0,1192 g

$$\frac{0,575 \text{ g}}{Y} = \frac{1,3657}{0,1192 \text{ g}}$$

$$Y = 0,050186 \text{ g}$$

$$Y = 50,186 \text{ mg}$$

- Kadar dalam 50 ml

$$\frac{50,186 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 1000 = 1003,72 \text{ ppm}$$

- Pengenceram sebanyak 10 kali

$$\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 1003,72 = 100,372 \text{ ppm}$$

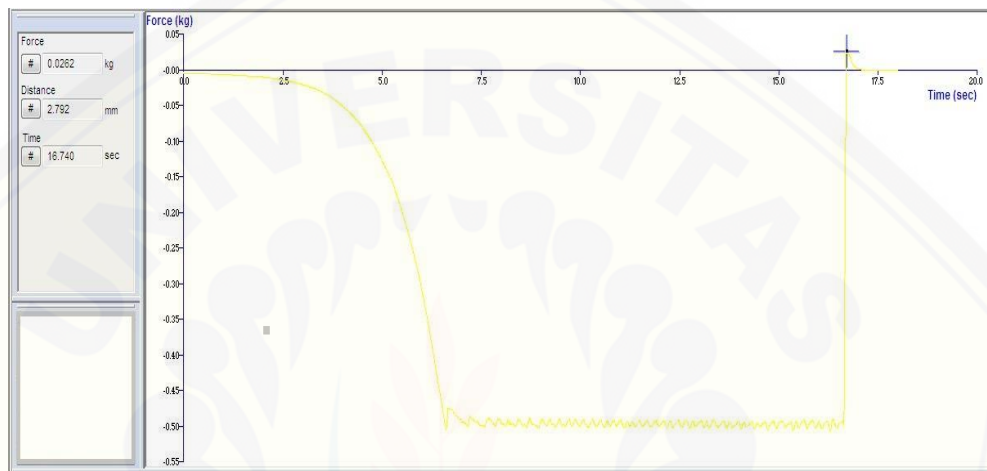
Jadi, % *entrapment efficiency* =

$$\frac{83,731 \text{ ppm}}{100,372 \text{ ppm}} \times 100\% = 83,420 \%$$

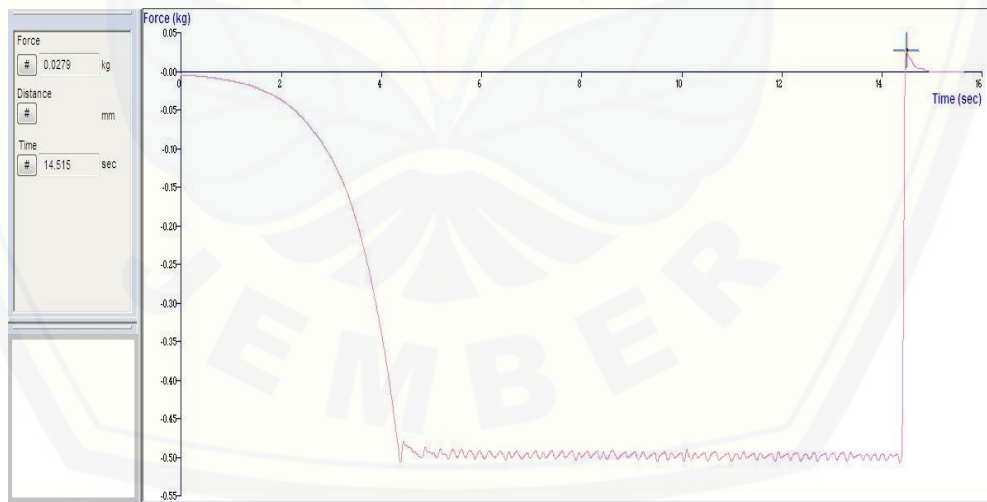
E. Uji Kekuatan *Mucoadhesive*

E.1 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula 1

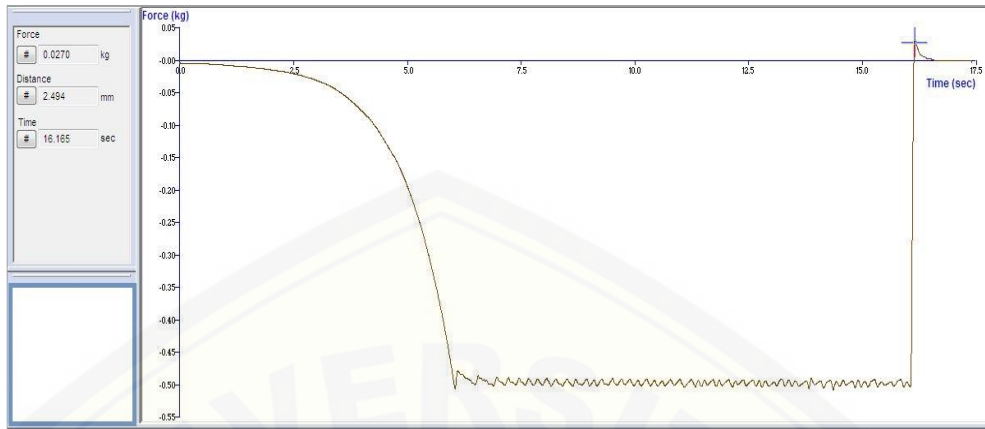
Replikasi 1



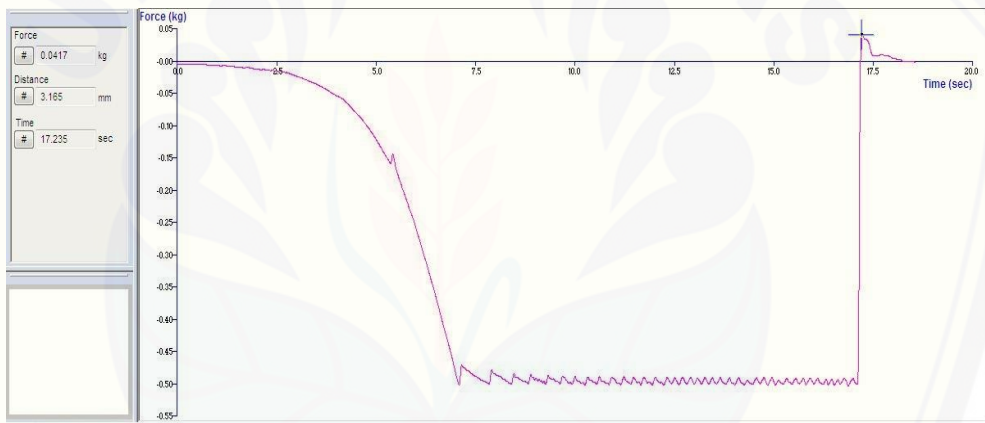
Replikasi 2



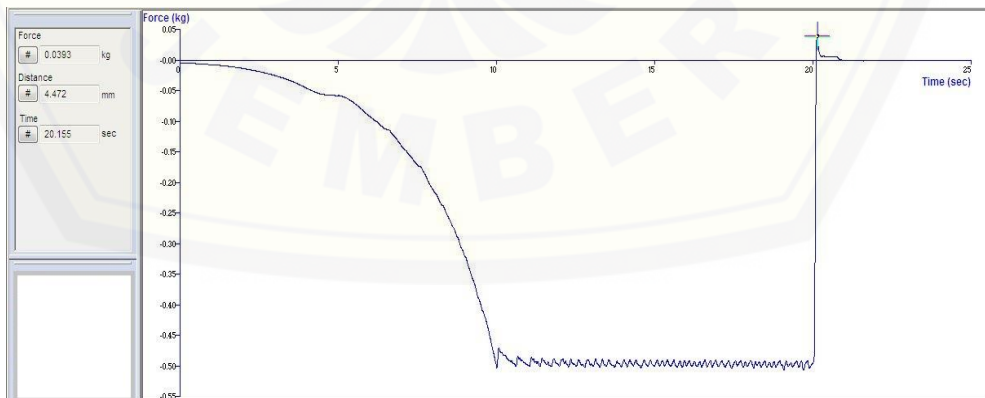
Replikasi 3

E.2 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula A

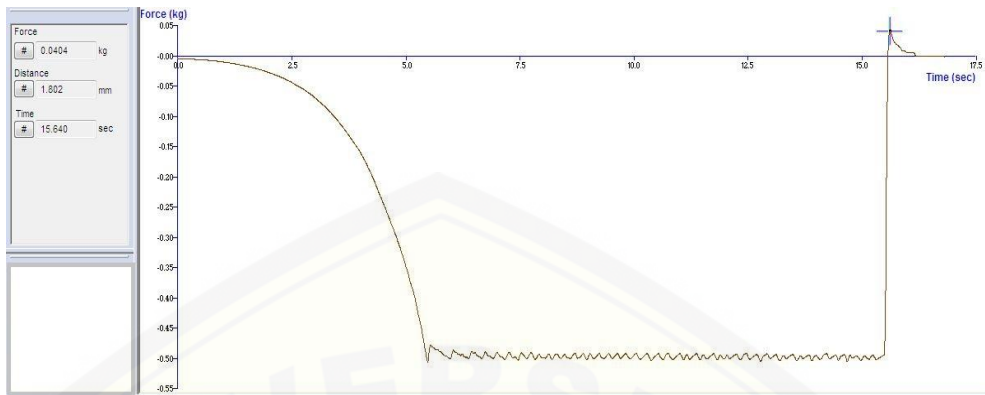
Replikasi 1



Replikasi 2

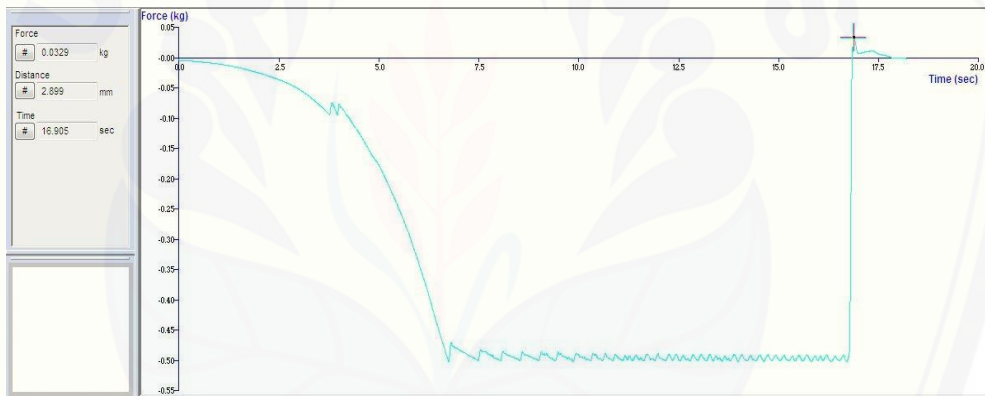


Replikasi 3

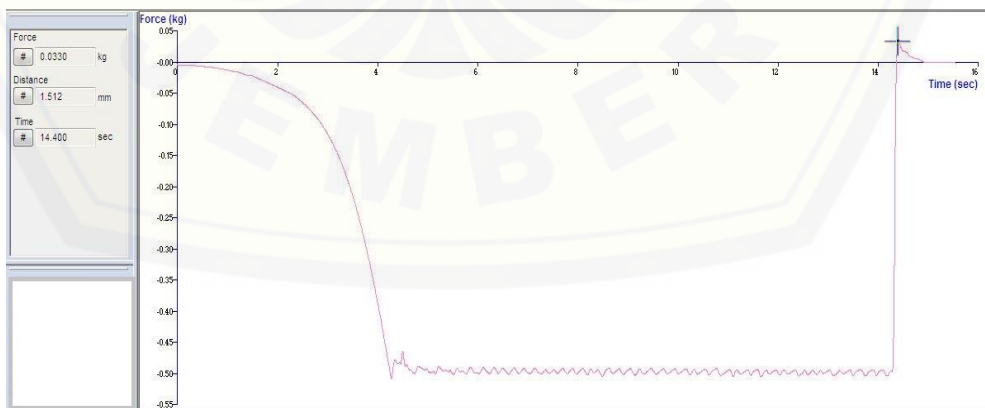


E.3 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula B

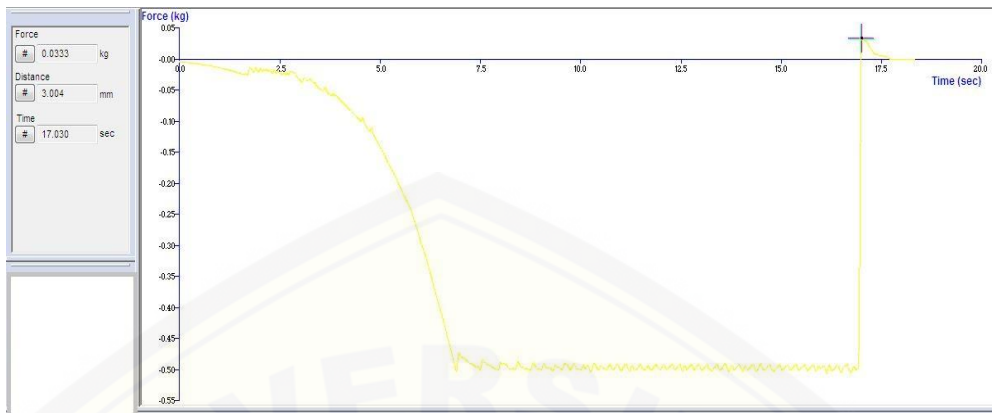
Replikasi 1



Replikasi 2

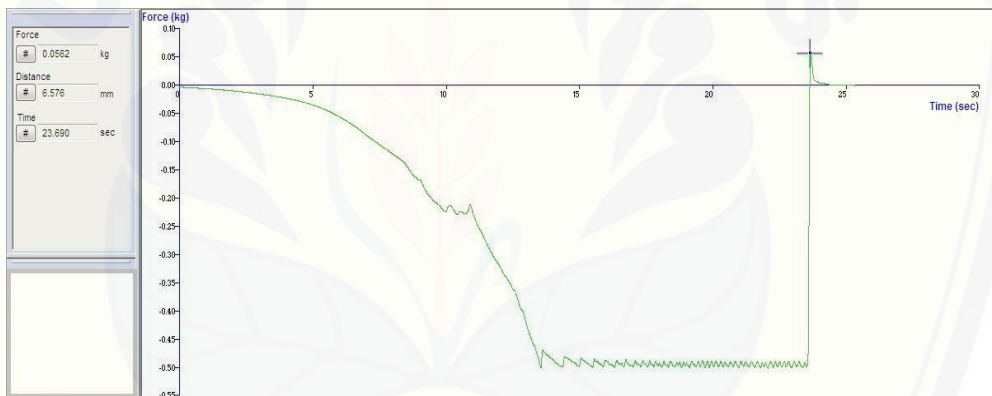


Replikasi 3

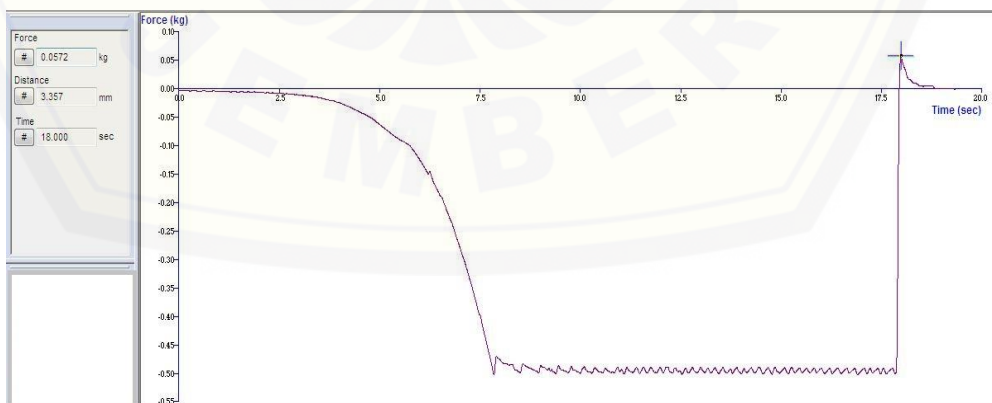


E.4 Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* formula AB

