

# Pengaruh Laju Alir pada Proses *Spray Drying* terhadap Karakteristik Fisiko Kimia Mikrosfer Glibenklamid menggunakan Polimer Kitosan dan Penyambung Silang Natrium Tripolifosfat

Cynthia Marisca Muntu dan Ilona Pricilya Tenderan

Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

Korespondensi: Cynthia Marisca Muntu  
Email: cynthia\_muntu@staff.ubaya.ac.id

Submitted: 21-05-2022, Revised: 12-06-2022, Accepted: 21-06-2022

**ABSTRAK:** Glibenklamid memiliki waktu paruh yang singkat, sehingga modifikasi pelepasan terkontrol diperlukan dan dapat dicapai dengan mikrosfer. Kitosan sebagai polimer disambung silang dengan natrium tripolifosfat (NTPP), selanjutnya mikrosfer dibuat menggunakan metode *spray drying*. Laju alir yang rendah menghasilkan suhu *outlet* yang tinggi pada *spray dryer* sehingga variasinya dapat menghasilkan karakteristik mikrosfer yang berbeda. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis pengaruh laju alir terhadap karakteristik fisiko kimia mikrosfer yang diperoleh. Variasi laju alirnya adalah 7,5 ml/menit untuk F1 dan 6,5 ml/menit untuk F2. Identifikasi gugus fungsi menunjukkan adanya semua puncak glibenklamid dan gugus spesifik yang membuktikan terjadinya sambung silang antara kitosan dengan NTPP. Hasil identifikasi titik lebur dan energi termal menunjukkan kitosan membentuk ikatan sambung silang dengan NTPP serta puncak glibenklamid tidak ditemukan karena glibenklamid terselubungi oleh kitosan-NTPP. Rata-rata ukuran partikel F1 adalah 5,00  $\mu\text{m}$  sedangkan F2 adalah 4,02  $\mu\text{m}$ . Morfologi bentuk permukaan keduanya menghasilkan permukaan partikel yang sferis tetapi pada F2 memiliki permukaan yang lebih halus. Efisiensi enkapsulasi dan perolehan kembali F2 lebih tinggi dari F1, sebaliknya indeks pengembangan dan kandungan lembab F1 lebih tinggi. Profil disolusi kedua sampel menunjukkan pelepasan yang bertahap dibandingkan dengan glibenklamid murni. Perbedaan laju alir menyebabkan perbedaan bermakna karakteristik fisikokimia mikrosfer sehingga menghasilkan perbedaan pelepasan glibenklamid.

**Kata kunci:** glibenklamid; kitosan; laju alir; mikrosfer; natrium tripolifosfat; *spray drying*

**ABSTRACT:** Glibenclamide has a short half-life, therefore a controlled release modification is needed which can be achieved with microspheres. Chitosan as a polymer cross-linked with sodium tripolyphosphate (NTPP) were then formulated using the spray drying method. The low flow rate results in a high outlet temperature in the spray dryer, consequently its variations affected characteristics of the microspheres. The purpose of this study was to analyze the effect of flow rate on the physicochemical characteristics of the obtained microspheres. The flow rate variations were 7.5 ml/minute for F1 and 6.5 ml/minute for F2. Identification of functional groups showed the presence of all glibenclamide peaks and specific groups that proved the occurrence of cross-linking between chitosan and NTPP. The identification of the melting point and thermal energy indicated that chitosan had formed cross-linked bonds with NTPP and the peak of glibenclamide was not found because glibenclamide was covered by chitosan-NTPP. The average particle size of F1 was 5.00  $\mu\text{m}$  while F2 was 4.02  $\mu\text{m}$ . The morphology of the surface shape produced spherical particles but F2 had a smoother surface. The encapsulation efficiency and yield of F2 were higher than F1, whereas, the swelling index and moisture content of F1 were higher than F2. The dissolution profile of both samples showed a gradual release compared to pure glibenclamide. Differences in the flow rates caused significant differences in the physicochemical characteristics of the microspheres, resulting in differences in the release of glibenclamide.

**Keywords:** microspheres; glibenclamide; spray drying; flow rate; chitosan; sodium tripolyphosphate

## 1. Pendahuluan

Glibenklamid merupakan antidiabetes oral turunan sulfonilurea yang paling sering digunakan di Indonesia untuk pengobatan diabetes melitus (DM) tipe 2, karena harganya yang cenderung lebih murah dan mudah diperoleh. Selain itu, glibenklamid memiliki potensi antihiperglikemia yang lebih besar dan profil keamanan yang lebih baik serta cukup efektif menstimulasi sekresi insulin [1]. Akan tetapi glibenklamid memiliki waktu paruh yang singkat sehingga meningkatkan frekuensi pemberian obat. Oleh karena itu modifikasi pelepasan terkendali diperlukan dan dapat dicapai dengan mikrosfer.

Mikrosfer dapat menjadi penghantaran obat yang akurat, mengurangi konsentrasi obat pada target dan memberikan sistem penghantaran yang efektif untuk zat aktif yang sukar larut dalam air [2]. Dalam pembuatan mikrosfer diperlukan polimer sebagai eksipien [3]. Pada penelitian ini, pembuatan mikrosfer dilakukan dengan menggunakan kitosan sebagai polimer. Kitosan memiliki berbagai keuntungan seperti memiliki biokompatibilitas yang baik, toksisitas yang rendah serta dapat terdekomposisi. Reaksi sambung silang antara kitosan dan natrium tripolifosfat (NTPP) diketahui relatif aman dan mudah karena tidak membutuhkan kondisi khusus [4]. Tahap selanjutnya mikrosfer dibuat menggunakan metode *spray drying*. Metode *spray drying* dipilih karena terbukti cepat, sederhana, dapat digunakan untuk memproduksi mikrosfer, serta dapat dikembangkan dari skala laboratorium menjadi skala komersial [5]. Cairan yang dikeringkan akan dilewatkan pada suatu *nozzle*, sehingga keluar dalam bentuk butiran (*droplet*) yang sangat halus [6].

Salah satu faktor yang mempengaruhi retensi bahan aktif dalam *spray drying* adalah laju alir. Semakin tinggi laju alir bahan, maka jumlah air yang diuapkan akan lebih kecil sehingga produk yang dihasilkan akan memiliki kadar air yang tinggi. Hal ini disebabkan oleh aliran bahan yang berjalan lebih cepat akan menyebabkan kontak bahan dengan udara kering akan berlangsung

lebih singkat sehingga jumlah air yang diuapkan akan lebih kecil [7].

