

**Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Natrium Alginat Terhadap
Karakteristik Fisik, Distribusi dan Ukuran Mikropartikel, dan Indeks
Swelling pada Formula Mikropartikel Ekstrak *Hormophysa triquetra* yang
Dibuat dengan Metode *Crosslinking* Gelasi Ionik**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



OLEH:

DENDY TRIATMAJA

145070501111028

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018

DAFTAR ISI

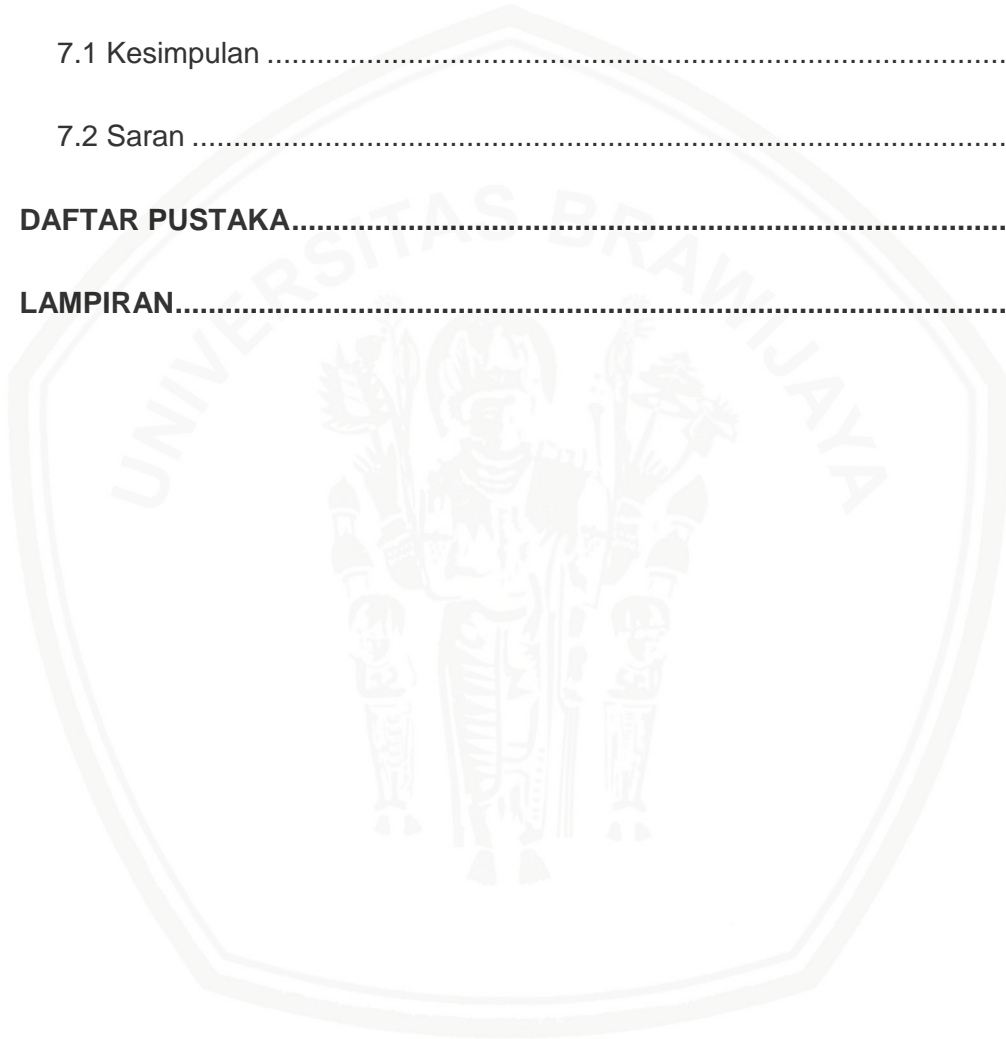
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
ABSTRAK BAHASA INDONESIA.....	v
ABSTRAK BAHASA INGGRIS.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 <i>Hormophysa triquetra</i>	6
2.2 Fukosantin.....	7
2.3 Natrium Alginat.....	8
2.4 Kalsium Klorida.....	9
2.5 <i>Crosslinked</i>	10
2.6 Mikropartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat.....	12
2.7 Tujuan Mikroenkapsulasi.....	13

2.8 Keuntungan dan Kerugian Mikroenkapsulasi.....	13
2.9 Komponen Penyusun Mikropartikel	14
2.10 Metode Pembuatan Mikropartikel	15
2.10.1 Metode Fisikokimia.....	15
2.10.2 Metode Elektrostatik.....	16
2.10.3 Metode Mekanik.....	16
2.10.4 Metode Gelasi Ionik.....	17
2.11. Mekanisme Pelepasan Obat dari Mikropartikel.....	19
2.12 Evaluasi Mikropartikel.....	20
2.12.1 Uji Perolehan Kembali	20
2.12.2 Penentuan Distribusi Ukuran Mikropartikel	21
2.12.3 <i>Particle Size Analyser</i> (PSA).....	22
2.12.4 <i>Electron microscopy</i>	23
2.12.5 Indeks <i>Swelling</i> Mikropartikel.....	24
2.13 Monografi Eksipien.....	24
2.13.1 Natrium Alginat.....	24
2.13.2 Kalsium Klorida.....	25
2.13.3 Akuades.....	26
BAB III. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	28
3.1 Kerangka Konsep Penelitian	28
3.2 Hipotesis Penelitian	30

BAB IV. METODE PENELITIAN	31
4.1 Desain Penelitian	31
4.2 Variabel Penelitian	31
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	31
4.4 Alat dan Bahan.....	32
4.4.1 Alat	32
4.4.2 Bahan	32
4.5 Definisi Operasional	32
4.6 Skema Kerja.....	34
4.6.1 Skema Alur Penelitian.....	34
4.6.1.1 Pembuatan Ekstrak <i>Hormophysa triquetra</i>	35
4.6.1.2 Pembuatan Mikropartikel Tanpa Ekstrak.....	36
4.6.1.3 Pembuatan Mikropartikel dengan Ekstrak.....	37
4.7 Prosedur Penelitian	38
4.7.1 Pembuatan Ekstrak <i>Hormophysa triquetra</i>	38
4.7.2 Pembuatan Mikropartikel Tanpa Ekstrak.....	38
4.7.3 Pembuatan Mikropartikel dengan Ekstrak.....	39
4.7.4 Evaluasi Distribusi Ukuran Mikropartikel	40
4.7.5 Evaluasi Uji Ukuran Mikropartikel.....	40
4.7.6 Evaluasi Uji Morfologi Mikropartikel	41
4.7.7 Evaluasi Uji Indeks <i>Swelling</i> Mikropartikel.. ..	41

4.8 Rancangan Formula.....	42
4.9 Karakterisasi Mikropartikel	42
4.9.1 Distribusi Ukuran Mikropartikel	42
4.9.2 Uji Diameter Rata-Rata dan Distribusi Ukuran Mikropartikel	43
4.9.3 Morfologi Mikropartikel.....	44
4.9.4 Indeks <i>Swelling</i> Mikropartikel.....	45
4.10 Spesifikasi Mikropartikel.....	46
4.11 Analisis Data	47
4.11.1 Analisis Data Deskriptif	47
4.11.2 Analisis Data Statistik	47
4.11.2.1 Uji Distribusi Normal	47
4.11.2.2 Uji Homogenitas Varians.....	47
4.11.2.3 Uji <i>One Way Anova</i>	48
4.11.2.4 <i>Tukey's Multiple Range Test</i>	48
BAB V. Hasil Penelitian dan Analisis Data.....	50
5.1 Hasil Uji Mikropartikel.....	50
5.1.1 Evaluasi Distribusi Ukuran Mikropartikel.....	50
5.1.2 Evaluasi Uji PSA.....	52
5.1.3 Evaluasi Uji SEM.....	55
5.1.4 Evaluasi Uji Indeks <i>Swelling</i> Mikropartikel.....	58
BAB VI. Pembahasan.....	62

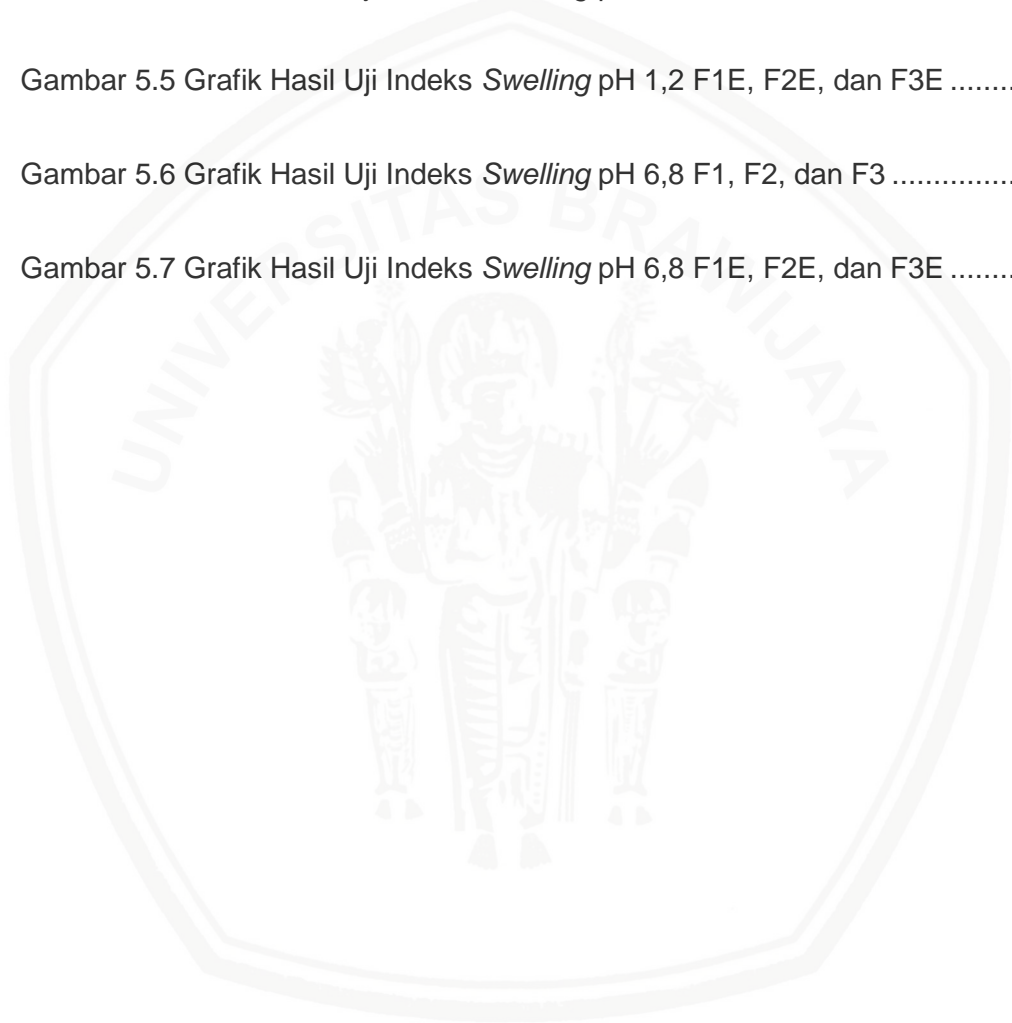
6.1 Pembahasan Hasil Penelitian.....	62
6.2 Implikasi Dibidang Kefarmasian.	75
6.3 Keterbatasan Penelitian..	75
BAB VII. Kesimpulan dan Saran	76
7.1 Kesimpulan	76
7.2 Saran	76
DAFTAR PUSTAKA.....	78
LAMPIRAN.....	83



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tumbuhan <i>Hormophysa triquetra</i>	6
Gambar 2.2 Struktur Fukosantin	7
Gambar 2.3 Struktur Natrium Alginat	9
Gambar 2.4 Struktur Kalsium Klorida.....	10
Gambar 2.5 Mikrokapsul dan Mikrosfer	12
Gambar 2.6 Diagram Mekanisme Pelepasan Obat	20
Gambar 2.7 Skematik <i>Dynamic Light Scattering</i>	24
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	29
Gambar 4.1 Skema Alur Penelitian	35
Gambar 4.2 Pembuatan Ekstrak <i>Hormophysa triquetra</i>	36
Gambar 4.3 Pembuatan Mikropartikel Tanpa Ekstrak	37
Gambar 4.4 Pembuatan Mikropartikel dengan Esktrak	38
Gambar 5.1 Hasil Uji Distribusi Ukuran Mikropartikel	52
Gambar 5.2a Mikropartikel F1E Perbesaran 100x	56
Gambar 5.2b Mikropartikel F2E Perbesaran 100x	56
Gambar 5.2c Mikropartikel F3E Perbesaran 100x	57

Gambar 5.3a Mikropartikel F1E Perbesaran 100x	57
Gambar 5.3b Mikropartikel F2E Perbesaran 100x	57
Gambar 5.3c Mikropartikel F3E Perbesaran 100x	58
Gambar 5.4 Grafik Hasil Uji Indeks <i>Swelling</i> pH 1,2 F1, F2, dan F3	59
Gambar 5.5 Grafik Hasil Uji Indeks <i>Swelling</i> pH 1,2 F1E, F2E, dan F3E	59
Gambar 5.6 Grafik Hasil Uji Indeks <i>Swelling</i> pH 6,8 F1, F2, dan F3	61
Gambar 5.7 Grafik Hasil Uji Indeks <i>Swelling</i> pH 6,8 F1E, F2E, dan F3E	61



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi <i>Hormophysa triquetra</i>	7
Tabel 4.1 Formula Mikropartikel	43
Tabel 4.2 Spesifikasi Sediaan Mikropartikel	47
Tabel 5.1 Hasil Uji Distribusi Ukuran Mikropartikel Tanpa Ekstrak	51
Tabel 5.2 Hasil Uji Distribusi Ukuran Mikropartikel Dengan Ekstrak.....	52
Tabel 5.3 Hasil Uji PSA.....	53
Tabel 5.4 Hasil Nilai Span.....	55
Tabel 5.5a Jumlah Unsur Senyawa Mikropartikel F1E (1,5%).....	58
Tabel 5.5b Jumlah Unsur Senyawa Mikropartikel F2E (1,75%).....	59
Tabel 5.5c Jumlah Unsur Senyawa Mikropartikel F3E (2%).....	59
Tabel 5.6 Hasil Uji Indeks <i>Swelling</i> Mikropartikel pH 1,2.....	60
Tabel 5.7 Hasil Uji Indeks <i>Swelling</i> Mikropartikel pH 6,8.....	61

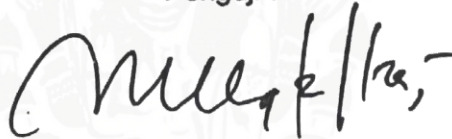
HALAMAN PENGESAHAN
TUGAS AKHIR

PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI NATRIUM ALGINAT
TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK, DISTRIBUSI DAN UKURAN
MIKROPARTIKEL, DAN SWELLING INDEKS PADA FORMULA
MIKROPARTIKEL EKSTRAK *HORMOPHYSA TRIQUETRA* YANG DIBUAT
DENGAN METODE *CROSSLINKING* GELASI IONIK

Oleh:
Dendy Triatmaja
145070501111028

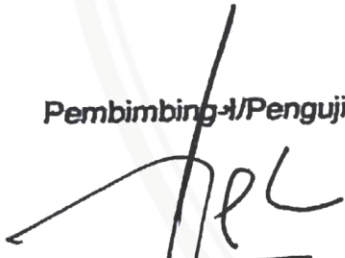
Telah diuji pada
Hari : Jumat
Tanggal : 13 Juli 2018
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I



Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc,Apt
NIP. 2011068510252001

Pembimbing-I/Penguji-II,

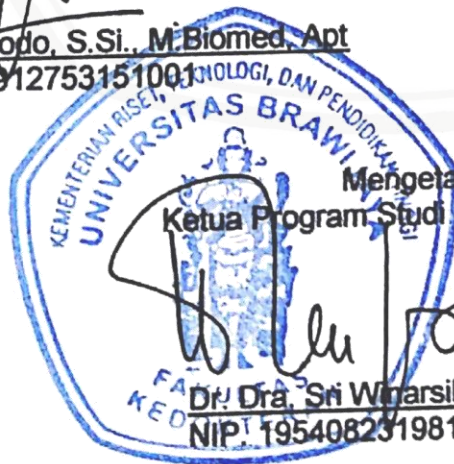


Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed. Apt
NIP. 200912753151001

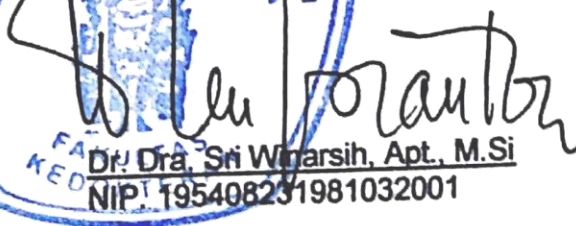
Pembimbing-II/Penguji-III,



Bachtiar Rifa'i P.I, M.Farm, Apt
NIP. 2012058709291001



Mengetahui,
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,



Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt., M.Si
NIP. 195408231981032001



ABSTRAK

Triatmaja, Dendy. 2018. *Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Natrium Alginat Terhadap Karakteristik Fisik, Distribusi dan Ukuran Mikropartikel, dan Indeks Swelling pada Formula Mikropartikel Ekstrak Hormophysa triquetra yang Dibuat dengan Metode Crosslinking Gelasi Ionik*. Tugas Akhir. Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Ferri Widodo, S.Farm., M.Biomed, Apt (2) Bachtiar Rifa'i P.I, M.Farm, Apt.

Indonesia adalah negara maritim dengan keanekaragaman hayati perairan laut yang berpotensi untuk dimanfaatkan. Biota laut Indonesia cukup berlimpah, salah satunya adalah *Hormophysa triquetra*. Tanaman *Hormophysa triquetra* terdapat kandungan fukosantin yang dapat pula digunakan sebagai antikanker kolon. Akan tetapi, fukosantin dapat terdegradasi di asam lambung sehingga aktivitas fukosantin dapat menurun. Hal ini dapat diatasi melalui teknik pembuatan mikropartikel dengan metode gelasi ionik dimana teknik ini dapat melindungi rusaknya senyawa fukosantin dari asam lambung. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbandingan natrium alginat terhadap karakteristik fisik, distribusi ukuran, ukuran mikropartikel dan *swelling* indeks pada formula mikropartikel ekstrak *Hormophysa triquetra* dibuat dengan metode *crosslinking* gelasi ionik. Rancangan formula perbandingan natrium alginat (1,5%, 1,75%, dan 2%). Dalam penelitian dilakukan evaluasi karakteristik fisik mikropartikel yang meliputi distribusi ukuran, PSA (*Particle Size Analysis*), SEM (*Scanning Electron Microscopy*), dan indeks *swelling*. Hasil penelitian menunjukkan perbandingan natrium alginat 2% rentang ukuran (350-500 μm) sebanyak 99,166% \pm 0,035. Hasil *particle size analysis* (PSA) distribusi ukuran partikel pada rentang 458-462 μm . Perbandingan natrium alginat mempengaruhi bentuk dan ukuran mikropartikel pada uji SEM (*Scanning Electron Microscopy*). Uji indeks *swelling* mikropartikel daya mengembang terbesar terdapat pada pH 6,8 dengan nilai 294,9 \pm 2,618. Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa perbandingan natrium berpengaruh terhadap karakteristik fisik, distribusi ukuran, ukuran mikropartikel dan *swelling* indeks mikropartikel.

Kata Kunci: *Hormophysa triquetra*, *Fukosantin*, *Crosslinking*, *Mikropartikel*, *Natrium Alginat*

ABSTRACT

Triatmaja, Dendy. 2018. The Effect of Sodium Alginate Ratio to Physical Characteristics, Size Distribution, and, Swelling Index on Microparticle Formula of Hormophysa triquetra Extract Made Through Crosslinking Ionic Gelatio Method. Thesis. Pharmacy Program of Medical Faculty Brawijaya University. Adviser: (1) Ferri Widodo, S.Farm., M.Biomed, Apt (2) Bachtiar Rifa'i P.I, M.Farm, Apt.

Indonesia is a maritime country that has marine biodiversity potential to be utilized. Indonesia's marine biota is quite abundant, one of which is *Hormophysa Triquetra*. *Hormophysa Triquetra* contains fucoxanthin which can also be used as a colonic anticancer. However, fucoxanthin may experience degradation in gastric acid so that its activity may decrease. It can be prevented by the technique of making micro-particle formulas through ionic gelation method which can protect the destruction of fucoxanthin compounds from gastric acid. This research aims to determine the effect of sodium alginate ratio to physical characteristics, size distribution, and swelling index on micro-particle formula of *Hormophysa Triquetra* extract made through cross-linking ionic gelation method. The formula designs of the sodium alginate ratio were 1.5%, 1.75%, and 2%. In this research, an evaluation of micro-particle physical characteristic was performed which included size distribution, PSA (Particle Size Analysis), SEM (Scanning Electron Microscopy), and swelling index. The research findings showed that the 2% sodium alginate ratio with the size range of 350-500 μm was $99.166\% \pm 0.035$. From the result of particle size analysis (PSA), particle size distribution was in the range of 458-462 μm . Sodium alginate ratio affects the shape and size of micro-particle in the SEM (Scanning Electron Microscopy) test. The micro-particle swelling index test at expansion power was at pH 6.8 with a value of $294,9 \pm 2,618$. Based on the research findings, it was concluded that the sodium alginate ratio has an effect on physical characteristic, size distribution, micro-particle size and micro-particle swelling index.

