

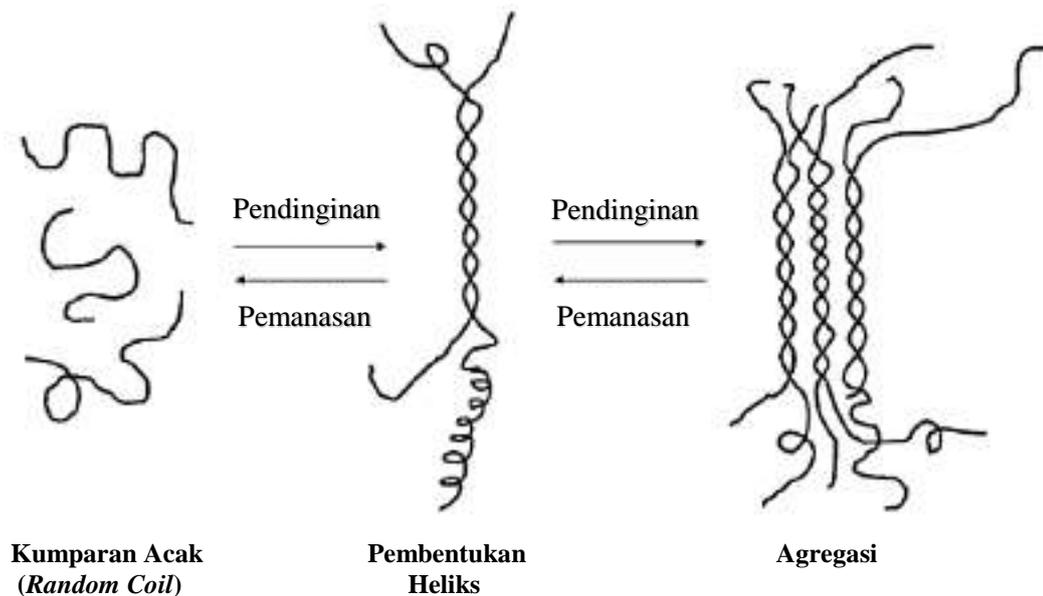
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dasar Modifikasi Karakteristik Kimia dan Fisik κ -Karaginan

2.1.1 Sifat Gel κ -Karaginan

Sifat paling utama dalam pemanfaatan κ -karaginan adalah kemampuannya dalam membentuk gel yang bersifat reversibel. Kemampuan ini disebabkan oleh konformasi C_4 pada unit 3,6-anhidro-D-galaktopiranosil yang membentuk struktur sekunder berupa heliks pada saat pembentukan gel (Liu *et al.* 2014). Pembentukan heliks ini secara teoritis didukung oleh banyaknya gugus $-OH$ yang menimbulkan banyak ikatan hidrogen, layaknya pembentukan struktur α -heliks suatu polipeptida. Penjelasan ini didukung oleh postulat awal mengenai pembentukan gel yang diajukan oleh Yuguchi *et al.* (2003) dimana transisi kumparan menuju heliks dikontrol oleh perubahan suhu dan kation-kation terlibat seperti K^+ atau Ca^{2+} . Mekanisme pembentukan gel κ -karaginan ditunjukkan oleh gambar 2.1 sebagai berikut.



Gambar 2.1 Pembentukan gel κ -CRG (Liu *et al.*, 2014)

Untuk membentuk material kapsul cangkang keras, material tersebut diharapkan dapat membentuk gel yang apabila dikeringkan, akan membentuk film. κ -karaginan dapat membentuk gel yang kaku berkat kemampuannya dalam membentuk struktur heliks. Gel κ -karaginan akan mendingin pada suhu sekitar 50 °C dan akan meleleh pada suhu 80-90 °C (Liu *et al.* 2014). Tabel 2.1 di bawah merupakan spesifikasi bubuk κ -karaginan yang akan digunakan dalam penelitian ini.

Tabel 2.1 Spesifikasi bubuk κ -karaginan *food grade* PT Kappa Carrageenan Nusantara

<i>Water Gel Strength</i>	1000 g cm ⁻²
Ukuran Partikel	> 80% dapat menembus mesh-80
Kelembapan	< 12%
Warna	Putih cerah
pH	7,0 – 8,0
Logam Berat	< 10 ppm
Kapang dan Khamir	< 250 cfu g ⁻¹

Berdasarkan Brione *et al.* (2004), *tensile strength* film κ -karaginan jauh lebih tinggi dibandingkan ι -karaginan dimana besarnya secara berturut – turut adalah $3,875 \pm 0,20$ kg mm⁻² (387500 g cm²) dan $0,945 \pm 0,10$ kg mm⁻² (94500 g cm²). Apabila dibandingkan terhadap gelatin sebagai salah satu bahan kapsul konvensional dimana *gel strength*-nya hanya sebesar 225 g cm² (www.sigmaaldrich.com, diakses pada 23 Juni 2019), plastisitas κ -karaginan jauh lebih baik dibandingkan gelatin. Plastisitas karaginan akan meningkat dalam keadaan kering apabila dibandingkan dengan keadaannya pada saat mengandung air. Keberadaan air memperlebar interaksi intermolekular antar jaringan polimer karaginan sehingga dapat mempengaruhi elastisitas material secara signifikan (Jia *et al.*, 2017).

Meskipun memiliki plastisitas yang baik dibandingkan dengan bahan kapsulo konvensional, pembentukan gel ini memiliki satu kelemahan dimana Liu *et al.* (2014) menyatakan bahwa gel κ -karaginan akan bersifat rapuh atau kurang elastis akibat terjadinya proses sineresis. Kerapuhan ini terutama terlihat pada film

gel yang tipis. Berdasarkan Briones *et al.* (2004), film κ -karaginan yang dicampur dengan gliserin 10% sebagai *plasticizer* dengan tebal $0,158 \pm 0,010$ mm memiliki *tensile strength* yang lebih kecil ($0,090 \pm 0,000$ mm) dari film κ -karaginan tersebut di atas (tebal = $0,134 \pm 0,002$ mm). Namun, persen elongasi dari film κ -karaginan tanpa gliserin hanya sebesar $106,0 \pm 0,560$ % sedangkan untuk κ -karaginan dengan tambahan gliserin 10% memiliki persen elongasi hingga $186,4 \pm 5,60$ %.

Hal tersebut menjadi dasar utama mengapa *crosslinking* dan plastisasi sangat dibutuhkan untuk mendapatkan material kapsul paling optimal dalam hal plastisitas maupun elastisitas. Pembentukan *crosslinking* dipercaya dapat meningkatkan *tensile strength* film material lebih baik dari sekarang. Sedangkan penambahan *plasticizer* dipercaya dapat menurunkan kerapuhan film yang terbentuk. Karaginan sendiri memiliki kemampuan dalam membentuk *crosslink* kovalen dengan polimer lain untuk mengontrol *drug release* dari karaginan itu sendiri (Hezaveh *et al.*, 2013 dan Kulkarni *et al.*, 2013) sehingga preparasi kapsul menggunakan karaginan sebagai bahan dasarnya dapat memungkinkan untuk dilakukan.

Sebagai tambahan, toksisitas κ -karaginan terbilang rendah di mana LD₅₀-nya terhadap mencit secara oral adalah 9150 ± 440 mg/kg. Karaginan hanya terdegradasi secara parsial di dalam tubuh. Hal ini ditunjukkan dari simulasi pelarutan karaginan dalam larutan dengan pH 1,2 pada suhu 37 °C di mana didapatkan bahwa pemutusan ikatan glikosidik karaginan kurang dari 0,1% dalam 3 jam (Necas *et al.*, 2013)

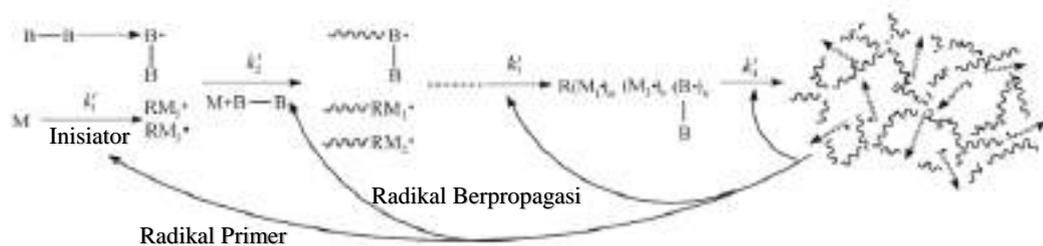
2.1.2 Pembentukan *Crosslink*

Crosslink adalah proses pembentukan suatu struktur kimia oleh interaksi kovalen yang menghubungkan antar gugus fungsi (Sinz *et al.*, 2015). Konsep *crosslink* telah dimanfaatkan secara meluas dalam perubahan struktur kimia, antara lain adalah: peningkatkan insolubilitas, kekuatan mekanis, kekakuan, dan rigiditas suatu polimer (Mane *et al.*, 2015). Karena pengaruh struktur terhadap fungsinya, polimer yang mengalami *crosslinking* biasa digunakan dalam bidang sintesis (Wang *et al.*, 2015), ekstraksi (Mane *et al.*, 2015), *drug delivery* (Liu *et al.*, 2007),

farmasetikal (Kulkarni *et al.*, 2010), ataupun aplikasi biomedis (Agarwal *et al.*, 2014).