Laju alir yang rendah menghasilkan suhu *outlet* yang tinggi, sedangkan laju alir yang tinggi menghasilkan suhu *outlet* yang rendah. Oleh karena itu laju alir yang tinggi menghasilkan mikrosfer yang lebih banyak dibandingkan laju alir yang rendah [8]. Mikrosfer yang dibuat harus memenuhi spesifikasi identifikasi kualitatif (identifikasi gugus fungsi, identifikasi *melting point*, dan energi entalpi), karakteristik fisika (ukuran mikrosfer, morfologi bentuk dan permukaan mikrosfer, efisisensi enkapsulasi, indeks pengembangan, dan kandungan lembab), pelepasan bahan aktif, dan perolehan kembali. Pada penelitian ini, laju alir yang akan digunakan 7,5 ml/ menit dan 6,5 ml/ menit. Laju alir ini dipilih atas pertimbangan penelitian terdahulu mengenai formulasi mikrosfer dengan metode *spray drying* memberikan karakteristik yang baik [9]. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis pengaruh laju alir terhadap karakteristik fisiko kimia mikrosfer yang diperoleh.

## 2. Bahan, alat, dan metode

### 2.1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: glibenklamid (PT. Bernofarm), kitosan *p.g* (CV. ChiMultiguna, Indramayu, Indonesia), natrium tripolifosfat *f.g* (PT. Brataco), asam asetat 2% *p.g* (PT. Brataco), etanol, kalium bromide (KBr), dan kalium dihidrogen fosfat *p.a* (Merck KGaA, Germany).

### 2.2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: *spray dryer* (Mini Spray Dryer B-191, Buchi), *hotplate stirrer* (Guardian 5000 PSC-47-12881, Ohaus), timbangan analitik (PA214, Ohaus), timbangan analitik (GR-202, AND), pH meter (SI Analytics Lab 850, Schott), *particle size analyzer* (SALD-2300, Shimadzu), *ultrasonic bath* (B-1200 E2, Branson), spektrofotometer UV (UV-1800, Shimadzu), *moisture content balance* (HB43,

Mettler Toledo), *fourier transform infrared spectrometer* (FT/IR-4200, Jasco), *mini hand press* (Graseby Specac), *differential scanning calorimetry* (DSC 1/500, Mettler Toledo), *vortex mixer* (LP 88880018, Thermolyne), *syringe 27 gauge* (Onemed), mortar and stamper, serta alat-alat gelas laboratorium.

## 2.3. Metode penelitian

### 2.3.1. Pembuatan mikrosfer

Tahap awal dilakukan penimbangan bahan yaitu kitosan sebanyak 6 g, dilarutkan ke dalam aqua demineralisata sebanyak 400 ml, kemudian ditambah asam asetat 2% sebanyak 25 ml dan diaduk dengan *homogenizer* dengan kecepatan sekitar 1500 rpm. Tahap selanjutnya adalah penimbangan glibenklamid sebanyak 1 g, dilarutkan dalam etanol sebanyak 300 ml dan didispersikan dalam larutan kitosan menggunakan *homogenizer* dengan kecepatan sekitar 1500 rpm selama  $\pm 20$  menit. NTPP ditimbang sebanyak 8 g, kemudian dilarutkan dalam aqua demineralisata 80 ml, sebagian sisa pelarut disediakan untuk ditambahkan sesuai volume yang direncanakan setelah semua bahan telah dicampurkan. Setelah suspensi glibenklamid - kitosan siap dicampurkan dengan larutan NTPP, maka sebanyak 80 ml larutan NTPP diteteskan dengan kecepatan 1 tetes/detik menggunakan *syringe* ke dalam suspensi glibenklamid-kitosan sambil dihomogenisasi dengan *homogenizer* dengan kecepatan sekitar 1500 rpm selama  $\pm 40$  menit. Proses ini menghasilkan suspensi glibenklamid-kitosan-NTPP. Suspensi diatomisasi ke dalam *feed suspension* dalam *spray dryer* untuk diatomisasi menjadi mikrosfer. Pada penelitian ini digunakan 2 variasi laju alir yaitu 7,5 ml/menit (F1) dan 6,5 ml/menit (F2) kemudian diamati pengaruhnya terhadap karakteristik fisika kimia mikrosfer yang dihasilkan. Suhu *inlet* yang digunakan adalah 180°C dan ukuran *nozzle* adalah 0,7 mm.

### 2.3.2. Karakterisasi fisika kimia mikrosfer

#### 2.3.2.1. Identifikasi gugus fungsi

Stabilitas formulasi ditentukan dengan menggunakan FT-IR. Pelet KBr dibuat dengan menim-

bang sebanyak 1-2 mg sampel padat yang selanjutnya dicampur dan digerus bersama KBr dengan rasio 1:3. Campuran tersebut ditekan dengan kekuatan  $\pm 800$  kPa [10]. Hasil analisis yaitu berupa *peak* pada bilangan gelombang tertentu yang menunjukkan serapan vibrasi dari gugus fungsi yang spesifik dari masing-masing sampel. Pengamatan dilakukan pada rentang bilangan gelombang 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2.3.2.2. Perubahan titik lebur dan energi termal

Analisis perubahan titik lebur dan energi termal dari serbuk kering yang dihasilkan dilakukan dengan menggunakan instrumen DSC. Sebanyak  $\pm 4$  mg sampel ditempatkan dalam plat aluminium DSC dan dikempa, lalu dimasukkan ke dalam alat. Selanjutnya plat berisi sampel dipanaskan mulai suhu 30°C hingga 300°C. Laju pemanasan yang digunakan adalah 5°C/menit.

#### 2.3.2.3. Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel ini diamati menggunakan PSA. Prinsip kerja instrumen ini menggunakan pendekatan inovatif untuk *Dynamic Light Scattering* (DLS) dengan mengumpulkan cahaya. Sampel serbuk yang akan diamati dicampur dengan paraffin cair kemudian dilakukan pengecekan tertentu sampai diperoleh intensitas jumlah partikel yang sesuai. Dalam penelitian ini sampel ditimbang sebanyak 1 g, dicampur dan dihomogenkan dalam paraffin cair sebanyak 30 ml, kemudian sebanyak 1 tetes sampel diteteskan pada wadah sampel dan siap untuk diamati hasilnya.

#### 2.3.2.4. Morfologi bentuk dan permukaan partikel

Morfologi bentuk dan permukaan mikrosfer yang dihasilkan diamati dengan menggunakan SEM. Perbesaran yang digunakan yaitu 1000x, 2500x, 5000x, dan 10000x.

#### 2.3.2.5. Perolehan kembali

Perolehan kembali diperoleh dari rasio antara bobot mikrosfer yang dihasilkan dengan bobot total bahan yang digunakan dan dihitung dalam

persen [11]. Pengujian ini dilakukan untuk menganalisis perbedaan laju alir pada proses *spray drying* terhadap perolehan hasil mikrosfer.

#### 2.3.2.6. Indeks pengembangan

Mikrosfer ditimbang sebanyak  $\pm 50$  mg, kemudian diletakkan di atas wadah yang dapat menampung mikrosfer dan dapar fosfat pH 7,4 yang digunakan sebagai media. Wadah yang digunakan ditimbang untuk mendapatkan bobot wadah kosong ( $W_o$ ). Sejumlah tertentu dapar fosfat pH 7,4 diteteskan untuk merendam mikrosfer dan dibiarkan selama interval tertentu waktu tersebut. Kertas saring disiapkan untuk menarik kelebihan dapar fosfat pH 7,4 yang merendam mikrosfer. Tahap selanjutnya ditimbang mikrosfer basah beserta wadahnya. Bobot total adalah bobot mikrosfer sekaligus wadah dinyatakan dalam notasi  $W_t$  sedangkan bobot kosong wadah dinyatakan dalam notasi  $W_o$ . Setelah didapatkan bobot mikrosfer basah, dapat dihitung indeks pengembangan (SSW) mikrosfer melalui rumus:

$$SSW = (W_t - W_o) / W_o \times 100\%$$

#### 2.3.2.7. Kandungan lembab

Mikrosfer yang dihasilkan selanjutnya dieringankan pada suhu  $105^\circ\text{C}$  sampai diperoleh bobot yang konstan. Kandungan lembabnya ditentukan oleh perbedaan berat antara berat awal dan berat akhir dibagi dengan berat akhir yang dinyatakan dalam persentase [12].

#### 2.3.2.8. Efisiensi enkapsulasi

Pengujian diawali dengan penentuan panjang gelombang maksimum larutan glibenklamid, dilanjutkan dengan pembuatan kurva baku glibenklamid dengan konsentrasi sebesar 42,48 bpj; 50,6 bpj; 75,9 bpj; 101,2 bpj; dan 126,5 bpj. Tahap selanjutnya adalah penentuan persentase glibenklamid yang terjerap dalam mikrosfer dengan cara menempatkan mikrosfer glibenklamid yang telah dibuat, masing-masing sebanyak 10 mg, kemudian dilarutkan dalam 25 ml etanol. Larutan dikocok sampai homogen, kemudian dimasukkan ke dalam kuvet untuk dilakukan pengukuran

serapan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 228 nm.

#### 2.3.2.9. Pelepasan glibenklamid

Pengujian pelepasan/disolusi glibenklamid dari mikrosfer dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 5 (*paddle over disk*). Sejumlah mikrosfer glibenklamid dengan kandungan glibenklamid  $\pm 50$  mg ditempatkan pada *disk*, kemudian dilakukan uji disolusi selama 8 jam, menggunakan media dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 ml pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  dengan kecepatan 50 rpm. Pengambilan cuplikan dilakukan pada interval waktu 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; dan 8 jam. Tiap pengambilan cuplikan sebanyak 10 ml maka dilakukan juga penggantian media sebanyak 10 ml. Serapan cuplikan diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 228 nm [13].

### 2.4. Analisis data

Data hasil pengujian distribusi ukuran partikel, perolehan kembali, indeks pengembangan, kandungan lembab, efisiensi enkapsulasi, dan disolusi, dianalisis menggunakan metode statistik uji *t* independen. Pilihan tingkat signifikansi yang digunakan adalah 0,05 yaitu apabila nilai signifikansi yang diperoleh dari analisis statistik kurang dari 0,05, maka parameter yang dianalisis dikatakan berbeda bermakna dengan adanya perbedaan laju alir yang digunakan. Data hasil pengujian identifikasi gugus fungsi, perubahan titik lebur dan energi termal serta morfologi bentuk dan permukaan partikel dianalisis secara deskriptif.

## 3. Hasil dan pembahasan

### 3.1. Karakterisasi fisika

#### 3.1.1. Identifikasi gugus fungsi

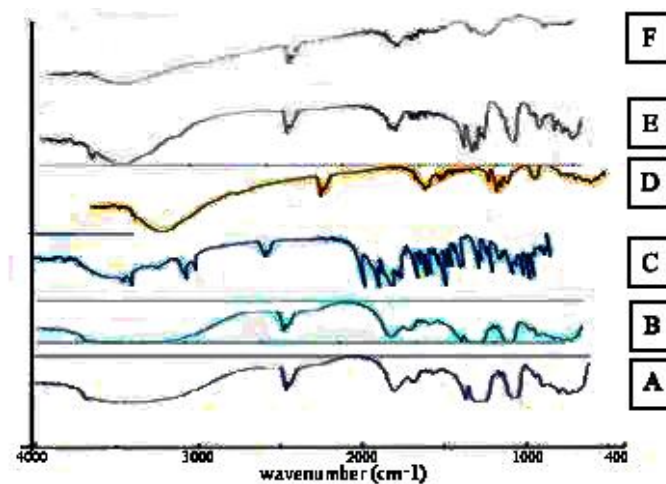
Identifikasi kualitatif gugus fungsi mikrosfer menggunakan *infrared* spektroskopi (IR), menunjukkan pada mikrosfer F1 didapati spektra dengan puncak pada bilangan gelombang  $3445,21\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus  $\text{NH}_2$  dan OH dan



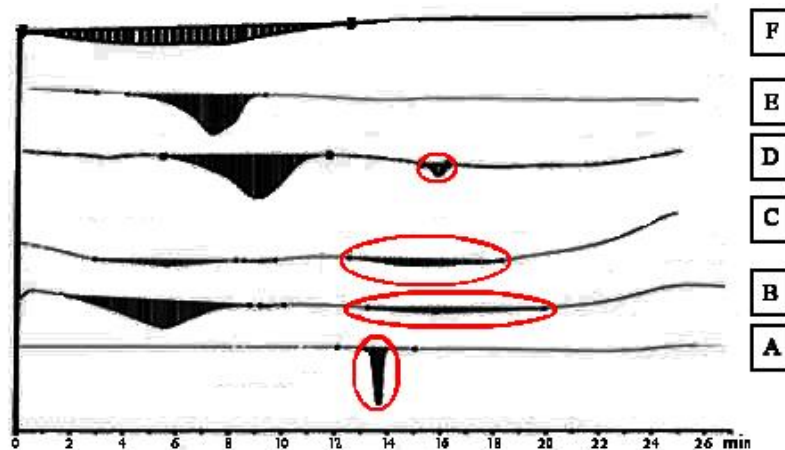
puncak pada bilangan gelombang  $1646,91\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus amida primer [14]. Hilangnya puncak disebabkan karena terjadi ikatan ionik antara gugus fosfat dari NTPP dan ion amonium dari kitosan. Puncak pada bilangan gelombang  $1212,04\text{ cm}^{-1}$  pada NTPP murni yang menunjukkan vibrasi gugus  $\text{P=O}$  bergeser menjadi  $1456,96\text{ cm}^{-1}$ . Identifikasi gugus fungsi pada F2 menunjukkan terdapat puncak pada bilangan gelombang pada  $3403,74\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus  $\text{NH}_2$  dan  $\text{OH}$ . Puncak dengan bilangan gelombang  $1652,7\text{ cm}^{-1}$  menghilang dan digantikan dengan 2 puncak baru dengan bilangan gelombang  $1652,7\text{ cm}^{-1}$  dan  $1541,81\text{ cm}^{-1}$ . Spektra inframerah keseluruhan sampel dapat dilihat pada Gambar 1.

### 3.1.2. Identifikasi titik lebur dan energi termal

Difraktogram hasil identifikasi titik lebur dan energi termal menggunakan DSC menunjukkan adanya puncak pertama pada F1 yang merupakan puncak endoterm pada  $86,18^\circ\text{C}$  dengan nilai entalpi  $181,68\text{ J/g}$ . Pada sampel kitosan terlihat memiliki puncak endoterm  $92,71^\circ\text{C}$  dengan nilai entalpi  $126,23\text{ J/g}$  dan NTPP yang terlihat memiliki puncak endoterm pada  $124,40^\circ\text{C}$  dengan nilai entalpi  $143,07\text{ J/g}$ . Hal ini menunjukkan terdapat perbedaan nilai endoterm antara kitosan dan F1. Ini disebabkan kitosan pada F1 telah membentuk ikatan sambung silang dengan NTPP sehingga terjadi perubahan kristal kitosan dan terjadi pergeseran puncak kitosan serta pergeseran puncak NTPP. Puncak kedua menunjukkan pun-



**Gambar 1.** Spektra infra merah identifikasi gugus fungsi kitosan (F), NTPP (E), campuran fisik (D), glibenklamid (C), F1 (B) dan F2 (A)



**Gambar 2.** Difraktogram identifikasi titik lebur dan energi termal pada kitosan (F), NTPP (E), campuran fisik (D), glibenklamid (C), F1 (B) dan F2 (A)

cak endoterm pada 125,06°C dengan nilai entalpi 0,71 J/g menandakan terdapat sisa kitosan yang belum tersambung silang dengan NTPP.

Pada difraktogram F2 juga menunjukkan hal yang serupa yaitu terdapat pergeseran puncak endoterm pada 84,86°C dengan nilai entalpi 154,12 J/g yang membuktikan terjadi ikatan sambung silang antara kitosan dan NTPP. Puncak ke-2 menunjukkan puncak endoterm pada 170,08°C dengan nilai entalpi 2,21 J/g karena terdapat sisa kitosan yang belum tersambung silang dengan NTPP. Selain itu tidak terdapat puncak yang menunjukkan adanya glibenklamid. Hal ini disebabkan karena glibenklamid telah terselubungi oleh kitosan-NTPP. Difraktogram keseluruhan sampel dapat dilihat pada Gambar 2.

### 3.1.3. Distribusi ukuran partikel

Hasil karakterisasi ukuran mikrosfer dengan PSA menunjukkan ukuran partikel rata-rata untuk F1 adalah 5000 nm, sedangkan rata-rata untuk F2 adalah 4610 nm. Hal ini menunjukkan bahwa tujuan pembuatan mikrosfer telah tercapai karena dihasilkan mikrosfer dengan ukuran yang sesuai dengan spesifikasi yaitu pada rentang 1-1000  $\mu\text{m}$  [15-17]. Berdasarkan analisis statistik dengan metode uji t diperoleh perbedaan yang bermakna pada distribusi ukuran partikel dengan adanya perbedaan laju alir, yang ditunjukkan dengan nilai  $p < 0,05$ . Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menghasilkan ukuran partikel lebih besar pada laju alir yang lebih tinggi [18]. Laju alir yang semakin tinggi akan menyebabkan udara hasil atomisasi tidak dapat menembus aliran cairan. Akibatnya, atomisasi yang tidak sempurna menyebabkan distribusi ukuran *droplet* tetesan yang lebih besar yang selanjutnya menghasilkan distribusi ukuran partikel mikrosfer yang lebih besar pula [19].

### 3.1.4. Morfologi permukaan dan bentuk partikel

Hasil karakteristik fisik mikrosfer F1 dan F2 dengan SEM pada perbesaran 1000x, 2500x, 5000x, dan 10000x menunjukkan bentuk par-

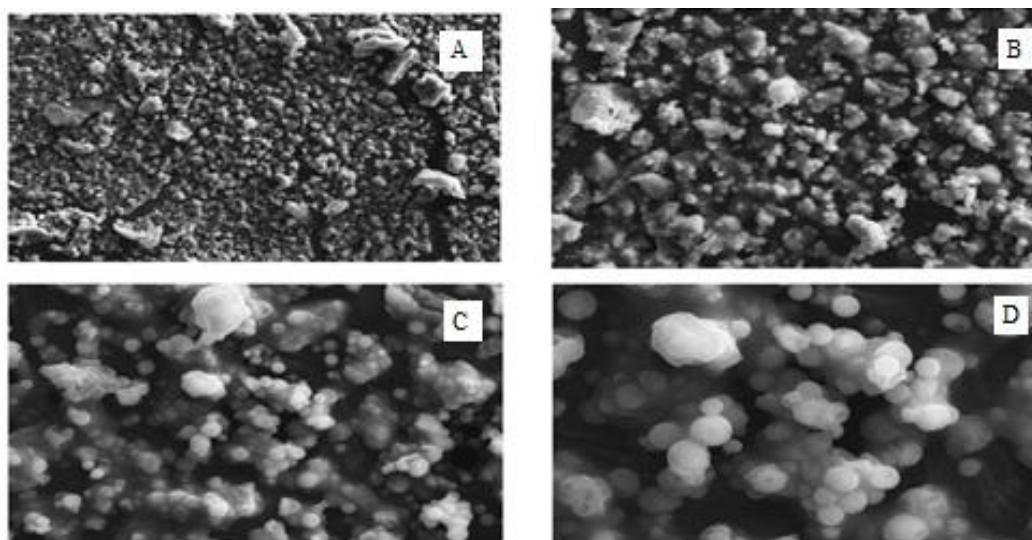
tikel mikrosfer yang sferis (Gambar 3 dan Gambar 4). Hal ini sejalan dengan spesifikasi partikel mikrosfer yang ditetapkan yaitu bentuk partikel yang sferis. Permukaan F2 yang lebih halus terjadi pada penggunaan laju alir yang lebih rendah. Hal ini berhubungan dengan proses atomisasi yang tidak sempurna akibat laju alir yang lebih tinggi mengakibatkan permukaan yang lebih tidak merata [18-19].

### 3.1.5. Perolehan kembali

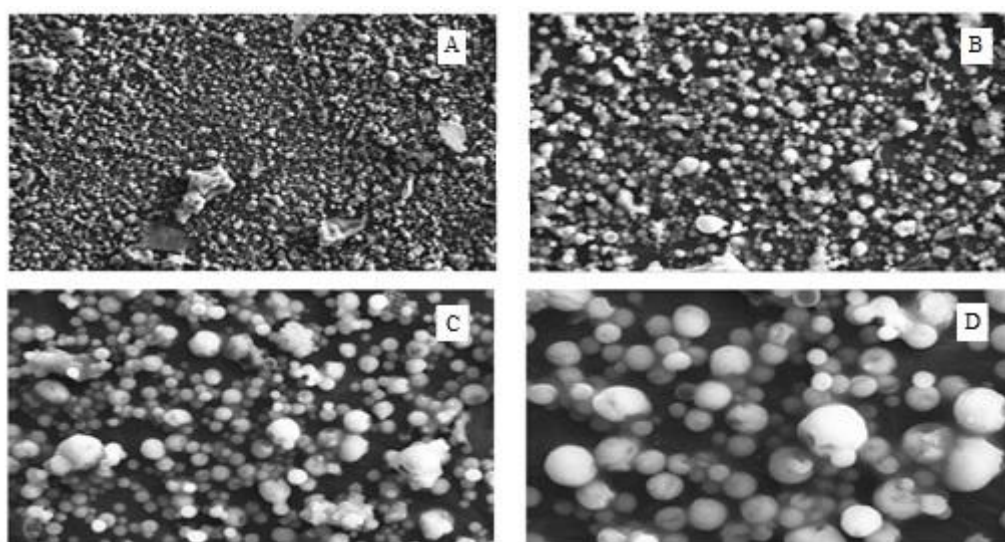
Rendemen yang diperoleh untuk mikrosfer F1 dan F2 berturut-turut adalah 39,80% dan 39,96%. Pada umumnya rendahnya hasil rendemen diakibatkan oleh kesulitan dalam pengumpulan partikel karena banyak mikrosfer yang menempel pada dinding *chamber* dan *cyclone* pada *spray dryer* [20]. Kondensasi di dalam *chamber* menyebabkan hasil rendemen yang rendah karena partikel kering cenderung menempel pada dinding *chamber* dan tidak dapat dikumpulkan [18]. Berdasarkan analisis statistik perbedaan bermakna pada hasil rendemen ditunjukkan dengan nilai  $p < 0,05$ . Penggunaan laju alir yang lebih tinggi menunjukkan rendemen yang lebih rendah. Laju alir yang tinggi selama proses *spray drying* menghasilkan volume yang lebih tinggi pada larutan nebulisasi yang akan dikeringkan. Oleh karena itu udara yang dipanaskan mungkin tidak secara instan mengubah *droplet* cairan menjadi mikropartikel padat, yang mengarah pada pembentukan partikel yang lebih besar/tidak teratur yang tidak sepenuhnya kering dan hasil rendemen yang lebih rendah [18].

### 3.1.6. Indeks pengembangan

Pengukuran indeks pengembangan mikrosfer pada 30 menit diperoleh persentase indeks pengembangan tertinggi pada F1 sebesar 193,06% dibandingkan terhadap sampel 2 sebesar 179,19% (Tabel 1). Berdasarkan analisis statistik dengan metode uji t diperoleh nilai signifikansi 0,02 ( $< 0,05$ ). Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara indeks pengembangan mikrosfer yang diper-



**Gambar 3.** Morfologi permukaan dan bentuk partikel mikrosfer F1 pada perbesaran 1000x (A), 2500x (B), 5000x (C) dan 10000x (D)



**Gambar 4.** Morfologi permukaan dan bentuk partikel mikrosfer F2 pada perbesaran 1000x (A), 2500x (B), 5000x (C) dan 10000x (D)

**Tabel 1.** Indeks pengembangan mikrosfer F1 dan F2

Waktu pengujian (jam)	Indeks pengembangan (%)	
	F1	F2
0,5	193,06±0,28	179,19±4,53
1	237,60±6,31	201,98±0,85
3	215,47±6,79	212,43±9,71
5	217,58±3,65	241,58±20,23
7	231,42±18,95	262,89±53,58
8	217,18±16,19	257,83±27,70

oleh dengan perbedaan laju alir yang digunakan dalam proses. Perbedaan ini disebabkan karena mikrosfer F1 memiliki kelembaban yang lebih tinggi sehingga sampel F1 dapat menarik air dengan lebih cepat [16].

### 3.1.7. Kandungan lembab

Pengujian kandungan lembab mikrosfer F1 dan F2 menunjukkan hasil berturut-turut 3,15% dan 2,70%. Berdasarkan analisis statistik dengan metode uji t diperoleh nilai signifikansi 0,04 ( $<0,05$ ). Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kandungan lembab mikrosfer yang diperoleh dengan perbedaan *flow rate*. Laju alir yang lebih tinggi pada F1 juga menghasilkan mikrosfer dengan kandungan lembab yang lebih tinggi dibandingkan F2. Hal ini dapat disebabkan karena laju alir yang tinggi selama proses *spray drying* menghasilkan volume yang lebih tinggi pada larutan nebulisasi yang akan dikeringkan. Oleh karena itu, udara yang dipanaskan tidak secara instan mengubah *droplet* cairan menjadi mikropartikel padat, yang mengarah pada pembentukan partikel yang lebih besar/tidak teratur yang tidak sepenuhnya kering sehingga kandungan lembabnya lebih tinggi [18].

## 3.2. Karakterisasi kimia

### 3.2.1. Efisiensi enkapsulasi

Pengujian efisiensi enkapsulasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis terhadap sampel F1

dan F2 masing-masing menunjukkan hasil sebesar 90,41% dan 101,38%. Berdasarkan analisis statistik dengan metode uji t, diperoleh nilai signifikansi 0,03 ( $<0,05$ ). Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara efisiensi enkapsulasi mikrosfer yang diperoleh dengan perbedaan *flow rate*. Sampel F2 dengan laju alir yang lebih rendah memberikan efisiensi enkapsulasi yang lebih besar dari F1. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menggunakan variasi laju alir (10, 20, 30 ml/menit) pada formulasi mikrosfer asiklovir yang menunjukkan efisiensi enkapsulasi tertinggi pada formulasi dengan laju alir terendah. Hal ini dapat disebabkan oleh laju alir yang tinggi selama proses *spray drying* menghasilkan volume yang lebih tinggi pada larutan nebulisasi yang akan dikeringkan. Oleh karena itu udara yang dipanaskan mungkin tidak secara instan mengubah *droplet* cairan menjadi mikropartikel padat, yang mengarah pada pembentukan partikel yang lebih besar/tidak teratur yang tidak sepenuhnya kering sehingga efisiensi enkapsulasinya menjadi lebih rendah [21].

### 3.2.2. Pelepasan (disolusi) glibenklamid

Berdasarkan profil disolusi mikrosfer, kedua sampel mikrosfer menunjukkan pelepasan yang bertahap jika dibandingkan dengan kurva pelepasan glibenklamid. Pada tahap awal, dapat dilihat kadar terlarut (%Q) yang lebih besar

**Tabel 2.** Pelepasan glibenklamid dari mikrosfer F1 dan F2

Waktu (jam)	%Q		
	Sampel 1	Sampel 2	Glibenklamid
0,5	33,81	46,45	56,86
1	39,05	52,63	59,22
2	45,21	56,52	64,54
3	58,05	65,19	65,98
4	60,03	70,12	69,84
6	74,29	95,56	71,53
8	84,42	97,85	75,67
Nilai f2	43,58		



adalah sampel F2. Hal ini disebabkan karena F2 memiliki efisiensi enkapsulasi yang lebih tinggi sehingga pelepasannya lebih cepat dibandingkan F1. F1 dan F2 mempunyai %Q terbesar pada jam ke-8 sebesar 84,42% dan 97,85% (Tabel 2).

Perhitungan nilai f2 digunakan untuk menganalisis kemiripan atau perbedaan profil disolusi. Nilai f2 antara F1 dan F2 adalah 43,58 (<50) sehingga menunjukkan adanya perbedaan bermakna profil disolusi antara keduanya. Nilai f2 <50 juga ditunjukkan antara F1 dan glibenklamid murni maupun F2 dan glibenklamid murni. Perbedaan bermakna pelepasan pada F1 dan F2 disebabkan karena perbedaan bermakna distribusi ukuran partikel, indeks pengembangan, dan efisiensi enkapsulasi. Rata-rata ukuran partikel yang lebih kecil pada F2 menyebabkan luas permukaan yang lebih luas sehingga kelarutan dan disolusinya meningkat seperti halnya yang terjadi pada F2 [20].

#### 4. Kesimpulan

Keseluruhan karakteristik mikrosfer yang dihasilkan meliputi identifikasi gugus fungsi, perubahan titik lebur dan energi entalpi, bentuk dan permukaan partikel, ukuran partikel, kandungan lembab, serta indeks pengembangan mikrosfer yang dihasilkan telah memenuhi spesifikasi yang sudah ditentukan. Perbedaan laju alir berpengaruh terhadap ukuran partikel, efisiensi enkapsulasi, indeks pengembangan, kandungan lembab, pelepasan bahan aktif dan perolehan kembali dari mikrosfer yang dihasilkan. Perbedaan laju alir menyebabkan perbedaan bermakna karakteristik fisikokimia mikrosfer sehingga menghasilkan perbedaan pelepasan glibenklamid.

#### Ucapan terima kasih

Ucapan terima kasih diberikan kepada Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, yang telah memfasilitasi sarana dan instrumen penelitian.

#### Referensi

1. Sirisha VNL, Sruthi B, Eswaraiah MC. Preparation and in-vitro evaluation of liquid solid compacts of glibenclamide. *International journal research journal of pharmacy*. 2012;3:1-4.
2. Park K, Yeo Y. Microencapsulation Technology. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 2007;3(4):2315-9.
3. Sharma S, Dua A, Malik A. Third generation materials for wound dressings. *International journal of pharmaceutics sciences and research*. 2014;5(6):2113-24.
4. Prabakaran M. Review paper: Chitosan derivatives as promising materials for controlled drug delivery. *Journal of biomaterials applications*. 2008;23(1):5-36.
5. Patel BB, Patel JK, Chakraborty S, Shukla D. Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement. *Saudi pharmaceutical journal*. 2015;23(4):352-65.
6. Gohel M, Parikh RK, Nagori SA, Gandhi AV. Spray drying: A review. *Pharmaceutical reviews*. 2009;7(5):1-24.
7. Daggupati VN, Naterer GF, Gabriel KS, Gravelins RJ, Wang ZL. Effect of atomization conditions and flow rates on spray drying for cupric chloride particle formation. *International journal of hydrogen energy*. 2011;36(17):11353-9.
8. Muzaffar K, Dinkarrao BV, Kumar P. Optimization of spray drying conditions for productions of quality pomegranate juice powder. *Cogent food & agriculture*. 2016;2(1):1127583.
9. Estevinho BN, Rocha F, Santos L, Alves A. Microencapsulation with chitosan by spray drying for industry applications - A review. *Trends in Food Science and Technology*. 2013;31(2):138-55.
10. Fadlilmoula A, Pinho D, Carvalho VH, Catarino SO. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy to analyse human blood over the last 20 years: A reviews towards lab-on-a-chip devices. *Micromachines*. 2022;13(187):1-20.
11. Arumugam K, Borawake PD, Shinde JV. Formulation and evaluation of floating microspheres of ciprofloxacin by solvent evaporation method

- using different polymers. *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2021;13(7):101-8.
12. Ismiyati, Fatmasari, Nugrahani RA, Ramadhan AI. Effect of drying time on yield and moisture content of "Sumahe" powdered drink using spray dryer. *Aceh international journal of science and technology*. 2018;7(3):144-9.
  13. Umadevi N, Mounika CH, Babu IS. Spectrophotometric method development and validation for the estimation of glibenclamide in pure form and in dosage form. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2014;5(11):4925-8.
  14. Bhumkar Devika R, Varsha B, Pokharkar. Studies on effect of pH on cross-linking of chitosan with sodium tripolyphosphate: A technical note. *AAPS PharmSciTech*. 2006;7(2):138-43.
  15. Rijal MAS, Mikail A, Sari R. Pengaruh pH larutan tripolifosfat terhadap karakteristik fisik serta profil pelepasan mikropartikel teofilin-chitosan. *Ma-jalah farmasi airlangga*. 2010;8(2): 8-33.
  16. Patel BB, Patel JK, Chakraborty S. Review of patents and application of spray drying in pharmaceutical, food and flavor industry. *Recents patents on drug delivery & formulation*. 2015;8(1):63-78.
  17. Lengyel M, Kallai-Szabo N, Antal V, Laki AJ, Antal I. Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery. *Scientia pharmaceutica*. 2019;87(20):1-31.
  18. Motlekar N, Youan B. Optimization of experimental parameters for the production of LMWH-loaded polymeric microspheres. *Drug design, development and therapy*. 2009;2:39-47.
  19. Masters K. *Spray Drying Handbook*. New York: Longmans; 1990.
  20. Behboudi-Jobbehdar S, Soukoulis C, Yonekura L, Fisk I. Optimization of spray-drying process conditions for the production of maximally viable microencapsulated *L. acidophilus* NCIMB 701748. *Drying technology*. 2013;31:1274-83.
  21. Shinde ML, Shah VA, Ghodke DS, Shah RR. Impact of formulation and process variable on the preparation of acyclovir microspheres by spray drying using factorial design. *International journal of research in pharmaceutical sciences*. 2010;3:353-7.

p-ISSN 2527 - 6298  
e-ISSN 2527 - 9017

# **mpi** Media Pharmaceutica Indonesiana

VOLUME  
NOMOR 1  
JUNE 2022

4

# Media Pharmaceutica Indonesiana

[Current](#) [Archives](#) [Announcements](#) [About](#) [Search](#)[Home](#) / [Editorial Team](#)

## Editorial Team

### Editor in Chief

Kartini, S.Si., M.Si., Apt., Ph.D. [Sinta](#) [Scopus](#)

### Associate Editor

Dr. Herman J. Woerdenbag [Scopus](#)  
Assoc. Prof. Dr. Omboon Vallisuta [Scopus](#)  
Dr. Menino Osbert Cotta [Scopus](#)  
Dr. Christina Avanti M.Si., Apt. [Sinta](#) [Scopus](#)  
Prof. Dr. Dwi Setyawan, S.Si., M.Si., Apt. [Sinta](#) [Scopus](#)  
Dr. Rika Yulia, S.Si., SpFRS., Apt. [Sinta](#) [Scopus](#)  
Dr. Oeke Yunita, S.Si., M.Si., Apt. [Sinta](#) [Scopus](#)  
Rr. Retno Widyowati, S.Si., M.Pharm., Apt. [Sinta](#) [Scopus](#)  
Dr. Finna Setiawan, S.Farm., M.Si. [Sinta](#) [Scopus](#)  
Desak Ketut Ernawati, S.Si., Apt., M.Pharm., Ph.D. [Sinta](#) [Scopus](#)  
Dr. Susi Ari Kristina, M.Kes., Apt. [Sinta](#) [Scopus](#)  
Dr. Dini Kesuma, S.Si., M.Si., Apt. [Sinta](#) [Scopus](#)  
Dr. nat. techn. Hendri Wasito, S.Si., M.Sc., Apt. [Sinta](#) [Scopus](#)  
Prof. I Ketut Adnyana, M.Si., Ph.D. [Sinta](#) [Scopus](#)

### Administrator

Siti Kusnul Khotimah

Maya Harfia A., A.Md.

[Additional Menu:](#)

[SUBMISSION TUTORIAL](#)[LOGIN TROUBLESHOOT TUTORIAL](#)[E-BROCHURE](#)[AUTHOR GUIDELINES](#)[ONLINE SUBMISSION](#)[STATEMENT OF ORIGINALITY](#)



# Media Pharmaceutica Indonesiana

[Current](#) [Archives](#) [Announcements](#) [About](#) [Search](#)[Home](#) / [Archives](#) / Vol. 4 No. 1 (2022): JUNE

## Vol. 4 No. 1 (2022): JUNE

DOI: <https://doi.org/10.24123/mpi.v4i1>

Published: 2022-06-30

### Original Research Articles

#### Formulasi Chewable Gummy Daun Kelor (*Moringa oleifera*) dengan Gelling Agent Konjak Glukomanan dan Kappa Karagenan

Karina Citra Rani, Komang Wulan Cahya Ningrat, Nikmatul Ikhrom Eka Jayani

1-12



Abstract Views: 109



PDF Downloads: 137

DOI <https://doi.org/10.24123/mpi.v4i1.5032>

PDF

#### Pengaruh Laju Alir pada Proses Spray Drying terhadap Karakteristik Fisiko Kimia Mikrosfer Glibenklamid menggunakan Polimer Kitosan dan Penyambung Silang Natrium Tripolifosfat

Cynthia Marisca Muntu, Ilona Pricilya Tenderan

13-22



Abstract Views: 41



PDF Downloads: 54

DOI <https://doi.org/10.24123/mpi.v4i1.5045>

PDF

#### Formulasi dan Aktivitas Antioksidan Kombinasi Glutation dan Alfa Arbutin dalam Serum Kosmetik

Ni Luh Dewi Aryani, Luh Putu Indah Parnanda Dewi, Gusti Ayu Putu Wina Anandha Trisna

23-30



Abstract Views: 85



PDF Downloads: 60

DOI <https://doi.org/10.24123/mpi.v4i1.5066>

PDF

#### Active compounds of fingerroot (*Boesenbergia pandurata*) for obesity treatment: in silico approaches

Ari Yuniarto, Abdul Aji, Anggia Noor Ramadhani, Galuh Wening Permatasari

31-43



Abstract Views: 74



PDF Downloads: 49

DOI <https://doi.org/10.24123/mpi.v4i1.4807>

 PDF

#### Faktor Penting Preferensi Konsumen Pada Water Kefir Teh Ashitaba

Benedicta Ratih Kusumastuti, Tjandra Pantjajani, Prita Ayu Kusumawardhany, Lanny Kusuma Widjaja, Hazrul Iswadi, Ardhia Deasy Rosita Dewi

44-55



Abstract Views: 69



PDF Downloads: 58

DOI <https://doi.org/10.24123/mppi.v4i1.4902>
 PDF

#### Air Daun Sirih (Piper betle L.) Tidak Berpotensi Memicu Resistensi Sel Escherichia coli pada Dosis Pemakaian Secara Traditional

Yeslia Naomi Castoeri, Ernest Suryadjaya, Mariana Wahjudi

56-64



Abstract Views: 69



PDF Downloads: 48

DOI <https://doi.org/10.24123/mppi.v4i1.4706>
 PDF

#### Analisis Tingkat Pengetahuan dan Sikap Masyarakat Terhadap Obat Generik di Wilayah Purwokerto Utara

Kartikaningrum, Hening Pratiwi, Ika Mustikaningias

65-74



Abstract Views: 62



PDF Downloads: 92

DOI <https://doi.org/10.24123/mppi.v4i1.4901>
 PDF

#### Optimalisasi Clinical Pathway “Penggunaan Antibiotik” dalam Praktik Kolaborasi Interprofesional Manajemen Perawatan Pasien Bedah Ortopedi di Surabaya

Adinda Irawati, Fauna Herawati, Heru Wiyono, Rika Yulia

75-83



Abstract Views: 74



PDF Downloads: 53

DOI <https://doi.org/10.24123/mppi.v4i1.4559>
 PDF

#### Pengetahuan, Sikap, dan Praktik Apoteker dalam Penilaian Kepatuhan Pasien Diabetes di Puskesmas Kota Surabaya

Khusnul Khotimah, Abdul Rahem, Lisa Adhitama

84-93



Abstract Views: 77



PDF Downloads: 96

DOI <https://doi.org/10.24123/mppi.v4i1.5075>
 PDF

### Critical Review

#### Mini Review: Quality Control Study of Crude Drug of Justicia gendarussa Burm. f. Leaves as Male Contraceptive

Rokhmatul Ummah, Bambang Prajogo Eko Wardoyo, Retno Widyowati

94-104



Abstract Views: 72



PDF Downloads: 0

DOI <https://doi.org/10.24123/mppi.v4i1.4838>

Additional Menu:

[SUBMISSION TUTORIAL](#)
[LOGIN TROUBLESHOOT TUTORIAL](#)
[E-BROCHURE](#)
[AUTHOR GUIDELINES](#)
[ONLINE SUBMISSION](#)
[STATEMENT OF ORIGINALITY](#)

[COPYRIGHT TRANSFER FORM](#)[PUBLICATION ETHICS](#)[SCREENING OF PLAGIARISM](#)[EDITORIAL BOARD](#)[PEER REVIEW](#)[VISITOR STATISTICS](#)[INDEXING & ABSTRACTING](#)

#### Most read last week

[Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kayu Secang \(\*Caesalpinia sappan\*\) Menggunakan Metode DPPH, ABTS, dan FRAP](#)

👁 171

[Aktivitas Inhibisi Enzim Alfa-glukosidase dari Ekstrak Rimpang Bangle \(\*Zingiber cassumunar\* Roxb.\) secara In vitro](#)

👁 103

[Studi Farmakokinetika Teofilina Setelah Pemberian Oral Dosis Tunggal Tablet Teofilina dan Aminofilina Lepas Kendali pada Subyek Normal](#)

👁 101

[Spektrofotometri dengan Pendekatan Kemometrika untuk Analisis Asam Benzoat dan Asam Salisilat Secara Simultan dalam Sediaan Larutan](#)

👁 92

[Metode Monocyte Activation Test \(MAT\) dan Recombinant Factor C \(rFC\) sebagai Alternatif Metode Pengujian Pirogen bagi Perusahaan Farmasi di Indonesia](#)

👁 90

Achievement :



Journal Template :



Tools :



Counter :





## Information

[For Readers](#)

[For Authors](#)

[For Librarians](#)

## Current Issue

[ATOM](#) 1.0

[RSS](#) 2.0

[RSS](#) 1.0

## Further Information:

Faculty Of Pharmacy

Jl. Raya Kalirungkut - Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

Phone: +62 31 298 1165 | Fax: +62 31 298 1111

Email: [mpi@unit.ubaya.ac.id](mailto:mpi@unit.ubaya.ac.id)

[View My Stat](#)

Platform &  
workflow by  
**OJS / PKP**



### **MPI (MEDIA PHARMACEUTICA INDONESIA)**

[FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS SURABAYA](#)

★ P-ISSN : 25276208 <→ E-ISSN : 25279017 ♦ Subject Area : Health\_Science

**0.95**  
Impact Factor

**273**  
Google Citations

**Sinta 4**  
Current Accreditation

[Google Scholar](#) [Garuda](#) [Website](#) [Editor URL](#)

History Accreditation

2019 2020 2021 2022 2023 2024

#### **Garuda** [Google Scholar](#)

[Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Upo-upo \(Phyllodium pulchellum \(L.\) Desv.\) sebagai Antibakteri terhadap Pertumbuhan Streptococcus viridans dan Streptococcus pyogenes Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya](#) [MPI \(Media Pharmaceutica Indonesiana\) Vol. 3 No. 3 \(2021\); JUNE 138-145](#)

2021 [DOI: 10.24123/mpi.v3i3.3629](#) [Accred : Sinta 4](#)

[Studi Eksperimental Efektivitas Pijat dengan Minyak Esensial Cengkeh terhadap Status Fungsional Pasien Osteoarthritis Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya](#) [MPI \(Media Pharmaceutica Indonesiana\) Vol. 3 No. 3 \(2021\); JUNE 188-196](#)

2021 [DOI: 10.24123/mpi.v3i3.3918](#) [Accred : Sinta 4](#)

[Analisis Interaksi Obat Penyakit Ginjal Kronik di RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes Kupang Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya](#) [MPI \(Media Pharmaceutica Indonesiana\) Vol. 3 No. 3 \(2021\); JUNE 179-187](#)

2021 [DOI: 10.24123/mpi.v3i3.3937](#) [Accred : Sinta 4](#)

[Pengaruh Konsentrasi Xanthan Gum \(1,5% dan 2%\) terhadap Karakteristik Fisika dan Kimia Sereal Daun Kelor dengan Pengisi Susu Soya dan Susu Skim Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya](#) [MPI \(Media Pharmaceutica Indonesiana\) Vol. 3 No. 3 \(2021\); JUNE 146-161](#)

2021 [DOI: 10.24123/mpi.v3i3.4396](#) [Accred : Sinta 4](#)

[Characterization of Green Pigment from Sauropus androgynus Shoot Cultures Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya](#) [MPI \(Media Pharmaceutica Indonesiana\) Vol. 3 No. 3 \(2021\); JUNE 128-137](#)

2021 [DOI: 10.24123/mpi.v3i3.4447](#) [Accred : Sinta 4](#)

[Analisis Fisiko-Kimia Pati Buah Sukun \(Artocarpus altilis\) Muda dan Mengkal Asal Kabupaten Bone Sulawesi Selatan sebagai Kandidat Bahan Tambahan Sediaan Tablet Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya](#) [MPI \(Media Pharmaceutica Indonesiana\) Vol. 3 No. 3 \(2021\); JUNE 171-178](#)

2021 [DOI: 10.24123/mpi.v3i3.4456](#) [Accred : Sinta 4](#)

[Pengembangan Sari Nanas Tinggi Aktivitas Antioksidan Menggunakan Pendekatan Half Factorial Design Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya](#) [MPI \(Media Pharmaceutica Indonesiana\) Vol. 3 No. 3 \(2021\); JUNE 162-170](#)

2021 [DOI: 10.24123/mpi.v3i3.4461](#) [Accred : Sinta 4](#)

[Analisis Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Komunitas di RSUD Kabupaten Kediri Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya](#) [MPI \(Media Pharmaceutica Indonesiana\) Vol. 3 No. 4 \(2021\); DECEMBER 245-252](#)

2021 [DOI: 10.24123/mpi.v3i4.4668](#) [Accred : Sinta 4](#)

[Identifikasi Alkohol dalam Hand Sanitizer secara Fourier Transform Infra Red \(FTIR\) dan Kemometrik Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya](#) [MPI \(Media Pharmaceutica Indonesiana\) Vol. 3 No. 4 \(2021\); DECEMBER 208-216](#)

2021 [DOI: 10.24123/mpi.v3i4.4627](#) [Accred : Sinta 4](#)

[Identification of Potential Ebola Virus Nucleoprotein \(EBOV NP\) Inhibitor Derivate from Various Traditional Medicinal Plants in Indonesia: in silico study Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya](#) [MPI \(Media Pharmaceutica Indonesiana\) Vol. 3 No. 4 \(2021\); DECEMBER 217-226](#)

2021 [DOI: 10.24123/mpi.v3i4.4716](#) [Accred : Sinta 4](#)

[View more ...](#)