Keywords: *Hormophysa triquetra*, *Fucoxanthin*, *Crosslinking*, *Microparticle*, *Sodium alginate*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rumput laut adalah makro alga yang hidup di laut maupun di air payau. Berdasarkan identifikasi terdapat sekitar 555 jenis rumput laut yang tumbuh di perairan Indonesia. Salah satu jenis alga yang banyak terdapat di Indonesia adalah jenis alga coklat, yakni *Hormophysa triquetra* (Putri, 2011). *Hormophysa triquetra* dapat berpotensi sebagai antioksidan, antikanker, antitumor, anti sinar ultraviolet, anti diabetes dan anti osteoarthritis (Kadi, 2004). *Hormophysa triquetra* memiliki kandungan senyawa alginat, iodin, klorofil a, klorofil c, beta karoten, violasantin, fucoidan, fukosterol dan fukosantin (Demirel *et al.*, 2012). Fukosantin merupakan senyawa karotenoid yang termasuk dalam golongan santofil. Perbedaan utama antara fukosantin dengan senyawa karotenoid lainnya adalah kehadiran ikatan allenic, monoepoksida, dua gugus hidroksil, gugus karbonil, dan gugus asetil diujung cincin fukosantin (Peng *et al.*, 2011). Efek sitotoksik fukosantin pada sel kanker terjadi melalui mekanisme induksi apoptosis, penghambatan pada siklus sel dan angiogenesis. Bioaktivitas fukosantin sebagai senyawa yang dapat menghambat proliferasi sel kanker (Yoshiko & Hoyoku, 2007). Paparan dari fukosantin secara *in vitro* menurunkan level apoptosis-supressing sel HePG₂ pada fase G1 menuju ke fase S. Hal ini mengindikasikan bahwa penurunan regulasi dari protein sel HePG₂ dapat menurunkan replikasi pertumbuhan sel kanker kolon (Palozza *et al.*, 2003).

Keterbatasan penggunaan fukosantin dalam *Hormophysa triquetra* sebagai suatu sediaan farmasi adalah masalah stabilitas kimia yang rendah.

Fukosantin mudah terdegradasi oleh panas, paparan cahaya, dan pH yang rendah (Hi *et al.*, 2010).

Mikropartikel didefinisikan sebagai partikel padat berbentuk sferis dengan ukuran 1–1000 μm , terbuat dari polimer, lilin, atau bahan pelindung lainnya seperti polimer. Mikropartikel dapat digunakan untuk menutupi rasa dan bau, pemisahan bahan-bahan yang inkompatibel, melindungi obat dari pengaruh lingkungan (kelembaban, cahaya, panas, maupun oksidasi), menunda penguapan, meningkatkan sifat alir serta mendapatkan sediaan *sustained release*, *controlled release* dan *targeted medications* (Burgess and Hickey, 2007). Bentuk dari mikropartikel adalah partikel berongga dengan ukuran 1–1000 mikron (Klein *et al.*, 2015).

Dalam penelitian ini dibuat mikropartikel dari natrium alginat *crosslinked* kalsium klorida yang mengandung fukosantin dalam *Hormophysa triquetra* dengan menggunakan metode gelasi ionik. Fukosantin dalam *Hormophysa triquetra* yang digunakan hasil ekstraksi sokletasi dan dilakukan evaporasi. Jadi, di dalam ekstrak *Hormophysa triquetra* tersebut selain mengandung enzim fukosantin, juga masih mengandung senyawa-senyawa lain (Demirel *et al.*, 2012). Teknik pembuatan mikropartikel dapat bervariasi diantaranya penguapan pelarut, koaservasi-pemisahan fasa, semprot kering (*spray drying*), dan gelasi ionik. Metode gelasi ionik dipilih karena memiliki sifat biokompatibilitas yang baik, aplikasi metode mudah, tidak membutuhkan pelarut organik dalam jumlah yang banyak, sehingga membutuhkan biaya yang relatif murah (Saraei *et al.*, 2013). Dalam metode gelasi ionik, dibutuhkan agen *crosslink* untuk membentuk butiran mikropartikel. Kalsium klorida digunakan sebagai agen sambung silang terhadap natrium alginat, karena sifat kalsium klorida yang tidak toksik dan mudah disambung silang dengan natrium alginat melalui terikatnya ion Ca^{2+} pada residu

asam glukoronat yang merupakan komponen natrium alginat (Hariyadi *et al.*, 2013).

Pemilihan natrium alginat sebagai penyalut didasarkan pada sifat dari natrium alginat yang biokompatibel, tidak beracun bila digunakan secara oral, bersifat bioadhesif untuk mempertahankan pelepasan obat, serta berguna dalam meningkatkan waktu tinggal obat di lokasi absorpsi, sehingga efektivitas dan ketersediaan hayati obat meningkat (Lay huai tan *et al.*, 2009). Natrium alginat juga sudah digunakan secara luas sebagai pembawa makromolekul, seperti DNA dan protein (Tu *et al.*, 2005). Kalsium klorida digunakan untuk mengontrol pelepasan bahan aktif dari bentuk sediaan oral dengan silang pektin, natrium alginat atau dengan kitosan (Rowe *et al.*, 2009). Larutan penyambung silang diperlukan oleh polimer alginat untuk membentuk gel. Macam – macam larutan sambung silang yaitu : Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} dan lain - lain. Ba^{2+} dan Sr^{2+} memiliki potensial stabilitas gel yang tinggi, sedangkan Mg^{2+} kurang potensial. Ca^{2+} dipilih karena tidak toksik dan sering digunakan sebagai penyambung silang pembentukan mikrosfer dengan polimer natrium alginat. Selain itu $CaCl_2$ mudah disambungkan dengan natrium alginat karena ion Ca terikat pada residu asam gulkoronat yang merupakan komponen natrium alginat (Lee *et al.*, 2012). Meningkatnya kadar larutan sambung silang menyebabkan penurunan ukuran partikel yang dihasilkan (Singh & Kumar, 2012).

Penggunaan mikropartikel dari natrium alginat *crosslinked* kalsium klorida mengandung fukosantin dalam *Hormophysa triquetra* ini diharapkan akan mampu mengontrol pelepasan obat dengan memanfaatkan kemampuan mikropartikel yang tahan terhadap pH 1,2 di lambung sehingga senyawa ekstrak *Hormophysa triquetra* tidak rusak. Senyawa fukosantin pada *Hormophysa*

triquetra merupakan salah satu senyawa yang berpotensi untuk terapi kanker kolon. Oleh karena itu pada penelitian pengaruh perbandingan natrium alginat terhadap karakteristik fisik, distribusi ukuran, ukuran mikropartikel, dan indeks *swelling* pada formula mikropartikel ekstrak *Hormophysa triquetra* yang dibuat dengan metode *crosslinking* gelasi ionik.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan Masalah pada penelitian ini adalah

1. Bagaimana formulasi mikropartikel ekstrak *Hormophysa triquetra* dengan metode gelasi ionik berdasarkan karakteristik fisik?
2. Bagaimana distribusi ukuran mikropartikel ekstrak *Hormophysa triquetra* yang dibentuk?
3. Bagaimana ukuran mikropartikel setelah di uji dengan *particle size analyser*?
4. Bagaimana morfologi mikropartikel setelah di uji dengan *Scanning Electron Microscopy (SEM)*?
5. Bagaimana indeks *swelling* mikropartikel yang terbentuk?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk:

1. Mengetahui formulasi mikropartikel ekstrak *Hormophysa triquetra* dengan metode gelasi ionik berdasarkan karakteristik fisik.
2. Mengetahui distribusi ukuran mikropartikel ekstrak *Hormophysa triquetra* yang dibentuk.

3. Mengetahui ukuran mikropartikel ekstrak *Hormophysa triquetra* setelah di uji dengan *particle size analyser*.
4. Mengetahui morfologi mikropartikel setelah di uji dengan *Scanning Electron Microscopy* (SEM).
5. Mengetahui ukuran indeks *swelling* mikropartikel yang terbentuk.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian pengaruh perbandingan natrium alginat terhadap karakteristik fisik, distribusi ukuran, ukuran mikropartikel, dan indeks *swelling* pada formula mikropartikel ekstrak *Hormophysa triquetra* yang dibuat dengan metode *crosslinking* gelasi ionik yang tahan terhadap pH lambung adalah sebagai berikut:

1.4.1 Bagi Peneliti

Mahasiswa dapat mengasah kemampuan analisis terhadap peluang dan diharapkan dapat memberikan sumbangsih pemikiran kepada para peneliti untuk penggunaan mikropartikel dari natrium alginat *crosslinked* kalsium klorida yang tahan terhadap pH lambung serta melihat bentuk serta ukuran partikel.

1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Mahasiswa dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi farmasi berupa optimum formula mikropartikel *crosslinked* untuk tahan terhadap pH lambung, serta diharapkan dapat di lanjutkan untuk pembuatan bahan sediaan obat untuk terapi kanker kolon yang tertarget.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Hormophysa triquetra*



Gambar 2.1 Tumbuhan *Hormophysa triquetra* (Sumber: Demirel *et al.*, 2011)

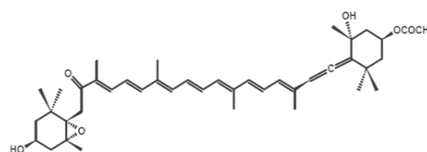
Rumput laut adalah makro alga yang hidup di laut maupun di air payau. Berdasarkan identifikasi terdapat sekitar 555 jenis rumput laut yang tumbuh di perairan Indonesia. Salah satu jenis alga yang banyak terdapat di Indonesia adalah jenis alga coklat, yakni *Hormophysa triquetra* (Putri, 2011). *Hormophysa triquetra* dapat berperan sebagai antioksidan, antikanker, antitumor, anti sinar ultraviolet, anti diabetes dan anti osteoarthritis (Kadi, 2004). *Hormophysa triquetra* memiliki kandungan senyawa alginat, iodin, klorofil a,c, beta carotene, violasantin, fucoidan, fukosterol dan fukosantin (Demirel *et al.*, 2012). Berikut adalah klasifikasi *Hormophysa triquetra* :

Tabel 2.1 Klasifikasi *Hormophysa triquetra* (Sumber: Demirel *et al.*, 2011)

Kingdom	Plantae
Divisio	Phaeophyta
Classis	Phaeophyceae
Ordo	Fucales
Familia	Cystoseiracea
Genus	<i>Hormophysa</i>
Spesies	<i>Hormiphya triquetra</i>

2.2 Fukosantin

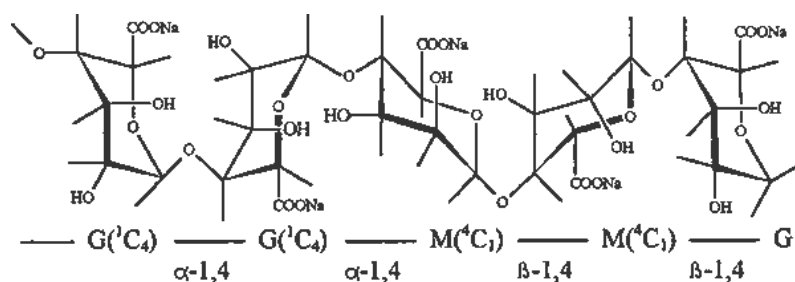
Fukosantin merupakan senyawa karotenoid yang termasuk dalam golongan santofil. Perbedaan utama antara fukosantin dengan senyawa karotenoid lainnya adalah kehadiran ikatan allenic, monoepoksida, dua gugus hidroksil, gugus karbonil, dan gugus asetil diujung cincin fukosantin (**Gambar 2.2**) (Peng *et al.*, 2011). Fukosantin mudah terdegradasi oleh panas, paparan cahaya, dan pH yang rendah (Hi *et al.*, 2010). Secara garis besar, efek sitotoksik fukosantin pada sel kanker terjadi melalui mekanisme induksi apoptosis, penghambatan pada mesin siklus sel dan angiogenesis. Bioaktivitas fukosantin sebagai senyawa yang dapat menghambat proliferasi sel kanker (Yoshiko & Hoyoku, 2007). Fukosantin sulit diabsorpsi dalam tubuh, mudah disekresikan lewat feses dan urin, dan sangat sedikit ditemukan dalam plasma darah (Heo & Jeon, 2009).

Gambar 2.2 Struktur Fukosantin (Peng *et al.*, 2009)

Fragmentasi DNA pada sel kanker kolon (CaCo-2) yang diberi fukosantin, menghilang secara signifikan oleh caspase-inhibitor Z- VAD-f media kultur. Hal ini menunjukkan bahwa sinyal apoptosis pada sel CaCo-2 yang diinduksi oleh fukosantin dimediasi oleh jalur caspase- independent yang diinisiasi oleh kematian reseptor dan caspase-dependent (mitokondria). Paparan dari fukosantin secara in vitro menurunkan level apoptosis-supressing protein Bcl-2 pada sel CaCo-2 (kanker kolon). Hal ini mengindikasikan bahwa penurunan regulasi dari protein Bcl-2 berkontribusi pada apoptosis yang diinduksi oleh fukosantin pada kanker kolon (CaCo-2) (Palozza *et al.*, 2003).

2.3 Natrium Alginat

Nama lain dari natrium alginat adalah algin, asam alginat, garam natrium, E401, kelcosol, keltone, protanal, dan natrium polymannuronat (**Gambar 2.3**). Natrium alginat terdiri dari garam natrium dari asam alginat yang merupakan campuran asam poliuronat yang terdiri dari residu asam D-manuronat dan asam L-guluronat. Pemerian natrium alginat berupa serbuk putih pucat hingga berwarna coklat-kekuningan, tidak berbau dan berasa. Natrium alginat praktis tidak larut dalam etanol (95%), eter, kloroform, campuran etanol-air (kadar etanol lebih besar dari 30%), praktis tidak larut dalam pelarut organik lainnya, dan larutan asam dengan pH kurang dari 3, tetapi perlahan-lahan larut di dalam air membentuk larutan koloid kental. Natrium alginat bersifat higroskopis, walaupun stabil jika disimpan pada kelembaban yang relatif rendah dan suhu dingin. Natrium alginat stabil pada pH 4-10, jika di bawah pH 3 akan menghasilkan endapan asam alginat (Rowe *et al.*, 2009).



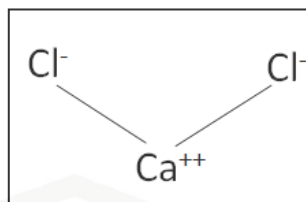
Gambar 2.3 Struktur Natrium Alginat (Rowe *et al.*, 2009)

Natrium alginat digunakan dalam berbagai formulasi farmasi oral dan topikal. Natrium alginat juga telah digunakan dalam formulasi *sustained release* oral, karena dapat menunda pelepasan obat dari tablet, kapsul, dan suspensi. Natrium alginat telah digunakan untuk mikroenkapsulasi obat. Sistem hidrogel yang mengandung alginat juga telah digunakan untuk penghantaran protein dan peptida sebagai obat (Rowe *et al.*, 2009).

2.4 Kalsium Klorida

Sinonim dari kalsium klorida adalah *calci chloridium* (Gambar 2.4). Kalsium klorida berupa bubuk berwarna putih atau kristal, butiran, atau massa kristal, dan bersifat higroskopis (*deliquescent*). Sifat khas dari kalsium klorida yaitu memiliki pH 4,5–9,2 (5% w/v larutan), titik didih >1600°C, titik leleh 772°C, sangat mudah larut dalam air dan etanol (95%), tetapi tidak larut dalam dietil eter. Kalsium klorida berfungsi sebagai antimikroba, agen terapeutik, dan agen yang dapat menyerap air (adsorben). Aplikasi kalsium klorida di bidang farmasi sebagai eksipien yang berhubungan dengan sifat dehidrasi, telah digunakan sebagai pengawet antimikroba, sebagai desikan, dan sebagai *astringent* dalam lotion mata. Kalsium klorida telah digunakan untuk mengontrol pelepasan bahan aktif dari bentuk sediaan oral dengan silang pektin, natrium alginat atau dengan kitosan. Bentuk murni kalsium klorida beracun jika diberikan secara intravena, intramuskular, intraperitoneal, dan rute subkutan, serta beracun jika dikonsumsi,

menyebabkan gangguan lambung dan hati, iritasi mata yang parah, serta dapat menyebabkan dermatitis (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.4 Struktur Kalsium Klorida (Rowe *et al.*, 2009)

Secara kimiawi kalsium klorida merupakan zat yang stabil, namun harus dilindungi dari kelembaban. Penyimpanan kalsium klorida dalam wadah kedap udara, ditempat yang sejuk dan kering. Kalsium klorida tidak kompatibel dengan larutan karbonat, fosfat, sulfat, dan oksalat. Kalsium klorida bereaksi dengan bromotrifluorida dan seng, akan melepaskan gas hidrogen yang mudah meledak. Kalsium klorida memiliki reaksi eksotermis dengan air, ketika dipanaskan terjadi dekomposisi yang akan memancarkan asap beracun klorin. Kalsium klorida mengiritasi mata, sistem pernapasan, dan kulit, sehingga diperlukan pemakaian sarung tangan, pelindung mata, respirator, dan pakaian pelindung lainnya (Rowe *et al.*, 2009).

2.5 **Crosslinking**

Crosslinking adalah perpanjangan rantai polimer ke segala arah sehingga membentuk suatu struktur jaringan polimer. *Crosslinking* merupakan hasil yang diperoleh dari berbagai proses antara lain polimerisasi lebih dari dua monomer, ikatan kovalen yang terbentuk melalui proses iradiasi antar polimer, vulkanisasi sulfur, maupun reaksi kimia tertentu. Dengan adanya metode *crosslinking* maka polimer akan lebih tahan terhadap panas, pelarut, dan bahan kimia tertentu. Selain itu polimer secara fisik akan menjadi lebih stabil dan kekuatan mekaniknya akan meningkat (Bhattacharya *et al.*, 2008).

Crosslinking berdasarkan metode sintesisnya diklasifikasikan menjadi dua tahapan yaitu *in situ crosslinking* dan *post-cross-linking*. *In situ crosslinking* adalah proses *crosslinking* secara langsung antara monomer fungsional dengan *cross-linker* untuk mendapatkan rantai makromolekul polimer (Mane *et al.*, 2015). Sedangkan *post-cross-linking* adalah proses yang dilakukan apabila material polimer yang diperoleh setelah *crosslinking* kurang memenuhi spesifikasi yang diharapkan (Tillet *et al.*, 2011).

Crosslinking dari polimer dapat bersifat *reversible* atau *irreversible* tergantung dari asal terbentuknya *crosslink* tersebut. Hingga saat ini terdapat tiga tipe *crosslinking* yang biasa digunakan yaitu fisika, kimia, dan biologi. *Crosslinking* kimia bersifat *irreversible*, kuat, stabil terhadap panas dan mekanik, sedangkan *crosslinking* fisika dan biologi bersifat *reversible* dengan adanya suhu, tekanan, cahaya, listrik, medan magnet, gaya, maupun perubahan pH (Mane *et al.*, 2015).

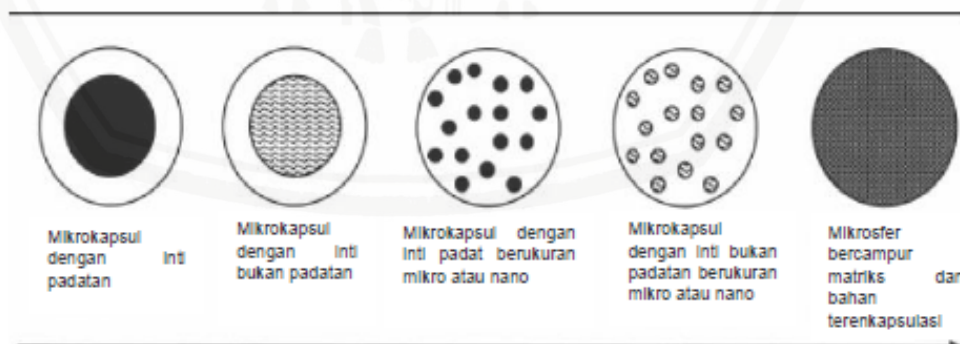
Pada *crosslinking* kimia yang berperan utama adalah gaya primer yaitu ikatan kovalen sedangkan pada *crosslinking* fisika yang berperan adalah gaya sekunder seperti interaksi ion, hidrofob, ikatan hidrogen, stereokompleks, dan supramolekul. Teknik polimerisasi seperti radikal bebas dan polimerisasi kondensasi telah banyak digunakan dalam *crosslinking* kimia polimer. Teknik radikal bebas dan polimerisasi kondensasi akan menghasilkan polimer yang bersifat *degradable* maupun polimer *non-degradable*. Polimer yang dibuat dengan teknik ini tidak akan menimbulkan masalah pada saat penggunaan karena kuatnya ikatan *crosslink* oleh adanya gaya primer. Selain itu *crosslinking* lainnya adalah secara biologi melibatkan biomolekul seperti oligonukleotida, peptida dengan muatan berkebalikan, dan *heparin growth factor* (Mane *et al.*,

2015). Parameter yang harus diperhatikan dalam proses crosslinking ini antara lain suhu, reagen yang digunakan, reaktan lain (kelembaban, oksigen, dan air), dan proses *crosslinking* (Tillet *et al.*, 2011).

2.6 Mikropartikel sebagai Sistem Penghantaran Obat

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses penyalutan suatu bahan inti baik berupa padatan, cairan, atau gas dengan suatu polimer sebagai dinding pembentuk mikropartikel (Lachman, 1994). Mikropartikel adalah partikel padat yang berukuran 1-1000 μm . Mikropartikel terbuat dari bahan inti yang disalut dengan bahan penyalut seperti polimer, lilin, dan beberapa bahan protektif lain seperti polimer sintetik yang biodegradabel dan produk alam yang termodifikasi seperti amilum, gum, protein lemak dan lilin (Agus, 2010).

Mikropartikel yang sferis disebut mikrosfer, terdapat 2 jenis mikrosfer yaitu mikrokapsul dan mikromatriks. Mikrokapsul merupakan mikrosfer berinti padat, cair atau gas yang dikelilingi oleh suatu bahan tertentu yang berbeda dengan intinya, sedangkan mikromatriks merupakan mikrosfer dimana terdapat senyawa yang didispersikan dalam matriksnya (**Gambar 2.5**) (Agus, 2010).



Gambar 2.5 Struktur Mikrokapsul dan Mikrosfer (Singh *et al.*, 2010)

Dalam bidang farmasi, mikropartikel dapat digunakan sebagai penutup rasa pahit, perlindungan obat dari kondisi lingkungan (kelembaban, cahaya,

panas, dan/atau oksidasi), solusi pada inkompatibilitas dengan komponen lain, mengembangkan sifat alir dari serbuk, mendapatkan sediaan lepas lambat, dan mencegah iritasi lambung (Agus, 2010).

2.7 Tujuan Mikropartikel

Dalam bidang farmasi, mikropartikel dapat digunakan sebagai penutup rasa pahit, perlindungan obat dari kondisi lingkungan (kelembaban, cahaya, panas, dan atau oksidasi), solusi pada inkompatibilitas dengan komponen lain, mengembangkan sifat alir dari serbuk, mendapatkan sediaan lepas lambat, dan mencegah iritasi lambung (Agus, 2010).