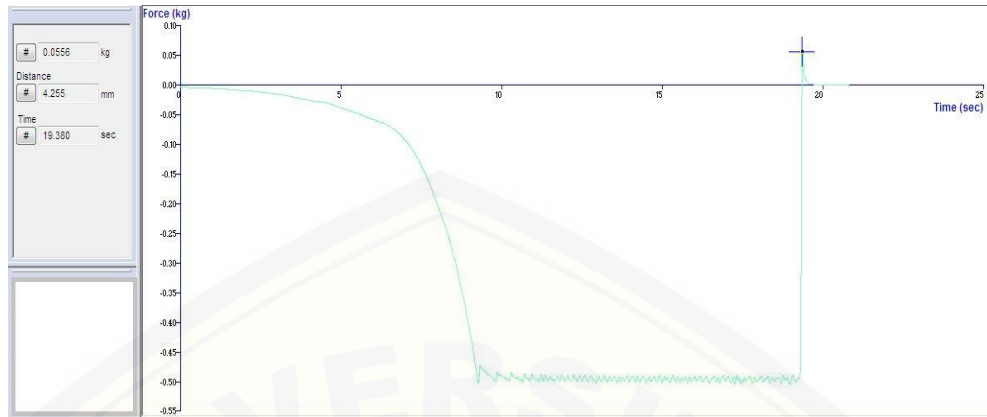
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



F. Hasil Analisis SPSS

F.1 Ukuran Partikel

Tests of Normality

perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ukuran formula 1	.239	3	.	.975	3	.696
formula A	.253	3	.	.964	3	.637
formula B	.310	3	.	.900	3	.384
formula AB	.331	3	.	.865	3	.281

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

ukuran

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.092	3	8	.407

ANOVA

ukuran	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	118697.836	3	39565.945	2.658E4	.000
Within Groups	11.907	8	1.488		
Total	118709.742	11			

Multiple Comparisons

ukuran
LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula A	-195.633333*	.996104	.000	-197.93035	-193.33631
	formula B	-101.333333*	.996104	.000	-103.63035	-99.03631
	formula AB	-264.000000*	.996104	.000	-266.29702	-261.70298
formula A	formula 1	195.633333*	.996104	.000	193.33631	197.93035
	formula B	94.300000*	.996104	.000	92.00298	96.59702
	formula AB	-68.366667*	.996104	.000	-70.66369	-66.06965
formula B	formula 1	101.333333*	.996104	.000	99.03631	103.63035
	formula A	-94.300000*	.996104	.000	-96.59702	-92.00298
	formula AB	-162.666667*	.996104	.000	-164.96369	-160.36965
formula AB	formula 1	264.000000*	.996104	.000	261.70298	266.29702
	formula A	68.366667*	.996104	.000	66.06965	70.66369