Mekanisme pembentukan *crosslink* dapat bermacam-macam, tergantung dari senyawa dasar yang digunakan. Hezaveh *et al.* (2012) melakukan *crosslinking* pada karaginan dan NaCMC menggunakan genipin sebagai *crosslinker* dengan tujuan mempelajari *drug release* terkontrol yang dihasilkan dari hidrogel yang terbentuk. β -karoten digunakan sebagai contoh obat untuk indikator *release*. *Crosslink* yang dilakukan merubah performa *release* dimana semakin tinggi konsentrasi genipin, koefisien difusi yang terhitung semakin menurun, menyebabkan menurunnya *release* dari β -karoten sehingga dapat disimpulkan bahwa komposit yang telah dipreparasi dapat berperan sebagai DDS terkontrol.

Liewen *et al.* (2011) membuat skema mekanisme *crosslink* pada hidrogel asam akrilat dan asam 2-akrilamido-2-metilpropana sulfonat yang ditunjukkan oleh gambar 2.2.

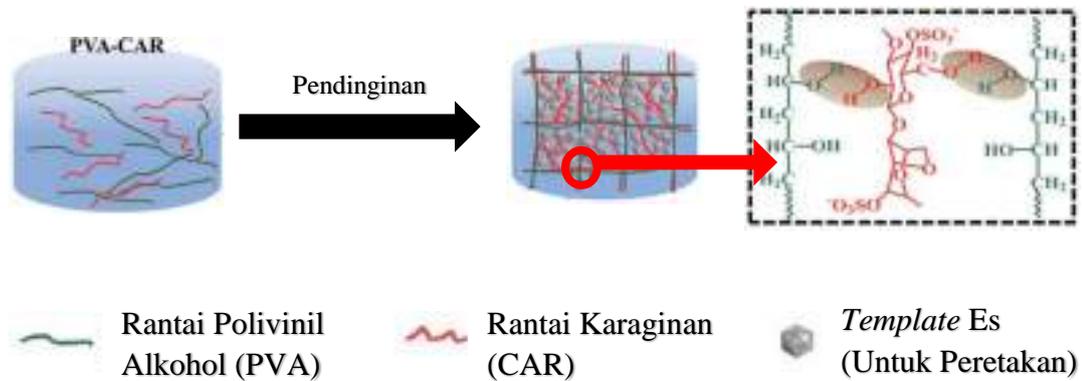


Gambar 2.2 Mekanisme *Crosslinking* Akrilat (Liewen *et al.*, 2011)

Skema *crosslinking* di atas merupakan reaksi yang dibantu dengan pembentukan radikal bebas. Dimana polimer dari *crosslink* yang terbentuk kemudian memberikan elektron radikal kembali sebagai radikal primer maupun propagasi hingga reaksi tersebut berada dalam keadaan setimbang. Tujuan penggunaan radikal bebas ini adalah untuk mempersiapkan komposit dengan massa molekuul yang masif.

Zhang *et al.* (2015) mempersiapkan komposit hidrogel dari PVA yang di-*crosslink* dengan karaginan untuk mendapatkan struktur berpori yang stabil selama proses lipofilisasi sehingga dapat diaplikasikan dalam bidang *tissue engineering*.

Mekanisme pembentukan *crosslink* yang dilakukan pada penelitian tersebut ditunjukkan oleh gambar 2.3.



Gambar 2.3 Mekanisme *Crosslinking* PVA-CAR Dibantu Siklus Pendinginan-Peretakan (*Freeze-thaw*) (Zhang *et al.*, 2015)

Berdasarkan pemaparan mengenai peristiwa *crosslinking* beserta contoh-contoh penelitiannya, dapat disimpulkan bahwa pembentukan *crosslink* dapat memperkuat struktur suatu polimer baik dalam hal fleksibilitas, kekuatan mekanis, viskositas, maupun performanya terhadap perubahan tekanan maupun suhu. Mekanisme reaksi *crosslinking* suatu polimer dapat dipelajari melalui analisis spektroskopi NMR pada saat sebelum dan sesudah reaksi. Lack *et al.* (2007) membuat proposal mekanisme reaksi *crosslinking* antara suatu polisakarida dan natrium trimetaphosfat berdasarkan data ^{31}P -NMR, ^1H -NMR, dan ^{13}C -NMR.

Percobaan lain dilakukan oleh Fernández *et al.* (2019) dalam mempersiapkan nanogel asam hialuronat yang di mikroemulsi secara O/W dengan beberapa *crosslinker*. Dapat disimpulkan bahwa keberadaan NMR sangat berguna dalam penentuan mekanisme reaksi karena dapat membantu dalam hal justifikasi posisi ikatan yang terbentuk pada saat *crosslinking* terjadi. Namun, salah satu kelemahan NMR terhadap polimer berantai panjang adalah penentuan sinyal – sinyal pada ujung rantai polimer yang dapat tertutup oleh sinyal utama karena integrasinya yang sangat kecil sehingga dapat terjadi distorsi sinyal (Preparatory Problems, IChO 2019).

Untuk meminimalisir distorsi sinyal baik akibat pengaruh tingginya derajat *crosslinking* ataupun kemungkinan pengotor yang ikut terdeteksi, penentuan

struktur dapat dibantu dengan perhitungan komputasi (Jystad dan Caricato, 2018). Toukach dan Ananikov (2013) menyimpulkan bahwa prediksi komputasi sangat membantu dalam elusidasi struktur karbohidrat. Sebagai contoh, dalam penentuan struktur suatu sukrosa, Gaussian 09 dan 03 merupakan beberapa *software* yang direkomendasikan untuk digunakan dengan metode kalkulasi menggunakan basis set B3LYP/6-31+G*. Perhitungan komputasi sendiri sering digunakan dalam penelitian dikarenakan pengerjaannya yang tidak membutuhkan biaya yang relatif mahal dan dapat meminimalisir terjadi kesalahan pada saat eksperimen sebenarnya. Metode ini sangat berguna terutama dalam memprediksi data material yang belum pernah diketahui sebelumnya (Ramkumaar *et al.*, 2013).

Berbicara mengenai perkembangan komputasi dalam elusidasi struktur senyawa kimia, metode empiris merupakan metode awal yang digunakan dalam suatu komputasi. Metode ini mempunyai satu kelebihan dimana tidak membutuhkan evaluasi koordinat atom, kecuali pada senyawa dengan stereokimia berlimpah. Kemudian, metode *ab initio* dan *density functional theory* (DFT) dikembangkan karena kelebihanannya dalam tidak mengabaikan parameter – parameter kuantum sehingga dipercaya menghasilkan prediksi yang lebih akurat. Kedua metode ini bermanfaat dalam *modelling* data NMR (Toukach dan Ananikov, 2013). Contoh lain dilakukan oleh Ramkumaar *et al.* (2013) dalam prediksi data spektroskopi geometri struktur, UV-Vis, NMR, dan IR dari senyawa nevirapin menggunakan metode *ab initio* dan DFT. Sebagai perbandingan, Alcorn *et al.* (2012) membandingkan hasil eksperimen dan prediksi komputasi dari senyawa kolin dan didapatkan hasil seperti yang disajikan pada Tabel 2.2 berikut.

Tabel 2.2 Perbandingan pergeseran kimia hasil eksperimen dan prediksi kolin (Alcorn *et al.*, 2012)

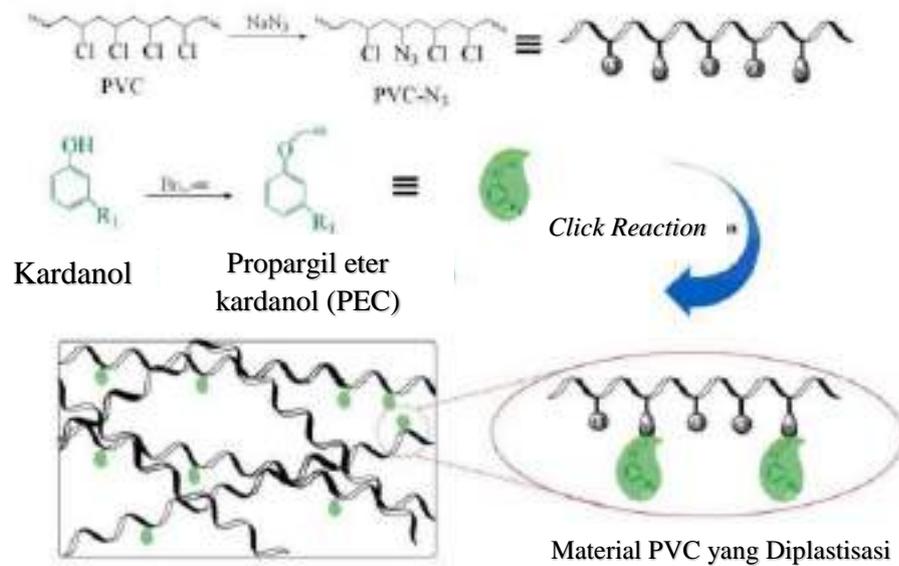
Gugus	Eksperimen (ppm)	Prediksi (B3LYP) (ppm)
NCH ₂	3,51	3,56
CH ₂ O	4,06	4,45
N(CH ₃) ₃	3,19	3,19

2.1.3 Proses Plastisasi

International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) mendefinisikan suatu *plasticizer* sebagai sebuah zat atau material yang ditambahkan pada material lain untuk meningkatkan fleksibilitas, kemampuan kerja, dan *distensibility*-nya. Zat tersebut biasanya berupa cairan dengan titik didih tinggi dan berat molekul di antara 300 hingga 600 serta rantai karbon siklis ataupun linier (Vieira *et al.*, 2011). Da Silva *et al.* (2011) membuat PVC dan film karet natural yang diplastisasi oleh polimer natural dari nasi. Penambahan zat aditif tersebut mengubah nilai eksudasi dan migrasi PVC dan film karet natural di dalam air. Penambahan tersebut juga mampu memperkuat elastisitas kedua material berdasarkan analisis TGA yang telah dilakukan.

Plasticizer dapat diklasifikasikan menjadi *plasticizer* primer dan sekunder. Jika suatu polimer larut di dalam *plasticizer* yang berkonsentrasi tinggi, maka dapat dikatakan bahwa *plasticizer* tersebut bersifat primer. Sedangkan *plasticizer* sekunder memiliki kapasitas pembentukan gel rendah dan kompatibilitas terbatas terhadap polimer yang ditambahkan. Penggunaan jenis *plasticizer* tersebut bergantung kepada tujuan ekonomi dari pembuatan material yang diinginkan (Vieira *et al.*, 2011).

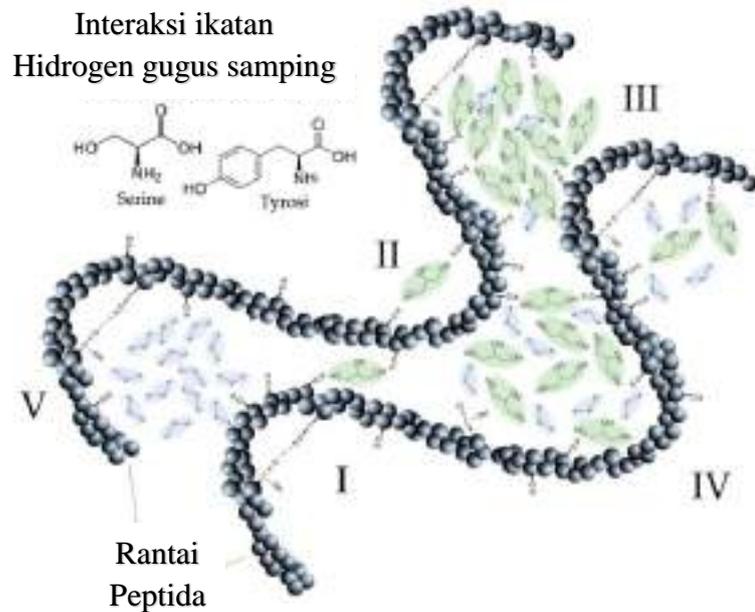
Jia *et al.* (2017) mempelajari mekanisme plastisasi dari gugus kardanol yang direaksikan dengan PVC. Mereka menyimpulkan bahwa keberadaan propargil eter kardanol (PEC) pada PVC mengubah volume dan rantai dari PVC tersebut yang kemudian secara efisien menurunkan temperatur transisi gelasnya (T_g). Ilustrasi mekanisme reaksi plastisasi PEC dan PVC ditunjukkan oleh gambar 2.4.



Gambar 2.4 Mekanisme reaksi plastisasi PEC terhadap PVC (Jia *et al.*, 2017)

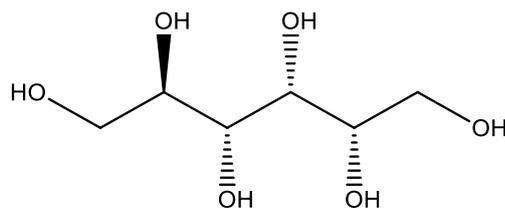
Jia *et al.* (2017) menjelaskan berdasarkan mekanisme tersebut, keberadaan PEC sebagai *plasticizer* mengubah interaksi intermolekular PVC menjadi lebih melebar. Hal ini dapat disebabkan oleh keberadaan gugus aromatis dan bentuk *bulk* dari PEC yang menginterferensi interaksi PVC semula yang erat, menjadi lebih longgar.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Brown *et al.* (2016) menunjukkan gliserol sebagai *plasticizer* dari biomaterial sutra. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa terdapat lima tipe interaksi peptida yang berbeda, yaitu: ikatan hidrogen antar peptida, jembatan gliserol, *domain* lokal air-gliserol, *domain* gliserol, dan gangguan ikatan hidrogen pada pergeseran konformasi. Penambahan *plasticizer* memperlebar celah di antara transisi gelas dan temperatur degradasi. Hal tersebut memperbesar kemungkinan pembentukan zat mirip karet dari protein tersebut pada temperatur yang diinginkan. Mekanisme efek plastisasi tersebut ditunjukkan oleh gambar 2.5 di bawah.



Gambar 2.5 Mekanisme plastisasi sutra oleh gliserol (Brown *et al.*, 2016).

Plasticizer yang akan digunakan pada penelitian ini adalah SOR dimana senyawa ini memiliki gugus hidroksi yang banyak dan sering digunakan dalam beberapa penelitian serupa (Farhan dan Hani, 2016; Liu *et al.*, 2012; Blácido *et al.*, 2013). Gambar 2.6 menunjukkan struktur kimia dari SOR.



Gambar 2.6 Struktur SOR

Balqis *et al.* (2017) menemukan bahwa keberadaan SOR dapat mempengaruhi *tensile strength* dan persen elongasi film κ -karaginan secara signifikan, selaras dengan peningkatan konsentrasinya. Tabel 2.3 di bawah menunjukkan penurunan *tensile strength* dan kenaikan persen elongasi film κ -karaginan sesuai dengan penambahan konsentrasi SOR.

Tabel 2.3 Efek penambahan SOR pada *tensile strength* dan persen elongasi film κ -karaginan (Balqis *et al.*, 2017)

No.	SOR (%)	<i>Tensile Strength</i> (MPa)	Elongasi pada Saat Pemutusan (%)
1	0	70	3,0
2	10	58	4,1
3	20	48	4,9
4	30	47	5,8
5	40	45	5,9
6	50	43	6,8
7	60	40	10,2

Perlu dipahami bahwa semakin tinggi konsentrasi SOR, kerapuhan material dapat berkurang secara signifikan. Namun, *tensile strength* dari material dapat berkurang pula akibat meningkatnya persen elongasi (sebanding dengan *strain*) material. Oleh karena itu, diperlukan optimasi konsentrasi SOR yang perlu ditambahkan ke dalam material agar didapatkan film yang paling elastis namun tetap memiliki *tensile strength* yang baik.

Keberadaan SOR juga dapat mempengaruhi spektra FTIR dari karaginan karena molekul – molekul SOR akan mengisi ruang – ruang antar jaringan polimer. Berdasarkan Liew *et al.* (2017), terdapat beberapa pita serapan penting dari profil FTIR κ -karaginan, yakni pada daerah 3378 cm^{-1} yang menunjukkan daerah serapan gugus hidroksi, 1210 cm^{-1} yang merupakan pita serapan $\text{O} = \text{S} = \text{O}$, 929 cm^{-1} yang merupakan pita serapan jembatan eter pada unit anhidrogalaktopiranosida (DA), dan 844 cm^{-1} yang merupakan ester sulfat pada C_4 unit galaktopiranosida (G4S). Semakin tinggi konsentrasi SOR yang terkandung, pita serapan *broad* pada 3378 cm^{-1} semakin berkurang intensitasnya. Hal ini dapat disebabkan semakin banyak gugus hidroksi yang berinteraksi secara intermolekular (ikatan hidrogen) sehingga mengurangi vibrasi pada saat molekul – molekul SOR maupun karaginan itu sendiri dalam menyerap sinar IR (Balqis *et al.*, 2017). Gambar 2.7 menunjukkan pengaruh konsentrasi SOR terhadap spektra IR κ -karaginan.



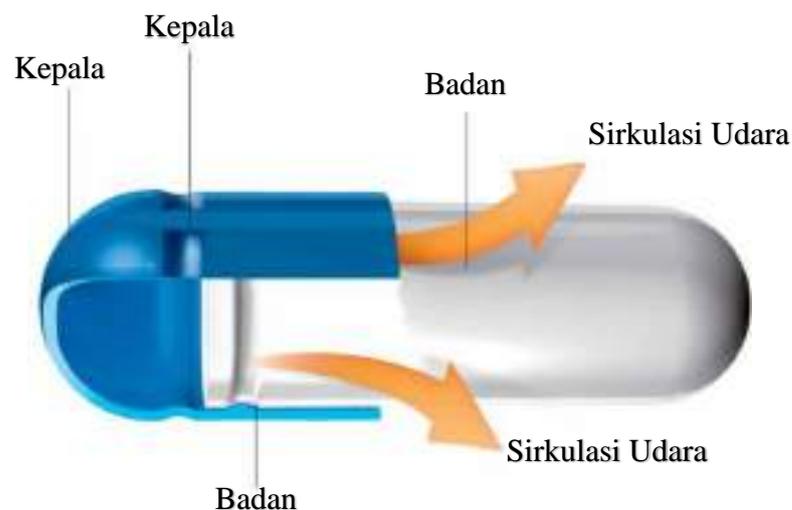
Gambar 2.7 Pengaruh SOR terhadap spektra IR (ATR-FTIR) dari κ -CRG. Urutan konsentrasi SOR dari atas ke bawah adalah 0, 10, 20, 30, 40, 50, dan 60%.

Berdasarkan informasi yang didapatkan dari Open Chemistry Database oleh PubChem, diketahui Mr dari SOR adalah $182,172 \text{ g mol}^{-1}$. Toksisitas dari senyawa ini dinyatakan dalam LD_{50} sebesar 7100 mg/kg terhadap injeksi intravena pada tikus sehingga dapat dikatakan SOR tidak bersifat toksik dalam jumlah yang terbatas. Penjelasan – penjelasan yang telah diberikan merupakan dasar pemikiran ilmiah dari penentuan SOR sebagai *plasticizer* yang akan digunakan dalam penelitian ini.

2.2 Standar Mutu Kapsul Cangkang Keras

Berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi V (2014), kapsul adalah sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut dalam air. Cangkang kapsul umumnya terbuat dari gelatin tetapi dapat juga terbuat dari pati atau bahan lain yang sesuai. Berdasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 13 Tahun 2014 Tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional, tidak lebih dari 2 kapsul dari 20 sampel kapsul yang diuji memiliki massa yang menyimpang lebih dari 10% massa rata – rata serta tidak lebih dari 1 kapsul dari 20 sampel kapsul yang diuji memiliki massa yang menyimpang lebih dari 25% massa rata – rata. Kemudian, berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 661/MENKES/SK/VII/1994 Tentang Persyaratan Obat Tradisional, waktu hancur yang ditetapkan untuk kapsul bercangkang keras tidak boleh lebih dari 15 menit. Material kapsul harus dapat mengatur kadar air isi kapsul agar tidak melebihi 10% untuk menjaga mutu isi obat. Toksisitas kapsul dilihat berdasarkan angka kapang dan khamir yang tidak lebih dari 10 cfu/g , negatif terhadap mikroba patogen, serta memiliki kandungan aflatoksin tidak lebih dari 30 bpg.

Berdasarkan European Pharmacopoeia (2013), kapsul cangkang keras konvensional yang menggunakan gelatin sebagai bahan dasar utama, dimana kekuatan gel yang disarankan adalah 80 – 120% dari data pada label yang ditetapkan oleh setiap perusahaan. Kandungan logam berat pada material tidak boleh melebihi 30 ppm dan tidak boleh mengandung arsenik melebihi 1 ppm. Kapsul cangkang keras sendiri biasa dicetak dalam keadaan basah dan kemudian dikeringkan di atas permukaan pencetak (*dipping pen*). Kadar air yang terkandung harus berada pada rentang 13,0 – 16,0 % serta kandungan pelumas *dipping pen* yang tertempel pada kapsul tidak boleh melebihi 0,5%. *Dipping pen* kapsul harus didesain sedemikian rupa agar memenuhi kriteria fisik yang dibutuhkan oleh kapsul sesuai dengan ukuran yang dibutuhkan. Gambar 2.8 di bawah menunjukkan standar bentuk kapsul cangkang keras.



Gambar 2.8 Standar bentuk kapsul cangkang keras

Ukuran kapsul bercangkang keras bervariasi dari nomor paling kecil (5) sampai nomor paling besar (000). Berdasarkan studi lapangan yang dilakukan oleh penulis di PT. Kapsulindo Nusantara, Bogor, Indonesia, kapsul dengan ukuran 0 akan dipilih dalam penelitian ini, terutama karena kapsul ukuran 0 dapat menampung hingga 100 mg sampel obat secara tepat. Berdasarkan Ridgway (1987) berat rerata yang diizinkan dari kapsul gelatin pada ukuran 0 adalah 96 mg dengan

panjang segmen badan 17,90 – 28,90 mm dan panjang segmen kepala sebesar 10,20 – 11,00 mm. Tebal dinding kapsul 0 yang disarankan adalah 0,200 – 0,220 mm untuk kepala dan 0,194 – 0,214 untuk badan. Terakhir, diameter yang diizinkan untuk kapsul berukuran 0 adalah $7,290 \pm 0,100$ mm untuk badan dan $7,600 \pm 0,100$ mm untuk kepala. Kapsul 0 diketahui dapat menampung obat sebanyak 408 – 816 mg, bergantung pada densitas bahan obat tersebut. Umumnya, ada lekuk khas pada bagian kepala dan badan untuk memberikan penutupan kapsul (*locking*) yang baik. Hal ini dilakukan agar apabila kepala dan badan tertutup, sistem *locking* akan mencegah terbukanya cangkang yang dapat menyebabkan kesalahan penanganan obat selama transportasi dan distribusi dalam tubuh.