2.8 Keuntungan dan Kerugian Mikropartikel

Adapun keuntungan dari pembentukan mikropartikel senyawa obat yakni sebagai berikut.

- a. Dengan adanya lapisan dinding polimer, bahan inti akan terlindung dari pengaruh lingkungan luar.
- b. Dapat mencegah perubahan warna dan bau serta dapat menjaga stabilitas bahan inti yang dipertahankan dalam jangka waktu yang lama.
- c. Dapat dicampur dengan komponen lain yang berinteraksi dengan bahan inti.

Selain memiliki beberapa keuntungan seperti yang disebutkan di atas, mikropartikel juga memiliki kelemahan, diantaranya:

- a. Biasanya penyalutan bahan inti oleh polimer kurang sempurna atau tidak merata sehingga akan mempengaruhi pelepasan bahan inti dari mikropartikel.
- b. Dibutuhkan teknologi mikroenkapsulasi

- c. Harus dilakukan pemilihan polimer sebagai penyalut dan pelarut yang sesuai dengan bahan inti agar diperoleh hasil mikropartikel yang baik (Lachman, 1994).

2.9 Komponen Penyusun Mikropartikel

Pada prinsipnya terdapat tiga bahan yang terlibat dalam pembuatan mikropartikel ini, yaitu (Lachman, 1994):

- a. Bahan inti

Bahan inti merupakan bahan yang spesifik akan dilapisi oleh suatu penyalut, dapat berupa bahan padat, gas atau cair. Selain itu, bahan inti yang digunakan tidak boleh larut atau tidak bereaksi dengan bahan penyalut dan pelarut yang digunakan.

- b. Bahan penyalut

Penyalut adalah bahan yang digunakan untuk menyalut inti dengan tujuan tertentu, seperti menutupi rasa dan bau yang tidak enak, perlindungan terhadap pengaruh lingkungan, meningkatkan stabilitas, pencegahan penguapan, kesesuaian dengan bahan inti maupun bahan lain yang berhubungan dengan proses penyalutan serta sesuai dengan metode mikroenkapsulasi yang digunakan. Bahan penyalut yang digunakan dapat berupa polimer alam, polimer semi sintetik, maupun polimer sintetik. Bahan penyalut harus mampu memberikan lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti, dapat bercampur secara kimia, tidak bereaksi dengan inti (bersifat inert), dan mempunyai sifat yang sesuai dengan tujuan penyalutan.

- c. Pelarut

Pelarut adalah bahan yang digunakan untuk melarutkan bahan penyalut dan dapat mendispersikan bahan inti. Pemilihan pelarut yang akan digunakan dalam pembentukan mikropartikel berdasarkan sifat kelarutan dari bahan inti dan bahan penyalut, sehingga pelarut yang digunakan tersebut tidak atau hanya sedikit melarutkan bahan inti, tetapi dapat juga melarutkan bahan penyalut (Lachman, 1994).

2.10 Metode Pembuatan Mikropartikel

Ada empat metode yang biasa digunakan dalam pembuatan mikropartikel. Metode yang digunakan tersebut antara lain (Singh *et al.*, 2010):

2.10.1 Metode Fisikokimia

Pembuatan mikropartikel dengan metode fisikokimia ada dua cara, antara lain (Singh *et al.*, 2010):

a. Metode Pemisahan Koaservat

Metode ini melibatkan 3 tahap antara lain pencampuran fase bahan, deposisi lapisan, dan pengerasan lapisan. Metode koaservat terdiri dua cara yaitu koaservat sederhana dan kompleks. Metode koaservat lebih tergantung pada pH. Keasaman atau kebasaan dari sistem akan mampu membentuk mikropartikel (Singh *et al.*, 2010).

b. Metode Emulsi

Pada metode emulsi ini melibatkan fase dalam berupa cairan yang dibuat emulsi dengan penambahan fase luar, akan tetapi pada metode ini tidak seperti pembuatan emulsi biasa karena pada fase luar ditambahkan *crosslinking agent*. Agen ini ditambahkan ke dalam sistem emulsi karena dibutuhkan bahan yang mampu mencegah fase dalam keluar menuju fase luar dan agen ini juga

tidak akan masuk ke fase dalam sehingga mampu menjaga bahan fase dalam dengan lebih baik (Singh *et al.*, 2010).

2.10.2 Metode Elektrostatik

Metode elektrostatik melibatkan bahan yang melindungi dan bahan obat yang dalam bentuk aerosol. Selama proses enkapsulasi bahan yang menjadi pelindung harus dalam wujud cair dan melingkupi bahan inti obat yang terenkapsulasi. Aerosol yang terbentuk harus memiliki muatan yang berlawanan. Alat yang digunakan harus terdiri dari 3 *chamber*. Dua *chamber* untuk proses atomisasi material pelindung dan satu *chamber* untuk pencampuran (Singh *et al.*, 2010).

2.10.3 Metode Mekanik

Pembuatan mikropartikel dengan metode mekanik ini memiliki beberapa cara antara lain (Singh *et al.*, 2010):

a. *Multiorifice-centrifugal*

Pada metode ini mikropartikel dibuat dengan memanfaatkan gaya sentrifugal untuk melingkupi bahan pada bagian dalam mikropartikel (Singh *et al.*, 2010).

b. *Air Suspension Coating*

Metode pembuatan mikropartikel ini terdiri atas dispersi padatan, bahan inti partikel di aliran udara, dan penyalut yang tersuspensi pada partikel udara (Singh *et al.*, 2010).

c. *Spray Drying*

Pada metode ini bahan inti obat dibuat sistem dispersi kemudian disemprot menggunakan bahan penyalut cair pada kondisi lingkungan tertentu (Singh *et al*, 2010).

d. *Pan Coating*

Proses pembuatan mikropartikel dengan metode ini dapat digunakan pada partikel padatan yang berukuran 600 mikron. Penyalut yang digunakan dapat berupa larutan penyalut maupun *atomized spray*. Selanjutnya pelarut dari bahan penyalut diuapkan dengan melewati udara panas (Singh *et al.*, 2010).

2.10.4 Metode Gelasi Ionik

Gelasi atau pembentukan gel merupakan penggabungan atau pengikatan silang rantai-rantai polimer membentuk jaringan tiga dimensi dan dapat menangkap air di dalamnya menjadi suatu struktur yang kompak dan kaku. Gelasi ionik didasarkan pada kemampuan makromolekul untuk bertaut silang dengan adanya ion yang bermuatan berlawanan untuk membentuk hidrogel. Metode gelasi ionik telah banyak digunakan pada proses enkapsulasi polisakarida alam seperti alginat, pektin, kitosan, dan karboksimetil selulosa (Patil *et al.*, 2010). Pada pembentukan butiran mikropartikel dengan metode gelasi ionik, polisakarida dilarutkan dalam pelarut, kemudian diteteskan ke dalam larutan sambung silang dengan pengadukan konstan sehingga terbentuk butiran hidrogel. Butiran hidrogel yang terbentuk disaring, lalu dibilas dengan aquadest dan selanjutnya dikeringkan. Agen sambung silang yang digunakan untuk gelasi ionik dapat dibagi menjadi dua macam, yaitu agen sambung silang berbobot molekul rendah, misalnya CaCl_2 , BaCl_2 , MgCl_2 , zink asetat, pirofosfat, tripolifosfat, tetrapolifosfat, sedangkan agen sambung silang berbobot molekul tinggi, seperti lauril dan setilstearyl sulfat (Racovita *et al.*, 2009 dalam Tri, 2010).

Terjadinya ikatan silang (*crosslink*) secara fisik yang bersifat reversibel dari interaksi elektrostatik untuk menyetabilkan kompleks mikropartikel yang terbentuk. Ikatan bersifat reversibel sehingga dapat menghindari adanya toksisitas reagen dan efek lain yang tidak diharapkan. Contoh pasangan polimer yang dapat digunakan untuk gelasi ionik ini antara lain kitosan dengan tripolifosfat dan kitosan dengan karboksimetilselulosa (Park & Yeo, 2007). Reaksi kimia antara natrium alginat dengan kalsium klorida akan membentuk mikropartikel kalsium alginat (Deshmukh *et al.*, 2009). Menurut Patil *et al.* (2012), faktor-faktor yang mempengaruhi metode gelasi ionik, antara lain:

a. Konsentrasi polimer dan elektrolit sambung silang

Konsentrasi polimer dan elektrolit memiliki pengaruh besar pada formulasi partikel dengan metode gelasi ionik. Konsentrasi keduanya harus dalam rasio yang dihitung dari jumlah unit sambung silang. Variasi persen efisiensi penjerapan berasal dari jenis elektrolit dan konsentrasi elektrolit.

b. Suhu

Suhu juga memainkan peranan pada ukuran partikel yang terbentuk oleh metode gelasi ionik. Selain itu, waktu pendiaman juga berpengaruh, yaitu waktu yang dibutuhkan untuk terbentuk ikatan silang.

c. pH larutan sambung silang

pH larutan sambung silang juga faktor yang dipertimbangkan selama formulasi, karena menunjukkan efek pada laju reaksi, bentuk, dan ukuran partikel.

d. Konsentrasi obat

Obat yang akan terperangkap dalam partikel harus dalam rasio yang tepat dengan polimer, karena konsentrasi obat sangat mempengaruhi efisiensi

penjerapan, jika rasio obat dengan polimer melebihi kisaran maka efek *bursting* dapat diamati, densitas dari *gelispheres* meningkat, ukuran dan bentuk dari *gelispheres* juga meningkat.

e. Konsentrasi zat pembentuk gas

Agen pembentuk gas, seperti kalsium karbonat dan natrium bikarbonat yang ditambahkan ke dalam formulasi untuk menghasilkan *gelispheres* berpori, sangat mempengaruhi ukuran dan bentuk *gelispheres* berpori, lapisan *gelispheres* rusak, dan hasilnya menjadikan permukaan tidak teratur (Patil *et al.*, 2012).

2.11 Mekanisme Pelepasan Obat dari Mikropartikel

Mekanisme pelepasan obat dari mikropartikel yang dihasilkan tergantung pada komposisi dan morfologi polimer, ukuran, dan kepadatan partikel yang terbentuk, serta sifat fisikokimia dari obat yang dimasukkan ke dalam mikropartikel. Pelepasan secara *in vitro* tergantung pada pH, polaritas, dan adanya enzim dalam media disolusi (Rani *et al.*, 2010). Umumnya ada tiga mekanisme pelepasan zat aktif dari mikropartikel, yaitu difusi, degradasi atau erosi polimer, atau kombinasi antara difusi dan erosi (**Gambar 2.6**).



Gambar 2.6 Diagram Mekanisme Pelepasan Obat (Kumar *et al.*, 2011)

Mekanisme pelepasan zat aktif dengan cara difusi terjadi jika zat aktif kontak dengan cairan gastrointestinal, di mana cairan akan berdifusi menembus ke dalam partikel yang akan menyebabkan pelarutan zat aktif dan larutan zat aktif akan berdifusi keluar dari penyalut (Kumar *et al.*, 2011). Beberapa penyalut dapat dirancang untuk terdegradasi secara perlahan-lahan. Degradasi atau erosi polimer merupakan hilangnya polimer diiringi dengan akumulasi monomer di dalam medium pelepasan. Erosi dari polimer dimulai dengan perubahan mikrostruktur dari pembawa penetrasi cairan di dalam penyalut (Kumar *et al.*, 2011).

2.12 Evaluasi Mikropartikel

Karakterisasi mikropartikel dapat digunakan untuk pengembangan formulasi, memperkirakan kinerja secara *in vivo*, dan untuk mengatasi masalah-masalah dalam proses pembuatan mikropartikel.

2.12.1 Uji Perolehan Kembali

Faktor perolehan kembali ditentukan dengan membandingkan total mikropartikel yang diperoleh terhadap total zat aktif dengan polimer yang digunakan pada pembuatan mikropartikel. Untuk menentukan faktor perolehan kembali digunakan rumus (Kumar *et al.*, 2011) :

$$\% PK = \frac{W_m}{W_t} \times 100\%$$

Keterangan :

% PK = faktor perolehan kembali (%) ,

W_m = bobot mikropartikel yang diperoleh (g),

W_t = bobot bahan pembentuk mikropartikel (g)

2.12.2 Penentuan Distribusi Ukuran Mikropartikel

Ukuran dan distribusi partikel merupakan karakteristik paling penting untuk memperkirakan distribusi secara *in vivo*, biologis, toksisitas, dan kemampuan untuk *targeting* (Mohanraj & Chen, 2006). Pelepasan obat juga dipengaruhi oleh ukuran partikel. Semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar luas area permukaannya. Namun, semakin banyak obat yang bergabung menjadi atau mendekati permukaan partikel, akan menyebabkan pelepasan obat yang cepat. Bagaimanapun, partikel yang lebih besar memiliki inti yang besar di mana akan memungkinkan lebih banyak obat yang dapat dienkapsulasi dan sedikit demi sedikit berdifusi keluar. Partikel-partikel yang memiliki ukuran kecil juga memiliki resiko tinggi mengalami agregasi selama penyimpanan dan distribusi. Hal ini selalu menjadi tantangan dalam memformulasi partikel dengan ukuran yang kecil namun dengan stabilitas yang paling maksimal (Mohanraj & Chen, 2006). Ada banyak metode yang digunakan untuk mengetahui ukuran partikel, misalnya:

a. Mikroskopi

Menggunakan alat mikroskop optik untuk pengukuran ukuran partikel yang berkisar 0,2 μm sampai kira-kira 100 μm (Kasih, 2014).

b. Pengayakan

Metode ini menggunakan suatu seri ayakan standar yang dikalibrasi oleh *The National Standards*. Ayakan umumnya digunakan untuk memilih partikel-partikel yang lebih besar, tetapi jika digunakan sangat hati-hati, ayakan-ayakan tersebut dapat digunakan untuk mengayak bahan sampai 44 μm . Untuk menguji kehalusan serbuk suatu sampel tertentu ditaruh suatu ayakan yang cocok dan digoyangkan selama waktu tertentu dan bahan yang melalui suatu ayakan

ditahan oleh ayakan berikutnya yang lebih halus kemudian dikumpulkan dan ditimbang (Kasih, 2014).

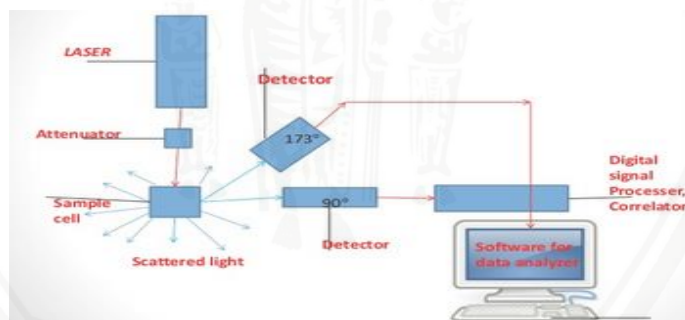
c. Sedimentasi (Metode Andreason Pipette)

Penggunaan ultrasentrifugasi untuk penentuan berat molekul dari polimer yang tinggi. Sampel ditarik dari bawah menggunakan pipet, dan sejumlah padatan ditentukan dengan pegeringan dan penimbangan (Kasih, 2014).

2.12.3 Particle Size Analyser (PSA)

Ukuran partikel dapat dianalisis menggunakan analyser PSA, dimana menggunakan teknik *dynamic light scattering*. Teori *Dynamic light scattering* teknik yang dipakai untuk mengukur ukuran partikel dengan rentang beberapa nanometer sampai beberapa mikron. Konsepnya adalah partikel kecil dalam suspensi bergerak dengan pola secara acak. Ahli mikrobiologis dengan nama Brown yang pertama menemukan efek ini, dimana pengamatan objek melalui organisme hidup melalui *light microscopy* pergerakan partikel kecil dalam fluida dinamakan gerak brownian, dan dapat mudah diamati untuk partikel dengan ukuran kira-kira 0,5 – 1 mikron dengan mikroskop pada perbesaran 200 – 400 kali. Pengamatan partikel besar dibanding partikel kecil, menunjukkan bahwa partikel besar bergerak lebih lambat dibanding partikel kecil pada temperatur yang sama. Mengacu kepada pengembangan Einsten dalam teori molekular kinetiknya, bahwa molekul banyak yang kecil dari partikel dapat memberi perubahan arah partikel dan kecepatan. Kombinasi efek ini diamati seperti pergerakan acak partikel keseluruhan. Ketika sumber sinar coherent seperti laser mempunyai frekuensi yang diketahui diarahkan pada partikel yang bergerak, maka sinar menyebar, tetapi pada frekuensi yang berbeda. Perubahan itu dinamakan *Doppler shift* atau *broadening* (perluasan), dan konsepnya sama

untuk sinar ketika berinteraksi dengan partikel kecil yang bergerak. Untuk tujuan pengukuran partikel, perubahan dalam frekuensi cahaya dihubungkan terhadap ukuran partikel yang menyebabkan perubahan. Pengarahan pada kecepatan rata – rata partikel, partikel kecil menyebabkan perubahan yang besar pada frekuensi cahaya daripada partikel besar. Perbedaan dalam frekuensi dari sebaran cahaya terhadap ukuran partikel yang berbeda digunakan untuk menentukan ukuran dari partikel yang diukur. Alat DLS yang digunakan dalam pembelajaran ini terdiri dari tiga komponen. Sebuah laser dari spectra secara fisika memancarkan panjang gelombang 514 nm dari argon. Sebuah goinometer dari Brookhaven menjaga sebran yang ada antara insiden sinar laser dan partikel dengan ukuran nano, dimana keduanya ditempatkan kedalam *bath*. Akhirnya, *detector* dari Brookhaven mendeteksi sebaran sinar dalam 90 derajat dari insiden sinar ketika sudut antara goinometer dan detector tepat 90 derajat, seperti yang ditunjukkan pada (**Gambar 2.7**) (Williams, 2006).



Gambar 2.7 Skematik *Dynamic Light Scattering* Menggunakan Mode Dinamik (Williams, 2006)

2.12.4 *Electron Microscopy*

Electron Microscopy (EM) adalah salah satu teknik yang digunakan untuk karakteristik material, dalam hal ini adalah material komposit. Metode mikroskopi dapat secara cepat menunjukkan ukuran nominal dan bentuk serat.

Permukaan yang akan diuji, di-scan dengan pancaran berkas elektron dan pantulan elektron ditangkap kemudian ditampilkan diatas tabung sinar katoda. Bayangan yang tampak diatas layar menampilkan gambaran permukaan spesimen (Askeland, 2010).

Dua teknik utama EM dibedakan menjadi *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dan *Transmission Electron Microscopy* (TEM). SEM merupakan salah satu teknik untuk melakukan karakterisasi material komposit dengan batas resolusi mikroskopi elektron 10 nm. Sedangkan analisis menggunakan TEM memiliki kelebihan karena resolusinya lebih tinggi. Pada penelitian ini, penggunaan SEM sudah mencukupi untuk mengamati morfologi dari mikrosfer, serta persebaran dari mikrosfer tersebut.

2.12.5 Swelling Indeks Mikropartikel

Swelling suatu sistem terjadinya mikropartikel yang membengkak jika kontak dengan cairan lambung. Polimer yang digunakan adalah polimer yang dapat mempertahankan sediaan untuk tetap di lambung dengan jangka waktu yang lama dan melepaskan obat secara perlahan tanpa mempengaruhi sediaan (Kurniawan *et al.*, 2009).

2.13 Monografi Eksiipien

2.13.1 Natrium Alginat

Natrium alginat berwarna putih sampai dengan kekuningan, berbentuk tepung atau serat, hampir tak berbau dan berasa dengan kadar abu yang tinggi, disebabkan adanya unsur natrium. Kandungan air yang tinggi disebabkan oleh pengaruh garam yang bersifat higroskopis. Kandungan air dalam alginat bervariasi bergantung pada kelembaban relatif dari lingkungannya. Natrium

alginat larut dalam air dan mengental (larutan koloid), tidak larut dalam alkohol dan larutan hidroalkoloid dengan kandungan alkohol lebih dari 30 %, dan tidak larut dalam khloroform, eter dan asam dengan pH kurang dari 3. Alginat yang larut dalam air membentuk gel pada larutan asam karena adanya ion kalsium atau kation logam polivalen lainnya. Penggantian kation Na^+ lebih dari 35% dengan kation Ca^{2+} akan menghentikan pergeseran molekul dan terbentuk struktur gel yang stabil. Secara kasar penambahan kation Ca^{2+} pada konsentrasi rendah tidak menimbulkan perubahan shear dan membentuk gel, sedangkan jumlah Ca^{2+} yang tinggi menyebabkan perubahan *shear* yang tinggi dan membentuk gel kalsium alginat. Viskositas dari larutan alginat dipengaruhi oleh konsentrasi, pH, bobot molekul, suhu dan adanya kation logam polivalen. Semakin tinggi konsentrasi atau bobot molekul maka semakin tinggi viskositasnya. Viskositas larutan alginat akan menurun dengan pemanasan, meningkat lagi bila didinginkan kembali, kecuali dengan pemanasan pada suhu tinggi dan waktu relatif lama akan mengakibatkan degradasi molekul dan menyebabkan penurunan viskositas. Larutan garam alginat menunjukkan sedikit perubahan viskositas pada kisaran pH 4-10, oleh karena itu alginat dengan kisaran pH tersebut biasa digunakan untuk industri makanan. Berdasarkan sifat fisika dan kimia alginat, maka alginat dapat berfungsi sebagai suspending agent, emulsifier, stabilizer, binder, thickener, film former, coating agent, gelling agent, synergistic inhibitor, crystallization inhibitor dan *encapsulating agent* (Rowe *et al.*, 2009).