	formula B	162.666667*	.996104	.000	160.36965	164.96369

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

F.2 Entrapment Efficiency

Tests of Normality

perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
EE	formula 1	.344	3	.841	3	.215
	formula A	.292	3	.923	3	.464
	formula B	.365	3	.797	3	.107
	formula AB	.310	3	.900	3	.384

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

EE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.941	3	8	.465

ANOVA

EE					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	132.139	3	44.046	64.714	.000
Within Groups	5.445	8	.681		
Total	137.584	11			

Multiple Comparisons

EE
LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula A	2.534333*	.673614	.006	.98098	4.08769
	formula B	-5.106333*	.673614	.000	-6.65969	-3.55298
	formula AB	3.425000*	.673614	.001	1.87164	4.97836
formula A	formula 1	-2.534333*	.673614	.006	-4.08769	-.98098
	formula B	-7.640667*	.673614	.000	-9.19402	-6.08731
	formula AB	.890667	.673614	.223	-.66269	2.44402
formula B	formula 1	5.106333*	.673614	.000	3.55298	6.65969
	formula A	7.640667*	.673614	.000	6.08731	9.19402
	formula AB	8.531333*	.673614	.000	6.97798	10.08469
formula AB	formula 1	-3.425000*	.673614	.001	-4.97836	-1.87164
	formula A	-.890667	.673614	.223	-2.44402	.66269
	formula B	-8.531333*	.673614	.000	-10.08469	-6.97798

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