2.3 Modulus Elastisitas

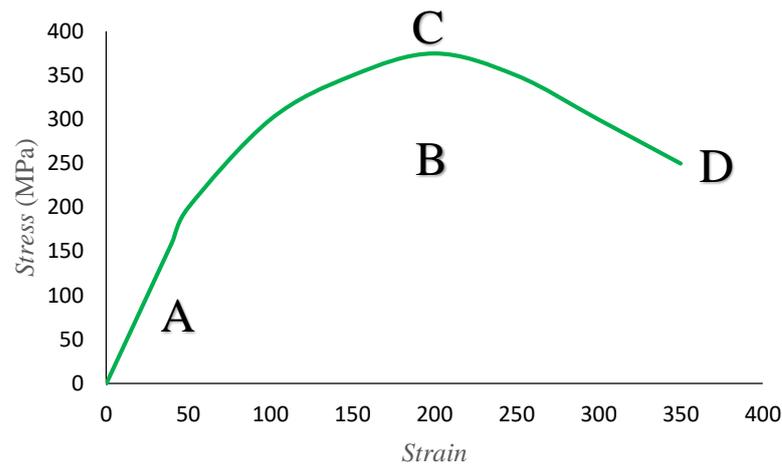
Elastisitas merupakan sifat suatu material padat untuk dapat kembali ke bentuk dan ukuran asalnya ketika gaya deformasi yang diberikan kepada material tersebut dihentikan (Simpson, 2019). Perlu diperhatikan bahwa terdapat perbedaan definisi antara elastisitas dan plastisitas. Plastisitas merupakan suatu kemampuan padatan untuk mengalir atau mengubah bentuknya secara permanen ketika mendapatkan gaya tegangan (Lubliner, 2006).

Berdasarkan definisi dari IUPAC, Modulus Young atau Modulus Elastisitas (E) adalah tegangan normal dibagi oleh perenggangan linier. Secara sederhana, modulus young dapat dirumuskan sebagai berikut:

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad \text{Persamaan 1}$$

dimana E adalah modulus young dalam pascal (Pa), σ adalah tegangan non aksial, yang merupakan besar gaya yang diberikan kepada luas permukaan suatu material, dalam pascal (Pa), dan ε adalah perenggangan (tanpa dimensi) yang menunjukkan perubahan panjang material terhadap panjang awalnya. Besaran ini sering digunakan khususnya untuk mengetahui tingkat elastisitas suatu material. Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi elastisitas dan plastisitas suatu material

antara lain rasio komposisi dari bahan utama dan karena rasio komposisi tersebut akan berpengaruh terhadap struktur kimia material (Yavuz dan Fowell, 2009). Gambar 2.9 di bawah menunjukkan contoh grafik yang dihasilkan dari persamaan 1 di atas.



Gambar 2.9 Contoh grafik Modulus Young

Sebagai keterangan, A menunjukkan daerah dimana suatu material masih bersifat elastis. Pada saat ini, Modulus Young masih berlaku karena menunjukkan garis secara linier. Ketika telah mencapai kapasitas maksimumnya, material tidak lagi elastis dan mulai mengalami plastisasi saja. Area B disebut sebagai area plastisitas. Titik C merupakan titik dimana material masih dapat mempertahankan sifat plastisnya. Apabila diberikan gaya melebihi titik C, material akan mengalami deformasi. Titik D adalah titik akhir di mana suatu material akan patah apabila diberikan gaya melebihi titik tersebut.

Jantrawut *et al.* (2017) menganalisis pengaruh tipe *plasticizer* terhadap elastisitas film pektin yang mengandung gugus metoksil. Diketahui bahwa Modulus Young dari film tanpa *plasticizer* adalah $21,80 \pm 2,38$ MPa. Penambahan 40% gliserol meningkatkan Modulus Young film menjadi $23,41 \pm 4,71$ MPa sedangkan penambahan 40% polietilena menyebabkan Modulus Young menjadi $32,44 \pm 5,35$ MPa. Hal ini menunjukkan bahwa polietilena glikol menyebabkan film menjadi lebih elastis dibandingkan penambahan gliserol.

Aksakal *et al.* (2017) melakukan analisis pengaruh perubahan temperatur terhadap elastisitas film polivinil alkohol (PVA). Didapatkan bahwa pada film dengan ketebalan 170 μm , peningkatan suhu dari suhu ruang (25°C) menjadi 80 °C akan meningkatkan Modulus Young dari film. Namun, seiring penambahan suhu, Modulus Young dari film semakin lama semakin turun. Hal ini disebabkan oleh peningkatan derajat kristalinitas akibat peningkatan temperatur sehingga menyebabkan Modulus Young menjadi meningkat pada rentang 25°C menjadi 80°C. Penambahan suhu di atas temperatur tersebut menyebabkan struktur film menjadi amorf sehingga menurunkan elastisitas film.

2.4 Proses Difusi

Proses difusi merupakan salah satu informasi mendasar yang sangat berguna untuk memahami proses disintegrasi, disolusi, dan *release* secara mendalam. Proses ini merupakan proses makroskopik yang menunjukkan pergerakan acak partikel di dalam suatu sistem homogen (Einstein, 1905). Hukum Pertama Fick mndeskripsikan bahwa suatu fluks akan bergerak dari suatu wilayah berkonsentrasi tinggi ke wilayah dengan konsentrasi yang lebih rendah. Penurunan dari hukum pertama tersebut akan menghasilkan Hukum Kedua Fick dimana konsentrasi akan berubah seiring waktu akibat proses difusi itu sendiri. Persamaan 2 dan 3 di bawah menunjukkan Hukum Pertama dan Kedua Fick secara berturut – turut.

$$J = -D \frac{d\varphi}{dx} \quad \text{Persamaan 2}$$

$$\frac{\partial\varphi}{\partial t} = D \frac{\partial^2\varphi}{\partial x^2} \quad \text{Persamaan 3}$$

J merupakan fluks difusi yang menunjukkan jumlah zat mengalir per luas wilayah per satuan waktu ($\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$). D merupakan koefisien difusi atau difusivitas. φ merupakan konsentrasi pada campuran ideal, t adalah waktu proses, dan x adalah posisi fluks (Fick, 1855).

Seiring perkembangan zaman, diketahui bahwa tidak semua proses difusi akan mengikuti hukum Fick, terutama pada material berpori atau yang dapat mengalami *swelling*. Hal ini dikemukakan oleh Peppas dimana mekanisme difusi dapat mengikuti sistem Fickian ataupun Non-Fickian, sesuai dengan geometri material dan sifat dari material itu sendiri (Peppas, 1985). Meskipun demikian, hukum Fick tetap digunakan dalam penelitian-penelitian yang melibatkan mekanisme difusi. Lin *et al.* (2018) mempersiapkan DDS berbasis kompleks polielektrolit keratin-karboksimetil dan menemukan bahwa pada pH 1,5 hingga 9,5, mekanisme *release* dari Avermectin pada DDS tersebut mengikuti difusi Fick pada awalnya dan secara bertahap mengalami perubahan menuju difusi Non-Fickian. Fakta tersebut didapat dengan menganalisis profil kinetika *release* Avermectin menggunakan model kinetika orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmeyer-Peppas yang menunjukkan perubahan eksponensial *release* dari mekanisme Fickian menuju Non-Fickian. Janzen dan Vrabec (2018) melakukan studi mengenai koefisien difusi dari campuran cairan non ideal yang terdiri dari sikloheksana, toluena, dan metanol. Difusi Fick pada penelitian ini memberikan kontribusi penting dalam memahami kinetika dan termodinamika proses difusi yang berlangsung. Berdasarkan analisis data yang dilakukan, koefisien difusi hasil perhitungan eksperimental ternyata menunjukkan kesesuaian dengan data literatur yang digunakan.