2.13.2 Kalsium Klorida

Sinonim dari kalsium klorida adalah calci chloridum. Kalsium klorida berupa bubuk berwarna putih atau kristal, butiran, atau massa kristal, dan

bersifat higroskopis (deliquescent). Sifat khas dari kalsium klorida yaitu memiliki pH 4,5–9,2 (5% w/v larutan), titik didih $>1600^{\circ}\text{C}$, titik leleh 772°C , sangat mudah larut dalam air dan etanol (95%), tetapi tidak larut dalam dietil eter. Kalsium klorida berfungsi sebagai antimikroba, agen terapeutik, dan agen yang dapat menyerap air (adsorben). Aplikasi kalsium klorida di bidang farmasi sebagai eksipien yang berhubungan dengan sifat dehidrasi, telah digunakan sebagai pengawet antimikroba, sebagai desikan, dan sebagai astringent dalam lotion mata. Kalsium klorida telah digunakan untuk mengontrol pelepasan bahan aktif dari bentuk sediaan oral dengan silang pektin, atau dengan kitosan. Bentuk murni kalsium klorida beracun jika diberikan secara intravena, intramuskular, intraperitoneal, dan rute subkutan, serta beracun jika dikonsumsi, menyebabkan gangguan lambung dan hati, iritasi mata yang parah, serta dapat menyebabkan dermatitis. Secara kimiawi kalsium klorida merupakan zat yang stabil, namun harus dilindungi dari kelembaban. Penyimpanan kalsium klorida dalam wadah kedap udara, ditempat yang sejuk dan kering. Kalsium klorida tidak kompatibel dengan larutan karbonat, fosfat, sulfat, dan oksalat. Kalsium klorida bereaksi dengan brom tri fluorida dan seng, akan melepaskan gas hidrogen yang mudah meledak. Kalsium klorida memiliki reaksi eksotermis dengan air, ketika dipanaskan terjadi dekomposisi yang akan memancarkan asap beracun klorin. Kalsium klorida mengiritasi mata, sistem pernapasan, dan kulit, sehingga diperlukan pemakaian sarung tangan, pelindung mata, respirator, dan pakaian pelindung lainnya (Rowe *et al.*, 2009).

2.13.3 Akuades

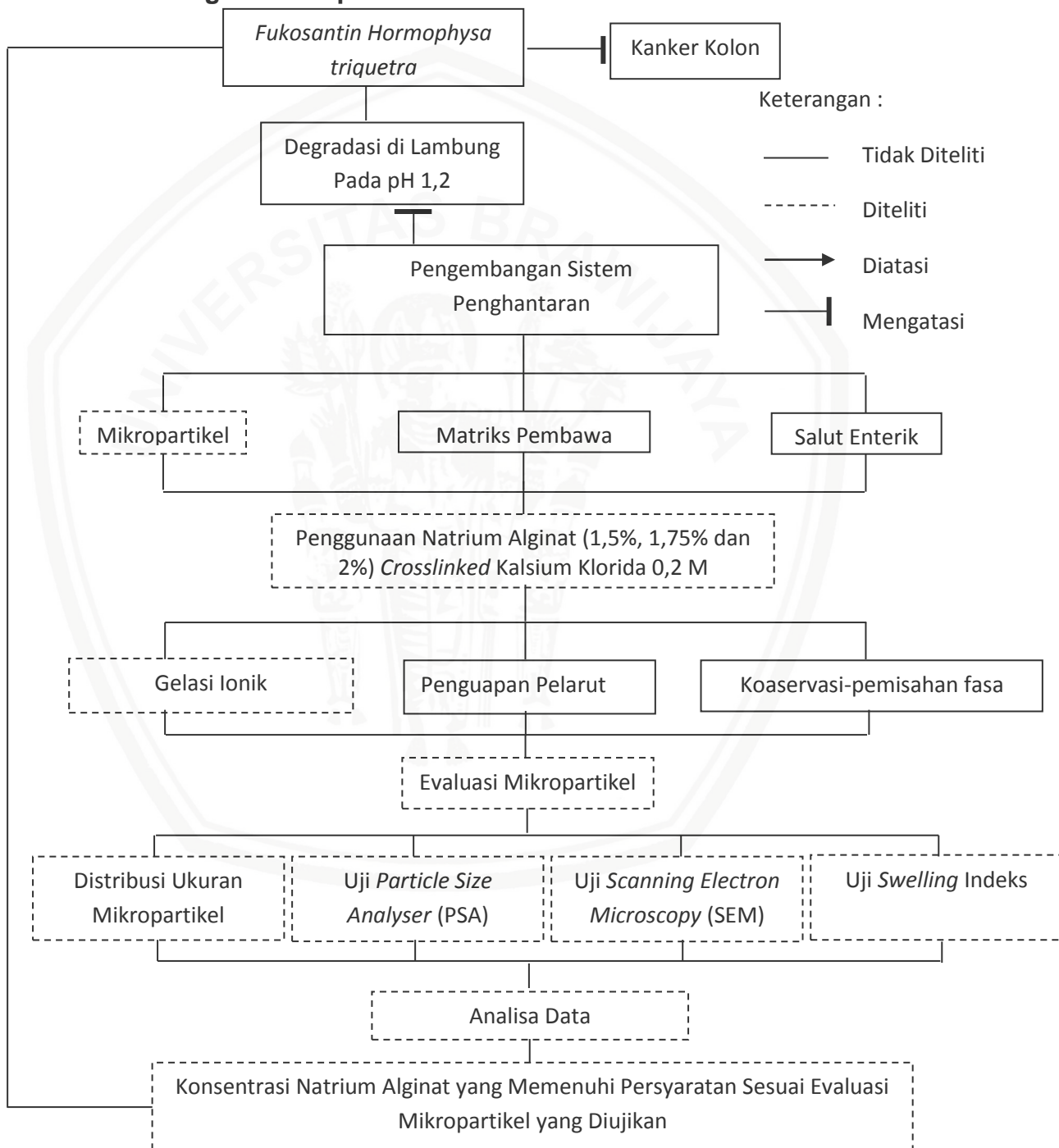
Air adalah senyawa kimia dengan rumus kimia H_2O , artinya satu molekul air tersusun atas dua atom hidrogen yang terikat secara kovalen pada satu atom

oksigen. Air mempunyai sifat tidak berwarna, tidak berasa dan tidak berbau pada kondisi standar, yaitu pada tekanan 100 kPa (1 bar) dan suhu 273,15 K (0°C). Memiliki massa molar 18,0153 g/mol, densitas dan fase 0,998 g/cm³ (cair pada 20°C) ; 0,92 g/cm³ (padat), titik lebur 0°C, titik didih 100°C, dan kalor jenis 4184 J/kg.K (cair pada 20°C). Zat kimia ini merupakan suatu pelarut yang penting karena mampu melarutkan banyak zat kimia lainnya, seperti garam, gula, asam, beberapa jenis gas dan senyawa organik. Atom oksigen memiliki nilai keelektronegatifan yang sangat besar, sedangkan atom hidrogen memiliki nilai keelektronegatifan paling kecil diantara unsur-unsur bukan logam. Hal ini selain menyebabkan sifat kepolaran air yang besar juga menyebabkan adanya ikatan hidrogen antar molekul air. Ikatan hidrogen terjadi karena atom oksigen yang terikat dalam satu molekul air masih mampu mengadakan ikatan dengan atom hidrogen yang terikat dalam molekul air yang lain. Ikatan hidrogen inilah yang menyebabkan air memiliki sifat-sifat yang khas (Rowe *et al.*, 2009).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan yaitu membuat sistem penghantaran obat yang tertarget kolon. Hal tersebut karena *Hormophysa triquetra* memiliki potensi sebagai antikanker kolon dengan senyawa aktif fukosantin. Keterbatasan penggunaan fukosantin dalam *Hormophysa triquetra* sebagai suatu sediaan adalah masalah stabilitas kimia yang rendah, yaitu senyawa akan rusak atau terdegradasi pada asam lambung. Sifat dari senyawa aktif fukosantin ini akan menyebabkan terapi kanker kolon menjadi kurang optimal sehingga perlu adanya sistem penghantaran obat yang dapat melindungi senyawa aktif fukosantin agar tidak rusak dari asam lambung serta dapat terlepas pada target organ, yaitu dikolon .

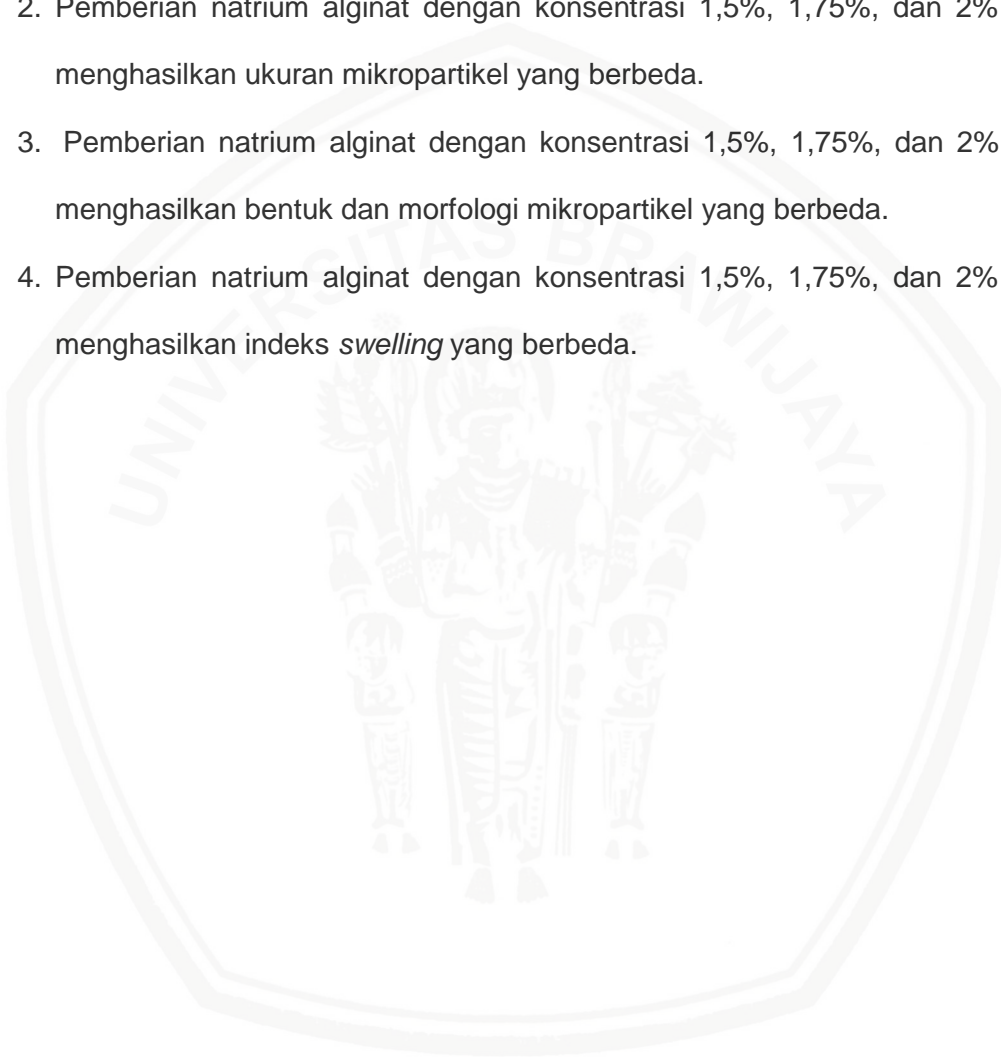
Sistem penghantaran obat yang dapat menahan senyawa aktif fukosantin terdegradasi di asam lambung, yakni mikropartikel, matriks pembawa, serta salut enterik. Dalam penelitian ini akan dilakukan penggunaan mikropartikel (natrium alginat (1,5%, 1,75%, dan 2%) *crosslinked* kalsium klorida 0,2 M) dengan metode gelasi ionik untuk melindungi senyawa aktif fukosantin dalam ekstrak *Hormophysa triquetra* tersebut tidak terdegradasi terhadap asam lambung sehingga dapat mengoptimalkan terapi.

Evaluasi dari penggunaan mikropartikel ini, yaitu distribusi ukuran partikel mikropartikel, uji *Particle Size Analyser* (PSA), uji *Scanning Electron Microscopy* (SEM), serta uji *Swelling* Indeks. Evaluasi tersebut digunakan untuk melihat mikropartikel yang terbentuk secara menyeluruh sehingga dapat mengetahui formulasi terbaik penggunaan perbandingan natrium alginat terhadap karakteristik fisik, distribusi ukuran, ukuran mikropartikel, dan indeks *swelling* pada formula mikropartikel ekstrak *Hormophysa triquetra* yang dibuat dengan metode *crosslinking* gelasi ionik.

3.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah:

1. Pemberian natrium alginat dengan konsentrasi 1,5%, 1,75%, dan 2% akan menghasilkan distribusi ukuran mikropartikel yang berbeda.
2. Pemberian natrium alginat dengan konsentrasi 1,5%, 1,75%, dan 2% akan menghasilkan ukuran mikropartikel yang berbeda.
3. Pemberian natrium alginat dengan konsentrasi 1,5%, 1,75%, dan 2% akan menghasilkan bentuk dan morfologi mikropartikel yang berbeda.
4. Pemberian natrium alginat dengan konsentrasi 1,5%, 1,75%, dan 2% akan menghasilkan indeks *swelling* yang berbeda.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental murni (*True Experimental Design*).

4.2 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini terbagi atas 2 antara lain:

1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah konsentrasi natrium alginat (1,5%, 1,75%, dan 2%).

2. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, morfologi, dan *swelling* indeks mikropartikel ekstrak *Hormophysa triquetra*.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmasetika Jurusan Farmasi, Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya Malang untuk melakukan proses uji SEM, dan Laboratorium Kimia untuk melakukan proses uji *Particle Size Analyser* (PSA) mikropartikel.

4.4 Alat dan Bahan

4.4.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah gelas arloji, batang pengaduk, timbangan digital (Mettler Toledo), beaker glass (50 ml, 100ml dan 250 ml), gelas ukur 100 ml, pipet tetes, needle 22 G, syringe 20 ml, loyang, *analytical sieve shaker* (AS200 basic), oven (Mettler UN 55), HPLC (Merck's LiChrosorb), *Scanning Electron Microscope* (SEM) (TM 3000 Hitachi), *Particle Size Analyser* (PSA) (Malvern Mastersizer 2000) dan *magnetic stirrer* (IKA® C-MAG HS 7).

4.4.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak *Hormophysa triquetra* (Balai materia medika Batu), aquadest (Merck), Natrium alginat (Merck), kalsium klorida (Merck).

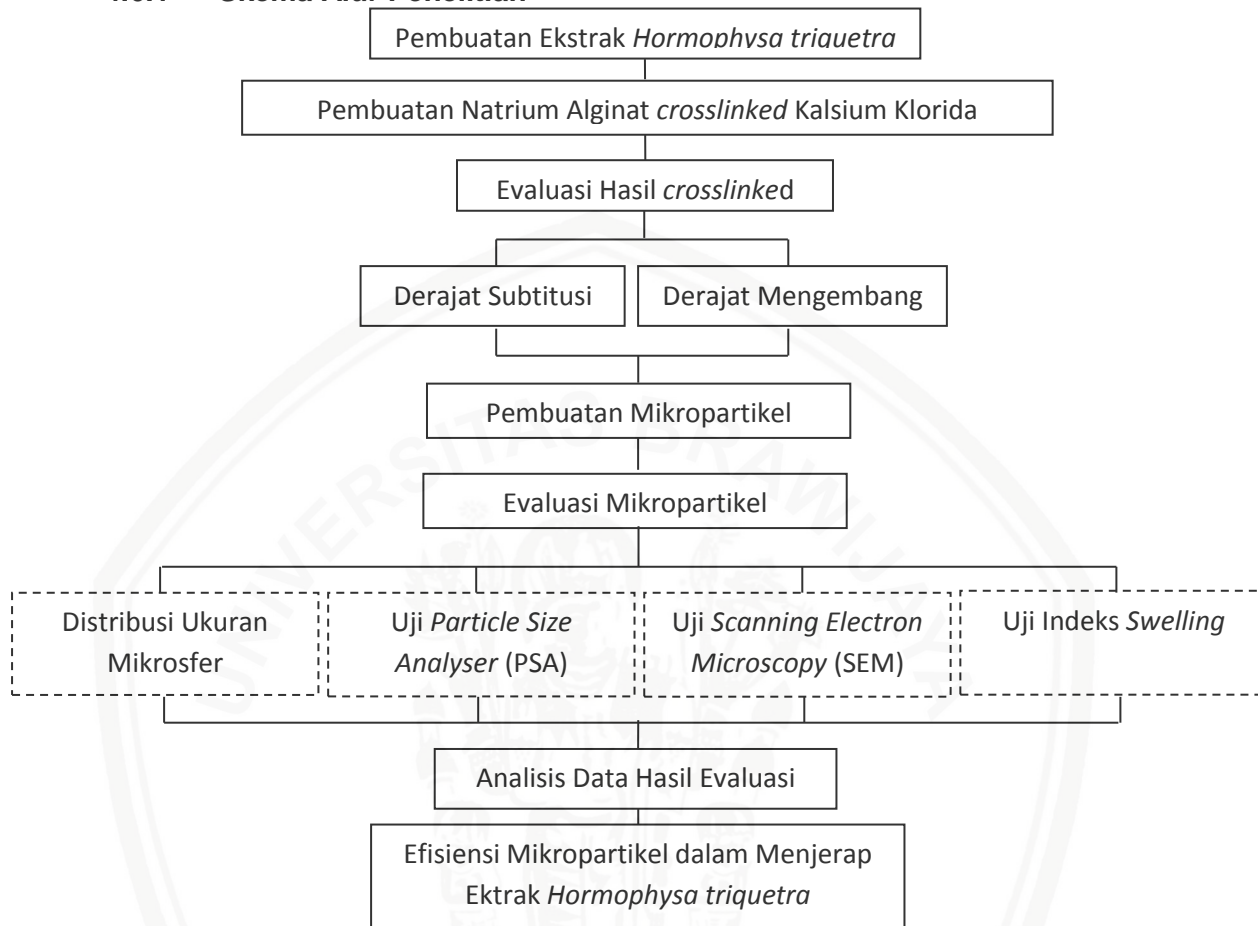
4.5 Definisi Operasional

1. Mikropartikel *Hormophysa triquetra* adalah partikel berbentuk bola yang memiliki ukuran antara 1-1000 μm yang dibuat dengan modifikasi meliputi natrium alginat sebagai matriks *crosslinked* kalsium klorida hingga terbentuk mikropartikel.
2. *Particle Size Analyser* (PSA) adalah instrumen yang digunakan untuk mengukur dimensi partikel mikropartikel dengan rentang beberapa nanometer sampai beberapa mikron

3. Distribusi ukuran mikropartikel adalah perkiraan ukuran mikropartikel yang terbentuk.
4. SEM adalah untuk mengetahui bentuk morfologi dari mikropartikel, ukuran mikropartikel yang terbentuk, dan jumlah unsur senyawa yang terbentuk dari mikropartikel.
5. *Swelling* indeks untuk mengetahui perkiraan ukuran mikropartikel setelah kontak dengan simulasi pH saluran cerna.
6. Gelasi Ionik merupakan penggabungan atau pengikatan silang rantai-rantai polimer membentuk jaringan tiga dimensi dan dapat merangkap air di dalamnya menjadi suatu struktur yang kompak dan kaku.
7. *Crosslinked* adalah ikatan antar polimer yang saling dikaitkan membentuk jaringan polimer tiga dimensi dengan sifat kelarutan rendah.