F.3 Kekuatan *Mucoadhesive***Tests of Normality**

perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
mucoadhesive formula 1	.182	3	.	.999	3	.935
mucoadhesive formula A	.189	3	.	.998	3	.908
mucoadhesive formula B	.292	3	.	.923	3	.463
mucoadhesive formula AB	.232	3	.	.980	3	.726

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

mucoadhesive

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.134	3	8	.392

ANOVA

mucoadhesive	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1442.396	3	480.799	671.663	.000
Within Groups	5.727	8	.716		
Total	1448.123	11			

Multiple Comparisons

mucoadhesive
LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula A	-13.433333*	.690813	.000	-15.02635	-11.84032
	formula B	-6.033333*	.690813	.000	-7.62635	-4.44032
	formula AB	-29.300000*	.690813	.000	-30.89302	-27.70698
formula A	formula 1	13.433333*	.690813	.000	11.84032	15.02635
	formula B	7.400000*	.690813	.000	5.80698	8.99302
	formula AB	-15.866667*	.690813	.000	-17.45968	-14.27365
formula B	formula 1	6.033333*	.690813	.000	4.44032	7.62635
	formula A	-7.400000*	.690813	.000	-8.99302	-5.80698
	formula AB	-23.266667*	.690813	.000	-24.85968	-21.67365
formula AB	formula 1	29.300000*	.690813	.000	27.70698	30.89302
	formula A	15.866667*	.690813	.000	14.27365	17.45968
	formula B	23.266667*	.690813	.000	21.67365	24.85968