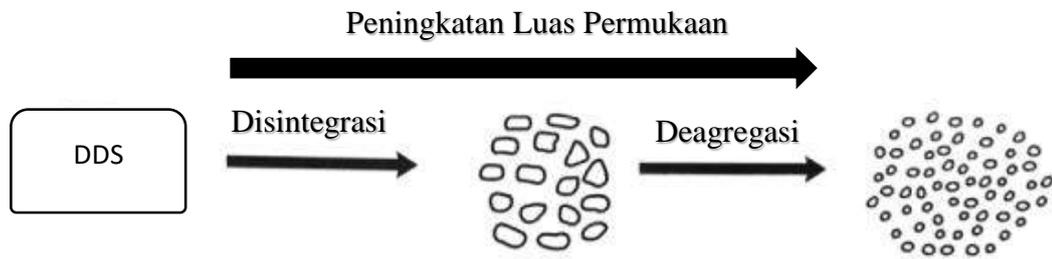
Investigasi mengenai mekanisme difusi Non-Fickian dilakukan oleh Ekensair (2010) dibawah supervisi langsung oleh Peppas menggunakan poli(metil metakrilat), poli(2-hidroksietil metakrilat), dan poli(vinil alkohol). Penelitian tersebut berlandaskan pada kurangnya pemahaman kuantitatif mengenai struktur jaringan polimer dan pengaruhnya terhadap laju dan bentuk penetrasi solvent ke dalam suatu material. Ekensair menemukan bahwa mekanisme difusi akan berubah dari difusi Fick menuju difusi Non-Fickian dengan meningkatkan derajat *cross-linking* material. Mekanisme difusi sangat dipengaruhi oleh bentuk geometri dari material dan dinyatakan dalam eksponen difusi (m). Jika nilai m berada pada di bawah 0,50, maka mekanisme yang terjadi adalah mekanisme difusi Fick normal. Jika m memiliki nilai di antara 0,50 – 0,85, maka mekanisme yang terjadi adalah

Anomalous Transport. Jika nilai m di atas 0,85, maka mekanisme yang terjadi adalah *Case-II Transport* (Peppas dan Sahlin, 1989). Mekanisme difusi Fick ditentukan oleh parameter koefisien difusi (D) sedangkan mekanisme difusi *Case-II Transport* lebih ditentukan oleh parameter koefisien karakteristik relaksasi yang diakibatkan dari transisi fasa suatu polimer hidrofilik yang mampu akan mengalami fase tegangan-relaksasi pada saat transisi fasa berlangsung. *Anomalous Transport* sendiri memiliki mekanisme difusi campuran dari difusi Fick dan *Case-II Transport* (Ritger dan Peppas, 1986). Penjelasan lebih lengkap mengenai mekanisme difusi Non-Fickian dapat dilihat pada sub-bab 2.7 mengenai kinetika *drug release*.

Proses difusi obat dari dalam matriks menuju ke dalam larutan dipengaruhi oleh ukuran pori matriks tersebut. Li *et al.* (2018) menemukan bahwa secara *in vivo*, dari tiga ukuran pori nanopartikel silika mesopori, yakni 2,3 nm, 5,4 nm, dan 8,2 nm. Material berukuran pori 5,4 nm memberikan *release* paling terbaik. Hal ini disebabkan material berukuran pori 8,2 nm dapat menyebabkan obat terdifusi tidak hanya ke larutan saja, namun ke ruang – ruang di antara material itu sendiri. Selain ukuran pori – pori, struktur dan tingkat acak pori material juga dapat mempengaruhi kecepatan difusi suatu partikel (Mezedur dan Kaviany, 2002). Oleh karena itu, distribusi ukuran pori dari material yang dipreparasi perlu diperhitungkan karena homogenitas ukuran pori juga dapat mempengaruhi kecepatan *release* obat dari dalam material (Gao *et al.*, 2015).

2.5 Disintegrasi DDS

Proses disintegrasi suatu DDS merupakan salah satu hal penting untuk menentukan *bioavailability* dari DDS tersebut. Proses ini merupakan penghancuran mekanis dari suatu DDS menjadi granula yang lebih kecil pada saat deagregasi yang menunjukkan pemutusan ikatan-ikatan kimia antar partikel DDS tersebut (Markl dan Zeitler, 2017). Secara umum, mekanisme disintegrasi sebuah DDS dapat ditunjukkan oleh gambar 2.10 berikut.



Gambar 2.10 Proses disintegrasi suatu DDS (Markl dan Zeitler, 2017)

Disintegrasi dapat terjadi akibat penetrasi secara fisiologis suatu fluida ke dalam DDS yang ada sehingga molekul-molekul fluida tersebut akan mengganggu ikatan antar partikel yang secara langsung merusak kestabilan struktur DDS (Szymkiewicz, 2013). Selain penetrasi, faktor – faktor yang mempercepat disintegrasi adalah suhu dan konsentrasi medium serta ukuran pori total dari material tersebut. Dapat dikatakan suatu fluida tersebut akan mengalami migrasi secara bertahap dalam menembus pori-pori DDS hingga mencapai titik jenuh dan memecah struktur DDS yang bersangkutan. Salah satu cara untuk menghitung kinetika transportasi fluida ke dalam material berporos adalah dengan persamaan Washburn di bawah:

$$L = \sqrt{R_e \frac{\gamma \cos \theta}{2\eta} t} \quad \text{Persamaan 4}$$

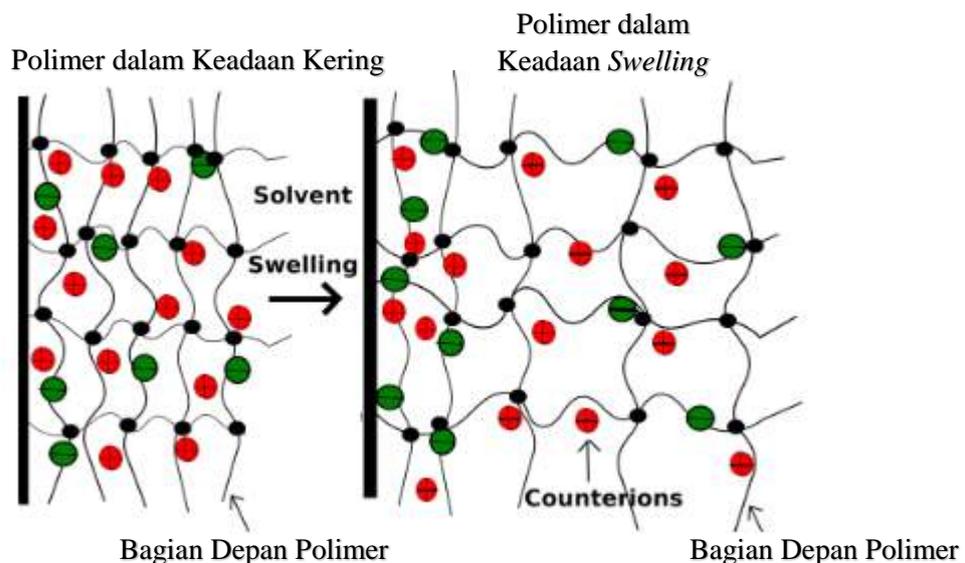
dimana L adalah *liquid front*, R_e adalah rata-rata radius pori efektif, γ adalah tegangan permukaan, t adalah waktu, dan θ adalah sudut kontak (Washburn, 1921), Gruener dan Huber (2018) melakukan studi mengenai transportasi minyak melalui silika nanopori dimana didapat bahwa melalui analisis Darcy, transportasi tersebut mengikuti prinsip Washburn.

Jones *et al.* (2012) melakukan studi disintegrasi dari kapsul berbahan dasar *hypromellose* (HPMC) yang mengandung karaginan sebagai *gelling agent* serta membandingkannya dengan kapsul gelatin yang merupakan salah satu kapsul konvensional. Didapatkan bahwa kapsul gelatin akan mengalami disintegrasi pada

7 ± 3 menit di dalam tubuh manusia dewasa yang berpuasa selama satu malam. Pada saat keadaan normal, kapsul gelatin akan mengalami disintegrasi pada 12 ± 4 menit. Kapsul HPMC diketahui dapat mengalami disintegrasi lebih lama dimana pada saat keadaan puasa, kapsul akan mengalami disintegrasi pada 8 ± 2 menit dan 16 ± 5 menit pada saat keadaan normal. Kesimpulan yang didapat secara statistik, kapsul HPMC dapat digunakan sebagai alternatif kapsul konvensional. Penelitian lain dilakukan oleh Pudjiastuti *et al.* (2018) dimana waktu disintegrasi dari kapsul karaginan-alginat adalah $12,80 \pm 1,428$ menit sedangkan kapsul karaginan-pati adalah $25,79 \pm 2,918$ menit.