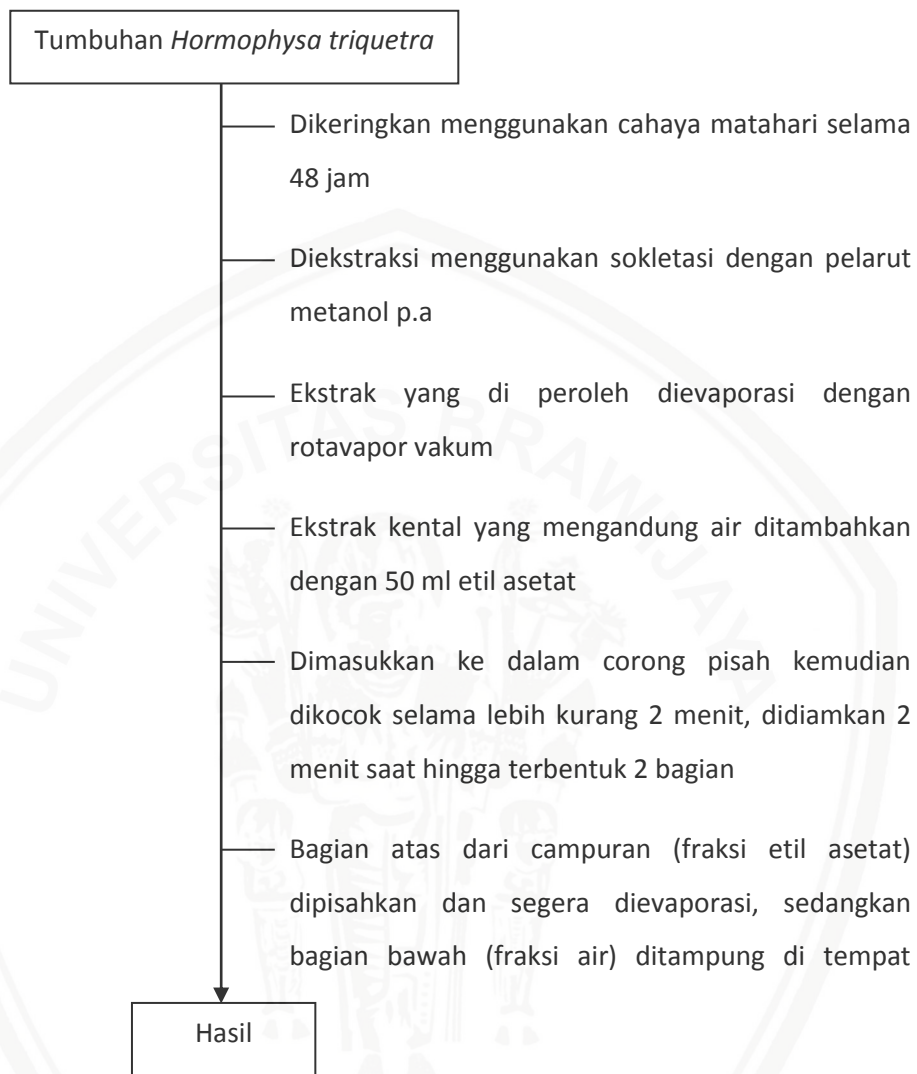
4.6 Skema Kerja

4.6.1 Skema Alur Penelitian



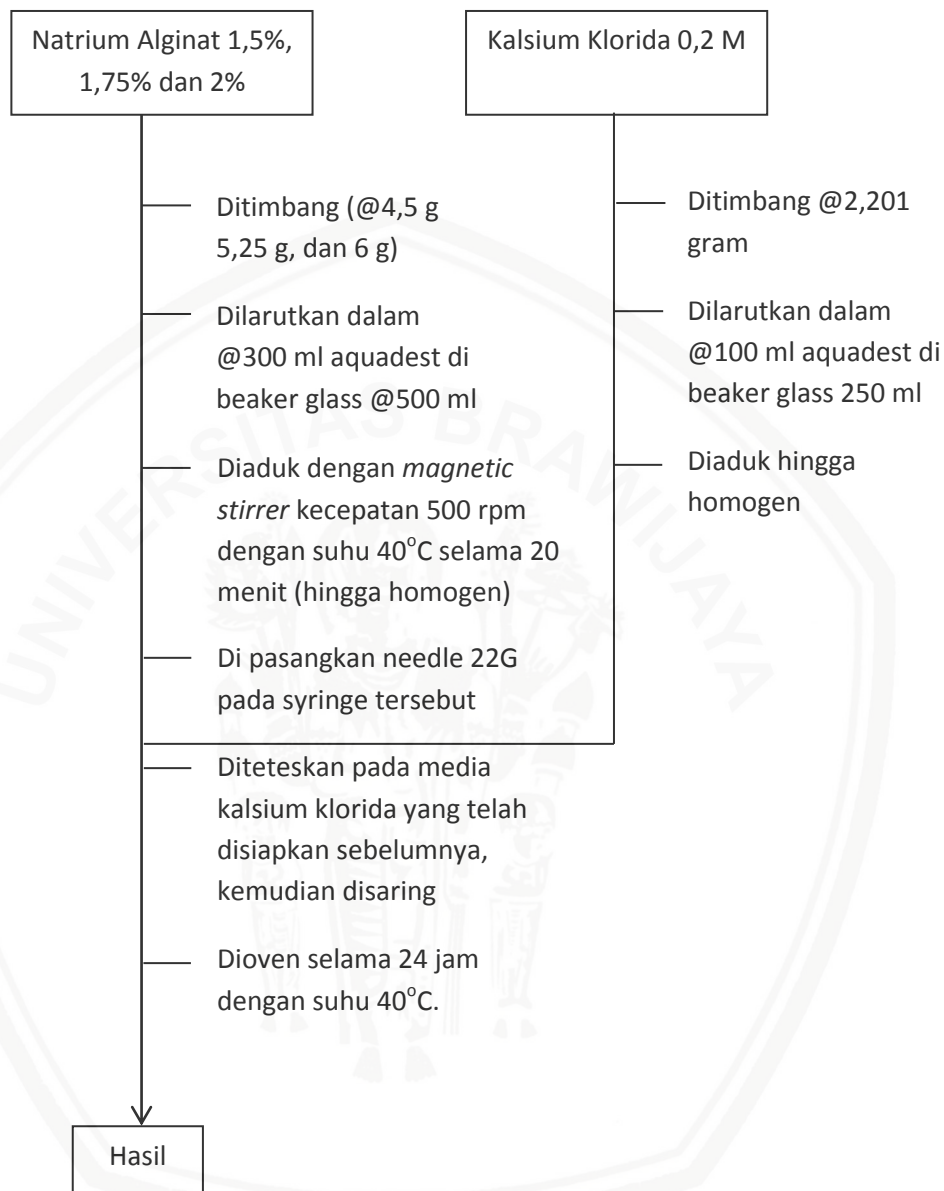
Gambar 4.1 Skema Alur Penelitian

4.6.1.1 Pembuatan Ekstrak *Hormophysa triquetra*



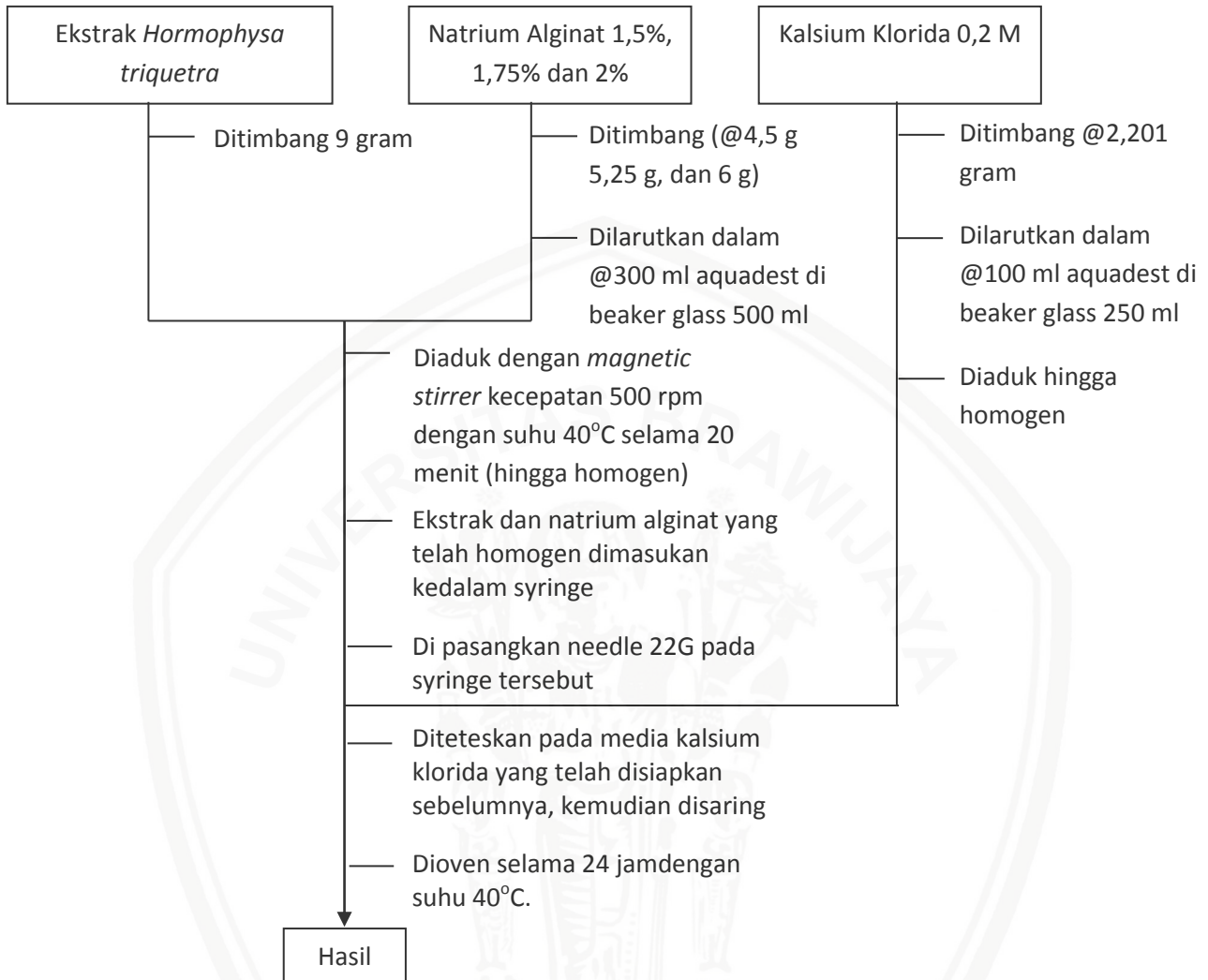
Gambar 4.2 Pembuatan Ekstrak *Hormophysa triquetra*

4.6.1.2 Pembuatan Mikropartikel Tanpa Ekstrak



Gambar 4.3 Pembuatan Mikropartikel Tanpa Ekstrak

4.6.1.3 Pembuatan Mikropartikel dengan ekstrak *Hormophysa triquetra*



Gambar 4.4 Pembuatan Mikropartikel dengan ekstrak *Hormophysa triquetra*

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Ekstraksi *Hormophysa triquetra*

Ekstraksi dilakukan dengan sokletasi menggunakan pelarut metanol p.a, kemudian ekstrak yang diperoleh dievaporasi dengan rotavapor vakum sampai metanol habis menguap. Ekstrak kental yang mengandung air selanjutnya ditambahkan dengan 50 ml etil asetat, lalu dimasukkan ke dalam corong pisah kemudian dikocok selama lebih kurang 2 menit, didiamkan 3 menit hingga terbentuk 2 bagian. Bagian atas dari campuran (fraksi etil asetat) dipisahkan dan segera dievaporasi, sedangkan bagian bawah (fraksi air) ditampung di tempat terpisah. Seluruh kegiatan ekstraksi dan partisi dilakukan di ruang gelap (Dai, 2010).

4.7.2 Pembuatan Mikropartikel Tanpa Ekstrak

Bahan-bahan yang digunakan, seperti natrium alginat, dan kalsium klorida ditimbang secara akurat menggunakan timbangan analitik. Natrium alginat masing-masing sebanyak (@4,5 g 5,25 g, dan 6 g) dimasukkan ke dalam 3 beaker glass berbeda 500 ml, kemudian masing-masing dilarutkan dengan @300 mL aquadest ditambahkan sedikit demi sedikit sambil terus diaduk hingga membentuk mucilago natrium alginat. Kemudian diaduk menggunakan alat pengaduk *stand up stirrer* dengan kecepatan 500 rpm selama 20 menit. Larutan kalsium klorida dibuat dengan cara melarutkan @2,201 g kalsium klorida dalam @100 mL aquadest di dalam *beaker glass* 250 ml sambil diaduk menggunakan batang pengaduk hingga terbentuk larutan kalsium klorida yang homogen. Mikropartikel dibentuk dengan cara meneteskan dispersi mucilago natrium alginat-ekstrak *Hormophysa triquetra* melalui *syringe* (ukuran-22 G) ke dalam

larutan kalsium klorida. Mikropartikel yang terbentuk dibiarkan dalam larutan kalsium klorida selama 30 menit, kemudian disaring dan dicuci dengan menggunakan aquadest. Mikropartikel yang terbentuk dikeringkan di dalam oven selama 24 jam pada suhu 40°C, kemudian disimpan di dalam desikator selama 48 jam (Chakraverty, 2012, dengan modifikasi).

4.7.3 Pembuatan mikropartikel dengan ekstrak *Hormophysa triquetra*

Bahan-bahan yang digunakan, seperti ekstrak *Hormophysa triquetra*, natrium alginat, dan kalsium klorida ditimbang secara akurat menggunakan timbangan analitik. Natrium alginat masing-masing sebanyak (@4,5 g 5,25 g, dan 6 g) dimasukkan ke dalam 3 beaker glass berbeda 500 ml, kemudian masing-masing dilarutkan dengan 300 mL aquadest ditambahkan sedikit demi sedikit sambil terus diaduk hingga membentuk mucilago natrium alginat. Kemudian diaduk menggunakan alat pengaduk *stand up stirrer* dengan kecepatan 500 rpm selama 20 menit. Ekstrak *Hormophysa triquetra* @9 g dimasukkan ke dalam mucilago natrium alginat, selanjutnya diaduk kembali menggunakan alat pengaduk *stand up stirrer* dengan kecepatan 500 rpm selama 10 menit. Larutan kalsium klorida dibuat dengan cara melarutkan @2,201 g kalsium klorida dalam 100 mL aquadest di dalam *beaker glass* 250 ml sambil diaduk menggunakan batang pengaduk hingga terbentuk larutan kalsium klorida yang homogen. Mikropartikel ekstrak *Hormophysa triquetra* dibentuk dengan cara meneteskan dispersi mucilago natrium alginat-ekstrak *Hormophysa triquetra* melalui *syringe* (ukuran-22 G) ke dalam larutan kalsium klorida. Mikropartikel yang terbentuk dibiarkan dalam larutan kalsium klorida selama 30 menit, kemudian disaring dan dicuci dengan menggunakan aquadest. Mikropartikel

yang terbentuk dikeringkan di dalam oven selama 24 jam pada suhu 40°C, kemudian disimpan di dalam desikator selama 48 jam (Chakraverty, 2012, dengan modifikasi).

4.7.4 Evaluasi Distribusi Ukuran Mikropartikel

Penentuan distribusi ukuran mikropartikel dilakukan dengan menggunakan alat *analytical sieve shaker* disusun dari bawah ke atas mulai dari nomor ukuran mesh 35 (bagian atas), 45, 60, 80, 100, hingga no mesh 120 (bagian bawah). Selanjutnya mikropartikel di timbang sebanyak @20 gram kemudian diletakkan pada ayakan no mesh 35 (bagian atas). Alat dijalankan selama 5 menit dengan amplitudo 6 (Laitinen *et al.*, 2003, dengan modifikasi).

4.7.5 Evaluasi Uji Ukuran Mikropartikel

Analisis ukuran dari mikropartikel menggunakan *Particle Size Analysis* (PSA) Zetasizer "Malvem". *Particle Size Analysis* didasari oleh difraksi sinar laser disertai dengan pantulan sinar paralel dari partikel yang diukur pada medium pendispersinya. Alat ukur sistem optis terdiri dari lensa kondensor yang berfungsi sebagai alat penghambur cahaya dimulai dari sudut 0° hingga 40° dan sensor optis yang berfungsi sebagai detektor intensitas distribusi cahaya yang memasuki detektor tepat pada titik fokus pada lensa kondensor (Sharma & Sarangdevot, 2012).

4.7.6 Evaluasi Uji Morfologi Mikropartikel

Pengamatan bentuk dan morfologi mikropartikel menggunakan *scanning electron microscope* dengan perbesaran 200, 500, 1000, 5000, 10.000 kali (Askeland, 2010).

4.7.7 Evaluasi Uji Indeks *Swelling* Mikropartikel

Indeks mengembang mikrokapsul dievaluasi dalam 2 jenis medium yang berbeda yaitu medium pH 1,2 dan pH 6,8. Medium pH 1,2 dibuat dari dapar asam klorida sedangkan medium pH 6,8 dibuat dari dapar fosfat. Dapar asam klorida dibuat dengan memasukan 50 mL kalium klorida 0,2 M kedalam labu terukur @200m, ditambahkan 85 mL asam klorida 0,2 M kemudian tambahkan air sampai tanda batas. Dapar fosfat dibuat dengan memasukan 50 mL kalium fosfat monobasa 0,2 M kedalam labu terukur 200 mL, ditambahkan 22,4 mL natrium hidroksida 0,2 M kemudian tambahkan air sampai tanda batas. Sebanyak @50 mg zat dimasukkan ke dalam shaker, lalu ditambahkan 50 mL medium alat dijalankan dengan kecepatan 200rpm. Bobot zat ditimbang pada menit ke-30, 60, 90 dan 120. Indeks mengembang dihitung berdasarkan rumus:

$$\text{Indeks Swelling} = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100\%$$

Keterangan:

W_t : bobot pada menit ke-t (g)

W_o : bobot pada menit ke-0 (g)

4.8 Rancangan Formula

Formula mikropartikel natrium alginat yang mengandung ekstrak *Hormophysa triquetra* yang dibuat dengan menggunakan metode gelasi ionik disajikan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Formula Mikropartikel Natrium Alginat yang Mengandung Ekstrak *Hormophysa triquetra*

Bahan	Berat (g)					
	F1	F2	F3	F1E	F2E	F3E
Ekstrak <i>Hormophysa triquetra</i>	-	-	-	9	9	9
Natrium Alginat	4,5	5,25	6	4,5	5,25	6
Kalsium Klorida	2,201	2,201	2,201	2,201	2,201	2,201

Keterangan: F1,F2,F3 (Formula mikropartikel tanpa ekstrak), F1E,F2E,F3E (Formula mikropartikel dengan ekstrak)

4.9 Karakterisasi Mikropartikel

4.9.1 Distribusi Ukuran Mikropartikel

4.9.1.1 Tujuan

Evaluasi diameter rata-rata dilakukan untuk menentukan keseragaman distribusi ukuran partikel polimer yang dibuat menjadi mikropartikel.

4.9.1.2 Metode

Alat *analytical sieve shaker* disusun dari bawah ke atas mulai no mesh besar hingga terkecil. Selanjutnya sampel massa serbuk ditimbang sebanyak 20 gram kemudian diletakkan pada ayakan paling atas. Alat dijalankan selama 5 menit dengan amplitudo 6 (Laitinen *et al.*, 2003). Selanjutnya dihitung persen berat tertahan sampel dan diameter panjang rata-rata menggunakan rumus (The United States Pharmacopeial Convention, 2007):

$$\text{Berat tertahan (\%)} = \frac{\text{Bobot tertahan pada nomor mesh}}{\text{Jumlah seluruh massa tertahan}} \times 100\%$$

Sedangkan untuk diameter panjang rata-rata,

$$d_{ln} = \frac{\sum nxd}{\sum n}$$

Dimana,

d_{ln} = diameter panjang rata-rata

n = persen berat tertahan

d = diameter lubang ayakan (ukuran mesh)

4.9.1.3 Interpretasi Hasil

Tidak ada spesifikasi khusus

4.9.2 Uji Diameter Rata-Rata dan Distribusi Ukuran Mikropartikel

4.9.2.1 Tujuan

Uji distribusi ukuran partikel dilakukan untuk mengetahui perkiraan ukuran dan persebaran ukuran mikropartikel.

4.9.2.2 Metode

Uji distribusi ukuran partikel ditentukan melalui penggunaan alat *particle size analyzer* (PSA) metode difraksi laser metode kering dimana sampel mikrosfer diletakkan ke dalam corong vibrator dari *scirocco* unit dispersi kering dan pengukuran secara berulang dilakukan untuk melihat reproduksibilitas pengukuran. Aliran mikrosfer diatur hingga stabil dan dilakukan pengukuran pada tekanan dispersi pada 4-bar, 3-bar, 2-bar, 1-bar, dan 0.5-bar (Malvern Inc., 2007). Kemudian diukur fluktuasi hamburan cahaya. Intensitas berbagai fluktuasi ini akan membentuk fungsi korelasi otomatis untuk dapat menentukan diameter

ukuran partikel. Dimana juga akan didapatkan data d10, d50 dan d90 yang merupakan volume kumulatif ukuran partikel secara berurutan sebanyak 10%, 50%, dan 90% (Lee *et al.*, 2013). Nilai span dari hasil tersebut merupakan gambaran dari luas distribusi ukuran partikel mikrosfer dimana nilai span dapat dihitung menggunakan persamaan:

$$\text{Nilai Span} = \frac{d_{90}-d_{10}}{d_{50}}$$

Keterangan:

d10 = Diameter dimana 10% kumulatif sampel berada dibawah d10

d50 = Diameter dimana 50% kumulatif sampel berada dibawah d50

d90 = Diameter dimana 90% kumulatif sampel berada dibawah d90

4.9.2.3 Interpretasi Hasil

Ukuran mikrosfer dari hasil *crosslinking* natrium alginat dengan kalsium klorida berada pada rentang diameter rata-rata diatas 1-1000 μm (Rajput *et al.*, 2012). Semakin besar nilai span maka semakin luas distribusi ukuran partikel dan semakin tidak homogen distribusi ukuran partikel. Sehingga makin kecil nilai span maka semakin homogen distribusi ukuran partikel (Lee *et al.*, 2013). Suatu nilai span dikatakan berukuran mono atau sama apabila nilai span adalah 1 (Othman dan Sreekantan, 2012).

4.9.3 Morfologi Mikropartikel

4.9.3.1 Tujuan

Uji morfologi dilakukan untuk mengetahui ukuran, bentuk mikropartikel, serta jenis mikropartikel yang terbentuk (Mikropartikel atau mikrokapsul).

4.9.3.2 Metode

Untuk mengetahui gambaran morfologi partikel adalah dengan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscope*). Sampel berupa padatan disiapkan kemudian diamati di bawah SEM kemudian dilihat penampakan struktur dan bentuk partikel polimer yang telah dibuat mikropartikel (Seeli & Prabaharan, 2016):

4.9.3.3 Interpretasi Hasil

Mikropartikel GGS memiliki bentuk yang sferis dan memiliki permukaan yang halus (Seeli & Prabaharan, 2016).

4.9.4 Indeks *Swelling* Mikropartikel

4.9.4.1 Tujuan

Penentuan daya kembang bertujuan untuk mengetahui seberapa besar kemampuan polimer untuk mengembang sebelum dan setelah dibuat ikatan *crosslinked*.

4.9.4.2 Metode

Indeks mengembang mikrokapsul dievaluasi dalam 2 jenis medium yang berbeda yaitu medium pH 1,2 dan pH 6,8. Sebanyak @50 mg zat dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi, lalu ditambahkan 5,0 mL medium dijalankan dengan kecepatan 200rpm. Bobot zat ditimbang pada menit ke-30, 60, 90 dan 120. Indeks mengembang dihitung berdasarkan rumus:

$$\text{Indeks Swelling} = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100\%$$

Keterangan:

W_t : bobot pada menit ke-t (g)

W_0 : bobot pada menit ke-0 (g)

4.9.4.3 Interpretasi Hasil

Swelling indeks polimer natrium alginat *crosslinked* kalsium klorida pada larutan HCl pH 1,2 lebih rendah persen derajat kembang dari pada larutan dapar fosfat pH 6,8 persen derajat kembang polimer natrium alginat *crosslinked* kalsium klorida lebih tinggi (Sethi *et al.*, 2012).

4.10 Spesifikasi Mikropartikel

Tabel 4.2 Spesifikasi Sediaan Mikropartikel

Evaluasi Karakteristik Fisik	Spesifikasi
Uji Distribusi Ukuran Mikrosfer	Tidak ada spesifikasi khusus
Uji Diameter Rata-Rata dan Distribusi Ukuran Mikrosfer	Ukuran mikrosfer dari hasil <i>crosslinking</i> natrium alginat dengan kalsium klorida berada pada rentang diameter rata-rata diatas 1-1000 μm (Rajput <i>et al.</i> , 2012). Semakin besar nilai span maka semakin luas distribusi ukuran partikel dan semakin tidak homogen distribusi ukuran partikel. Sehingga makin kecil nilai span maka semakin homogen distribusi ukuran partikel (Lee <i>et al.</i> , 2013). Suatu nilai span dikatakan berukuran mono atau sama apabila nilai span adalah 1 (Othman dan Sreekantan, 2012).
Uji <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)	Mikropartikel GGS memiliki bentuk yang sferis dan memiliki permukaan yang halus (Seeli & Prabakaran, 2016).
Uji <i>Swelling</i> Indeks	<i>Swelling</i> Indeks polimer natrium alginat <i>crosslinked</i> kalsium klorida pada larutan HCl pH 1,2 lebih rendah persen derajat kembang dari pada larutan dapar fosfat pH 7,4 persen derajat kembang polimer

natrium alginat *crosslinked* kalsium klorida lebih tinggi (Sethi *et al.*, 2012).