G. Hasil Analisis Desain Faktorial

G.1 Tabulasi hasil perhitungan efek masing-masing faktor dan interaksinya

Formula	Karbomer (A)	Etil Selulosa (B)	Interaksi A dan B	Ukuran Partikel (μm)	Entrapment Efficiency (%)	Kekuatan Mucoadhesive (gram)
1	-1	-1	+1	346,633	82,759	27,033
A	+1	-1	-1	542,267	80,453	40,467
B	-1	+1	-1	447,967	87,855	33,067
AB	+1	+1	+1	610,633	79,022	56,333

G.2 Contoh perhitungan masing-masing faktor

- Respon Ukuran Partikel

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{542,267 + 610,633}{2} - \frac{346,633 + 447,967}{2} = 179,150$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{447,967 + 610,633}{2} - \frac{346,633 + 542,267}{2} = 84,850$$

$$\text{Efek Interaksi A dan B} = \frac{346,633 + 610,633}{2} - \frac{542,267 + 447,967}{2} = -16,484$$

- Respon *Entrapment Efficiency*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{80,284 + 79,394}{2} - \frac{82,819 + 87,925}{2} = -5,533$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{87,925 + 79,394}{2} - \frac{82,819 + 80,284}{2} = 2,108$$

$$\text{Efek Interaksi A dan B} = \frac{82,819 + 79,394}{2} - \frac{80,284 + 87,925}{2} = -2,998$$

- Respon Kekuatan *Mucoadhesive*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{40,467 + 56,333}{2} - \frac{27,033 + 33,067}{2} = 18,350$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{33,067 + 56,333}{2} - \frac{27,033 + 40,067}{2} = 11,150$$

$$\text{Efek Interaksi A dan B} = \frac{27,033 + 56,333}{2} - \frac{40,467 + 33,067}{2} = 4,916$$

G.3 Hasil ANOVA Ukuran Partikel menggunakan *software Design Expert*

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	1,187E+005	3	39565,95	26584,06	< 0.0001	significant
<i>A-karbomer</i>	96284,17	1	96284,17	64692,61	< 0.0001	
<i>B-etil selulosa</i>	21598,57	1	21598,57	14511,92	< 0.0001	
<i>AB</i>	815,10	1	815,10	547,66	< 0.0001	
Pure Error	11,91	8	1,49			
Cor Total	1,187E+005	11				

The Model F-value of 26584,06 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.	1,22	R-Squared	0,9999
Mean	486,87	Adj R-Squared	0,9999
C.V. %	0,25	Pred R-Squared	0,9998
PRESS	26,79	Adeq Precision	374,813
-2 Log Likelihood	33,96	BIC	43,90
		AICc	47,68

The "Pred R-Squared" of 0,9998 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9999; 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 374,813 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient	Standard df Error	95% CI		VIF
	Estimate		Low	High	
Intercept	486,88	1 0,35	486,06	487,69	
A-karbomer	89,57	1 0,35	88,76	90,39	1,00
B-etilselulosa	42,42	1 0,35	41,61	43,24	1,00
AB	-8,24	1 0,35	-9,05	-7,43	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Ukuran partikel} = & \\
 & +486,88 \\
 & +89,57 * A \\
 & +42,42 * B \\
 & -8,24 * AB
 \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{Ukuran partikel} = & \\ & -251,90000 \\ & +1,17813 * \text{Karbomer} \\ & +0,53720 * \text{Etil selulosa} \\ & -5,27467\text{E-}004 * \text{Karbomer} * \text{Etil selulosa} \end{aligned}$$

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

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

1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.

2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.

3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.

4) Box-Cox plot for power transformations.

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

G.4 Hasil ANOVA *Entrapment Efficiency* menggunakan *software Design Expert*

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	132,14	3	44,05	64,71	< 0.0001	Significant
<i>A-karbomer</i>	<i>91,84</i>	<i>1</i>	<i>91,84</i>	<i>134,93</i>	<i>< 0.0001</i>	
<i>B-etil selulosa</i>	<i>13,33</i>	<i>1</i>	<i>13,33</i>	<i>19,58</i>	<i>0,0022</i>	
<i>AB</i>	<i>26,97</i>	<i>1</i>	<i>26,97</i>	<i>39,63</i>	<i>0,0002</i>	
Pure Error	5,45	8	0,68			
Cor Total	137,58	11				

The Model F-value of 64,71 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,83	R-Squared	0,9604
Mean	82,61	Adj R-Squared	0,9456
C.V. %	1,00	Pred R-Squared	0,9110
PRESS	12,25	Adeq Precision	17,911
-2 Log Likelihood	24,57	BIC	34,51
		AICc	38,29

The "Pred R-Squared" of 0,9110 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9456; 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 15,858 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient	Standard df Error	95% CI		VIF
	Estimate		Low	High	
Intercept	82,61	1 0,24	82,06	83,15	
A-karbomer	-2,77	1 0,24	-3,32	-2,22	1,00
B-etilselulosa	1,05	1 0,24	0,50	1,60	1,00
AB	-1,50	1 0,24	-2,05	-0,95	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Entrapment efficiency} = & \\
 & +82,61 \\
 & -2,77 * A \\
 & +1,05 * B \\
 & -1,50 * AB
 \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{Entrapment efficiency} = & \\ & +52,04300 \\ & -0,061827 * \text{Karbomer} \\ & +0,044413 * \text{Etil selulosa} \\ & -9,595230\text{E-}005 * \text{Karbomer} * \text{Etil selulosa} \end{aligned}$$

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

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

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

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

G.5 Hasil ANOVA Kekuatan *Mucoadhesive* menggunakan *software Design Expert*

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob> F
Model	1442,40	3	480,80	671,66	< 0.0001	significant
<i>A-karbomer</i>	<i>1010,17</i>	<i>1</i>	<i>1010,17</i>	<i>1411,18</i>	<i>< 0.0001</i>	
<i>B-etil selulosa</i>	<i>359,71</i>	<i>1</i>	<i>359,71</i>	<i>502,50</i>	<i>< 0.0001</i>	
<i>AB</i>	<i>72,52</i>	<i>1</i>	<i>72,52</i>	<i>101,31</i>	<i>< 0.0001</i>	
Pure Error	5,73	8	0,72			
Cor Total	1448,12	11				

The Model F-value of 671,66 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,85	R-Squared	0,9960
Mean	39,23	Adj R-Squared	0,9946
C.V. %	2,16	Pred R-Squared	0,9911
PRESS	12,89	Adeq Precision	59,982
-2 Log Likelihood	25,18	BIC	35,12
		AICc	38,89

The "Pred R-Squared" of 0,9911 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9946; 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 59,982 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient	Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate		Low	High	
Intercept	39,23	1 0,24	38,66	39,79	
A-karbomer	9,18	1 0,24	8,61	9,74	1,00
B-etil selulosa	5,48	1 0,24	4,91	6,04	1,00
AB	2,46	1 0,24	1,90	3,02	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan } \mu\text{coadhesive} = & \\ & + 39,23 \\ & + 9,18 * A \\ & + 5,48 * B \\ & + 2,46 * AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors

are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan } \mu\text{coadhesive} = & \\ & +25,00000 \\ & - 0,064267 * \text{Karbomer} \\ & +0,015200 * \text{Etil selulosa} \\ & +1,57333\text{E-}004 * \text{Karbomer} * \text{Etil selulosa} \end{aligned}$$

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

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

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

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

H. Hasil Pengujian Formula Optimum

H.1 Ukuran partikel

No	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
1.	428,7	426,7	384,0
2.	443,4	387,4	480,0
3.	459,8	493,6	434,8
4.	478,3	465,6	484,3
5.	444,7	457,6	422,2
6.	475,3	411,4	398,4
7.	433,2	472,5	468,2
8.	466,4	449,9	475,7
9.	391,0	400,6	494,2
10.	452,8	478,4	472,3
11.	459,9	438,5	421,9
12.	435,4	457,0	476,8
13.	451,8	429,4	491,7
14.	464,1	451,1	444,7

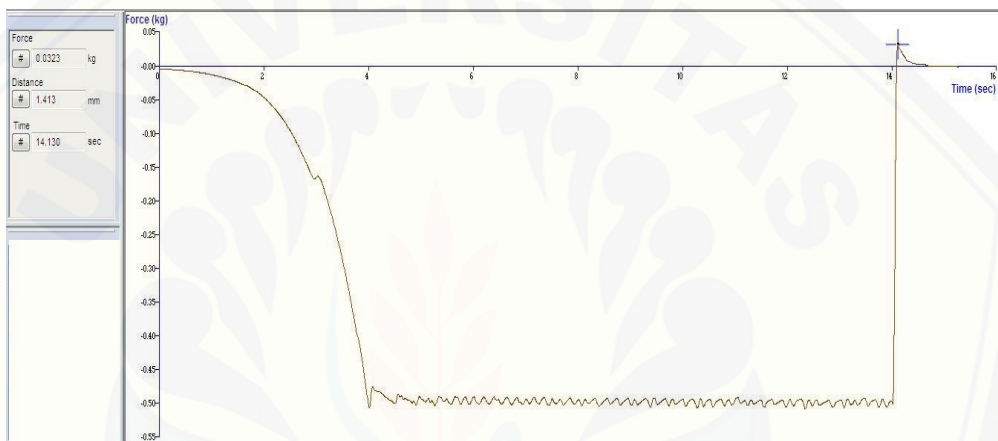
15.	485,0	423,7	469,4
16.	398,9	433,9	451,6
17.	473,5	396,2	459,1
18.	451,1	472,1	463,5
19.	461,9	441,6	414,9
20.	422,5	456,7	395,7
21.	471,6	435,3	436,1
22.	409,6	483,7	451,1
23.	444,2	418,4	489,6
24.	433,2	477,1	460,9
25.	402,7	430,2	421,8
26.	457,1	447,4	484,8
27.	443,2	395,1	432,2
28.	465,5	461,7	447,4
29.	481,1	447,2	457,0
30.	472,3	431,5	429,9
31.	397,1	452,8	471,8
32.	417,9	465,0	465,1
33.	452,0	477,1	421,8
34.	441,6	391,8	448,1
35.	432,8	473,4	461,1
36.	451,6	423,9	400,5
37.	480,4	452,3	443,3
38.	428,1	472,6	387,9
39.	452,3	493,8	424,5
40.	442,7	428,1	462,2
41.	409,7	450,7	439,6
42.	437,2	476,0	477,8
43.	462,8	476,0	463,5
44.	437,1	434,2	444,2
45.	472,1	472,9	436,9
46.	419,6	450,5	488,5
47.	458,1	492,9	493,6
48.	413,6	388,7	457,6
49.	474,3	482,1	483,7
50.	445,1	464,5	436,9
Rata-rata	445,7	447,8	449,6

