

## FORMULASI DAN EVALUASI MIKROPARTIKEL DEXAMETHASONE LEPAS LAMBAT DENGAN MATRIKS ETHYL CELLULOSE (EC)

Anita Sukmawati<sup>1)</sup>, Ratna Yuliani<sup>2)</sup>, Arifah Sri Wahyuni<sup>3)</sup>, Lisdayani<sup>4)</sup>,  
Sholichah Listyaningrum<sup>5)</sup>

<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta  
email: anita.sukmawati@ums.ac.id

### Abstract

*Delivery of drug using microparticles (MP) can be applied in the field of tissue engineering for replacing damaged tissue. MP dexamethasone (DXM)-a corticosteroid for stimulating the growth of bone cells-could be used as a scaffold to support cell growth in three - dimensional (3D) structure and as a drug reservoir for the growth cells that can release the drug in controlled manner. Ethyl cellulose (EC) is a biodegradable polymer and has ability to control the release of drug by swelling mechanism. The purpose of this study was to perform the MP using EC and characterize of physical properties, encapsulation efficiency (EE) and the drug release from MP with various concentrations of EC and polyvinyl alcohol (PVA) as emulsifier. MP EC made by emulsification method. Particle size and shape were characterized by observation using light microscope and Scanning Electron Microscope (SEM). Efficiency of encapsulation (EE) is determined by the direct method and the drug release conducted in the medium of phosphate buffer saline +0.1 % tween 80 at 37°C. MP EC were characterized as sphere particles and the diameter increased related to increasing concentrations of EC. DXM showed high incorporation in EC and are not affected by the EC concentration as well as PVA concentration used in the manufacture of MP. Drug release from MP EC is strongly influenced by the EC and PVA concentration. The shape of MP can be maintained in the drug release medium for 28 days.*

**Keywords:** microparticle, ethyl cellulose, dexamethasone, polyvinyl alcohol (PVA)

### 1. PENDAHULUAN

Mikropartikel (MP) merupakan bentuk sediaan farmasi yang menawarkan sejumlah keuntungan misalnya dapat digunakan untuk sediaan lepas terkontrol dan bisa mempertahankan stabilitas bahan aktifnya [1, 2]. Proses inkorporasi bahan aktif dapat dicapai melalui proses enkapsulasi dan dapat digunakan untuk menghantarkan obat dengan profil pelepasan terkontrol dalam jangka waktu yang lama [3]. Penghantaran obat melalui mikropartikel dapat diaplikasikan dalam bidang *tissue engineering* untuk memperbaiki, mengganti atau meregenerasi jaringan melalui pembuatan jaringan diluar tubuh dan kemudian ditanamkan ke dalam tubuh untuk mengganti jaringan yang rusak [4]. Mikropartikel dapat digunakan untuk membentuk struktur tiga-dimensi (3D) sel yaitu sel aggregate dan kemudian dapat langsung ditanamkan untuk mengganti

jaringan yang rusak. Selain itu, mikropartikel dapat digunakan untuk meng-enkapsulasi zat bioaktif untuk pertumbuhan sel dan kemudian melepas zat tersebut secara terkontrol selama periode waktu tertentu sehingga sel terdiferensiasi menjadi jaringan yang diinginkan [2, 5].

Untuk proses regenerasi tulang, sebagai sumber sel dapat digunakan stem sel atau *primary osteogenic sel*. Sel ditumbuhkan terlebih dahulu secara *in vitro* dalam struktur 3D sebelum ditanamkan pada pasien atau hewan coba. Pertumbuhan atau differensiasi sel menjadi sel tulang dapat didukung dan/ atau diinduksi menggunakan senyawa bioaktif sebagai suplemen pertumbuhan sel seperti *ascorbic acid*, *β-glycero phosphate* dan deksametason sebagaimana disebutkan dalam penelitian yang dilakukan oleh Bielby (2004) dan Marolt (2010 [6, 7]. Deksametason (DXM) adalah salah satu

bahan aktif yang dapat menstimulasi ekspresi gen yang terlibat dalam pembentukan tulang dan mineralisasi jaringan tulang [8-10].

Untuk tujuan penggunaan di bidang *tissue engineering*, diperlukan mikropartikel yang bersifat *biodegradable*, artinya mikropartikel akan dapat terdegradasi dengan sendirinya dalam tubuh sehingga tidak mengganggu pembentukan jaringan yang baru. Polimer yang potensial untuk digunakan sebagai matriks untuk pertumbuhan sel adalah *ethyl cellulose* (EC). EC merupakan polimer turunan selulosa yang bersifat *biodegradable* dapat membentuk *crosslinking gel* sehingga mengembang sehingga dapat mengatur pelepasan obat [11, 12]. Pelepasan obat dari mikropartikel dipengaruhi beberapa faktor antara lain fisikokimia dari mikropartikel, fisikokimia dari bahan aktifnya dan medium sekitar mikropartikel, baik *in vitro* maupun *in vivo* [13, 14]. Selain itu, faktor formulasi juga akan berpengaruh terhadap enkapsulasi bahan aktif serta pelepasan obat.

Pada preparasi MP dengan metode emulsifikasi, faktor yang paling penting untuk meningkatkan jumlah obat terenkapsulasi adalah stabilitas emulsi. Semakin stabil emulsi yang dihasilkan, maka jumlah obat yang terenkapsulasi juga diharapkan akan meningkat. Oleh karena itu, perlu diteliti bagaimana pengaruh konsentrasi EC dalam fase terdispersi dan konsentrasi surfaktan-dalam hal ini digunakan *polyvinyl alcohol* (PVA)- terhadap karakteristik sifat fisik MP dari polimer EC, efisiensi enkapsulasi dan pelepasan DXM dari mikropartikel EC.

## 2. METODE PENELITIAN

### Bahan

*Ethyl cellulose* (EC, *pharmaceutical grade*), *polyvinyl alcohol* (PVA 87-89% *hydrolized*, Sigma), deksametason (DXM, *pharmaceutical grade*, Bratachem), *dichloromethane* (DCM, teknis), etanol (*analytical grade*), aseton (*analytical grade*), tween 80 (*pharmaceutical grade*), *phosphate buffer saline* (PBS, tablet, Sigma).

### Pembuatan Mikropartikel

Mikropartikel (MP) *ethyl cellulose* (EC) dibuat dengan metode emulsifikasi dengan cara melarutkan 500 mg EC dalam *dichloromethane* (DCM) dengan volume yang bervariasi yaitu 20, 10 dan 5 ml sehingga memberikan konsentrasi EC dalam DCM sebesar 2.5, 5 dan 10%. Satu mililiter (1 ml) larutan DXM (m mengandung 5 mg DXM dalam etanol) ditambahkan dalam campuran tersebut. Campuran diaduk menggunakan ultraturax pada kecepatan 16000 rpm selama 3 menit dan diemulsikan ke dalam 50 ml larutan PVA. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi PVA terhadap MP, larutan PVA dibuat dalam berbagai variasi konsentrasi yaitu 0.1, 0.5 dan 2.5% dalam aquades. Pengadukan dilanjutkan kembali pada kecepatan 16000 rpm selama 3 menit. DCM dalam MP diuapkan dengan cara penguapan semalam dalam lemari asam dengan pengadukan kecepatan rendah dalam lemari asam. MP yang terbentuk dikumpulkan dengan cara sentrifugasi selama 15 menit pada 3000 rpm dilanjutkan dengan pencucian menggunakan aquadest sebanyak 3 kali untuk membersihkan kelebihan DXM dan EC yang tidak terenkapsulasi. Mikropartikel yang terbentuk dikeringkan dengan freeze dryer dan disimpan dalam lemari pendingin.

### Karakterisasi Ukuran dan Bentuk Partikel

Distribusi ukuran partikel dievaluasi dengan mendispersikan MP dalam aquadest dan diamati ukuran partikel menggunakan skala pada rentang (10-1000  $\mu\text{m}$ ) pada perbesaran 40 kali. Distribusi ukuran partikel dinyatakan dalam frekuensi untuk tiap kelompok rentang ukuran partikel.

Bentuk partikel diamati menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) dengan meletakkan partikel kering diatas disk karbon, lalu disalut dengan emas selama 5 menit dalam kondisi vakum. Partikel yang telah disalut lalu dimasukkan dalam *chamber* sampel dan ditembak dengan elektron. Gambar diambil dari jarak 15 mm dengan tegangan 15-20 kV. Bentuk partikel diamati dengan perbesaran 500-2000 kali.

### Efisiensi Enkapsulasi

Penentuan efisiensi enkapsulasi dilakukan dengan penetapan secara langsung, yaitu dengan perusakan matrik mikropartikel untuk mengukur jumlah DXM terenkapsulasi. Sejumlah 10 mg MP dilarutkan dalam ethanol untuk melarutkan matriks EC diikuti dengan proses sentrifugasi 3000 rpm selama 5 menit. Bagian larutan yang jernih diukur absorbansinya pada  $\lambda 238$  nm menggunakan spektrofotometer UV. Jumlah obat ter-enkapsulasi ditentukan dengan mem-plot absorbansi pengukuran UV pada kurva baku DXM. Efisiensi enkapsulasi diukur dengan persamaan berikut:

$$\text{Efisiensi Enkapsulasi (EE)} = \frac{\text{Jumlah obat dalam MP}}{\text{Jumlah obat yang digunakan}} \times 100 \%$$

### Pelepasan Obat dari Mikropartikel

Pengujian pelepasan obat dilakukan dalam medium *phosphate buffer saline* (PBS) dengan penambahan 0.1% tween 80 pada suhu 37°C. Sepuluh milligram (10 mg) MP didispersikan dalam 5 ml medium dan diletakkan pada *shaker waterbath* suhu 37°C dan diatur kecepatannya pada 80 *shake* per menit. Jumlah obat yang terlepas diukur dengan pengambilan sampel medium setiap interval waktu tertentu. Volume sampel larutan yang diambil adalah 5 ml dan diikuti dengan penggantian medium yang baru pada volume yang sama. Kadar obat yang terlepas

pada medium disolusi diukur dengan spektrofotometer UV  $\lambda 238$  dan dibuat plot antara waktu versus jumlah obat terlepas kumulatif.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan MP berisi dexametason (DXM) ini nantinya akan digunakan sebagai mikropartikel (MP) yang dapat menghantarkan zat aktif kedalam struktur sel tiga dimensi (3D). Pada proses formulasi mikropartikel, konsentrasi polimer dan konsentrasi surfaktan (dalam hal ini PVA) akan menentukan sifat fisik, kemampuan enkapsulasi, serta pelepasan zat aktif dari mikropartikel.

### Rendemen dan Karakterisasi Fisik Partikel

Konsentrasi EC yang digunakan dalam preparasi MP dan konsentrasi PVA berpengaruh terhadap jumlah MP yang dihasilkan. MP dengan matriks EC, dihasilkan rendemen yang cukup tinggi yaitu diatas 80% (Tabel 1). Peningkatan konsentrasi PVA yang digunakan dalam formulasi juga mempengaruhi rendemen MP yang dihasilkan yaitu terjadi peningkatan jumlah MP yang dihasilkan seiring dengan peningkatan konsentrasi PVA yang digunakan dalam formulasi.

Tabel 1. Rendemen dan diameter rata-rata mikropartikel (MP) EC dengan berbagai variasi konsentrasi polimer dan konsentrasi PVA.

	Konsentrasi EC (%)			Konsentrasi PVA (%)		
	2.5	5	10	0.1	0.5	2.5
Rendemen MP (%)	88.76	82.29	87.63	82.29	83.02	85.92
Diameter ( $\mu\text{M}$ )	7.2	8.4	25.2	7.1	9.85	7.32

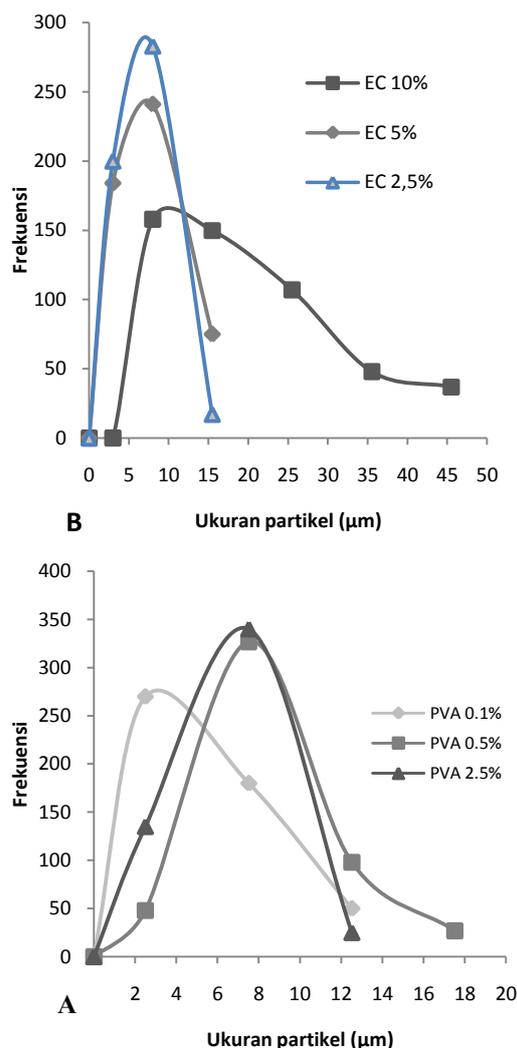
Diameter rata-rata partikel dari MP dengan matriks gelatin dan EC yang dinyatakan sebagai "*volume-number*" dapat dilihat pada **Error! Reference source not found.** Tabel 1. Mikropartikel EC memiliki ukuran partikel mulai dari 3-50  $\mu\text{m}$ . Peningkatan konsentrasi EC dari 2.5 ke 5%

tidak memberikan perbedaan dalam diameter rata-rata MP yang dihasilkan, tetapi pada konsentrasi EC 10%, terjadi peningkatan diameter rata-rata partikel 3 kali lipat dibandingkan MP dengan EC 2.5 dan 5%. Peningkatan konsentrasi polimer yang digunakan dalam preparasi MP diketahui

dapat mempercepat proses pemadatan MP, sehingga ukuran partikel yang dihasilkan menjadi lebih besar seperti yang dilaporkan oleh Mehta dkk [15].

Perbedaan konsentrasi EC dan PVA yang digunakan dalam preparasi MP juga mempengaruhi distribusi ukuran partikel. Dari grafik distribusi ukuran partikel pada berbagai variasi konsentrasi EC (Gambar 1) terlihat bahwa untuk MP yang dibuat dengan EC 2.5% dan 5%, menunjukkan ukuran partikel mengikuti distribusi normal, sedangkan untuk MP dari EC 10% menghasilkan kurva dengan distribusi partikel *positive-skewed*, yang menunjukkan bahwa ukuran partikel terbanyak berada dibawah nilai rata-rata diameter partikel atau dibawah 25.2  $\mu\text{m}$ .

Variasi konsentrasi PVA yang digunakan dalam formulasi MP terlihat mempengaruhi ukuran partikel (Gambar 1). Pada konsentrasi PVA 0.1%, terbentuk kurva *positive-skewed* yang menunjukkan jumlah partikel yang terbanyak berada pada dibawah nilai diameter rata-rata atau dibawah dibawah 7.1  $\mu\text{m}$ . Peningkatan konsentrasi PVA menggeser distribusi ukuran partikel kearah negatif, artinya terjadi peningkatan ukuran partikel. Hal ini bertentangan dengan yang diekspektasikan sebelumnya bahwa peningkatan jumlah PVA dapat menurunkan diameter partikel [16, 17]. Tetapi perlu juga diperhatikan bahwa peningkatan konsentrasi PVA dapat meningkatkan jumlah PVA yang menempel di permukaan partikel, sehingga dapat menyebabkan peningkatan frekuensi partikel yang berukuran 5-10  $\mu\text{m}$ . Penelitian yang dilakukan oleh Lee dkk (1999) juga menunjukkan kecenderungan yang sama, bahwa peningkatan jumlah PVA dapat meningkatkan PVA yang berada di permukaan partikel, tetapi penambahan diameter akibat peningkatan PVA ini tidak akan berpengaruh pada partikel dengan ukuran besar [18].

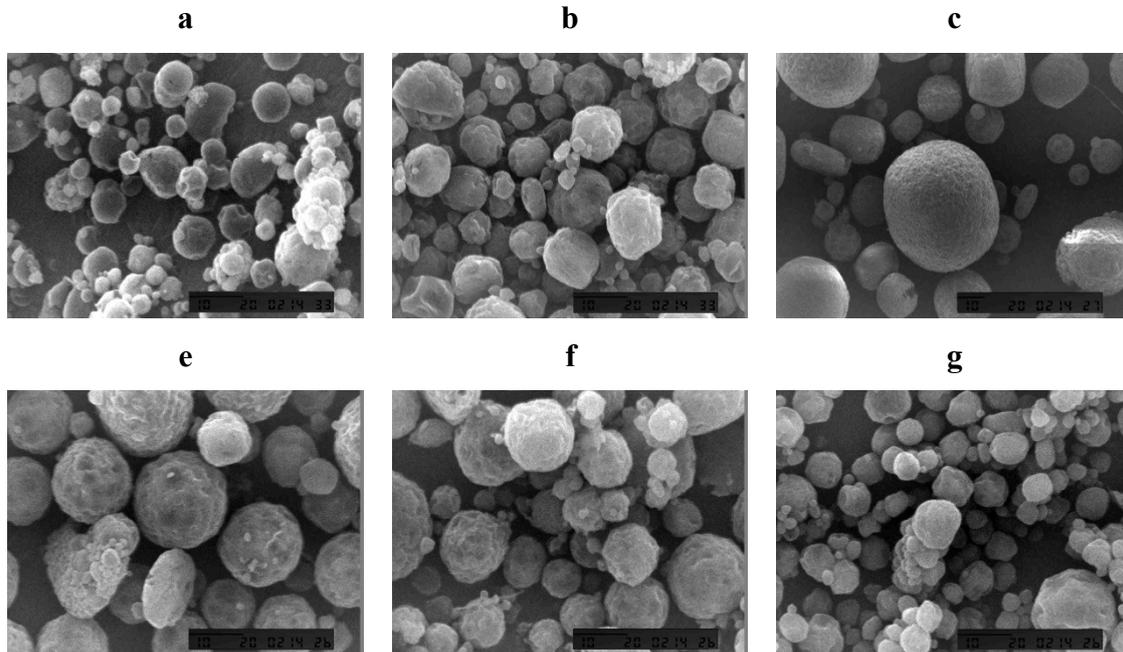


Gambar 1. Grafik distribusi ukuran partikel ethyl cellulose (EC) berisi deksametason (DXM) yang dibuat dengan metode emulsifikasi menggunakan PVA pada konsentrasi 5% dengan variasi konsentrasi EC yaitu 2.5, 5 dan 10% (A) dan PVA 0.1, 0.5 dan 2.5% (B)

Hasil pengukuran dengan metode mikroskopik ini juga dikonfirmasi menggunakan SEM untuk melihat ukuran dan bentuk fisik dari MP (Gambar 2). Mikropartikel dengan konsentrasi EC 2.5 dan 5% menunjukkan hasil yang *spheris* dengan permukaan yang bergelombang (Gambar 2a dan Gambar 2b). Konsentrasi EC 10% dalam pembuatan mikropartikel ternyata dapat menghasilkan partikel dengan permukaan yang halus (Gambar 2c)

dibandingkan dengan menggunakan EC 2.5% dan 5%. Selain itu, partikel yang dihasilkan berukuran lebih besar. Agregasi partikel juga terjadi pada EC MP dengan berbagai variasi konsentrasi PVA (Gambar 2.e-f). Dari gambar tersebut terlihat bahwa

peningkatan konsentrasi PVA dapat menghasilkan partikel EC dengan ukuran yang lebih kecil.



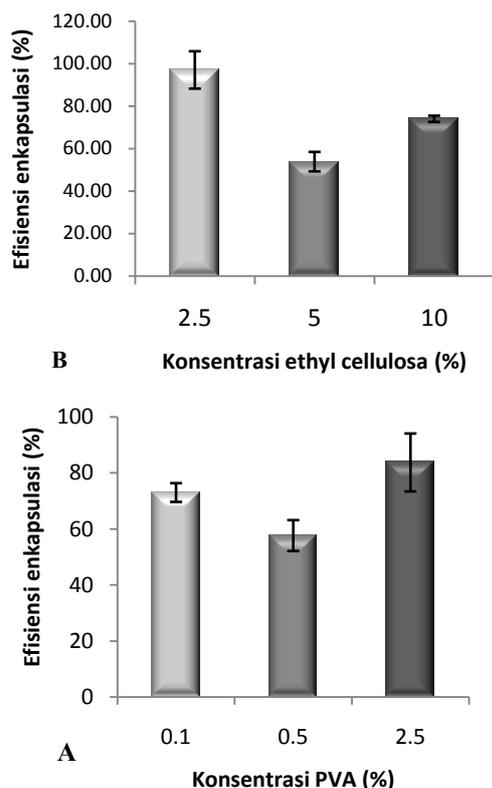
Gambar 2. Hasil SEM mikropartikel *ethyl cellulose* (EC) yang dibuat dengan metode emulsifikasi menggunakan 0.5% PVA dengan berbagai konsentrasi EC yaitu 2.5% (a), 5%(b) dan 10%(c). Metode yang sama juga digunakan untuk membuat mikropartikel menggunakan 5% EC dengan berbagai konsentrasi PVA yaitu 0.1% (e), 0.5% (f) dan 2.5% (g). Perbesaran 2000 kali, kecuali (c) yaitu 1000 kali, dengan skala dalam satuan  $\mu\text{m}$ .

### Efisiensi Enkapsulasi

Efisiensi enkapsulasi MP gelatin dan EC ditentukan dengan metode langsung. Pada metode ini jumlah obat yang terenkapsulasi dalam MP dapat dihitung dengan melarutkan matriks penyusun mikropartikel. EE pada mikropartikel ini ditentukan oleh berbagai faktor dalam formulasi, antara lain jenis polimer yang digunakan, konsentrasi polymer, jumlah *cross-linker agent* yang digunakan dalam MP gelatin dan juga konsentrasi surfaktan yang digunakan dalam formulasi MP.

Menurut Mehta dkk (1996), peningkatan konsentrasi polimer dapat meningkatkan jumlah obat terenkapsulasi. Hal ini dikarenakan adanya peningkatan kecepatan

pengerasan polimer menjadi MP pada larutan polimer konsentrasi tinggi [15]. Tetapi, kecenderungan peningkatan EE pada kenaikan konsentrasi larutan polimer tidak ditemukan pada MP dengan matriks EC. Peningkatan konsentrasi larutan EC dari 2.5% ke 5% justru menurunkan EE hampir setengahnya, tetapi peningkatan konsentrasi EC menjadi 10% kembali menaikkan EE MP dari EC menjadi sekitar 73% (Gambar 3).



**Gambar 3.** Efisiensi enkapsulasi deksametason (DXM) mikropartikel (MP) dengan berbagai konsentrasi EC (A) dan PVA (B). MP EC dibuat dengan metode emulsifikasi. Bar menunjukkan SD, n=3.

Pengaruh konsentrasi surfaktan terhadap EE diteliti pada MP dari matriks EC yang dibuat dengan metode emulsifikasi menggunakan larutan PVA sebagai emulsifier. MP dengan matriks EC ini dibuat dengan metode emulsifikasi. Dari Gambar 3, terlihat bahwa EE tertinggi diperoleh pada konsentrasi PVA 0.1% dan PVA 2.5% berturut turut yaitu  $73.0 \pm 3.34$  dan  $83.7 \pm 10.33$ . