

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Preparasi Kapsul

Proses preparasi dimulai dengan mencampurkan kedua bubuk padat MD dan CRG dan mengaduknya sedemikian rupa sehingga didapat campuran padatan yang homogen. Tujuan dari homogenisasi ini adalah untuk mempercepat proses *crosslinking* yang bersifat homogen pula (Matsuo *et al.*, 2018). Kemudian, aquades yang mengandung SOR ditambahkan secara perlahan ke dalam campuran padatan tersebut. Pencampuran dilakukan secara perlahan karena CRG mampu menyerap air (Bajpai dan Pradeep, 2013) dalam jumlah yang banyak sehingga apabila dicampurkan dengan cepat, dikhawatirkan terdapat beberapa bagian padatan yang tidak terkena aquades sehingga mengurangi jumlah padatan yang bercampur dengan aquades.

Dalam suhu ruang, campuran akan membentuk gel non-homogen dalam waktu yang cukup singkat. Hal ini disebabkan suhu transisi sol – gel κ -CRG berada di 70 °C (Liu *et al.*, 2016). Kemudian, gel yang terbentuk dipanaskan pada suhu 82°C secara konstan selama 3 jam. Pemanasan ini dilakukan dengan mengadopsi standar prosedur produksi cangkang kapsul konvensional (Ridgway, 1987) untuk membentuk larutan yang homogen dan bebas gelembung udara. Gas yang terperangkap di dalam larutan akan secara perlahan terangkat dan menguap akibat terdapat pemanasan.

Sol material yang baik ditandai dengan suhu dan kekentalan yang tepat dimana ketika *pinbar* dicelupkan dan kemudian diangkat, tidak ada material yang jatuh kembali. Cangkang kapsul yang telah tercetak dikeringkan melalui pengaliran pada suhu ruang selama 2 jam sehingga membentuk cangkang kapsul yang keras. Terakhir, cangkang kapsul yang sudah kering dipotong berdasarkan batas pemotongan pada kapsul. Langkah – langkah ini dilakukan untuk memproduksi cangkang kapsul dengan formula CRG, CRG-MD, dan CRG-MD/SOR.

Chanthongdee dan Sittikijyothin (2017) mempreparasi cangkang kapsul keras dari benih karet *Cassia fistula* menggunakan dasar prosedur yang sejenis. Pada penelitian tersebut, *dipping pen* untuk kapsul ukuran 0 dicelupkan ke dalam larutan homogen pada suhu 70 °C dan dikeringkan pada suhu ruang sehingga didapatkan cangkang kapsul yang diinginkan. Zhang *et al.* (2017) juga mengadopsi prosedur sejenis dalam mempreparasi cangkang kapsul keras dari nanokristalin selulosa. Contoh cangkang kapsul CRG-MD/SOR yang berhasil dipreparasi disajikan oleh gambar 5.1.



Gambar 5.1 Cangkang kapsul CRG-MD/SOR yang berhasil dipreparasi

Penilaian secara fisik menunjukkan bahwa *crosslinking* antara CRG dan MD memberikan hasil signifikan. Kapsul CRG cenderung lebih getas, sedangkan kapsul CRG-MD bersifat lebih kaku, namun tanpa keberadaan SOR, kapsul yang terbentuk bersifat getas. Oleh karena itu, kapsul CRG-MD/SOR merupakan kombinasi terbaik di mana kapsul yang dihasilkan bersifat kaku namun tidak getas.

5.2 Karakterisasi Fisik Kapsul

Dimensi dari kapsul dalam keadaan terkunci (*locked*) dilakukan menggunakan mikrometer digital. Kemudian, data massa dari kapsul didapatkan menggunakan timbangan digital. Perbedaan massa kapsul pada saat sebelum dan sesudah pemanasan dalam oven selama 2 jam pada 110°C digunakan untuk menentukan kelembapan (*moisture*) dari cangkang kapsul CRG-MD/SOR. Semua data merupakan rata – rata dari delapan kali replikasi agar didapatkan hasil yang lebih akurat dan presisi. Didapatkan bahwa tingkat kelembapannya adalah $(10,31 \pm 0,78) \%$. Nilai ini sedikit lebih kecil di bawah standar kelembapan cangkang kapsul konvensional, yakni 13 – 16%. Hal ini dapat disebabkan karena perbedaan CRG dan gelatin secara struktural sehingga mempengaruhi kemampuan penyerapan air keduanya.

Standar panjang kapsul konvensional dalam keadaan terkunci adalah $21,60 \pm 0,30$ mm (CapsuleDepot® GO 16-07). Dengan demikian, rerata kapsul CRG-MD/SOR lebih panjang dibandingkan standar panjang kapsul konvensional. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh pemotongan kapsul yang tidak memenuhi standar sehingga memberikan panjang yang berbeda – beda, melebihi standar kapsul konvensional. Dalam penelitian ini, pemotongan dilakukan secara manual. Untuk mendapatkan hasil yang lebih serupa, disarankan perlunya adaptasi pencetak dan pemotong kapsul. Tabel 5.1 di bawah menunjukkan panjang kapsul dalam keadaan terkunci.

Tabel 5.1 Data panjang kapsul dalam keadaan terkunci

Sampel	Panjang (mm)
1	21,58
2	22,32
3	21,70
4	23,25
5	22,87
6	22,40
7	23,51
8	22,82
Rerata	22,56
Standar Deviasi	0,69

Panjang cangkang kapsul CRG-MD/SOR yang lebih panjang daripada cangkang kapsul gelatin menghasilkan massa yang lebih berat. Hal ini ditunjukkan oleh tabel 5.2 di bawah. Berat rerata cangkang kapsul kosong untuk kapsul ukuran 0 adalah 96 mg atau 0,0960 gram. Oleh karena itu, terdapat perbedaan yang cukup signifikan antara massa kapsul yang dipreparasi dengan kapsul standar. Untuk mengatasi perbedaan tersebut, disarankan pengurangan panjang maksimal cangkang kapsul dalam keadaan tertutup hingga mendekati batas bawah standar sehingga mendapatkan massa sesuai standar yang dimiliki.

Tabel 5.2 Data massa cangkang kapsul kosong dalam keadaan terkunci.

Massa Kapsul	
Sampel	Massa (g)
1	0,12
2	0,10
3	0,11
4	0,11
5	0,12
6	0,12
7	0,12
8	0,13
Rerata	0,12
Standar Deviasi	0,01

Berbicara mengenai diameter ruang cangkang kapsul, standar diameter untuk *body* adalah $7,290 \pm 0,100$ mm sedangkan untuk *cap* adalah $7,600 \pm 0,100$ mm. Diameter *body* dari cangkang kapsul CRG-MD/SOR adalah $7,18 \pm 0,12$ mm sehingga diameter ini masih memenuhi standar. Namun, diameter *cap* dari kapsul tersebut adalah $7,37 \pm 0,13$ mm sehingga masih diperlukan penyesuaian untuk diameter *cap*. Salah satu penyebab utama dari perbedaan diameter ini adalah proses pencetakan kapsul yang masih dilakukan secara manual, bukan menggunakan mesin. Data mengenai diameter kapsul CRG-MD/SOR disajikan pada tabel 5.3

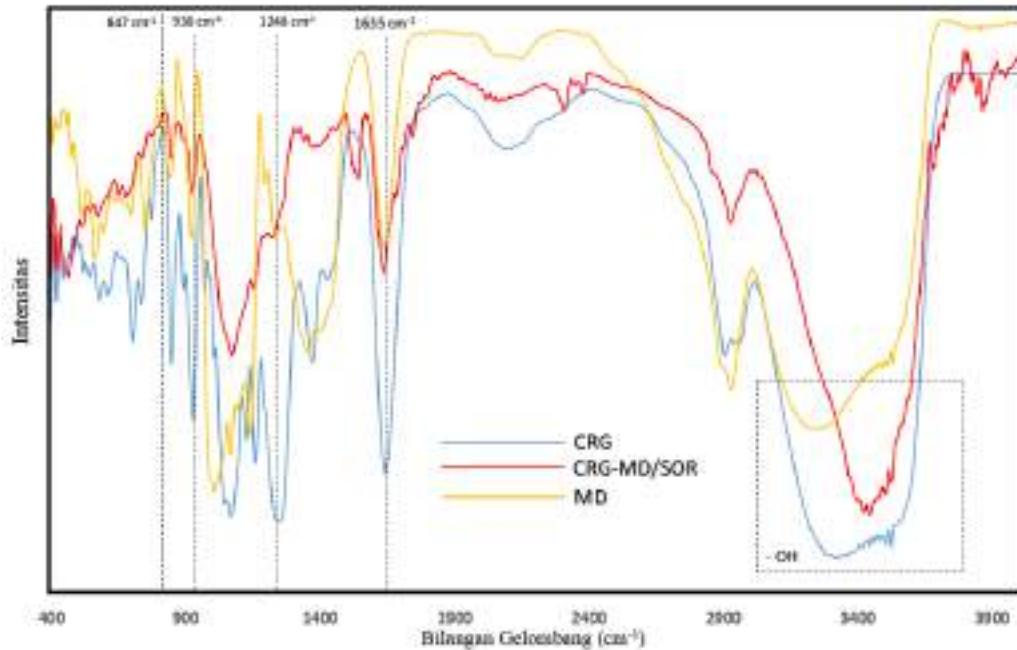
Tabel 5.3 Diameter cangkang kapsul CRG-MD/SOR