H.2 Entrapment Efficiency

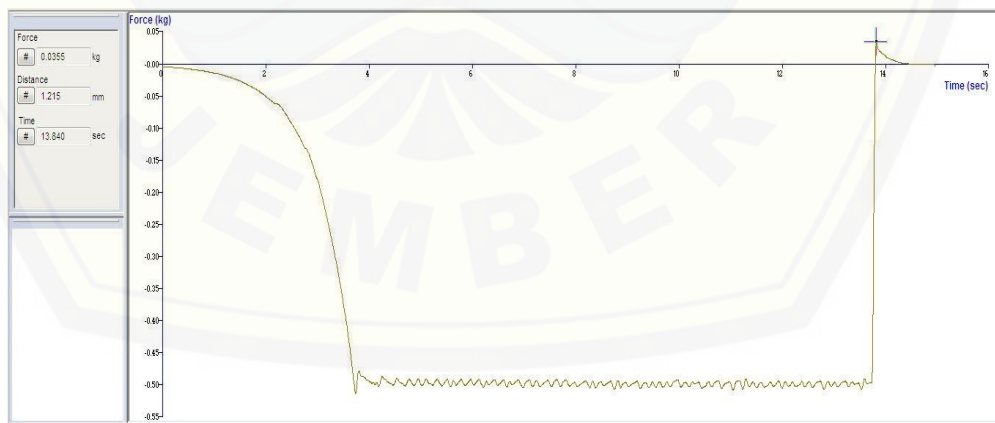
Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata ± SD (%)
1	0,226	85,654	99,813	85,814	86,853 ± 1,309
2	0,233	88,346	100,026	88,323	
3	0,228	86,423	100,000	86,423	

H.3 Kekuatan Mucoadhesive

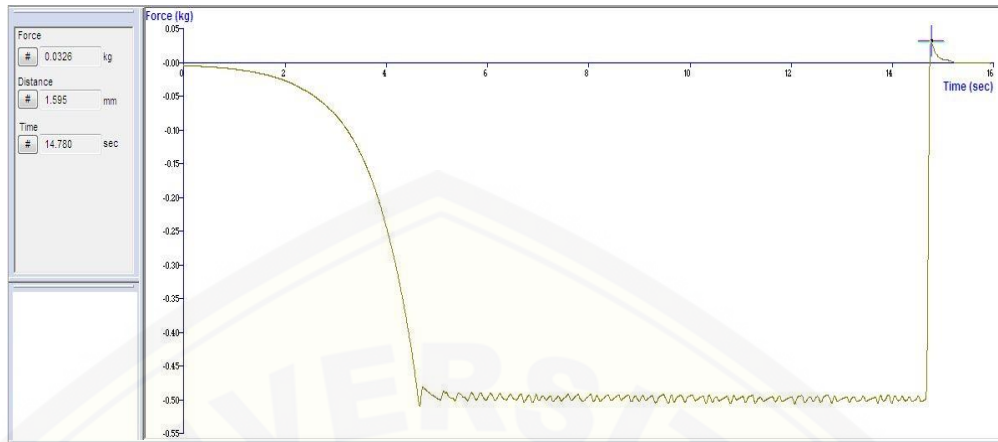
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



I. Hasil Analisis Uji t-Test

I.1 Hasil uji-t (*One Sample T-test*) ukuran partikel menggunakan *software SPSS*

T-Test

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ukuran	3	4.4770E2	1.951922	1.126943

One-Sample Test

	Test Value = 447.967					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
ukuran	-.237	2	.835	-.267000	-5.11584	4.58184

I.2 Perbandingan hasil ukuran partikel percobaan (observatif) dengan prediksi respon dari desain faktorial

Replikasi	Percobaan (observatif)	Prediksi Respon	Signifikansi
1	445,7 μm	447,967 μm	0,835
2	447,8 μm		
3	449,6 μm		

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

T-Test

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
EE	3	8.7854E1	.618186	.356910

One-Sample Test

Test Value = 87.925						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
EE	-.197	2	.862	-.070333	-1.60599	1.46533

I.4 Perbandingan hasil *entrapment efficiency* percobaan (observatif) dengan prediksi respon dari desain faktorial

Replikasi	Percobaan (observatif)	Prediksi Respon	Signifikansi
1	88,563 %	87,925%	0,862
2	87,424 %		
3	87,577 %		

I.5 Hasil uji-t (*One Sample T-test*) kekuatan *mucoadhesive* menggunakan *software SPSS*

T-Test

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Mucoadhesive	3	3.3466E1	1.767295	1.020349

One-Sample Test

Test Value = 33.067						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Mucoadhesive	.392	2	.733	.399667	-3.99054	4.78987

I.6 Perbandingan hasil kekuatan *mucoadhesive* percobaan (observatif) dengan prediksi respon dari desain faktorial

Replikasi	Percobaan (observatif)	Prediksi Respon	Signifikansi
1	32,300 gram	33,067 gram	0,733
2	35,500 gram		
3	32,600 gram		

J. Perhitungan Drug Loading

Diketahui : formula optimum replikasi 1

$$\text{Entrapment efficiency} = 88,563\%$$

$$\text{Massa amoksisilin trihidrat} = 575,2 \text{ mg}$$

$$\text{Bobot microspheres yang didapat} = 1497,8 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \text{Drug loading} &= \frac{\text{bobot obat yang terjerap microspheres}}{\text{bobot microspheres yang didapat}} \times 100\% \\ &= \frac{(88,563\%) \times 575,2 \text{ mg}}{1497,8 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 34,011\% \end{aligned}$$

K. Perhitungan Yield

Diketahui : formula optimum replikasi 1

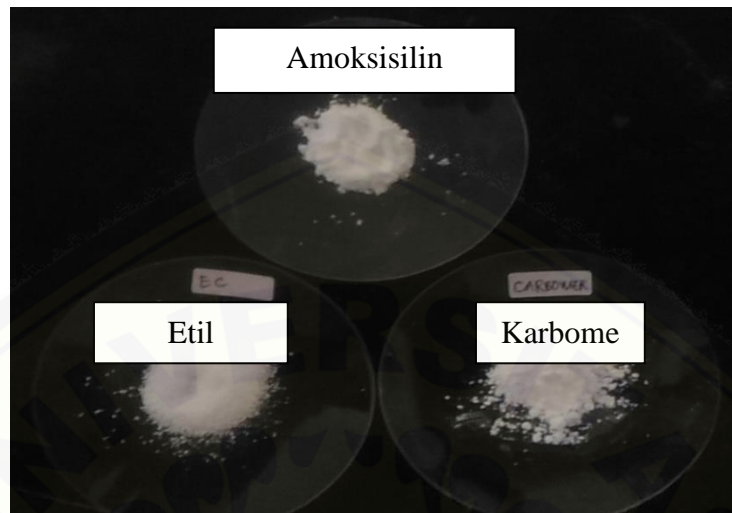
$$\text{Bobot microspheres yang didapat} = 1497,8 \text{ mg}$$

$$\text{Total bobot obat dan polimer teoritis} = 1825,2 \text{ mg}$$

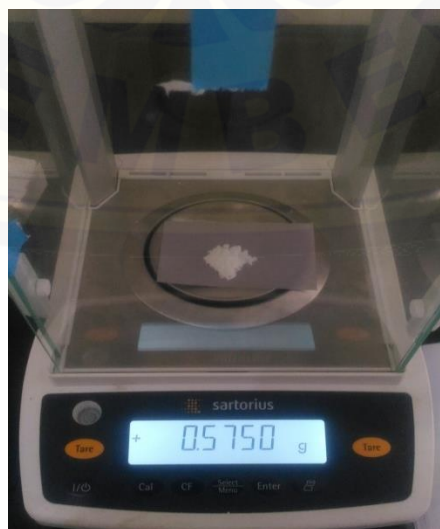
$$\begin{aligned} \text{Yield} &= \frac{\text{bobot microspheres yang didapat}}{\text{total bobot obat dan polimer teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{1497,8 \text{ mg}}{1825,2 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 82,062\% \end{aligned}$$

L. Dokumentasi Penelitian

L.1 Bahan yang digunakan dalam penelitian



L.2 Penimbangan bahan



L.3 Preparasi *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat

L.4 Alat pengujian *mucoadhesive microspheres* amoksisilin trihidrat



Spektrofotometer UV-Vis



Mikroskop optik



Texture analyzer

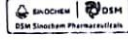




FTIR



SEM

M. Sertifikat Analisis Amoksisilin Trihidrat

DSM Sinochem Pharmaceuticals India Pvt. Ltd			
Bhai Mohar Singh Nagar, Toansa, Distt. Nawanshahr, Punjab 144 533 India. Tel. : + 91-1881-509690 - 509692 Fax : + 91-1881-509890, 509891 Website : www.dsm.com			
Certificate of Analysis			
AMOXICILLIN TRIHYDRATE			
PURIMOX ® POWDER		Batch/lot: M482081	Batch/lot size: 1500 KG
Manufacturing date: Mar 2014		Expiration Date: Feb 2019	Release date: 11-Mar-2014
Tests	Specifications	Units	Results
BP SPECIFICATION			
Appearance	White to almost white crystalline powder		Complies
Solubility	Conforms with test		Complies
Identification (IR/HPLC)	Conforms with test		Complies
pH	3.5 to 6.6		5.0
Appearance of solution in HCl	Not more opalescent than ref. soln. II		Complies
Appearance of solution in NH4OH	Not more opalescent than ref. soln. II		Complies
Specific optical rotation	290.0 to 315.0	deg	302.7
Highest individual impurity ¹	< = 1.00	%w/w	0.06
N,N-Dimethylaniline	< 20ppm		Not applicable
Water content by KF	11.5 to 14.5	%w/w	13.1
Sulphated ash	< = 1.0	%w/w	0.1
Assay (on anhydrous)	95.0 to 102.0	%w/w	99.7
Tapped Bulk density ²	> = 0.65	g/ml	0.70
Pharmacopoeia quality (wherever applicable): Complies with the current editions: IP 2014, USP 36, Ph.Eur 7.0 & BP 2014			
Manufactured according to ICH Q7 GMP for APIs.			
N,N-Dimethylaniline is not used in the manufacturing process of this product or present in any of the raw materials.			
DSM order#: 47325			
Customer order#: 4412660			
Ship-to: PT PARIT PADANG GLOBAL, JL.RAWA UDANG NO.4A, 13930, JAKARTA, ID			
² Additional Test			
¹ Related Impurities			
 			
Date of issue: Toansa, March 20, 2014			
COA Approved with Digital Signature by Neeraj Pasricha, , 10:41:57, 20.03.2014			
<small>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 plants. However, the buyer must check the suitability of this grade for the actual application. This certificate does not release the recipient from his obligation to carry out his usual incoming checks. The applicability of any other general terms and conditions is explicitly rejected and superseded by our General Terms and Conditions of Sale as mentioned on our website.</small>			