2.6 Proses Swelling

Difusi molekul-molekul kecil ke dalam suatu polimer biasanya melalui pola yang rumit. Terutama pada polimer yang membentuk jaringan yang disebut dengan *glassy polymer*, mekanisme difusi Non-Fickian sering terjadi pada polimer ini (Alfrey *et al.*, 1966). Secara struktural, suatu gel yang dapat mengalami *swelling* berada dalam bentuk *cross-linking* dimana ketika suatu medium masuk ke dalam gel tersebut, jaringan struktur gel akan mengalami perenggangan hingga batas maksimalnya. Sen dan Kundagrami (2015) mengilustrasikan proses *swelling* secara struktural sebagai berikut:



Gambar 2.11 Mekanisme *swelling* secara struktural (Sen dan Kundagrami, 2015)

Salah satu cara sederhana untuk menghitung derajat *swelling* suatu zat adalah dengan membandingkan massa sebelum dan sesudah proses tersebut. Penulis belum mendapatkan asal mula dari perhitungan tersebut, namun penggunaannya telah dilakukan dalam banyak penelitian. Efentakis *et al.* (1997), Mahkam dan Doostie (2005), Ruvalcaba *et al.* (2009), Hezaveh *et al.* (2012), Yang (2012), Estrada *et al.* (2013), Bennour dan Louzri (2014), Ngadiwiyana *et al.* (2018), dan Unagolla *et al.* (2018) menghitung proses *swelling* berdasarkan rumus berikut:

$$DS = \frac{W_f - W_0}{W_f} \times 100\% \quad \text{Persamaan 5}$$

dimana DS adalah derajat *swelling*, W_f adalah massa sesudah interval waktu tertentu, dan W_0 adalah massa awal zat. Pengkondisian untuk uji derajat *swelling* baik dalam interval waktu, pH medium, pengadukan, ataupun suhu medium dapat disesuaikan dengan kebutuhan dari uji itu sendiri.

Beberapa hal yang dapat mempengaruhi derajat *swelling* secara internal adalah suhu pengeringan gel, humiditas pengeringan, dan massa dari gel itu sendiri. Sasaki dan Suzuki (2015) menemukan bahwa derajat *swelling* gel PVA mendapatkan hasil paling optimal pada saat suhu dan humiditas pengeringan gel besar serta bermassa tinggi pula. Selain itu, ukuran pori – pori material juga akan mempengaruhi *swelling* karena berbanding lurus dengan kecepatan difusi penetrasi pelarut ke dalam material (Markl dan Zeitler, 2017 dan Nichols *et al.*, 2009).

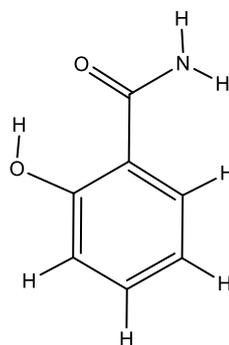
2.7 Disolusi dan Kinetika Drug Release

Disolusi merupakan proses dimana suatu zat terlarut yang berada dalam fasa gas, cair, maupun padatan larut dalam suatu pelarut untuk membentuk suatu larutan (Lu dan Bhimji, 2017). Proses disolusi sendiri terjadi secara bersamaan dengan proses disintegrasi karena sebelum larut ke dalam larutan, pelarut akan mempenetrasi pori-pori zat terlarut, memecah struktur, mendisintegrasi zat terlarut,

dan kemudian mensolvasi zat tersebut sehingga terjadilah suatu proses disolusi (Markl. dan Zeitler, 2017).

Apabila proses disolusi memiliki perspektif dilihat dari matriks yang mengalami solvasi oleh pelarut, maka *release* obat memiliki perspektif dilihat dari obat yang mengalami perpindahan posisi dari dalam DDS menuju ke dalam pelarut (Fu dan Kao, 2010). Pudjiastuti *et al.* (2018) menemukan bahwa *release* salisilamida pada kapsul karaginan-alginat dan karaginan-pati dipengaruhi oleh keasaman pelarutnya. Diketahui bahwa kapsul karaginan-alginat lebih cenderung larut pada pH 1,2 sedangkan kapsul karaginan-pati lebih mudah larut pada pH 4,5.

Salisilamida dipilih sebagai model obat yang akan diuji kinetika *drug release* dari dalam kapsul dikarenakan memiliki kelarutan yang relatif besar dalam air, yakni sebesar 2060 mg L^{-1} pada 25°C . Nilai pKa dari salisilamida pada 25°C adalah 8,21 berdasarkan prediksi dari ChemAxon. Kemudian, prediksi menggunakan HyperChem versi 8.0 dan optimasi geometri berdasarkan pendekatan semi empiris, luas permukaan salisilamida adalah $235,42 \text{ \AA}$ dan nilai log P-nya adalah -0,91. Nilai pKa yang cenderung besar ini menunjukkan salisilamida merupakan asam yang lemah sehingga memiliki kelarutan yang baik pada pH 7 ke bawah. Hal ini disebabkan keberadaan gugus amida yang dapat berperan sebagai basa Brønsted-Lowry sehingga memperbesar kelarutannya di dalam medium tersebut.



Gambar 2.12 Struktur salisilamida yang geometrinya telah dioptimasi

Berdasarkan *database* dari www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov, salisilamida berada dalam keadaan ruang berupa kristal padat putih kemerah-mudaan. Apabila dikonsumsi secara oral, salisilamida memberikan rasa yang cukup pahit dan memberikan sensasi hangat pada lidah. LD₅₀ dari senyawa ini adalah 980 mg/Kg terhadap tikus melalui oral. Oleh karena itu, konsumsi secara terus-menerus dapat menyebabkan permasalahan pada sistem pernafasan dan juga permasalahan sistemik lainnya. Salisilamida mengalami metabolisme dengan melalui proses glukoronidasi, sulfasi, dan hidroksilasi. Hal ini dikemukakan oleh Song *et al.* (1973) dimana sembilan pasien yang mengalami *acute intermittent porphyria* secara signifikan mengalami penurunan kecepatan reaksi secara klinis setelah mengonsumsi salisilamida.

Berbicara mengenai perkembangan konsep disolusi dan kinetika *release*, pada tahun 1897, Noyes dan Whitney melakukan eksperimen yang mengawali konsep disolusi dimana material uji diletakan di dalam gelas silinder yang kemudian dicelupkan ke dalam wadah yang mengandung air, menghasilkan persamaan Noyes-Whitney di bawah:

$$\frac{dx}{dt} = C(S - x) \quad \text{Persamaan 6}$$

dimana S merepresentasikan kelarutan dari zat, x adalah konsentrasi pada waktu t, dan C adalah konstanta. Persamaan tersebut kemudian dikembangkan oleh Brunner dan Nernst pada 1903 menghasilkan persamaan Nernst-Brunner sebagai berikut:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C) \quad \text{Persamaan 7}$$

dimana S pada persamaan ini menunjukkan luas permukaan, D adalah koefisien difusi, h adalah ketebalan lapisan difusi, dan V adalah volume media disolusi.

Hixson dan Crowell pada tahun 1931 mengembangkan konsep disolusi dimana luas permukaan zat sebanding dengan berat zat (ω) tersebut. Dengan asumsi

bahwa perubahan konsentrasi dianggap konstan, didapat persamaan Hixson-Crowell sebagai berikut:

$$\omega_0^{1/3} - \omega^{1/3} = kt \quad \text{Persamaan 8}$$

Konsep – konsep disolusi yang telah ada berkembang menjadi media penting dalam mengembangkan formulasi *release* suatu obat. *Drug release* sendiri merupakan salah satu parameter terpenting dalam penentuan performa dari suatu DDS dengan menentukan kinetika dari proses disolusi suatu zat di mana difusi merupakan prinsip utama dalam mekanisme *release* (Dokoumetzidis dan Macheras, 2006). Higuchi merumuskan model perhitungan kinetika *release* sebagai berikut:

$$\frac{q(t)}{q_\infty} = K\sqrt{t} \quad \text{Persamaan 9}$$

dimana q_∞ adalah jumlah kumulatif obat yang mengalami *release* pada waktu tak terhingga atau konsentrasi obat secara keseluruhan. $q(t)$ merupakan jumlah kumulatif obat pada waktu t , dan K adalah konstanta Higuchi. Model ini sangat cocok untuk mempelajari formulasi dari matriks DDS meskipun direkomendasikan hanya pada 60% dari proses *release* secara keseluruhan (Higuchi, 1963).

Frisch *et al.* mengemukakan konsep difusi Non-Fickian untuk pertama kalinya pada tahun 1969 dimana terdapat penyimpangan dari difusi Fick pada polimer yang mampu mengalami *swelling* yang selanjutnya disebut sebagai *glassy polymer*. Mekanisme ini terjadi akibat dari *swelling* polimer menyebabkan terjadinya tegangan internal di dalam polimer. Ritger dan Peppas (1983) menyatakan dalam persamaan 10 hubungan antara *release* obat terhadap waktu sebagai berikut.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad \text{Persamaan 10}$$

Dimana n adalah eksponen difusi dari *release* obat. Peppas dan Sahlin menjelaskan secara general mekanisme difusi yang terjadi sesuai dengan nilai n ditunjukkan oleh tabel 2.4 di bawah:

Tabel 2.4 Eksponen Difusi dan Mekanisme *Release* Solut (Peppas, 1985)

Eksponen Difusi (n)			Mekanisme
Film	Silinder	Sferis	
0,50	0,45	0,43	Difusi Fick
$0,50 < n < 1,00$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	<i>Anomalous Transport</i>
1,00	0,89	0,85	<i>Case-II Transport</i>
$>1,00$	$>0,89$	$>0,85$	<i>Supercase-II Transport</i>

dengan demikian, apabila suatu DDS memiliki mekanisme Non-Fickian, analisis menggunakan persamaan Peppas-Sahlin sebagai berikut sangat disarankan untuk dilakukan:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^n + k_2 t^{2n} \quad \text{Persamaan 11}$$

dimana $k_2 t^{2n}$ merupakan kontribusi Non-Fickian akibat proses relaksasi *swelling* polimer. Perlu diketahui bahwa persamaan Peppas-Sahlin ideal pada 60% *release* dari suatu obat.

Peppas dan Sahlin juga menurunkan persamaan yang berguna untuk menentukan persentasi obat yang mengalami *release* pada mekanisme difusi Fick sebagai berikut:

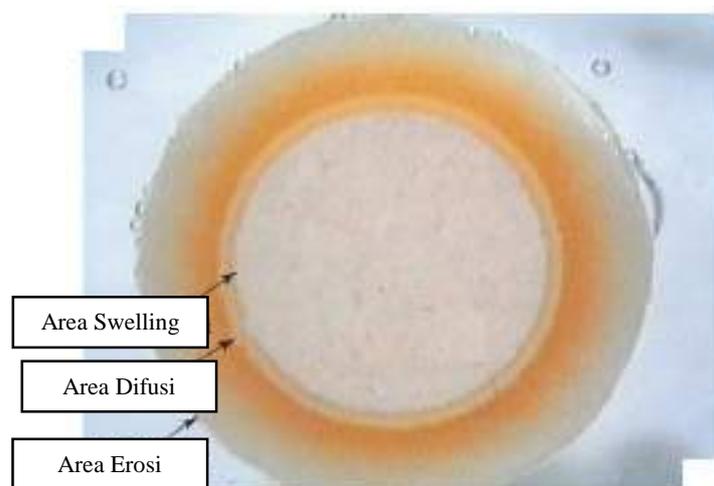
$$F = \frac{1}{1 + \frac{k_2}{k_1} t^n} \quad \text{Persamaan 12}$$

dimana F adalah persentase *release*, k_2 adalah konstanta relaksasi, k_1 adalah konstanta difusi, dan n adalah eksponen difusi berdasarkan persamaan Peppas-

Ritger, Terakher, Peppas dan Sahlin menurunkan persamaan untuk menentukan rasio proses relaksasi (R) terhadap kontribusi difusi Fick sebagai berikut:

$$\frac{R}{F} = \frac{k_2}{k_1} t^n \quad \text{Persamaan 13}$$

Colombo *et al.* (2000) menjelaskan bahwa ketika suatu matriks yang mengandung *glassy polymer* mengalami kontak dengan solvent, terdapat perubahan dari fase *glassy* menuju fase mengkaret (*rubbery*) akibat dari terjadinya proses *swelling*. Pada skala molekular, fenomena ini dapat mengaktifkan transportasi obat secara konvektif dan meningkatkan reproduibilitas dari *drug release*. Hal ini menyebabkan terjadinya relaksasi rantai polimer (transisi *glassy* menuju *rubbery*) dan menghasilkan mekanisme Non-Fickian. Diketahui bahwa suatu *glassy polymer* memiliki tiga area ketika mengalami kontak dengan solvent, yaitu area *swelling*, area difusi, dan area erosi. Zat matriks mengalami erosi akibat penetrasi solvent, menyebabkan bagian dalam matriks mengalami *swelling*, dan perlahan mendifusi baik matriks DDS maupun obat yang ada di dalam DDS. Gambar 2.13 di bawah menunjukkan area matriks ketika mengalami kontak.



Gambar 2.13 Area Matriks yang Mengalami Kontak dengan Solvent (Colombo *et al.* 2000)

Model kinetika *release* masih terus berkembang seiring perkembangan zaman. Model orde nol dianalisis secara mendalam oleh Varelas *et al.* (1995) pada polimer hidrogel bifase menggunakan persamaan dasar berikut:

$$Q_1 = Q_0 + k_0 t \quad \text{Persamaan 14}$$

dimana Q_1 merupakan jumlah zat yang larut pada waktu t dan Q_0 merupakan jumlah awal zat yang terlarut serta k_0 adalah konstanta orde nol. Model orde nol berdasarkan Varelas *et al.* (1995) cocok untuk diterapkan pada sistem matriks transdermal ataupun sistem osmotik.

Model kinetika order pertama untuk pertama kali dipelajari oleh Gibaldi dan Feldman pada 1967 dengan menurunkan persamaan Noyes-Whitney dan menghasilkan persamaan 15 sebagai berikut:

$$\ln Q_t = \ln Q_0 + k_1 t \quad \text{Persamaan 15}$$

Kinetika orde satu dapat diterapkan untuk obat yang larut dalam air di dalam matriks berpori (Mulye dan Turco, 1996).

Dengan banyaknya model kinetika *release* yang dapat dimanfaatkan, para peneliti lebih mudah menentukan mekanisme difusi yang terjadi di dalam matriks yang mereka preparasi. Unagolla *et al.* (2018) menggunakan model Korsmeyer-Peppas, Higuchi, Peppas-Sahlin, orde nol, dan orde satu dalam penentuan mekanisme difusi dari *vancomycin* di dalam mikropartikel polielektrolit kitosan-alginat. Lin *et al.* menganalisis *release* dari kompleks keratin/karboksimetil selulosa menggunakan model Korsmeyer-Peppas, Higuchi, orde nol, dan orde satu. Terakhir, Phaechamud dan Darunkaisorn menganalisis *drug release* dari matriks polimer dalam bentuk kapsul hidroksipropil metilselulosa (HPMC) menggunakan model Korsmeyer-Peppas, Higuchi, orde nol, dan orde satu. Untuk menentukan permodelan yang paling tepat untuk setiap kasus, metode statistik seperti analisis linieritas (Lin *et al.*, 2018), analisis *Model Selection Criterion* (MSC) (Phaechamud dan Darunkaisorn, 2015), ataupun analisis *Akaike Information Criterion* (AIC)

(Unagolla *et al.*, 2018). Untuk menghitung nilai AIC, digunakan rumus sebagai berikut:

$$AIC = N \ln(RSS) + 2p \quad \text{Persamaan 16}$$

Dimana p adalah jumlah parameter yang diestimasi dalam model regresi, N adalah jumlah observasi, dan RSS adalah *residual sum of squared*. Kelebihan dari model AIC dibandingkan dengan menggunakan metode koefisien determinasi adalah terutama pada kemampuannya menjelaskan kecocokan model dengan data yang ada (*insample forecasting*) dan nilai yang terjadi di masa mendatang (*out of sample forecasting*) (Faturahman, 2009). Unagolla *et al.* (2018) dapat menentukan bahwa model Peppas – Sahlin cocok dalam menjelaskan kinetika *release in vitro* vanomisin yang terenkapsulasi dalam mikropartikel polielektrolit kitosan – alginat menggunakan menggunakan metode AIC.