Diameter Cangkang Kapsul		
Sampel	Diameter (mm)	
	<i>Body</i>	<i>Cap</i>
1	7,17	7,20
2	7,08	7,39
3	7,45	7,32
4	7,14	7,20
5	7,17	7,44
6	7,09	7,44
7	7,08	7,34
8	7,24	7,60
Rerata	7,18	7,37
Standar Deviasi	0,12	0,13

5.3 Karakterisasi *Crosslinking*

Analisis FTIR digunakan untuk mendeteksi gugus – gugus fungsi yang terkandung di dalam material CRG-MD/SOR. Terdapat beberapa gugus penting dari CRG yang juga terdapat pada CRG-MD/SOR. Beberapa di antaranya adalah pada daerah 1248 cm^{-1} yang merupakan pita serapan $\text{O} = \text{S} = \text{O}$, 930 cm^{-1} yang merupakan pita serapan jembatan eter pada unit anhidrogalaktopiranososa (DA), dan 847 cm^{-1} yang merupakan ester sulfat pada C_4 unit galaktopiranososa (G4S).

Salah satu kelemahan dari karakterisasi ini adalah ketidakmampuannya dalam mendeteksi secara spesifik ikatan baru yang muncul pada *crosslink* polimer. Namun, beberapa pita serapan khas dari MD juga terdapat pada CRG-MD/SOR, salah satunya terdapat pada bilangan gelombang 1635 cm^{-1} yang menunjukkan serapan *bending* gugus $-\text{OH}$. Gambar 5.2 di bawah menunjukkan perbandingan spectrum FTIR dari CRG, MD, dan CRG-MD/SOR.



Gambar 5.2 Perbandingan spektrum FTIR CRG, MD, dan CRG-MD/SOR

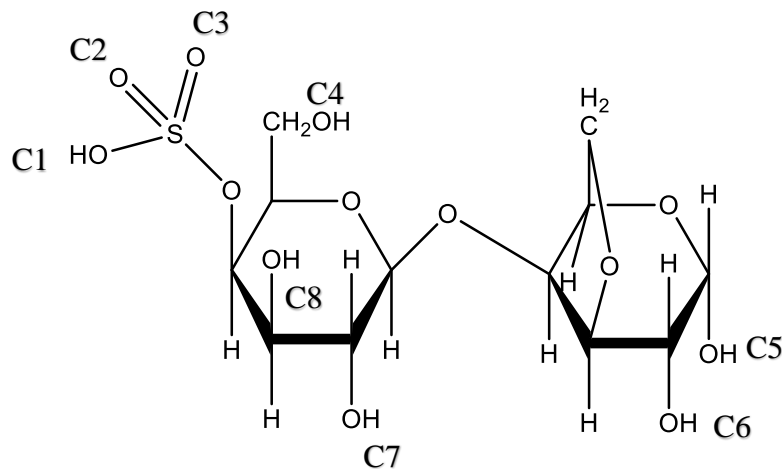
Unagolla *et al.* (2018) melakukan preparasi DDS dengan kitosan dan alginat. Berdasarkan spektra IR yang didapat, pencampuran antara kedua padatan tersebut menghasilkan material baru yang memiliki pita serapan khas dari keduanya. Namun, penelitian tersebut tidak menjelaskan secara spesifik posisi pembentukan ikatan *crosslinking* antara kitosan dan alginat. Berdasarkan hal tersebut, diperlukan pendekatan komputasi untuk menentukan posisi ikatan yang akan memberikan energi geometri paling optimal.

Perangkat lunak HyperChem 8.0 digunakan untuk mendapatkan prediksi posisi ikatan kimia yang terbentuk dari *crosslinking* antara CRG dan MD. Kemudian, GaussView 5.0.8 digunakan untuk memvisualisasikan struktur senyawa. Kedua senyawa tersebut memiliki banyak gugus hidroksi yang memungkinkan untuk terbentuk ikatan baru dalam pembentukan *crosslinking*. Oleh karena itu dilakukan analisis energi optimasi dari masing – masing senyawa sesuai dengan tabel 5.4 dan 5.5 di bawah. Optimasi geometri pertama kali dilakukan terhadap CRG. Setelah didapatkan geometri paling optimal, bentuk tersebut dilanjutkan untuk mendapatkan optimasi geometri MD.

Tabel 5.4 Analisis geometri *crosslinking* pada CRG (dari CRG terhadap M1)

No.	Energi Optimasi (kkal/mol)
C1	80,02
C2	64,06
C3	64,06
C4	80,70
C5	55,97
C6	63,09
C7	78,74
C8	62,33

Berdasarkan tabel 5.4 di atas, disimpulkan bahwa C2/C3 dan C6 merupakan dua posisi ikatan *crosslinking* yang memberikan geometri paling optimal. C5 dan C8 tidak dapat digunakan sebagai pembentuk *crosslink* karena merupakan posisi ikatan rantai dari polimer CRG itu sendiri. Posisi ikatan pada kedua isomer tersebut ditunjukkan pada gambar 5.3 di bawah.

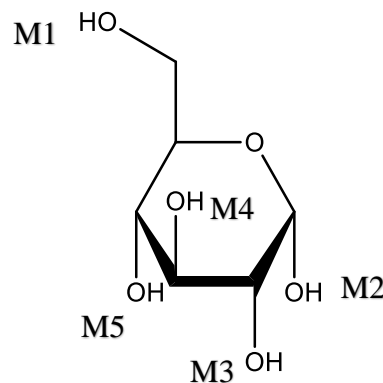


Gambar 5.3 Posisi ikatan optimal pada CRG berdasarkan prediksi menggunakan HyperChem 8.0

Tabel 5.5 Analisis geometri *crosslinking* pada MD (dari MD terhadap C1)

No.	Energi Optimasi (kkal/mol)
M1	80,02
M2	57,68
M3	59,63
M4	57,01
M5	56,50

Dapat disimpulkan berdasarkan tabel 5.5 bahwa M3 dan M4 merupakan dua isomer yang memberikan energi geometri paling optimal. M2 dan M5 merupakan posisi pembentukan rantai polimer MD sehingga tidak dapat digunakan sebagai pembentuk *crosslink*. Ikatan pada M1 dan M3 ditunjukkan oleh gambar 5.4 di bawah.

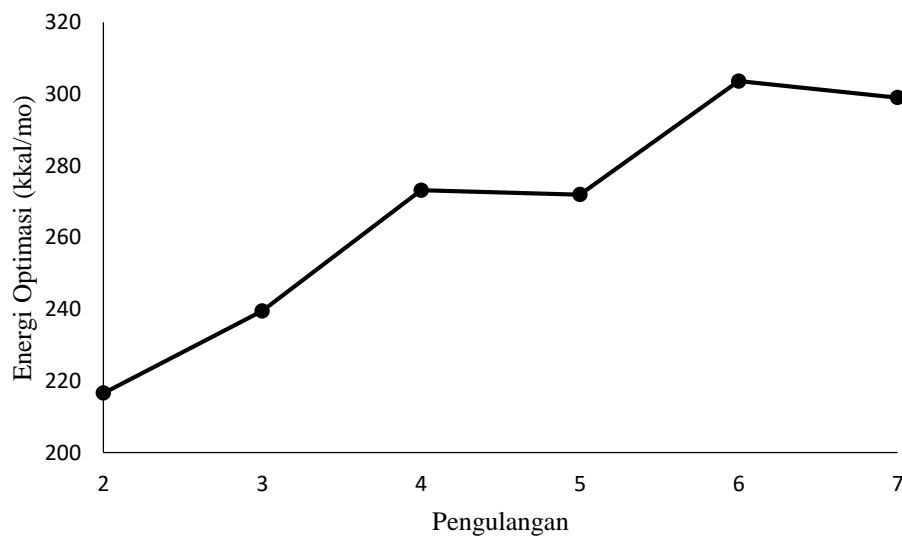


Gambar 5.4 Posisi ikatan optimal pada MD berdasarkan prediksi menggunakan HyperChem 8.0

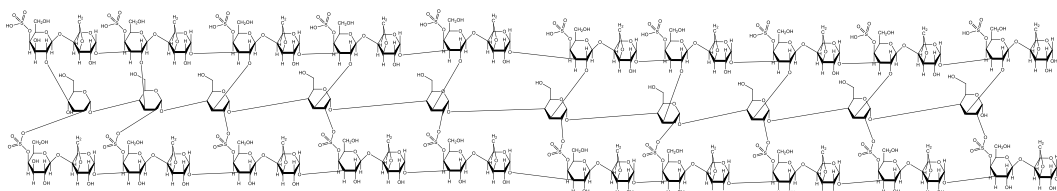
Berdasarkan repetisi unit MD yang dibutuhkan. Pola pengulangan 1,2 merupakan pola yang paling stabil dibandingkan pengulangan lainnya. Hal ini terlihat dari tren energi optimasi dimana semakin jauh pola pengulangannya, energi optimasi semakin besar, menandakan geometri yang terbentuk semakin tidak stabil (Kumer *et al.*, 2019). Apabila analisis dilanjutkan hingga pola pengulangan 1,7, energi optimasi terus meningkat secara bertahap. Tabel 5.6 dan gambar 5.5 menunjukkan data perhitungan dan grafik energi optimasi CRG-MD berdasarkan pola pengulangan MD.