4.11 Analisis Data

4.11.1 Analisis Data Deskriptif

Analisis deskriptif dilakukan untuk uji organoleptik. Analisis ini merupakan suatu metode analisis menggunakan atribut sensori peneliti untuk mengidentifikasi dan mendeskripsikan suatu produk yang dihasilkan. Analisis deskriptif didasarkan pada kemampuan dari seorang peneliti dalam mengekspresikan persepsi produk yang dihasilkan melalui kata-kata (Tabriyani, 2013).

4.11.2 Analisis Data Statistik

Pengujian analisis data secara statistik dilakukan menggunakan program SPSS dengan nilai α sebesar 0,05. Uji statistik yang dilakukan meliputi:

4.11.2.1 Uji Distribusi Normal

Uji distribusi normal digunakan untuk mengetahui distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian tersebut normal. Untuk menguji normalitas suatu data dapat menggunakan uji *Shapiro Wilk*. Apabila nilai signifikansi yang diperoleh kurang dari 0,05 maka distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian tidak normal (Dahlan, 2009).

4.11.2.2 Uji Homogenitas Varians

Uji homogenitas varians dilakukan untuk mengetahui bahwa data yang diperoleh melalui hasil penelitian memiliki varians yang sama antar kelompok sampel. Uji homogenitas varians data adalah dengan menggunakan *Levene's*

Test. Apabila nilai signifikansi kurang dari 0,05 maka data antar kelompok tidak memiliki variasi yang sama (Dahlan, 2009).

4.11.2.3 Uji *One Way Anova*

ANOVA adalah uji statistik yang digunakan untuk membandingkan rata-rata dari data yang lebih dari 2 kelompok. Pengujian ini dilakukan untuk menguji adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok dari data hasil penelitian. Uji yang digunakan adalah One-Way ANOVA (Analysis of Variance), dengan syarat data homogen dan sebaran data mengikuti distribusi normal. Uji normalitas memenuhi persyaratan uji One-Way ANOVA. Data dikatakan berbeda secara bermakna apabila nilai $p < 0,05$ dan tidak berbeda secara bermakna jika $p > 0,05$. Jika diperoleh hasil adanya perbedaan data secara bermakna maka dapat dilanjutkan dengan uji nilai LSD (*Least Significantly Different*) dengan program SPSS. Apabila kedua uji tersebut tidak menunjukkan adanya sebaran data yang normal dan homogen maka dapat dilanjutkan dengan uji Kruskal-Wallis. Dalam uji statistik ini, persyaratan data dikatakan memiliki perbedaan yang bermakna jika $p < 0,05$ dan tidak berbeda secara bermakna jika $p > 0,05$, dan apabila data masih menunjukkan perbedaan data secara bermakna maka dapat dilanjutkan dengan Mann-Whitney (Dahlan, 2009).

4.11.2.4 *Tukey's Multiple Range Test*

Pada saat pengujian statistik nilai F dan signifikansi yang diperoleh dari hasil uji ANOVA hanya dapat digunakan sebagai penunjuk perbedaan antara satu kelompok dengan kelompok yang lain. Agar dapat mengetahui perbedaan rerata antar kelompok, salah satu pengujian yang dapat digunakan adalah uji

Post-Hoc. Dalam uji *Post-Hoc* metode yang dapat digunakan uji *Tukey's Multiple Range Test*. Pada uji ini akan dibandingkan rata-rata dari masing-masing kelompok dengan menggunakan nilai α yaitu 0,05. Apabila nilai signifikansi yang diperoleh melalui hasil uji *Post-Hoc* kurang dari 0,05 maka dapat dikatakan rerata antara kelompok yang dibandingkan berbeda (Dahlan, 2009).



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Uji Mikropartikel

Evaluasi mikropartikel yang telah dibuat dilakukan untuk mengetahui karakteristik mikropartikel yang dihasilkan. Uji yang dilakukan meliputi:

5.1.1 Evaluasi Distribusi Ukuran Mikropartikel

Uji distribusi ukuran mikropartikel dilakukan dengan menggunakan alat *analytical sieve shaker* disusun dari bawah ke atas mulai no mesh besar hingga terkecil. sampel massa serbuk ditimbang sebanyak 20 gram kemudian diletakkan pada ayakan paling atas. Alat dijalankan selama 5 menit dengan amplitudo 6. Hasil yang didapatkan terdapat pada Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Hasil Uji Distribusi Ukuran Mikropartikel Tanpa Ekstrak

Rentang Ukuran Partikel (μm)	Rerata \pm SD ($^{\circ}$)		
	F1 (1,5%)	F2 (1,75%)	F3 (2%)
<125	-	-	-
125-150	-	-	-
150-180	-	-	-
180-250	-	-	-
250-355	-	-	-
355-500	97,615% \pm 0,105	97,291% \pm 0,199	98,340% \pm 0,197
>500	2,385% \pm 0,131	2,405% \pm 0,174	1,658% \pm 0,220

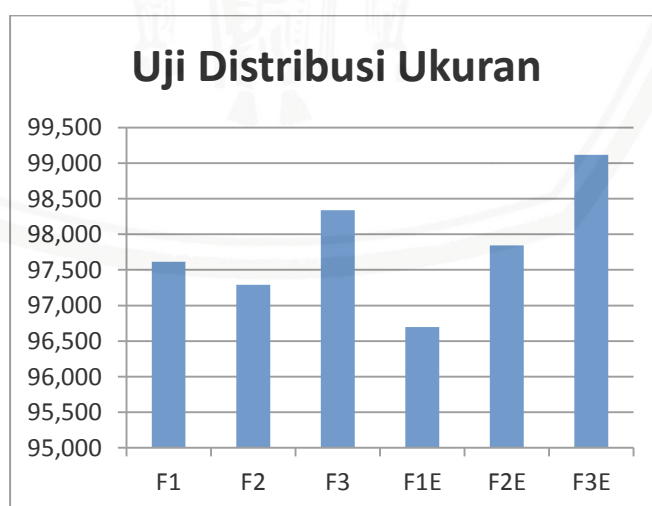
Berdasarkan hasil uji statistik diketahui uji normalitas diameter rata-rata adalah ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,840 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,472 ($p > 0,05$) yang menunjukkan tidak adanya

perbedaan distribusi ukuran rata-rata yang bermakna dimana hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey HSD dengan signifikansi FI dan FII dengan hasil ($p>0,05$), FI dan FIII dengan hasil ($p>0,05$), dan FII dan FIII dengan hasil ($p>0,05$) yang juga menunjukkan tidak adanya perbedaan distribusi ukuran rata-rata yang bermakna diantara ketiga formula tersebut. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada distribusi ukuran rata-rata mikropartikel (**Lampiran 6**).

Tabel 5.2 Hasil Uji Distribusi Ukuran Mikropartikel Dengan Ekstrak

Rentang Ukuran Partikel (μm)	Rerata \pm SD (%)		
	F1 (1,5%)	F2 (1,75%)	F3 (2%)
<125	-	-	-
125-150	-	-	-
150-180	-	-	-
180-250	-	-	-
250-355	-	-	-
355-500	96,698% \pm 0,033	97,844% \pm 0,137	99,116% \pm 0,035
>500	3,302% \pm 0,036	2,156% \pm 0,141	1,338% \pm 0,137

Ketiga formula tersebut distribusi ukuran mikropartikel yang terbentuk dapat terlihat pada Gambar 5.1.



Gambar 5.1 Hasil Uji Distribusi Ukuran Mikropartikel

Berdasarkan hasil uji statistik diketahui uji normalitas diameter rata-rata adalah ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,225 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan distribusi ukuran mikropartikel yang bermakna. Hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada FI dan FII ($p > 0,05$), FI dan FIII ($p < 0,05$) yang juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, dan FII dan FIII ($p > 0,05$) menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh variasi perbandingan konsentrasi natrium alginat terhadap distribusi ukuran mikropartikel (**Lampiran 7**).

5.1.2 Evaluasi Uji PSA

Uji distribusi ukuran mikrosfer dilakukan dengan *particle size analyzer* (PSA) menggunakan alat PSA tipe 1090/Cilas *Dry*. Hasil yang didapatkan terdapat pada Tabel 5.2.

Tabel 5.3 Hasil Uji PSA

Formula	Rerata ± SD (°)
F1 (1,5%)	458,950 ± 4,049
F2 (1,75%)	459,500 ± 1,361
F3 (2%)	456,723 ± 5,172
F1E (1,5%)	459,596 ± 5,434
F2E (1,75%)	458,493 ± 1,427
F3E (2%)	462,853 ± 3,494

Berdasarkan uji PSA yang telah dilakukan, diketahui bahwa ketiga formula memiliki ukuran yang sesuai spesifikasi dengan ukuran mikropartikel masuk dalam rentang 1-1000 μm . Berdasarkan hasil uji statistik diketahui uji normalitas diameter rata-rata untuk formula (F1, F2, F3) adalah ($p > 0,05$) dan

homogenitas varians-nya adalah 0,225 ($p>0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,620 ($p>0,05$) yang menunjukkan tidak adanya perbedaan distribusi ukuran rata-rata yang bermakna dimana hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey HSD dengan signifikansi FI dan FII dengan hasil ($p>0,05$), FI dan FIII dengan hasil ($p>0,05$), dan FII dan FIII dengan hasil ($p>0,05$) yang juga menunjukkan tidak adanya perbedaan distribusi ukuran rata-rata yang bermakna diantara ketiga formula tersebut. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada distribusi ukuran rata-rata mikropartikel (**Lampiran 8**). Sedangkan hasil uji statistik diketahui uji normalitas diameter rata-rata untuk formula (F1E, F2E, F3E) adalah ($p>0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,137 ($p>0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,310 ($p>0,05$) yang menunjukkan tidak adanya perbedaan distribusi ukuran rata-rata yang bermakna dimana hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey HSD dengan signifikansi FI dan FII dengan hasil ($p>0,05$), FI dan FIII dengan hasil ($p>0,05$), dan FII dan FIII dengan hasil ($p>0,05$) yang juga menunjukkan tidak adanya perbedaan distribusi ukuran rata-rata yang bermakna diantara ketiga formula tersebut. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada distribusi ukuran rata-rata mikropartikel (**Lampiran 9**).

Selain diameter rata-rata, dari data PSA juga dilihat distribusi ukuran mikrosfer melalui nilai span. Hasil pengukuran nilai span terdapat dalam Tabel 5.4.

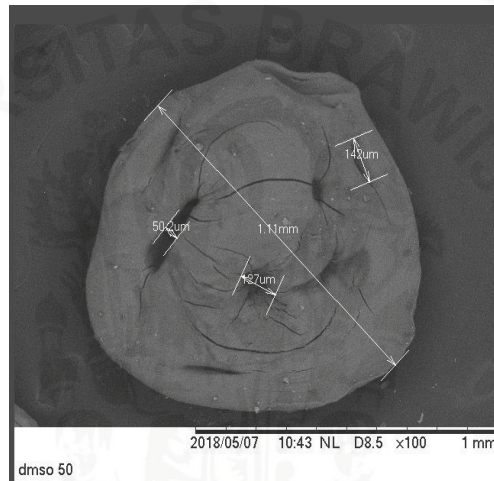
Tabel 5.4 Hasil Nilai Span

Formula	Rerata \pm SD (°)
F1 (1,5%)	1,085 \pm 0,158
F2 (1,75%)	1,046 \pm 0,059
F3 (2%)	1,074 \pm 0,230
F1E (1,5%)	1,019 \pm 0,202
F2E (1,75%)	0,942 \pm 0,025
F3E (2%)	0,941 \pm 0,063

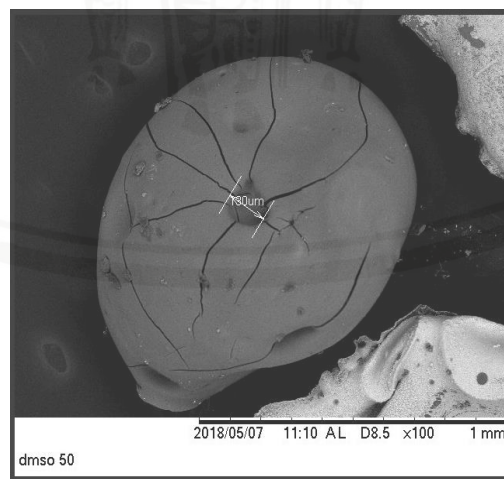
Berdasarkan nilai span yang didapatkan, diketahui bahwa distribusi ukuran yang homogen sesuai dengan spesifikasi. Untuk nilai span masing-masing formula secara berurutan yaitu (F1, F2, F3) 1,085 \pm 0,158, 1,046 \pm 0,059, 1,074 \pm 0,230, dan (F1E, F2E, F3E) 1,019 \pm 0,202, 0,942 \pm 0,025, 0,941 \pm 0,063. Berdasarkan hasil uji statistik diketahui uji normalitas diameter rata-rata untuk formula (F1, F2, F3) adalah ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,212 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,946 ($p > 0,05$) yang menunjukkan tidak adanya perbedaan nilai span pada formulasi (F1, F2 F3) (**Lampiran 10**). Sedangkan hasil uji statistik diketahui uji normalitas diameter rata-rata untuk formula (F1E, F2E, F3E) adalah ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,019 ($p < 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,691 ($p > 0,05$) yang menunjukkan tidak adanya perbedaan nilai span pada formulasi (F1E, F2E F3E). Sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi ukuran mikrosfer tidak memiliki perbedaan yang bermakna (**Lampiran 11**).

5.1.3 Evaluasi Uji SEM

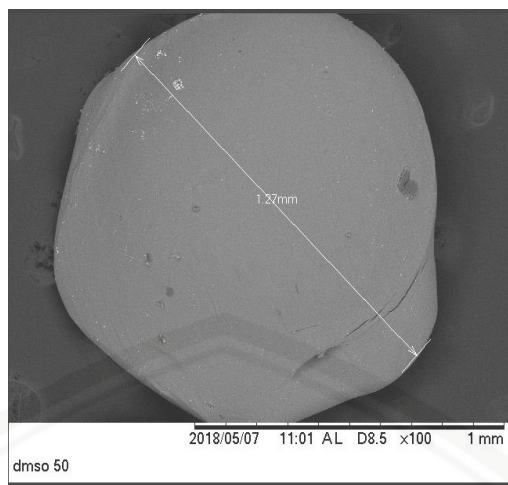
Uji distribusi ukuran mikrosfer dilakukan dengan SEM (*Scanning Electron Microscope*) menggunakan alat SEM tipe TM 3000. Pemeriksaan morfologi mikropartikel dalam bentuk utuh dilakukan dengan menggunakan mikroskop optik pada pembesaran 100 kali. Hasil yang didapatkan terdapat pada Gambar 5.2a, 5.2b dan 5.2c.



Gambar 5.2a Mikropartikel F1E Perbesaran 100x

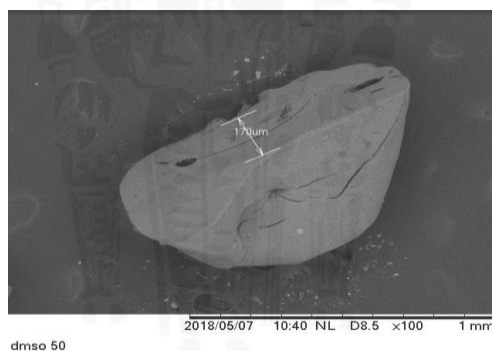


Gambar 5.2b Mikropartikel F2E Perbesaran 100x

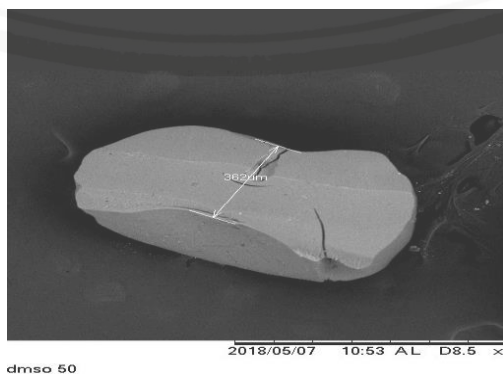


Gambar 5.2c Mikropartikel F3E Perbesaran 100x

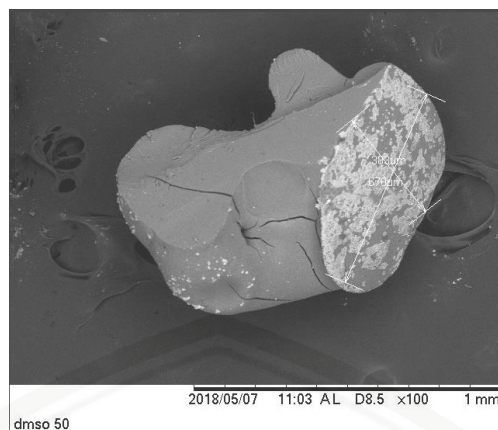
Pemeriksaan morfologi mikropartikel dipotong dilakukan dengan menggunakan mikroskop optik pada pembesaran 100 kali. Hasil pemeriksaan morfologi mikropartikel dapat dilihat pada Gambar 5.3a, 5.3b dan 5.3c.



Gambar 5.3a Mikropartikel F1E Perbesaran 100x



Gambar 5.3b Mikropartikel F2E Perbesaran 100x



Gambar 5.3c Mikropartikel F3E Perbesaran 100x

Berdasarkan uji SEM dapat diketahui jumlah unsur senyawa yang terdapat didalam mikropartikel. Hasil pemeriksaan jumlah unsur dapat terlihat dalam Tabel 5.5a, 5.5b, 5.5c

Tabel 5.5a Jumlah Unsur Senyawa Mikropartikel F1E (1,5%)

Elemen	Berat %	Berat % σ	Atom %
Karbon	61.007	0.322	68.684
Oksigen	35.285	0.323	29.823
Natrium	0.579	0.037	0.341
Silikon	0.241	0.022	0.116
Klorida	1.419	0.038	0.541
Kalsium	1.469	0.041	0.496

Tabel 5.5b Jumlah Unsur Senyawa Mikropartikel F2E (1,75%)

Elemen	Berat %	Berat % σ	Atom %
Karbon	59.995	0.297	68.196
Oksigen	34.688	0.297	29.601
Natrium	1.061	0.038	0.630
Silikon	0.192	0.020	0.093
Klorida	2.119	0.041	0.816
Kalsium	1.946	0.041	0.663

Tabel 5.5c Jumlah Unsur Senyawa Mikropartikel F3E (2%)

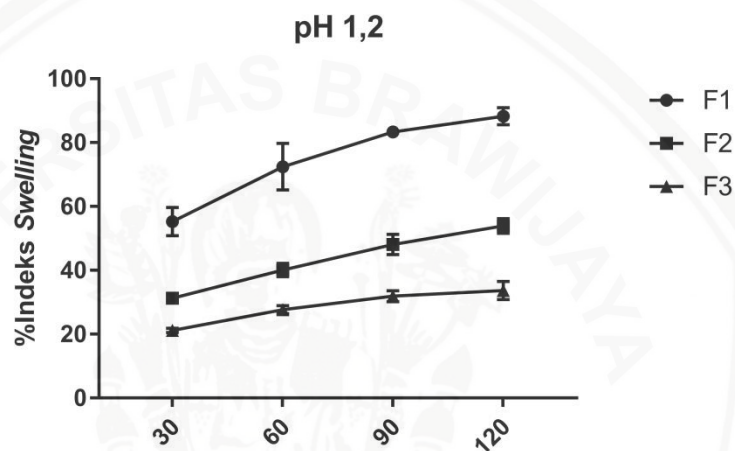
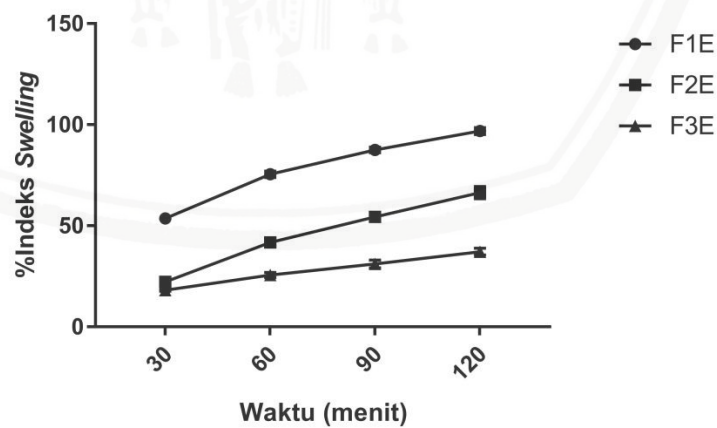
Elemen	Berat %	Berat % σ	Atom %
Karbon	45.397	0.544	55.823
Oksigen	41.586	0.504	38.390
Natrium	2.285	0.078	1.468
Aluminum	0.272	0.035	0.149
Silikon	0.325	0.036	0.171
Klorida	5.499	0.104	2.291
Kalsium	4.636	0.096	1.708

5.1.4 Evaluasi Uji Indeks *Swelling* Mikropartikel

Uji indeks mengembang mikrokapsul dievaluasi dalam 2 jenis medium yang berbeda yaitu medium pH 1,2 dan pH 6,8. Sebanyak lebih kurang 50 mg mikropartikel dimasukkan ke dalam tabung dan di shaker, lalu ditambahkan 5,0 mL medium. Bobot mikropartikel ditimbang pada menit ke-30, 60, 90 dan 120. Hasil yang didapatkan terdapat pada Tabel 5.6 dan Tabel 5.7

Tabel 5.6 Hasil Uji Indeks *Swelling* Mikropartikel pH 1,2

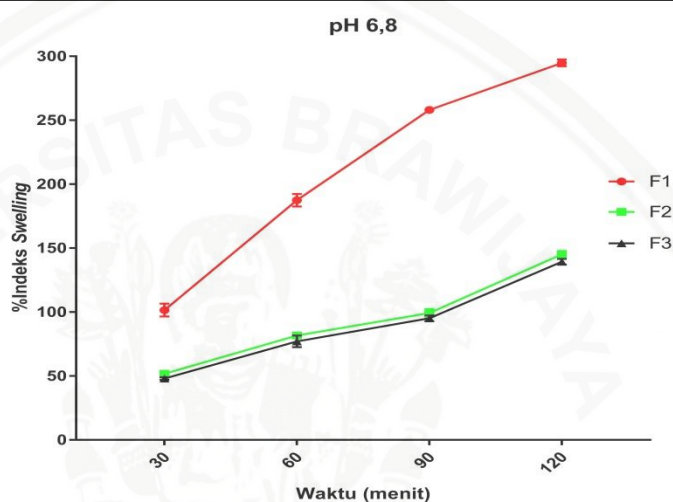
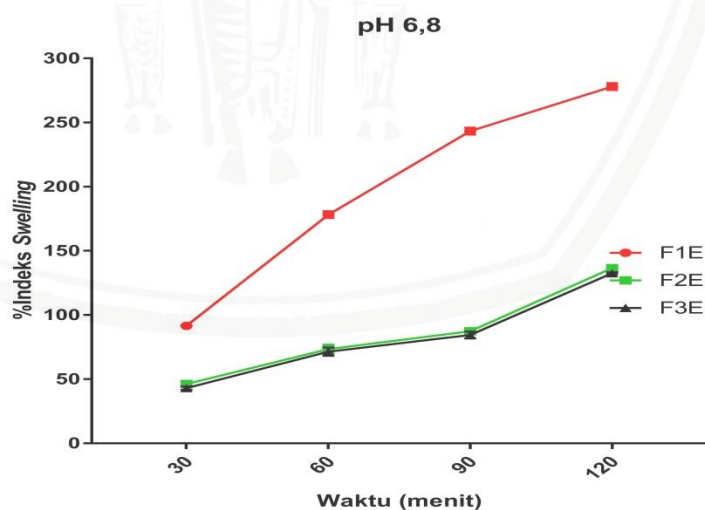
Waktu (menit)	F1 ± SD (%)	F2 ± SD (%)	F3 ± SD (%)	F1E ± SD (%)	F2E ± SD (%)	F3E ± SD (%)
30	55,280±4,41	31,301±1,30	21,205±0,656	53,725±1,62	22,276±2,07	18,138±0,49
60	72,481±7,29	40,131±2,06	27,708±1,24	75,502±1,60	41,813±1,74	25,726±1,26
90	83,401±1,67	48,139±3,17	31,919±1,74	87,528±1,36	54,415±2,10	31,172±1,92
120	88,317±2,68	53,930±2,26	33,709±2,81	96,875±1,67	66,406±3,01	37,217±1,66

Gambar 5.4 Grafik Hasil Uji Indeks *Swelling* pH 1,2 F1, F2, dan F3Gambar 5.5 Grafik Hasil Uji Indeks *Swelling* pH 1,2 F1E, F2E, dan F3E

Berdasarkan hasil uji statistik indeks *swelling* mikropartikel F1, F2, F3 pada pH 1,2 diketahui uji normalitas ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,228 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan indeks *swelling* yang bermakna. Hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada FI dan FII ($p < 0,05$), FI dan FIII ($p < 0,05$) yang juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, dan FII dan FIII ($p > 0,05$) menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh variasi perbandingan konsentrasi natrium alginat terhadap indeks *swelling* mikropartikel (**Lampiran 12**). Sedangkan hasil uji statistik indeks *swelling* pada formulasi F1E, F2E, F3E pada pH 1,2 diketahui uji normalitas ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,330 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan indeks *swelling* yang bermakna. Hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada FI dan FII ($p < 0,05$), FI dan FIII ($p < 0,05$) yang juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, dan FII dan FIII ($p > 0,05$) menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh variasi perbandingan konsentrasi natrium alginat terhadap indeks *swelling* mikropartikel (**Lampiran 13**).

Tabel 5.7 Hasil Uji Indeks *Swelling* Mikropartikel pH 6,8

Waktu (menit)	F1 ± SD (%)	F2 ± SD (%)	F3 ± SD (%)	F1E ± SD (%)	F2E ± SD (%)	F3E ± SD (%)
30	101,6±5,01	51,757±2,29	48,044±0,99	91,57±3,02	46,258±2,21	43,01±1,30
60	187,5±4,92	81,652±1,78	77,154±4,53	178,24±2,54	73,343±3,51	71,425±3,13
90	258,1±2,04	99,271±3,19	95,166±2,31	243,34±2,65	87,372±2,13	84,466±2,65
120	294,9±2,61	145,210±2,60	139,38±2,22	278,02±2,66	136,530±1,47	132,56±0,85

Gambar 5.6 Grafik Hasil Uji Indeks *Swelling* pH 6,8 F1, F2, dan F3Gambar 5.7 Grafik Hasil Uji Indeks *Swelling* pH 6,8 F1E, F2E, dan F3E

Berdasarkan hasil uji statistik indeks *swelling* mikropartikel F1, F2, F3 pada pH 6,8 diketahui uji normalitas ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya

adalah 0,143 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan indeks *swelling* yang bermakna. Hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada FI dan FII ($p < 0,05$), FI dan FIII ($p < 0,05$) yang juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, dan FII dan FIII ($p > 0,05$) menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh variasi perbandingan konsentrasi natrium alginat terhadap indeks *swelling* mikropartikel (**Lampiran 14**). Sedangkan hasil uji statistik indeks *swelling* pada formulasi F1E, F2E, F3E pada pH 6,8 diketahui uji normalitas ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,167 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan indeks *swelling* yang bermakna. Hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada FI dan FII ($p < 0,05$), FI dan FIII ($p < 0,05$) yang juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, dan FII dan FIII ($p > 0,05$) menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh variasi perbandingan konsentrasi natrium alginat terhadap indeks *swelling* mikropartikel (**Lampiran 15**).

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan mikropartikel natrium alginat yang mengandung ekstrak *Hormophysa triquetra* dengan menggunakan metode gelasi ionik. Mikropartikel yang terbentuk ditujukan untuk kandidat obat kanker kolon pada sediaan tablet. Sebelumnya, Permatasari (2007) telah berhasil membuat mikropartikel papain yang disalut dengan polimer natrium alginat menggunakan metode gelasi ionik untuk penggunaan oral. Proses pembuatan mikropartikel papain oleh Permatasari (2007) dilakukan pengoptimasian terhadap konsentrasi natrium alginat, konsentrasi kalsium klorida, dan kecepatan pengadukan untuk melihat pengaruhnya terhadap karakteristik mikropartikel yang terbentuk. Penelitian Permatasari (2007) dengan melakukan percobaan konsentrasi natrium alginat 2, 2,25% dan 2,5% memberikan hasil bahwa karakteristik mikropartikel paling baik dengan konsentrasi natrium alginat 2%, papain yang digunakan 200 mg, dan kalsium klorida 0,2 M yang dibuat dengan kecepatan pengadukan 500 rpm. Pada penelitian Permatasari (2007) tidak dilakukan optimasi terhadap perbandingan polimer dengan konsentrasi yang lebih rendah dalam pembuatan mikropartikel. Oleh karena itu, pada penelitian ini dibuat mikropartikel natrium alginat yang mengandung ekstrak *Hormophysa triquetra* dengan menggunakan metode gelasi ionik dengan cara memvariasikan konsentrasi natrium alginat (1,5%, 1,75%, dan 2%) untuk mengetahui pengaruh perbedaan perbandingan polimer dan crosslinker terhadap karakteristik fisik mikropartikel yang meliputi distribusi ukuran mikropartikel, diameter serta ukuran

partikel, bentuk morfologi mikropartikel serta indeks *swelling* mikropartikel. Pada proses pembuatan mikropartikel, natrium alginat didispersikan ke dalam aquadest hingga terbentuk mucilago, kemudian ekstrak *Hormophysa triquetra* yang telah dilarutkan di dalam aquadest didispersikan ke dalam mucilage natrium alginat dengan bantuan alat pengaduk *stand up stirrer* pada kecepatan pengadukan 500 rpm selama 30 menit hingga terbentuk dispersi natrium alginat-ekstrak *Hormophysa triquetra* yang homogen. Pemilihan kecepatan pengadukan 500 rpm dalam pembuatan mikropartikel didasarkan pada pembentukan ikatan sambung silang antara natrium alginat dengan kalsium klorida yang lebih sempurna, sehingga baik morfologi maupun bentuk mikropartikel yang dihasilkan lebih baik dibandingkan dengan kecepatan pengadukan yang lebih tinggi (Permatasari, 2007).

Penggunaan *syringe* dengan ukuran *needle* 22 G diharapkan ukuran mikropartikel yang dihasilkan sekecil mungkin. Ketika dispersi natrium alginat-ekstrak *Hormophysa triquetra* dialirkan melewati *syringe* menuju ke dalam larutan kalsium klorida, terjadi ikatan sambung silang. Dalam reaksi sambung silang, satu ion kalsium dari kalsium klorida menggantikan dua ion natrium dari natrium alginat yang menyebabkan gerakan molekular terbatas dan menghambat pengembangan polimer dalam suatu media, sehingga menghasilkan mikropartikel kalsium alginat yang tidak larut di dalam air (Permatasari, 2007). Secara teoritis, pada saat natrium alginat didispersikan ke dalam aquadest terjadi pemutusan ikatan ion Na^+ dengan monomer-monomer utama natrium alginat, yaitu asam glukuronat dan manuronat. Pada saat penetesan dispersi natrium alginat ke dalam larutan kalsium klorida terjadi repolimerisasi antara asam glukuronat dan manuronat dengan ion Ca^{2+} dari kalsium klorida yang ditandai

dengan terbentuknya butiran berwarna putih (Abror *et al.*, 2015; dalam penelitian Wina oktaviana, 2015). Mikropartikel yang terbentuk dibiarkan di dalam larutan kalsium klorida selama 30 menit untuk membentuk butiran mikropartikel yang sempurna. Setelah direndam selama 30 menit, mikropartikel dicuci dengan menggunakan aquadest untuk membersihkan sisa larutan kalsium klorida yang melekat saat sambung silang (Beshay, 2003). Mikropartikel dikeringkan di dalam oven dengan suhu 40°C, karena pada suhu 40°C dapat menghasilkan aktivitas enzimatis yang tetap stabil (Fernando *et al.*, 2011). Pengeringan mikropartikel di dalam oven dilakukan selama 1 hari, kemudian mikropartikel disimpan di dalam desikator selama 2 hari. Mikropartikel yang dihasilkan dari pengeringan berupa butiran berwarna putih kekuningan, keras, dan tidak larut di dalam air.

Uji yang dilakukan adalah uji distribusi ukuran partikel dengan menggunakan alat *sieve shaker* (AS200 *basic*) untuk mengetahui pola distribusi ukuran mikropartikel. Hasil dari pengujian distribusi ukuran partikel sampel menunjukan hasil pada Formula (F1, F2, F3, F1E, F2E, dan F3E) no mesh 35 (355-500µm) secara berurutan, yakni 97,615% ± 0,105, 97,291% ± 0,199, 98,340% ± 0,197, 96,698% ± 0,033, 97,844% ± 0,137 dan 99,116% ± 0,035, sedangkan pada no mesh 45 (>500µm) menunjukan hasil 2,385% ± 0,131, 2,405% ± 0,174, 1,658% ± 0,220, 3,302% ± 0,036, 2,156% ± 0,141 dan 1,338% ± 0,137. Hasil analisis distribusi ukuran partikel menunjukan formulasi (F1, F2, F3, F1E, F2E, F3E) memiliki persebaran distribusi ukuran antara (355-500µm). Hasil uji statistik (F1, F2, F3) diketahui uji normalitas diameter rata-rata adalah ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,840 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai

signifikansi sebesar 0,472 ($p > 0,05$) yang menunjukkan tidak adanya perbedaan distribusi ukuran rata-rata yang bermakna dimana hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey HSD dengan signifikansi FI dan FII dengan hasil ($p > 0,05$), FI dan FIII dengan hasil ($p > 0,05$), dan FII dan FIII dengan hasil ($p > 0,05$) yang juga menunjukkan tidak adanya perbedaan distribusi ukuran rata-rata yang bermakna diantara ketiga formula tersebut. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada distribusi ukuran rata-rata mikropartikel. Sedangkan hasil uji statistik (F1E, F2E, F3E) diketahui uji normalitas diameter rata-rata adalah ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,225 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan efisiensi penjerapan yang bermakna. Hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada FI dan FII ($p > 0,05$), FI dan FIII ($p < 0,05$) yang juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, dan FII dan FIII ($p > 0,05$) menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh variasi perbandingan konsentrasi natrium alginat terhadap distribusi ukuran mikropartikel. Pada formula F3 ($98,340\% \pm 0,197$) dan F3E ($99,116\% \pm 0,035$) memiliki nilai distribusi ukuran terbanyak pada no mesh 35 ($355-500\mu\text{m}$). Permukaan mikropartikel dari keempat formula tidak rata dan berlubang. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh larutan natrium alginat yang tidak homogen, sehingga menyebabkan terperangkapnya gelembung-gelembung udara (Febriyenti *et al.*, 2013). Pengeringan juga berpengaruh terhadap morfologi mikropartikel. Mikropartikel memiliki permukaan yang tidak rata, hal ini

disebabkan karena transfer panas pada saat pengeringan, sehingga air yang terperap pada mikropartikel basah terdesak keluar sehingga struktur mikropartikel menjadi tidak sferis (Sari *et al.*, 2012).

Uji selanjutnya yang dilakukan adalah uji distribusi ukuran partikel menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA) tipe 1090/Cilas Dry untuk mengetahui diameter rata-rata ukuran mikropartikel yang terbentuk dan persebaran ukuran yang dimilikinya. Ukuran partikel juga dapat mempengaruhi laju pelepasan obat, dimana semakin kecil ukuran partikel maka semakin tinggi kecepatan mikropartikel untuk terlarut karena semakin besar luas permukaan mikropartikel yang mengalami kontak dengan media disolusi. Berdasarkan uji yang dilakukan, didapatkan hasil dari pengujian *particle size analysis* (PSA) sampel menunjukan hasil pada Formula (F1, F2, F3, F1E, F2E, dan F3E) secara berurutan, yakni $456,723 \pm 5,172$, $459,500 \pm 1,361$, $462,853 \pm 3,494$, $459,596 \pm 5,434$, $458,493 \pm 1,427$ dan $458,950 \pm 4,049$. Hasil tersebut memenuhi spesifikasi dimana mikropartikel padat berada pada rentang ukuran 1-1000 μm . Menurut penelitian Priya (2017), mikropartikel yang dibuat dengan *needle* 22G menghasilkan ukuran mikropartikel 350-500 μm (Priya 2017). Hasil uji statistik diketahui uji normalitas diameter rata-rata untuk formula (F1, F2, F3) adalah ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,225 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,620 ($p > 0,05$) yang menunjukkan tidak adanya perbedaan distribusi ukuran rata-rata yang bermakna dimana hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey HSD dengan signifikansi FI dan FII dengan hasil ($p > 0,05$), FI dan FIII dengan hasil ($p > 0,05$), dan FII dan FIII dengan hasil

($p > 0,05$) yang juga menunjukkan tidak adanya perbedaan distribusi ukuran rata-rata yang bermakna diantara ketiga formula tersebut. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada distribusi ukuran rata-rata mikropartikel. Sedangkan hasil uji statistik diketahui uji normalitas diameter rata-rata untuk formula (F1E, F2E, F3E) adalah ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,137 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,310 ($p > 0,05$) yang menunjukkan tidak adanya perbedaan distribusi ukuran rata-rata yang bermakna dimana hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey HSD dengan signifikansi FI dan FII dengan hasil ($p > 0,05$), FI dan FIII dengan hasil ($p > 0,05$), dan FII dan FIII dengan hasil ($p > 0,05$) yang juga menunjukkan tidak adanya perbedaan distribusi ukuran rata-rata yang bermakna diantara ketiga formula tersebut. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada distribusi ukuran rata-rata mikropartikel. Hasil analisis *particle size analysis* (PSA) menunjukkan penggunaan jumlah natrium alginat yang berbeda dapat diasumsikan bahwa pada F1, F2, dan F3 memiliki viskositas yang berbeda. Viskositas akan berpengaruh terhadap distribusi ukuran partikel pada mikropartikel yang dihasilkan. Ukuran diameter mikropartikel yang dibuat dengan metode gelas ionik konvensional umumnya tergantung pada diameter *needle* yang digunakan selama proses pembuatan (Febrianisa, 2012). Pada proses pembuatan mikropartikel digunakan *needle* yang berukuran sama yaitu 22 G. Pada F3 dengan viskositas yang lebih besar akan membutuhkan tekanan yang besar untuk mengeluarkan tetesan demi tetesan dispersi natrium alginat-ekstrak *Hormophysa triquetra*. Viskositas yang lebih besar akan lebih

mampu untuk mempertahankan bentuknya, karena tahanan untuk mengalirnya dispersi natrium alginat- ekstrak *Hormophysa triquetra* lebih besar, sehingga pada saat diberi tekanan akan membentuk mikropartikel berukuran lebih besar. Sebaliknya, pada F1 dengan viskositas yang lebih kecil memiliki tahanan yang kecil untuk mengalirnya dispersi natrium alginat- ekstrak *Hormophysa triquetra* dan akan membutuhkan tekanan yang lebih kecil untuk mengeluarkan dispersi natrium alginat- ekstrak *Hormophysa triquetra*, sehingga ukuran partikel yang terbentuk lebih kecil. Metode pengeringan juga mempengaruhi ukuran mikropartikel karena proses pengeringan akan menyebabkan hilangnya kelembaban dari polimer, sedangkan ukuran partikel obat tetap sama setelah pengeringan (Das, Ka Yun Ng, dan Paul 2010). Pada uji PSA, juga didapatkan nilai SPAN untuk mengetahui persebaran diameter ukuran partikel mikropartikel, dimana semakin kecil nilai span, maka semakin sempit distribusi ukuran partikel dan semakin homogen distribusi ukuran partikel yang dihasilkan.

Dalam pembuatan mikropartikel, terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi ukuran mikropartikel yang terbentuk. Berdasarkan penelitian oleh Shavi, et al. (2011), didapatkan hasil bahwa ukuran mikropartikel dipengaruhi oleh kecepatan pengadukan, dimana pada pembuatan mikropartikel dengan kecepatan pengadukan 1200 rpm didapatkan hasil mikropartikel dengan ukuran mikropartikel 100- 150 μm dan didapatkan hasil ukuran mikropartikel dengan ukuran partikel sekitar 50 μm pada pengadukan dengan kecepatan 2000 rpm. Peningkatan ukuran partikel juga dapat meningkat akibat peningkatan jumlah konsentrasi polimer, kemungkinan ini dapat disebabkan oleh peningkatan viskositas fase terdispersi akibat peningkatan konsentrasi polimer sehingga menyebabkan terjadinya resistensi terhadap gaya pengadukan yang dapat

mengecilkan ukuran partikel. Faktor lain yang juga mempengaruhi, yaitu konsentrasi polimer, jarak antara jarum suntik dan larutan pembentuk mikrokapsul, perbedaan tekanan saat pembentukan mikrokapsul melalui *syringe*, tinggi rendahnya posisi *syringe* saat menjatuhkan mikrokapsul kedalam CaCl_2 , maupun ukuran diameter *syringe* yang digunakan dalam proses ini. Semakin besar nomor *syringe* yang digunakan, semakin kecil ukuran mikrokapsul yang akan dihasilkan (Jankowski, T., M. Zielinski; A. Wysakowska, 1997 dalam Solanki, Himansu K, dkk., 2013)

Distribusi ukuran partikel sendiri dapat diketahui melalui nilai span. Dimana nilai span yang didapatkan pada (F1, F2, F3, F1E, F2E, F3E) secara berurutan, yaitu $1,085 \pm 0,158$, $1,046 \pm 0,059$, $1,074 \pm 0,230$, $1,019 \pm 0,202$, $0,942 \pm 0,025$ dan $0,941 \pm 0,063$. Dimana suatu nilai span dikatakan berukuran mono atau sama apabila nilai span adalah 1, dan apabila semakin besar nilai span maka akan semakin besar distribusi ukuran partikel dan semakin tidak homogen atau heterogen, dan sebaliknya apabila semakin kecil nilai span maka semakin sempit distribusi ukuran partikel dan semakin homogen (Othman Sreekantan, 2012). Hasil nilai span dari ketiga formula menunjukkan bahwa nilai span mendekati nilai 1 sehingga memiliki distribusi ukuran partikel yang cukup homogen. Hasil uji statistik diketahui uji normalitas diameter rata-rata untuk formula (F1, F2, F3) adalah ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,212 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,946 ($p > 0,05$) yang menunjukkan tidak adanya perbedaan nilai span pada formulasi (F1, F2 F3). Sedangkan hasil uji statistik diketahui uji normalitas diameter rata-rata untuk

formula (F1E, F2E, F3E) adalah ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,019 ($p < 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang tidak homogen. Sehingga tidak dapat melanjutkan uji statistik ANOVA dan di pilih metode non-parametrik yang sama seperti ANOVA, yaitu kruskal-wallis. Hasil uji statistik non-parametrik kruskal-wallis 0,957 sehingga $p < 0,05$ menunjukan tidak adanya perbedaan nilai span pada formulasi F1E, F2E dan F3E.

Uji selanjutnya yang dilakukan adalah uji *Scanning Electron Microscopy* (SEM) menggunakan alat *Scanning Electron Microscopy* tipe (TM3000) HITACHI untuk mengetahui bentuk dan ukuran mikropartikel yang terbentuk. Didapatkan hasil bahwa ukuran mikropartikel (F1E, F2E, F3E) utuh secara berurutan, yaitu 1,11mm, 929 μ m, dan 1,27mm dengan perbesaran lensa 100x. Sedangkan diameter mikropartikel (F1E, F2E, F3E) secara berurutan, yaitu 170 μ m, 362 μ m, dan 383 μ m dengan perbesaran 100x. Dari foto mikroskop terlihat bahwa mikropartikel yang dihasilkan (F1E, F2E, F3E) secara umum dapat dikatakan bahwa mikropartikel memiliki bentuk kurang halus dan sebagian ada yang memiliki lubang. Hal ini antara lain disebabkan pada pembuatan mikropartikel dengan metode gelas ionik banyak parameter proses yang berpengaruh antara lain kecepatan pengadukan, waktu pengadukan dan jumlah penyambung silang (Agus, 2010). Terlihat pada F3E dimana bentuk yang dihasilkan memiliki permukaan yang lebih halus di bandingkan kedua formula lainnya, hal tersebut dikarenakan jumlah agen penyambung silang (natrium alginat) yang digunakan lebih banyak dari pada ke 2 formula lainnya. Hal tersebut juga dibuktikan pada pengujian *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dimana uji ini dapat memperlihatkan massa kandungan unsur senyawa pembentuk mikropartikel

dimana hasil dari F3E, yaitu natrium (2,285%), kalsium (4,636%), dan klorida (5,499%). Sedangkan hasil yang ditunjukkan pada F1E, yaitu natrium (0,579%), kalsium (1,469%), dan klorida (1,419%) serta F2E, yaitu natrium (1,061%), kalsium (1,946%), dan klorida (2,119%). Sehingga terbukti pada teori Agus (2010), dimana jumlah agen penyambung silang sangat berpengaruh terhadap bentuk dan ukuran dari mikropartikel yang akan dibentuk.

Uji indeks *swelling* dilakukan dengan menggunakan alat PLATFORM SHAKER (innova 2000) untuk mengetahui daya mengembang dari mikropartikel yang dibentuk di pH 1,2 dan 6,8 sebagai simulasi pH lambung dan usus pada manusia. Didapatkan hasil bahwa daya menembang mikropartikel (F1, F2, F3, F1E, F2E, F3E) pada simulasi cairan lambung pH 1,2 secara berurutan, yaitu $55,28 \pm 4,406$, $31,301 \pm 1,303$, $21,205 \pm 0,656$, $53,725 \pm 1,625$, $22,276 \pm 2,078$ dan $18,138 \pm 0,491$ (pada menit ke-30), $72,481 \pm 7,299$, $40,131 \pm 2,060$, $27,708 \pm 1,241$, $75,502 \pm 1,604$, $41,813 \pm 1,747$, dan $25,726 \pm 1,267$ (pada menit ke-60), $83,401 \pm 1,672$, $48,139 \pm 3,175$, $31,919 \pm 1,740$, $87,528 \pm 1,362$, $54,415 \pm 2,106$, dan $31,172 \pm 1,923$ (pada menit ke-90), dan $88,317 \pm 2,680$, $53,93 \pm 2,267$, $33,709 \pm 2,815$, $96,875 \pm 1,671$, $66,406 \pm 3,010$, $37,217 \pm 1,664$ (pada menit ke-120). Berdasarkan hasil uji statistik indeks *swelling* mikropartikel F1, F2, F3 pada pH 1,2 diketahui uji normalitas ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,279 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan indeks *swelling* yang bermakna. Hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada FI dan FII ($p < 0,05$), FI dan FIII ($p < 0,05$) yang juga menunjukkan

adanya perbedaan yang bermakna, dan FII dan FIII ($p>0,05$) menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh variasi perbandingan konsentrasi natrium alginat terhadap indeks *swelling* mikropartikel. Sedangkan hasil uji statistik indeks *swelling* pada formulasi F1E, F2E, F3E pada pH 1,2 diketahui uji normalitas ($p>0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,332 ($p>0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p<0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan indeks *swelling* yang bermakna. Hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada FI dan FII ($p<0,05$), FI dan FIII ($p<0,05$) yang juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, dan FII dan FIII ($p>0,05$) menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh variasi perbandingan konsentrasi natrium alginat terhadap indeks *swelling* mikropartikel. Hasil bahwa daya mengembang mikropartikel (F1, F2, F3, F1E, F2E, F3E) pada simulasi cairan usus pH 6,8 secara berurutan, yaitu $101,6\pm 5,010$, $51,757\pm 2,296$, $48,044\pm 0,999$, $91,57\pm 3,028$, $46,258\pm 2,219$, dan $43,01\pm 1,302$ (pada menit ke-30), $187,5\pm 4,924$, $81,652\pm 1,787$, $77,154\pm 4,537$, $178,24\pm 2,547$, $73,343\pm 3,515$, dan $71,425\pm 3,133$ (pada menit ke-60), $258,1\pm 2,042$, $99,271\pm 3,195$, $95,166\pm 2,315$, $243,34\pm 2,653$, $87,372\pm 2,138$, dan $84,466\pm 2,656$ (pada menit ke-90), dan $294,9\pm 2,618$, $145,21\pm 2,607$, $139,38\pm 2,226$, $278,02\pm 2,661$, $136,53\pm 1,475$, dan $132,56\pm 0,854$ (pada menit ke-120). hasil uji statistik indeks *swelling* mikropartikel F1, F2, F3 pada pH 6,8 diketahui uji normalitas ($p>0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,523 ($p>0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi

data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan indeks *swelling* yang bermakna. Hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada FI dan FII ($p < 0,05$), FI dan FIII ($p < 0,05$) yang juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, dan FII dan FIII ($p > 0,05$) menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh variasi perbandingan konsentrasi natrium alginat terhadap indeks *swelling* mikropartikel. Sedangkan hasil uji statistik indeks *swelling* pada formulasi F1E, F2E, F3E pada pH 6,8 diketahui uji normalitas ($p > 0,05$) dan homogenitas varians-nya adalah 0,517 ($p > 0,05$) yang menunjukkan data memiliki distribusi data yang normal dengan varians data yang homogen. Hasil uji statistik One-Way ANOVA pada ketiga formula, didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan indeks *swelling* yang bermakna. Hasil uji Post Hoc menggunakan metode Tukey menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada FI dan FII ($p < 0,05$), FI dan FIII ($p < 0,05$) yang juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, dan FII dan FIII ($p > 0,05$) menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh variasi perbandingan konsentrasi natrium alginat terhadap indeks *swelling* mikropartikel.

Hasil uji indeks *swelling* terlihat bahwa mikropartikel (F1, F2, F3, F1E, F2E, F3E) optimal mengembang pada pH 6,8 dengan persen daya mengembang terbesar pada formulasi F1 ($294,9 \pm 2,618$) dan F1E ($278,02 \pm 2,661$) sedangkan pada pH 1,2 mikropartikel menunjukkan hasil yang sangat rendah. Hal tersebut dikarenakan mekanisme pelepasan obat dari mikropartikel yang dihasilkan

tergantung pada komposisi dan morfologi polimer, ukuran, dan kepadatan partikel yang terbentuk, serta sifat fisikokimia dari obat yang dimasukkan ke dalam mikropartikel. Umumnya ada tiga mekanisme pelepasan zat aktif dari mikropartikel, yaitu difusi, degradasi atau erosi polimer, atau kombinasi antara difusi dan erosi. Mekanisme pelepasan zat aktif dengan cara difusi terjadi jika zat aktif kontak dengan cairan gastrointestinal, di mana cairan akan berdifusi menembus ke dalam partikel yang akan menyebabkan pelarutan zat aktif dan larutan zat aktif akan berdifusi keluar dari penyalut (Kumar, dkk., 2011). Beberapa penyalut dapat dirancang untuk terdegradasi secara perlahan-lahan. Degradasi atau erosi polimer merupakan hilangnya polimer diiringi dengan akumulasi monomer di dalam medium pelepasan. Erosi dari polimer dimulai dengan perubahan mikrostruktur dari pembawa penetrasi cairan di dalam penyalut (Kumar *et al.*, 2011). Pelepasan secara *in vitro* tergantung pada pH, polaritas, dan adanya enzim dalam media disolusi (Rani, dkk., 2010). Mikropartikel yang dibentuk pada penelitian ini menggunakan natrium alginat yang di *crosslinked* dengan kalsium klorida, dimana natrium alginat tidak larut pada asam pH kurang dari 3 sehingga mikropartikel sulit untuk mengembang. Natrium alginat larut dalam pH 4-10 dan akan meningkatkan viskositas dari larutannya dan kalsium klorida memiliki kelarutan pada pH 4,5-9,2 sehingga mikropartikel sangat optimum daya mengembangnya pada pH 6,8 (Rowe *et al.*, 2009).

6.2 Implikasi di Bidang Kefarmasian

Penggunaan polimer natrium alginat sebagai *crosslinker* dalam pembuatan mikropartikel ekstrak *Hormophysa triquetra* dengan kalsium klorida

metode gelasi ionik dapat digunakan dalam bidang kefarmasian sebagai kandidat obat kanker kolon yang dapat diformulasi kembali menjadi bentuk sediaan obat lainnya karena dapat mencegah rusaknya senyawa aktif yang memiliki efektivitas farmakologi tetapi mudah terdegradasi di asam lambung. Sehingga selain dapat meningkatkan kenyamanan pasien dalam mengonsumsi obat per oral yang dapat meningkatkan kepatuhan pasien, kualitas terapi yang didapatkan juga lebih baik dan lebih efektif.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Pengujian indeks *swelling* pada pH 6,8 hanya dilakukan selama 2 jam yang harusnya dilakukan selama 8 jam sehingga tidak dapat mengetahui nilai maksimal pengembangan pada indeks *swelling*. Mikropartikel tidak dilakukan pengujian efisiensi penjerap sehingga tidak dapat diketahui pelepasan senyawa ekstrak pada pH 1,2 dan 6,8 simulasi cairan lambung dan usus. Serta belum dilakukan optimasi formulasi terhadap mikropartikel yang dapat dijadikan sebagai kandidat obat kanker kolon.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan mengenai pengaruh perbandingan natrium alginat terhadap karakteristik fisik, efisiensi penyerapan, dan profil pelepasan pada formula mikropartikel ekstrak *Hormophysa triquetra* dengan metode *crosslinking* gelasi ionik, dapat disimpulkan bahwa:

1. Perbandingan natrium alginat berpengaruh signifikan terhadap karakteristik fisik distribusi ukuran partikel yaitu konsentrasi natrium alginat 2% menghasilkan persebaran distribusi ukuran yang semakin besar dengan rentang ukuran mikropartikel 355-500 μ m, yaitu $99,116\% \pm 0,035$, dibandingkan konsentrasi natrium alginat 1,75% dan 1,5% dengan rentang ukuran mikropartikel 355-500 μ m partikel, yaitu $97,844\% \pm 0,137$ dan $96,698\% \pm 0,033$.
2. Perbandingan natrium alginat 1,5%, 1,75%, dan 2% tidak berpengaruh secara signifikan terhadap karakteristik ukuran mikropartikel.
3. Perbandingan natrium alginat berpengaruh signifikan terhadap morfologi mikropartikel yaitu konsentrasi natrium alginat 2% memiliki permukaan mikropartikel yang tidak berlubang.
4. Perbandingan natrium alginat berpengaruh signifikan terhadap karakteristik indeks sweling yaitu konsentrasi natrium alginat 1,5% daya mengembang mikropartikel lebih besar dibandingkan dengan konsentrasi 1,75% dan 2%.

7.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran yang dapat diberikan untuk penelitian selanjutnya adalah:

1. Perlu dilakukan uji indeks *swelling* selama 8 jam pada pH 6,8 agar mengetahui daya mengembang optimum mikropartikel yang dibentuk.
2. Perlu dilakukannya uji efisiensi penyerapan ekstrak secara menyeluruh agar dapat diketahui profil pelepasan ekstrak di lambung.
3. Perlu dilakukannya uji pelepasan obat secara menyeluruh agar dapat diketahui profil pelepasan secara keseluruhan.
4. Perlu dilakukan formulasi sediaan agar dapat dijadikan kandidat obat kanker yang tertarget dikolon.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, Goeswin. (2008). Sistem penghantaran obat pelepasan terkendali. Bandung: Penerbit ITB.
- Agus (2010). Pengaruh pH Larutan Tripolifosfat Terhadap Karakteristik Fisik Serta Profil Pelepasan Mikropartikel Teofilin-Chitosan. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. Surabaya : Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, 8 (2).
- Askeland.R.D., dan Wright . (2010). “*The Science and Engineering of Materials*”, sixth edition Publisher. American: Global Engineering.
- Benita, Simon. (1996). *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*. New York: Marcel Dekker
- Beshay, Usama. (2003). Production of Alkaline Protease by *Teredinobacter turnirae* Cells Immobilized in Ca-alginate Beads. Egypt : *African Journal of Biotechnology*. Vol. 2 (3) : 60–6
- Bhattacharya, A., Rawlins J.W., and Ray P. (2008). *Polymer Grafting and Crosslinking*. Hoboken : John Wiley & Sons. Canada
- Burgess, D.J., and Hickey A.J.,. (2007) Microspheres Technology and Applications. In: J. Swarbrick, and J.C. Boylan (Eds.). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Ed. 3rd, New York: Informa Healthcare USA Inc., pp 2328-2338.
- Chakraverty, Raja. (2012). Preparation and Evaluation of Sustained Release Microsphere of Norfloxacin Using Sodium Alginat. India : *Guru Nanak Institute of Pharmaceutival Science and Rechnology*. Vol.3(1): 293-299.
- Dahlan M.S. (2009). *Statistika untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta : Salemba Medika.
- Dai, J., and Mumper, R.J. (2010). Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties, *Molecules*
- Das S, Ka Yun Ng, dan Paul. (2010). Formulation and Optimization of Zinc Pectinate Beads for The Controlled Delivery of Resveratrol. *AAPS. PharmSciTech* Vol. 11. No.2.
- Demirel, Z., Yildirim, Z.D., Tuney, I., Kesici, K., and Sukatara, A. (2012). Biochemical analysis of some brown seaweeds form the Aegean Sea. *Botanica Serbica*. 36(2) :91-95
- Deshmukh, V.N, J.K Jadhav, V.J Masirkar, and D.M Sakarkar.(2009). Formulation, Optimization and Evaluation of Controlled Release Alginate Microspheres Using Synergy Gum Blends. India : Sudhakar Rao Naik Institute of Pharmacy. *Research J. Pharm. and Tech*.2 (2): ISSN 0974-3618.
- Febrianisa, Nurul. (2012). *Preparasi dan Karakterisasi Bead Zink Pektinat-Kitosan Mengandung Pentoksifillin*. Depok : FMIPA, Universitas Indonesia.
- Febriyenti, Elfi Sahlan Ben, Tiara Prima. (2013). *Formulasi Mikrokapsul Glikuidon Menggunakan Penyalut Etil Selulosa dengan Metode Emulsifikasi*

Penguapan Pelarut. Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik III. ISSN: 2339-2592.

- Fernando *et al.* (2011). Production and Characterization of Chitosan Microparticles Containing Papain for Controlled Release Application. Brazil : State University of Campinas. *Elsevier*.Vol. 205. Hal. 65-70.
- Hariyadi *et al.* (2013). Optimasi Mikrosfer Ovalbumin-Alginat yang Diproduksi dengan Teknik Aerosolisasi.Surabaya : *PharmaScientia* Vol. 2. No.1.
- Hi, S.W., Choong, P.Y., Woo, K.K., and Wong, C.L. (2010). Stability studies of fucoxanthin from *Sargassum binderi*. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. 4(10): 4580–4584.
- Kadi, A. (2004). Potensi rumput laut di beberapa perairan pantai di Indonesia. *Oseana*. 29 (4): 25–36.
- Kasih, Nirmala. (2014). *Formulasi dan Karakterisasi Mikropartikel Ekstrak Etanol 50% Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostana L.) dengan Metode Semprot Kering (Spray Drying)*. Skripsi. Jakarta : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Klein, Traudi, Renata Longhini, Marcos L.Bruschi, Joao C.P.de Mello. (2015). Microparticles Containing Guarana Extract Obtained by Spray-Drying Technique : Development and Characterization. Brazil : *Elvesier Revista Brasileira de Farmacognosia* 25 : 292–300
- Kumar, B.Pavan., Chandiran, L. Sarath., Bhavya, L., dan Sindhur, M. (2011). Microparticulate Drug Delivery System : A Riview. India : *Departement of Pharmaucetical*.
- Lachman, L., Lieberman, Herbert A., Kanig & Joseph L. (1989). *Pharmaceutical Dosage Form : Tablet Volume 1*. New York : Marcel Dekker, Inc.
- Laitinen N., Osmo A., and Jouko Y. (2003). Characterization of Particle Sizes in Bulk Pharmaceutical Solids Using Digital Image Information, *AAPS PharmSciTech*. 4 (4) : 49.
- Lay Hui Tan, Lai Wah Chan, and Paul Wan Sia Heng. (2009). Alginat/starch Composites as Wall Material to Achieve Microencapsulation with High Oil Loading. Department of Phamacy Singapore : *Informa healthcare Journal of Mikroencapsulation*, 26 (3), 263-271.
- Mane, S., Ponrathnam S., and Chavan N. (2015). Effect of Chemical Cross-linking on Properties of Polymer Microbeads: A Review. *Canadian Chemical Transactions*. 3: 473-485.
- Mohanraj, V.J dan Y Chen. (2006). Nanoparticel : A Review. Belgia : *Tropical Journal of Pharmaceutical* 561-573.
- Palozza S, Serini A, Torsello FD, Nicuolo E, Piccioni V, Ubaldi C, Pioli F, Wolf I, Calvieollo G. (2003). β Carotene Regulates NF-Kb DNA-Binding Activity by A Redox Mechanism in Human Leukemia and Colon Adenocarcinoma Cells. *J Nutr*. 133:381-388.

- Park, K., dan Yeo, Y. (2007). Microencapsulation Technology. Dalam: Swabrick, J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd ed*, New York: *Informa Healthcare, USA*, 4, 2317.
- Patil H., Panchal D.R., Patel U, Brahmabhatt T., and Suthar M. (2011). Matrix Type Drug Delivery System: A Review, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Biological Research*. 1 (3): 143-151.
- Peng, J., Yuan, J.P., Wu, C.F., and Wang, J.H. (2011). Fucoxanthin, a marine carotenoid present in brown seaweeds and diatoms: metabolism and bioactivities relevant to human health. *Mar. Drugs*. 9: 1806–1828.
- Permatasari, Dahlia. (2007). *Mikroenkapsulasi Papain untuk Sediaan Oral Menggunakan Teknik Pautan Silang Alginat dengan Kalsium Klorida sebagai "Cross-Linker"*. Skripsi. Bandung : Fakultas Sains dan Teknologi Farmasi Institut Teknologi Bandung.
- Priya P Mane, Archana N Barhate. (2017). *Formulation and Evaluation of Microsphere of Glibenclamide by Ionotropic Gelation Method*. Shivnagar Vidya Prasarak Mandal's College of Pharmacy. Malegao.
- Putri, S. (2011). *Biologi Laut*. Jakarta: Djambatan.
- Racovita, S., Vasiliu, S., Popa, M., and Luca, C. (2009). Polysaccharides Based on Micro- and Nanoparticles Obtained by Ionic Gelation and Their Applications as Drug Delivery System. *Revue Roumanie de Chimie*, 54, 709-718.
- Rani, Manjusha, Anuja Agarwal, Yuvraj Singh Negi.(2010). Review : Chitosan Based Hydrogel Polimeric Beads-As drug Delivery System. *BioResources* 5 (4), 2765-2807.
- Rowe, R.C.,Shesky, P.L., dan Owen S.C. (2009). *Handbook Pharmaceutcal Excipients (6th Ed.)*. London: *The Pharmaceutcal Press and The American Pharmacist Association*. 679-681.
- Saraei *et al.* (2013). Design and Evaluate Alginate Nanoparticles as a Protein Delivery System.Dalam *Archives of Razi Institute*, 68 (2), 139-146.
- Sari, Ratna, Desy Puspita RA, dan M. Agus Syamsur Rijal. (2012). Pengaruh Perbandingan Obat-Polimer terhadap Karakteristik Fisik dan Pelepasan Mikropartikel Ketoprofen-Kitosan. *PharmaScientia*,1 (2).
- Seeli D.S. and Prabakaran M. (2016). Guar Gum Succinate As A Carrier for Colon-Specific Drug Delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*. 84: 10-15.
- Sharma *et al.* (2011). Enteric Microsphere Formulations of Papain for Oral Delivery. Dalam *Yakugaku Zasshi*. Japan : *The Pharmaceutical Society of Japan*.
- Shavi, Gopal V., *et al.* (2011). Sustained Release Optimized Formulation on Anastrozole-Loaded Chitosan Microspheres: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 22:865-878.

- Singh, M.N, Hemant K.S.Y, Ram M., and Shivakumar H.G. (2010). Microencapsulation: A Promising Technique for Controlled Drug Delivery. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 5(2): 65-77.
- Solanki, Himansu K, dkk. (2013). Development of Microencapsulation Delivery System for Long-term Preservation of Probiotic as Biotherapeutics Agent. Hindawi Publishing Coporation. BioMed Research International.
- Tabriyani, F. (2013). *Analisis Kualitas Produk Surabi Berbasis Organoleptik pada Pedagang Surabi di Kota Bandung*, Tugas Akhir. Tidak diterbitkan, Fakultas Pendidikan Ilmu Pengetahuan Sosial Universitas Pendidikan Indonesia, Bandung.
- The United States Pharmacopeial Convention. (2007). United States Pharmacopoeia XXX. Rockville.
- Tillet, G., Boutevin B., and Ameduri B. (2011). Chemical Reactions of Polymer Crosslinking and Post-Crosslinking at Room and Medium Temperature. *Progress in Polymer Science*. 36: 191–217.
- Tu *et al.* (2005). Alginate Microparticles Prepared by Spray-Coagulation Method: Preparation, Drug Loading, and Release Characterization. USA: *International Journal of Pharmaceutics*, 303, 171-18.
- W.C. Williams. (2006). *Experimental and Theoretical Investigation of Transport Phenomena in Nanoparticle Colloids*. Thesis Massachusetts Institute of Technology. pp 51-57
- Wina Okataviana. (2015). Karakteristik Mikropartikel Natrium Alginat yang Mengandung Serbuk Getah Pepaya (*Carica papaya* L.) yang Dipreparasi Dengan Metode Gelasi Ionik. UIN Syarif Hidayatullah. Jakarta.
- Yoshiko, S and Hoyoku, N. (2007). Fucoxanthin, a Natural Carotenoid, Induces G1 Arrest and GADD45 Gene Expression in Human Cancer Cells. *In Vivo*. 21: 305 –310.