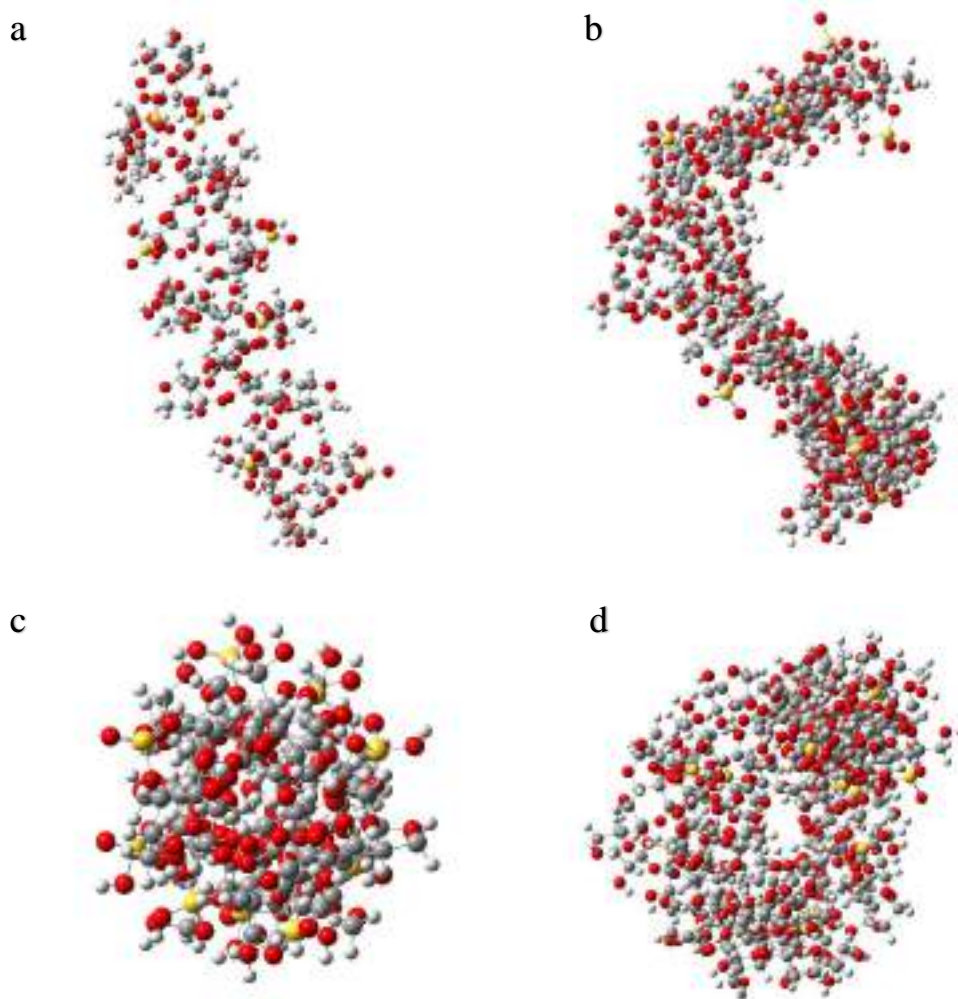
Tabel 5.6 Energi optimasi CRG-MD (2 heliks) menggunakan HyperChem 8.0

Pengulangan	Energi Optimasi (kkal/mol)
1-2	216,63
1-3	239,53
1-4	273,18
1-5	271,96
1-6	303,62
1-7	299,03

**Gambar 5.5** Tren energi optimasi dari pola berulang MD

Seluruh data yang didapatkan dari perhitungan komputasi kemudian divisualisasikan sehingga didapatkan polimer CRG-MD yang stabil, yakni dua ikatan sesuai kandidat C2/C3 dan C6 serta dua ikatan sesuai kandidat M3 dan M4. Gambar 5.6 dan 5.7 berturut – turut menunjukkan visualisasi senyawa sebelum dan sesudah optimasi.

**Gambar 5.6** Visualisasi CRG-MD sebelum optimasi

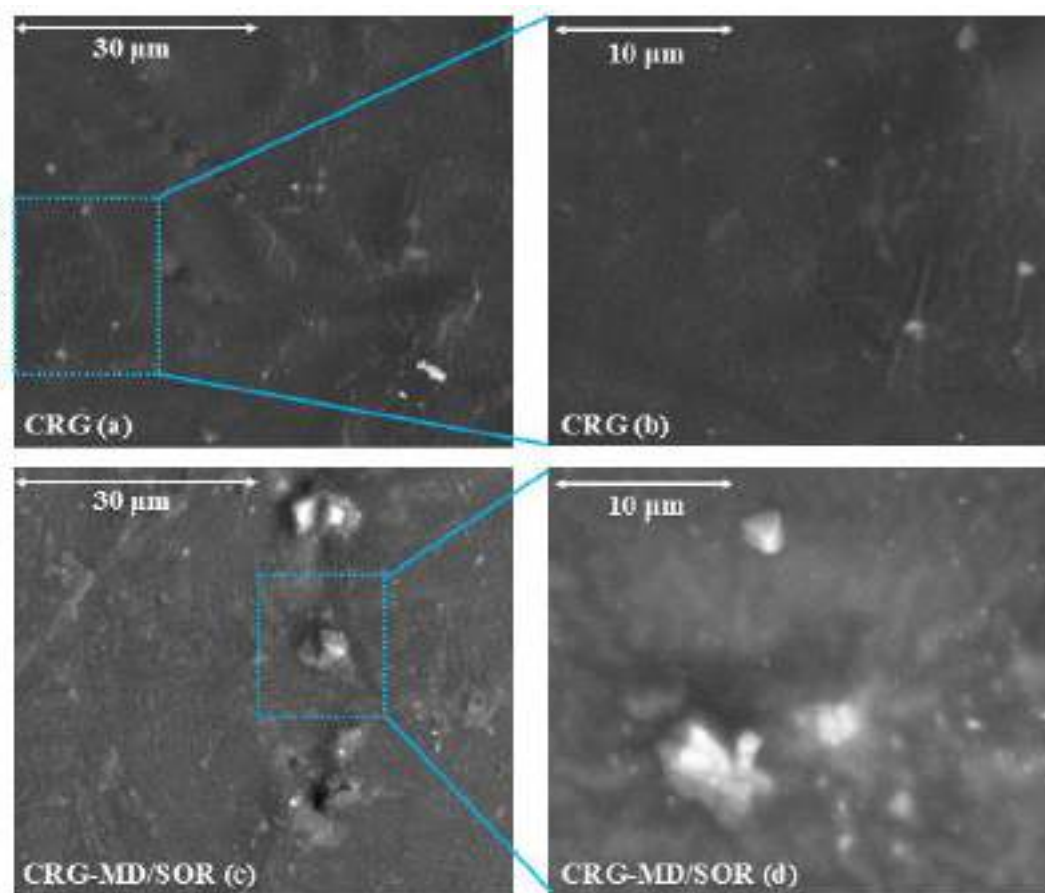


Gambar 5.7 Visualisasi tampak samping dari (a) 10 unit CRG dan (b) 10 unit CRG-MD serta tampak atas dari (c) CRG dan (d) CRG-MD sesudah optimasi

Terlihat bahwa CRG-MD yang terbentuk mampu membentuk alfa heliks seperti CRG namun dengan densitas yang lebih padat dikarenakan keberadaan MD memperlambat interaksi antar heliks CRG melalui proses *crosslinking*. Hal ini berbanding lurus dengan hasil dimana kapsul CRG-MD terasa lebih kaku dibandingkan kapsul CRG. Metode visualisasi menggunakan GaussView ini juga digunakan oleh Dagdag *et al.* (2019) untuk memvisualisasi pra-polimer epoksi dan digunakan pula oleh Yuan *et al.* (2019) untuk membantu dalam desain struktur oligomer kationik mikrobisidial.

5.4 Karakterisasi Morfologi Permukaan dengan SEM

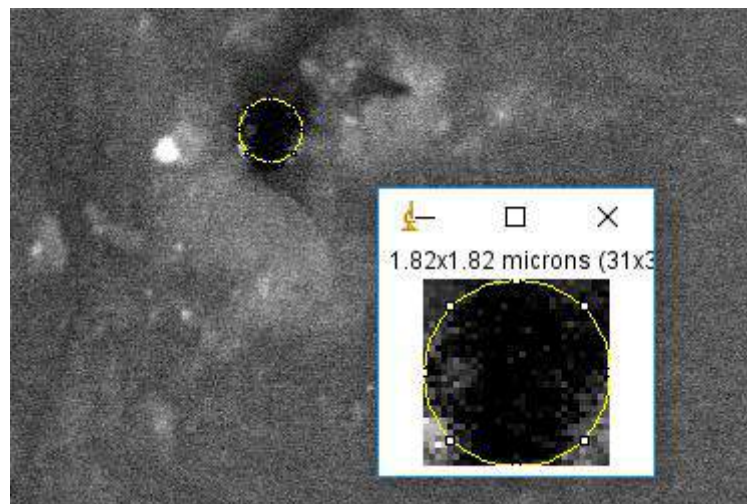
CRG-MD tidak dapat dicetak membentuk film karena lebih getas dibandingkan CRG, menyebabkan film material CRG-MD tersebut tidak memenuhi standar untuk dikarakterisasi dengan instrumen SEM yang ada. Oleh karena itu, karakterisasi SEM hanya dilakukan pada CRG dan CRG-MD/SOR. Gambar 5.8 di bawah menunjukkan hasil karakterisasi morfologi permukaan CRG dan CRG-MD/SOR berturut – turut pada perbesaran 5.000 dan 10.000 kali.



Gambar 5.8 Hasil karakterisasi SEM morfologi permukaan film CRG pada perbesaran (a) 5.000 kali dan (b) 10.000 kali serta film CRG-MD/SOR pada perbesaran (c) 5.000 dan (d) 10.000 kali

Hingga perbesaran 10.000 kali, tidak terlihat secara kasat mata pori – pori baik pada film CRG maupun pada CRG-MD/SOR. Luas pori – pori yang sangat kecil ini dapat mengindikasikan bahwa obat di dalam material akan mengalami *release* yang cukup lambat. Gambar morfologi permukaan dari CRG menunjukkan permukaan yang tidak rata. Terlihat bercak putih pula pada permukaan film tersebut. Hal ini dapat disebabkan oleh keberadaan agregat material yang masih terperangkap pada film material sehingga menghasilkan permukaan yang kurang rata. Selain itu, proses produksi manual yang kurang homogen pada tingkat mikroskopis dan menghasilkan gelembung gas ataupun agregat menyebabkan film menjadi kurang rata.

Hal yang sama juga terjadi pada film CRG-MD/SOR. Namun, terdapat sebuah lubang yang menarik perhatian di mana dengan menggunakan perangkat lunak ImageJ pada pembesaran 5.000 kali terhadap film CRG-MD/SOR, menunjukkan bahwa diameter lubang tersebut sebesar 1,82 μm . Keberadaan lubang ini juga menunjukkan bahwa pori – pori dari film CRG dan CRG-MD/SOR yang tak tampak secara kasat mata menggunakan instrumen SEM tersebut memiliki ukuran yang jauh lebih kecil dari 1 μm . Analisis diameter lubang film ditunjukkan oleh gambar 5.9 di bawah.



Gambar 5.9 Analisis ukuran lubang film CRG-MD/SOR menggunakan ImageJ

Dikhawatirkan keberadaan lubang – lubang tak kasat mata ini dapat mempengaruhi laju disintegrasi kapsul dan juga laju *release* obat sehingga menghasilkan data yang bisa jadi berbeda secara signifikan. Oleh karena itu, perlu dilakukan repetisi representatif pada analisis disintegrasi, disolusi, dan kinetika *release* obat sehingga di dapat hasil yang presisi dan akurat.

Ma *et al.* (2018) mempreparasi film gelatin dari kulit kelinci dan babi untuk menganalisis sifat mekanis dan struktural keduanya. Berdasarkan karakterisasi SEM morfologi kedua permukaan film gelatin tersebut, terdapat matriks dengan pola yang teratur. Hasil SEM juga menunjukkan bahwa gelatin dari kulit kelinci dan babi tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Keteraturan pola ini menunjukkan integritas struktur yang baik. Secara kasat mata, tidak terdapat pori – pori pula pada kedua SEM hingga perbesaran 10.000 kali. Król *et al.* (2016) juga melakukan studi karakterisasi pada film gelatin dan CRG menggunakan SEM hingga skala 200 nm. Pori – pori pada permukaan film gelatin juga tidak ditemukan pada perbesaran tersebut. Sementara pada permukaan film CRG, tampak secara jelas pori – pori pada perbesaran yang sama. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pori – pori CRG lebih besar dari gelatin.

5.5 Karakterisasi Viskositas

Lee dan Tripathl (2005) menjelaskan bahwa data mengenai viskositas intrinsik penting dalam penentuan parameter kelarutan suatu polimer di dalam berbagai macam pelarut. Penentuan parameter kelarutan sendiri berguna untuk menentukan sifat – sifat dasar material, terutama untuk DDS. Azmeera *et al.* (2012) melaporkan bahwa viskositas intrinsik memberikan gambaran mengenai struktur polimer dan juga interaksi alaminya terhadap pelarut. Mereka menyatakan bahwa polimer yang bercabang cenderung memiliki viskositas intrinsik yang lebih rendah dibandingkan polimer linier. Kedua penelitian sejenis tersebut mendukung pentingnya karakterisasi viskositas komponen – komponen penyusun CRG-MD/SOR dalam penelitian ini.

Karakterisasi dilakukan pada kecepatan rotasi *spindle* ukuran 1 sebesar 60 rpm dikarenakan larutan yang dibentuk cukup encer (1 gram dalam 100 mL).

Didapatkan viskositas intrinsik masing – masing komponen dalam dL g^{-1} yang ditunjukkan oleh tabel 5.7 sebagai berikut.

Tabel 5.7 Hasil uji viskositas intrinsik CRG, MD, CRG-MD, dan CRG-MD/SOR

Komponen	Viskositas Intrinsik (dL g^{-1})
CRG	5
MD	2
CRG-MD	4
CRG-MD/SOR	4

Sesuai dengan pengamatan langsung, CRG memiliki viskositas intrinsik yang besar. Dengan konsentrasi yang sama, CRG yang membentuk larutan yang lebih kental dibandingkan komponen lainnya. Sedangkan MD memiliki viskositas intrinsik paling rendah karena pada saat pencampuran MD ke dalam air, polimer ini sangat mudah larut dan membentuk larutan dengan kekentalan yang tampak sama persis seperti air.

Pengamatan langsung menunjukkan bahwa campuran CRG dan MD lebih mudah larut dibandingkan CRG murni. Salah satu penyebab menurunnya viskositas intrinsik CRG adalah keberadaan MD yang lebih mudah larut dalam air sehingga secara tak langsung meningkatkan hidrofilisitas CRG di dalam air. Kemudian, keberadaan proses *crosslinking* mempengaruhi viskositas intrinsik CRG dengan menurunkan tingkat kekentalan larutan yang terbentuk. Sesuai penjelasan yang dijabarkan oleh Azmeera *et al.*, (2012) polimer bercabang cenderung memiliki viskositas yang lebih rendah dibandingkan polimer linier. Data komputasi simulasi *crosslinking* CRG-MD juga mendukung pernyataan bahwa *crosslinking* antara CRG-MD yang membentuk polimer bercabang, menurunkan viskositas intrinsik CRG dari 5 dL g^{-1} menjadi 4 dL g^{-1} .

Keberadaan *plasticizer* tidak mempengaruhi viskositas intrinsik CRG secara signifikan. Salah satu penyebab hal tersebut adalah konsentrasi SOR yang terbilang kecil meskipun memberikan pengaruh signifikan baik pada analisis derajat *swelling* cangkang kapsul maupun pada pembentukan film untuk analisis SEM.

5.6 Karakterisasi *Tensile Strength*

Analisis kerusakan suatu material polimer pada saat terjadi deformasi memberikan informasi karakterisasi material tersebut untuk dikembangkan menjadi model prediktif material pada saat diproduksi massal (Nouranian *et al.*, 2016). Analisis uji tarik ini dilakukan dengan mengikuti standar ASTM D882. Data Modulus Young pada tabel 5.8 diperoleh dengan cara membagi data nilai *stress* (tegangan) dan *strain* (regangan) yang dialami oleh material.

Tabel 5.8 Modulus Young CRG, CRG-MD, dan CRG-MD/SOR

No.	Film	Modulus Young (MPa)
1	CRG	4830,9
2	CRG-MD	7246,4
3	CRG-MD/SOR	1087,0

Modulus Young CRG meningkat dengan keberadaan MD akibat terjadi *crosslinking*. Beberapa penyebabnya dijelaskan oleh tabel 5.9 di bawah dimana tegangan maksimum yang dapat diterima CRG adalah 1400,0 MPa sedangkan CRG-MD hanya 787,0 MPa. Hal ini menunjukkan bahwa CRG-MD lebih bersifat rapuh dibandingkan CRG. Perenggangan maksimum (*Ultimate tensile stress*) CRG sebesar 5,1% sedangkan CRG-MD sebesar 2,7% memperjelas hasil tersebut dimana keberadaan MD sebagai *crosslinker* mengurangi elastisitas CRG sehingga berdasarkan persamaan 1, Modulus Young CRG-MD lebih besar dibandingkan CRG.

Keberadaan SOR meningkatkan elastisitas CRG-MD dengan menurunkan Modulus Young menjadi sebesar 1087,0 MPa. Apabila dijabarkan, perenggangan maksimum CRG-MD/SOR adalah 3,6%, lebih tinggi dari CRG-MD sehingga menandakan bahwa CRG-MD/SOR lebih fleksibel dibandingkan CRG-MD.

Tabel 5.9 Tegangan dan perpanjangan maksimum CRG, CRG-MD, dan CRG-MD/SOR

No.	Film	Maximum Stress (MPa)	Maximum Elongation (%)
1	CRG	1400,0	5,1
2	CRG-MD	787,0	2,7
3	CRG-MD/SOR	71,0	3,6

Break stress dan *break elongation* menentukan kondisi material pada saat material tersebut tepat putus (deformasi) akibat gaya yang diaplikasikan kepadanya. Tabel 5.10 menunjukkan bahwa hanya dibutuhkan 173,2 MPa tegangan diaplikasikan kepada CRG-MD untuk tepat putus sedangkan dibutuhkan 397,1 MPa pada CRG. Hal ini mendukung informasi dari tabel 5.8 dan tabel 5.9 dimana CRG-MD bersifat lebih getas dibandingkan CRG. Kemudian, *break elongation* CRG-MD/SOR lebih tinggi daripada CRG-MD menandakan bahwa CRG-MD/SOR lebih elastis daripada CRG-MD.

Break stress dari CRG-MD/SOR sendiri diketahui sebesar 0,0 MPa. Tidak ditemukan artikel lain dengan hasil yang sama namun seharusnya CRG-MD/SOR memiliki *break stress* karena tanpa adanya gaya eksternal, tidak mungkin film tersebut akan mengalami kerusakan, kecuali apabila material tersebut tidak mengalami perenggangan ketika mengalami deformasi (Briones *et al.*, 2004). Hal ini dapat disebabkan tepat pada saat pemutusan terjadi, instrumen tidak mendeteksi tepat waktu tegangan yang diaplikasikan pada film.

Tabel 5.10 Tegangan dan perpanjangan pada saat putus dari CRG, CRG-MD, dan CRG-MD/SOR

No.	Film	Break Stress (MPa)	Break Elongation (%)
1	CRG	397,1	5,2
2	CRG-MD	173,2	2,7
3	CRG-MD/SOR	0,0	5,0

Briones *et al.* (2004) melakukan penelitian sejenis terhadap film κ -CRG dan ι -CRG yang diplastisasi dan di-*crosslinking*. Didapatkan bahwa persen perenggangan mengalami peningkatan akibat keberadaan *plasticizer* dan mengalami penurunan ketika mengalami *crosslinking*. Balqis *et al.* (2017) juga

mendapatkan hasil yang sejenis dimana persen perenggangan material film κ -CRG mengalami peningkatan seiring meningkatnya konsentrasi *plasticizer*.

5.7 Karakterisasi Derajat *Swelling*

Berdasarkan uji derajat *swelling* yang telah dilakukan, diketahui bahwa *crosslinking* antara CRG dan MD dapat menurunkan derajat *swelling* kapsul secara signifikan. Salah satu penyebab yang memungkinkan adalah keberadaan *crosslinking* mengurangi jarak antar lapisan alfa heliks dengan mengikat setiap lapisnya secara kimiawi sesuai dengan penjelasan pada sub-bab 5.3.1. Menurunnya derajat *swelling* ini sebanding dengan penampilan fisik cangkang kapsul CRG-MD yang lebih kaku dibandingkan cangkang kapsul CRG. Berdasarkan persamaan 5, hal ini disebabkan dengan menurunnya derajat *swelling*, maka kemampuan material dalam menyerap air menjadi berkurang pula.

Keberadaan SOR sebagai *plasticizer* sedikit menurunkan derajat *swelling* material. Salah satu penjelasan yang memungkinkan adalah kemampuan SOR dalam menyerap air lebih baik dibandingkan material CRG maupun MD karena SOR merupakan molekul kecil yang mengandung banyak gugus hidroksi. Keberadaan gugus hidroksi tersebut menyebabkan SOR dapat berinteraksi terhadap air lebih baik dibandingkan CRG dan MD sehingga menurunkan interaksi kedua polimer terhadap air, menurunkan jumlah air yang diikat oleh keduanya pada saat proses penyerapan terjadi, dan menurunkan derajat *swelling* material secara keseluruhan. Hal ini sebanding dengan penampilan fisik dimana cangkang kapsul CRG-MD/SOR lebih fleksibel dibandingkan CRG maupun CRG-MD karena keberadaan air yang lebih sedikit berinteraksi terhadap CRG ataupun MD akibat pengaruh SOR, menyebabkan interaksi antar CRG yang lebih kuat dibandingkan cangkang kapsul CRG tanpa SOR.

Pengaruh proses *crosslinking* dan plastisasi memberikan hasil yang sama terhadap penelitian lainnya. Prasetyo *et al.* (2017), dalam studi terhadap pengaruh *plasticizer* terhadap sifat fisikokimia film pati, menemukan bahwa *plasticizer* menurunkan derajat *swelling* film pati tersebut. Kemudian, Liang *et al.* (2019) juga mendapatkan kesimpulan yang sama dalam analisis pengaruh *plasticizer* terhadap

sifat fisik komposit kitosan – selulosa bakterial. Mereka menemukan bahwa baik *crosslinking* dan plastisasi dapat menurunkan derajat *swelling* film komposit yang dibuat. Data mengenai hasil derajat *swelling* cangkang kapsul dapat dilihat pada tabel 5.11.

Tabel 5.11 Data *swelling* cangkang kapsul kosong.

No.	Material	Derajat <i>Swelling</i> (%)
1	CRG	636,73 ± 75,91
2	CRG-MD	556,72 ± 80,05
3	CRG-MD/SOR	548,18 ± 128,10

Menggunakan formula yang sama, diketahui bahwa derajat *swelling* dari cangkang kapsul gelatin adalah sebesar (145,5 ± 86,04) %. Hal ini menunjukkan bahwa CRG-MD/SOR memiliki kemampuan penyerapan air 3,77 kali lebih besar dibandingkan gelatin. Fakta ini mengindikasikan bahwa baik disintegrasi, disolusi, maupun kinetika *drug release* dari CRG-MD/SOR akan lebih lama dibandingkan cangkang kapsul gelatin.

Derajat *swelling* yang berbeda secara signifikan ini disebabkan karena basis CRG yang merupakan karbohidrat dengan gugus hidroksi yang berlimpah sedangkan gelatin merupakan protein dengan gugus hidrofobik yang banyak. Meskipun kedua polimer tersebut memiliki kemampuan membentuk struktur heliks, CRG masih memiliki gugus hidroksi bebas yang mempermudah interaksi terhadap air untuk terjadi dibandingkan gelatin. Oleh karena itu, pengikatan air oleh CRG lebih mudah dilakukan dibandingkan terhadap gelatin sehingga derajat *swelling* CRG menjadi lebih besar dibandingkan gelatin pula.

5.8 Uji Waktu Disintegrasi

Cangkang kapsul CRG-MD/SOR membutuhkan waktu rerata selama 18,47 ± 0,11 menit untuk mengalami disintegrasi pada aquades. Dengan metode yang sama, cangkang kapsul gelatin membutuhkan waktu 7,17 menit untuk terdisintegrasi. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 661/MENKES/SK/VII/1994 Tentang Persyaratan Obat Tradisional menyatakan

bahwa cangkang kapsul standar tidak boleh mengalami disintegrasi lebih lama dari 15 menit. Hal ini menunjukkan bahwa disintegrasi cangkang kapsul CRG-MD/SOR tidak memenuhi standar yang ditetapkan. Oleh karena itu, dibutuhkan pengembangan lebih lanjut dari cangkang kapsul tersebut agar kemudian memiliki waktu disintegrasi yang lebih cepat. Proses uji waktu disintegrasi cangkang kapsul CRG-MD/SOR sesuai USP-NF 32 ditunjukkan oleh gambar 5.10 di bawah.



Gambar 5.10 Uji disintegrasi cangkang kapsul CRG-MD/SOR

Salah satu hal yang disarankan adalah dengan menurunkan derajat *swelling* material. Hal tersebut dapat dilakukan dengan meningkatkan konsentrasi *crosslinker* ataupun *plasticizer*-nya. Namun, perlu diperhatikan bahwa semakin tinggi konsentrasi kedua zat tersebut, sifat fisika maupun kimia CRG akan semakin mengalami perubahan yang dikhawatirkan dapat mengurangi kualitas cangkang kapsul yang terbentuk. Hal lain yang dapat dilakukan adalah dengan mengoptimalkan konsentrasi *plasticizer* dengan *filler* seperti STTP, KCl, ataupun PVP. *Superdisintegrant* seperti glikolat atau kroskarmelosa juga dapat digunakan untuk mempercepat proses disintegrasi dari suatu polimer (Calgatte *et al.*, 2013).

Meskipun pori – pori CRG-MD/SOR lebih besar dari gelatin, derajat *swelling* cangkang kapsul CRG-MD/SOR yang jauh lebih besar dibandingkan cangkang kapsul gelatin. Hal ini dapat menjadi salah satu penyebab lamanya waktu

disintegrasi cangkang kapsul CRG-MD/SOR. Derajat *swelling* sendiri merupakan salah satu mekanisme yang paling dapat diterima untuk menjelaskan proses disintegrasi suatu material (Markl dan Zeitler, 2017). Semakin besar derajat *swelling* suatu material, kemampuannya untuk menahan proses disintegrasi akan menjadi semakin besar pula, demikian pula sebaliknya (Yang *et al.*, 2018).

Berbicara mengenai pengaruh *crosslinker* dan *plasticizer* terhadap waktu disintegrasi CRG, berdasarkan Markl dan Zeitler (2018) serta Yang *et al.* (2018), keberadaan MD akan mempercepat waktu disintegrasi cangkang kapsul secara signifikan. Demikian pula dengan SOR yang juga akan mempercepat waktu disintegrasi cangkang kapsul tersebut. Hal ini disebabkan oleh keberadaan kedua zat tersebut yang menurunkan derajat *swelling* material. Calgatte *et al.* (2013) melaporkan bahwa keberadaan *plasticizer* meningkatkan hidrofilitas, mempercepat waktu disintegrasi, dan fleksibilitas film. Sementara itu, Xu *et al.* (2014) melaporkan bahwa pengaturan letak *crosslinker* dapat mempengaruhi waktu disintegrasi polimer sedemikian rupa sehingga *crosslinker* dapat digunakan sebagai agen *controller* waktu disintegrasi.

5.9 Pengaruh pH pada Disolusi Cangkang Kapsul

Salisilamida digunakan sebagai model obat yang akan diuji karakter *release*-nya karena kelarutannya yang tinggi dalam air, yakni 2060 mg/L (www.drugbank.ca, diakses pada 30 Agustus 2019). Didapatkan bahwa cangkang kapsul CRG-MD/SOR mengalami disolusi tercepat pada pH 4,5. Sementara itu, cangkang kapsul sangat susah terdisolusi pada pH 6,8 karena bahkan setelah berada di menit ke-90, cangkang tersebut hanya terdisolusi sebanyak 42,19%. Apabila dibandingkan, persen disolusi kapsul pada menit ke-20 adalah 2,67% pada pH 1,2 dan 13,99% pada pH 4,5. Laju disolusi cangkang kapsul terlihat tidak linier seiring waktu. Uliniuc *et al.* (2014) menjelaskan bahwa mekanisme interaksi obat terhadap polimer mengalami perubahan pada saat proses *swelling* terjadi. Dengan kata lain, mekanisme difusi salisilamida yang sebanding dengan disolusi CRG-MD/SOR bergantung pada jenis material tersebut. Material yang mengalami *swelling*

cenderung mengalami mekanisme difusi non-fickian (Unagolla *et al.*, 2018) sehingga menyebabkan laju disolusi menjadi tidak linier.

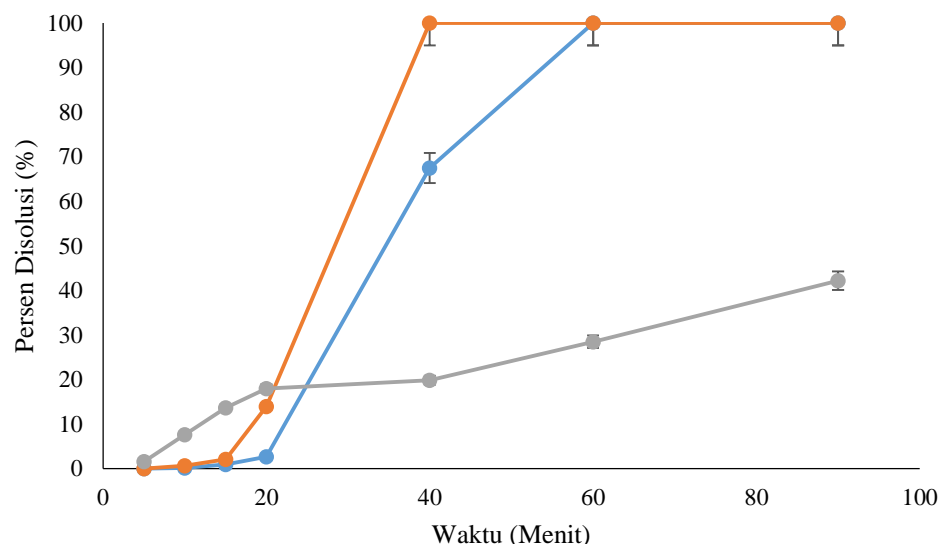
Pada suhu ruang, pKa salisilamida adalah 8,37 (www.drugbank.ca, diakses pada 30 Agustus 2019). Hal ini menunjukkan bahwa salisilamida cenderung larut dalam medium bersuasana asam. Fakta ini didukung oleh data disolusi cangkang kapsul CRG-MD/SOR yang kurang baik pada pH 6,8. Belum banyak data yang membahas interaksi salisilamida terhadap HCl dan buffer sitrat. Namun, gugus hidroksi pada salisilamida memungkinkan senyawa tersebut untuk berinteraksi dengan buffer sitrat melalui ikatan hidrogen. Hal yang sama tidak berlaku kepada HCl. Kecenderungan interaksi antara salisilamida terhadap senyawaan sitrat ini bisa menjadi salah satu penjelasan mengapa disolusi cangkang kapsul CRG-MD/SOR lebih baik pada pH 4,5 dibandingkan pada pH 1,2.

Perspektif lain dapat ditujukan kepada CRG di mana Dwórznička *et al.* (2015) melaporkan bahwa CRG dapat mengalami hidrolisis menggunakan HCl hingga ke monomer terkecilnya secara sempurna dalam waktu 3 jam. Sementara itu, data mengenai penelitian lainnya mengenai interaksi CRG terhadap asam sitrat maupun garam sitrat masih sangat minim. Namun, Necas dan Bartosikova (2013) melaporkan dalam *review* mereka bahwa CRG digunakan sebagai karier dalam produksi asam sitrat. Sementara itu, pengamatan secara langsung memang menunjukkan bahwa bubuk CRG lebih mudah larut dalam asam sitrat dibandingkan HCl. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa interaksi antara CRG dan senyawaan sitrat juga mempengaruhi kecepatan disolusi cangkang kapsul CRG-MD/SOR dalam pH 4,5. Sebagai tambahan, diperlukan penelitian lanjutan mengenai interaksi antara CRG dengan senyawaan sitrat untuk mengetahui secara pasti besar interaksi yang terbentuk.

Adesunloye dan Stach (1998) melaporkan bahwa keberadaan *plasticizer* meningkatkan laju disolusi cangkang kapsul keras gelatin. Sementara itu, Rao *et al.* (2003) menyatakan bahwa disolusi cangkang kapsul keras gelatin akan menjadi tidak stabil seiring waktu dikarenakan terjadi pembentukan *crosslinking* antar sesama gelatin dikatalisis oleh perubahan temperatur, kelembapan, ataupun kondisi cahaya. Oleh karena itu, dibutuhkan *stabilizer* untuk menjaga laju disolusi

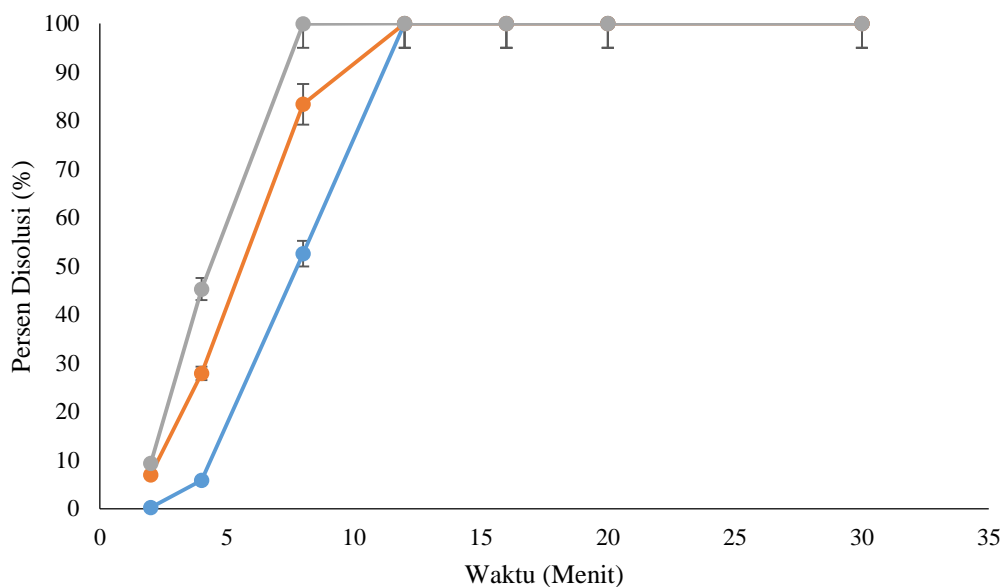
cangkang kapsul tetap stabil dalam masa penyimpanan yang panjang. Hal tersebut dapat dianalogikan terhadap cangkang kapsul CRG-MD/SOR. Dengan dukungan data derajat *swelling* dan disintegrasi, keberadaan *crosslinker* dan *plasticizer* akan mempercepat laju disolusi cangkang kapsul secara signifikan.

Data mengenai kelarutan ataupun interaksi MD dan SOR dalam HCl dan buffer sitrat ataupun senyawaan masih sangat kurang. Namun, pengamatan langsung menunjukkan bahwa kelarutan MD dan SOR di dalam air sangat besar. Hal ini ditunjukkan dengan melarutkan masing – masing 10 gram CRG dan MD serta 10 mL SOR dalam 100 mL aquades. MD dan SOR dengan cepat larut sempurna di dalam aquades sedangkan CRG membentuk campuran koloidal yang tidak homogen. Dengan demikian, keberadaan MD dan SOR disimpulkan dapat meningkatkan CRG di dalam air. MD dan SOR juga mengandung gugus hidroksi yang melimpah sehingga dapat disimpulkan bahwa MD dan SOR akan mudah berinteraksi dengan buffer sitrat dibandingkan HCl. Kesemua analisis deskriptif di atas mendukung data disolusi cangkang kapsul CRG-MD/SOR yang lebih besar pada pH 4,5 dibandingkan pada pH 1,2. Profil disolusi cangkang kapsul CRG-MD/SOR disajikan oleh gambar 5.11 sebagai berikut.



Gambar 5.11 Profil disolusi cangkang kapsul CRG-MD/SOR pada pH 1,2 (biru), pH 4,5 (orange), dan pH 6,8 (abu – abu).

Apabila dibandingkan dengan kapsul gelatin, CRG-MD/SOR dapat mempertahankan diri dari solvasi pelarut lebih baik dibandingkan gelatin. Hal ini ditunjukkan dengan kapsul gelatin yang terdisolusi hingga 100% kurang dari 15 menit pada semua pH. Hasil ini sebanding dengan disintegrasi CRG-MD/SOR pada $18,47 \pm 0,11$ menit sedangkan pada gelatin hanya selama 7,17 menit. Alasan yang sama berlaku untuk menjelaskan penyebab lamanya disolusi CRG-MD/SOR dibandingkan gelatin, yakni pengaruh derajat *swelling* yang tinggi dan ukuran pori – pori CRG-MD/SOR yang besar serta perbedaan basis material tersebut itu sendiri. Hal ini disebabkan proses disintegrasi berbanding lurus dengan proses disolusi suatu material. Disintegrasi merupakan penghancuran mekanis dari suatu DDS menjadi granula yang lebih kecil (Markl dan Zeitler, 2017) sedangkan disolusi merupakan proses dimana suatu zat terlarut membentuk suatu larutan (Lu dan Bhimji, 2017). Profil disolusi cangkang kapsul gelatin ditunjukkan oleh gambar 5.12.



Gambar 5.12 Profil disolusi salisilamida dari cangkang kapsul gelatin pada pH 1,2 (biru), pH 4,5 (orange), dan pH 6,8 (abu – abu).

5.10 Analisis Kinetika *Release* Salisilamida Secara *In Vitro*

Seluruh model kinetika *release* adalah valid hanya pada 60% *release* dari suatu model obat dalam DDS (Costa dan Lobo, 2001). Dengan demikian seluruh perhitungan kinetika *release* dari cangkang kapsul CRG-MD/SOR hanya diambil pada saat obat mengalami akumulasi *release* hingga 60%. Pernyataan ini penting untuk menentukan nilai AIC dari setiap model kinetika *release* pada setiap pH mengingat nilai AIC sangat bergantung pada jumlah poin data dalam kurva pembentukan model persamaan kinetika *release*.

Pada pH 1,2, hanya terdapat 5 poin data yang memasuki kriteria 60% *release*. Dengan demikian, didapat masing – masing nilai R^2 , *residual sum of error squared* (RSS), dan AIC dari masing – masing model kinetika *release* salisilamida dari dalam cangkang kapsul CRG-MD/SOR. Rekap hasil perhitungan AIC disajikan oleh tabel 5.12 di bawah.

Tabel 5.12 Penentuan nilai R^2 , RSS, dan AIC *release* salisilamida dari dalam cangkang kapsul CRG-MD/SOR pada pH 1,2

Model	Konstanta	R^2	RSS	AIC
Orde Nol	2,03	0,85	341,48	33,17
Orde Satu	0,19	0,96	3,08	9,63
Higuchi	16,59	0,74	22700,84	54,15
Peppas-Ritger	4,43	0,99	1622,42	40,96
Peppas-Sahlin	$5,00 \times 10^{-6}$ $4,00 \times 10^{-13}$	0,99 0,99	0,00	-94,00

Tabel 5.12 menunjukkan bahwa model kinetika *release* Higuchi memiliki linieritas terendah dibandingkan model persamaan lainnya. Kemudian, persamaan Peppas-Sahlin memiliki dua konstanta sesuai yang ditunjukkan oleh persamaan 11. Kedua konstanta tersebut menunjukkan konstanta difusi dan relaksasi berturut – turut. Kedua proses tersebut menunjukkan suatu matriks yang mampu mengalami *swelling* sebelum kemudian mengalami disintegrasi di dalam pelarut sehingga persamaan Peppas-Sahlin cocok untuk mendeskripsikan proses difusi non-fickian dari suatu material. Berdasarkan perbandingan R^2 , model persamaan Peppas-Sahlin disarankan untuk mendeskripsikan *release* salisilamida dari dalam cangkang kapsul CRG-MD/SOR. Pernyataan ini didukung oleh nilai RSS dan AIC model Peppas-

Sahlin yang jauh lebih kecil dibandingkan model – model lainnya. Diketahui bahwa semakin kecil nilai RSS dan AIC suatu model, semakin cocok persamaan tersebut untuk digunakan dalam penentuan model persamaan suatu proses (Unagolla *et al.*, 2018).

Berdasarkan model Peppas-Ritger, didapat bahwa nilai konstanta (n) sebesar 4,4346. Dalam hal ini, material dengan nilai $n > 0,85$ akan mengalami mekanisme difusi berupa *supercase-II transport* (Paarakh *et al.*, 2018). Hal ini senada dengan pengamatan langsung dari kapsul yang mengalami *swelling* cukup lama sebelum akhirnya terdisintegrasi dan terdisolusi. Derajat *swelling* CRG-MD/SOR yang sangat besar menjadi kunci utama penyebab terbentuknya proses difusi non-Fickian tersebut.

Pada pH 4,5, terdapat empat titik poin data yang memenuhi persyaratan 60% *release* awal. Dengan ditentukannya empat titik poin ini, didapat tabel 5.13 sebagai hasil analisis perhitungan R^2 , RSS, dan AIC untuk *release* salisilamida dari dalam cangkang kapsul CRG-MD/SOR. Hasil yang sama juga terlihat pada pH 4,5 di mana model Peppas-Sahlin merupakan model yang tepat untuk digunakan dalam mendeskripsikan model *release* yang terjadi.

Tabel 5.13 Penentuan nilai R^2 , RSS, dan AIC *release* salisilamida dari dalam cangkang kapsul CRG-MD/SOR pada pH 4,5

Model	Konstanta	R^2	RSS	AIC
Orde Nol	0,87	0,72	62,06	20.51
Orde Satu	0,30	0,98	7,50	12.06
Higuchi	5,48	0,64	2473,71	35.25
Peppas-Ritger	4,25	0,94	1487,21	33.22
Peppas-Sahlin	$4,00 \times 10^{-5}$ $1,00 \times 10^{-10}$	0,98 0,99	0,00	-57,36

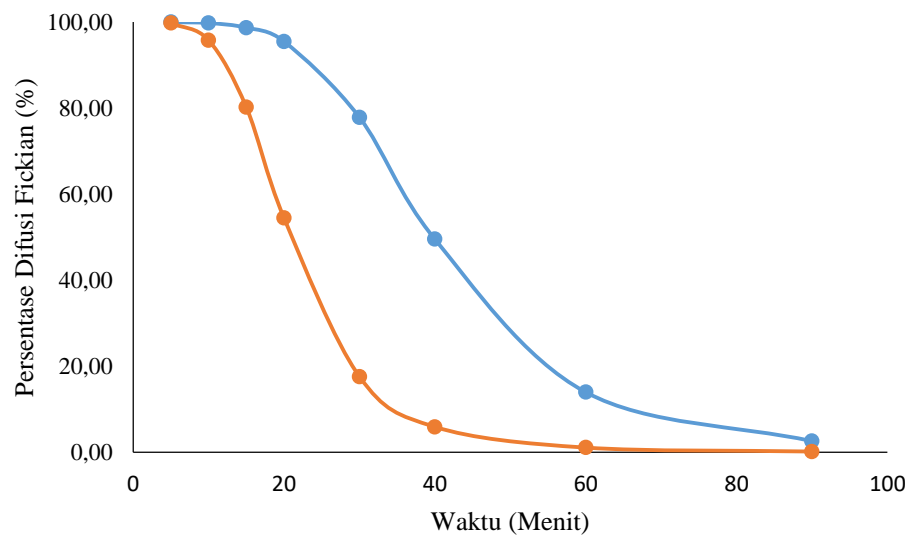
Berdasarkan perbandingan, dapat dibandingkan bahwa kedua konstanta model Peppas-Sahlin memiliki nilai yang jauh lebih kecil dibandingkan model – model lainnya baik pada pH 1,2 maupun 4,5. Hal ini lah yang menyebabkan nilai RSS dari model Peppas-Sahlin sebesar 0,00 dalam artian nilai RSS yang dihitung sangat kecil sehingga proses pembulatan memberikan nilai 0,00 tersebut. Hal ini

pula yang menyebabkan nilai AIC model Peppas-Sahlin sangat kecil pada kedua keasaman tersebut karena nilai AIC berbanding lurus dengan nilai RSS.

Konstanta difusi dan relaksasi secara tidak langsung menunjukkan kompetisi antara mekanisme difusi fickian dan non-fickian. Perbedaan antara kedua konstanta tersebut pada pH 1,2 dan 4,5 terhadap *release* salisilamida menunjukkan bahwa proses tersebut tidak hanya bergantung kepada difusi fickian, namun juga bergantung pada relaksasi *supercase-II* (Unagolla *et al.*, 2018). Persentase *release* obat melalui mekanisme difusi fickian (F) dapat dihitung menggunakan persamaan 12 yang telah dimodifikasi sebagai berikut.

$$\frac{1}{F} = \frac{k_2}{k_1} t^n + 1$$

Dengan memasukkan $1/F$ sebagai sumbu y dan t^n sebagai sumbu x, maka didapat gambar 5.13 sebagai berikut.



Gambar 5.13 Grafik persentase difusi fickian terhadap waktu pada pH 1,2 (biru) dan pH 4,5 (orange)

Berdasarkan gambar 5.13 tersebut, terlihat bahwa pada pH 4,5, mekanisme difusi salisilamida jauh lebih cepat mengalami transisi dari difusi fickian menjadi

difusi non-fickian dibandingkan pada pH 1,2. Hal ini disebabkan konstanta relaksasi CRG-MD/SOR pada pH 4,5 lebih besar 250 kali lipat dibandingkan pada pH 1,2. Besarnya konstanta relaksasi ini mengindikasikan proses *swelling* kapsul yang lebih cepat (Colombo *et al.*, 2000) pada pH 4,5 dibandingkan pada pH 1,2. Dengan demikian, semakin cepat proses *swelling* terjadi, semakin cepat proses disintegrasi terjadi pula dan semakin cepat proses disolusi untuk terjadi. Proses difusi non-fickian terjadi ketika transisi fase *glassy* menuju fase *rubbery* (proses *swelling*) terjadi. Analisis deskriptif tersebut menunjukkan bahwa transisi difusi fickian menjadi non-fickian pada pH 4,5 lebih cepat dibandingkan pada pH 1,2.

Mekanisme difusi salisilamida dari dalam cangkang CRG-MD/SOR mengalami perubahan seiring naiknya tingkat keasaman medium. Berdasarkan tabel 5.14, model matematis terbaik untuk mendeskripsikan kinetika *release* salisilamida pada pH 6,8 adalah model orde satu. Hal ini menunjukkan bahwa pada pH 6,8, mekanisme difusi dominan yang terjadi adalah difusi fickian. Hasil ini diperkuat dengan nilai persentase difusi fickian pada menit ke-90 sebesar 53,13 %. Fakta lapangan menunjukkan bahwa pada saat pengamatan langsung, cangkang kapsul CRG-MD/SOR mengalami proses disintegrasi yang sangat lambat bahkan hingga menit ke-90 (sebesar 42,19 %). Kemudian, konstanta relaksasi *release* berdasarkan model Peppas-Sahlin bernilai besar apabila dibandingkan dengan keadaan pH 1,2 dan 4,5. Hal ini menunjukkan bahwa keadaan *glassy* jauh lebih dominan dibandingkan keadaan *rubbery*.

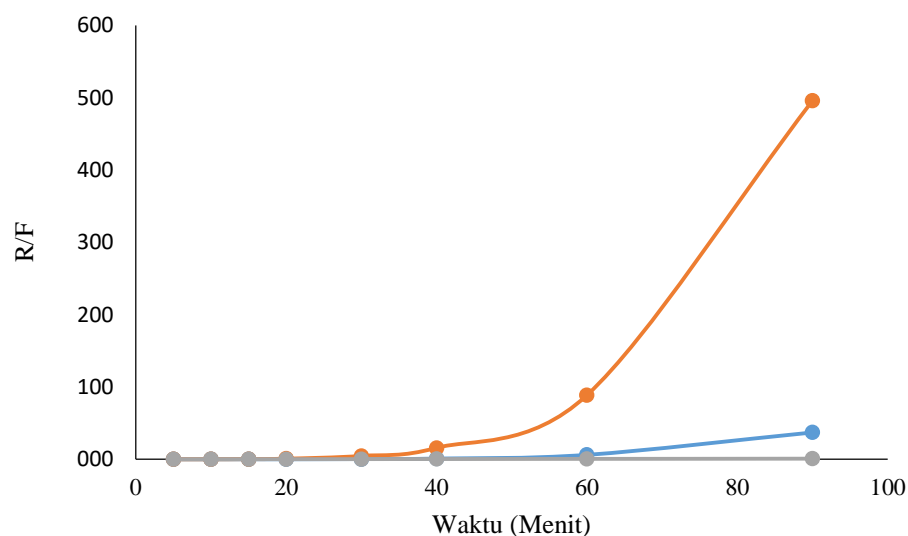
Tabel 5.14 Penentuan nilai R^2 , RSS, dan AIC *release* salisilamida dari dalam cangkang kapsul CRG-MD/SOR pada pH 6,8

Model	Konstanta	R^2	RSS	AIC
Orde Nol	0,42	0,94	14,52	20,05
Orde Satu	0,03	0,61	0,06	-12,96
Higuchi	5,02	0,96	2081,85	49,85
Peppas-Ritger	1,09	0,82	97,96	31,51
Peppas-Sahlin	0,27 0,002	0,94 0,85	6,3	17,06

Menggunakan persamaan 13, rasio antara keadaan relaksasi terhadap kontribusi Fickian dapat ditentukan pada masing – masing pH, menghasilkan

gambar 5.14. Peningkatan nilai R/F menunjukkan peningkatan kontribusi relaksasi atau difusi non-fickian (Unagolla *et al.*, 2018). Gambar 5.14 mempertegas bahwa difusi non-fickian dominan terjadi pada pH 1,2 dan 4,5 sedangkan difusi fickian dominan terjadi pada pH 6,8.

Pada kesimpulannya, *release* salisilamida dari cangkang kapsul CRG-MD/SOR dipengaruhi oleh tingkat keasaman medium pelarutnya. Keadaan difusi non-fickian paling optimal terjadi pada pH 4,5 dan sekitarnya. Semakin tinggi nilai pH, maka mekanisme difusi fickian semakin dominan. Penentuan jenis mekanisme difusi berguna untuk mengontrol laju disolusi material DDS yang berbanding lurus dengan laju kinetika *release* suatu obat. Dengan mengetahui profil kinetika *release* pada ketiga keadaan medium yang mewakili fluida tubuh tersebut, maka cangkang kapsul CRG-MD/SOR dapat dikembangkan lebih lanjut terhadap obat – obatan yang memiliki target penyembuhan khusus seseuai dengan tingkat pH dan waktu *release* yang dibutuhkan.



Gambar 5.14 Grafik rasio proses relaksasi terhadap kontribusi Fickian terhadap waktu pada pH 1,2 (biru), pH 4,5 (orange), dan pH 6,8 (abu – abu).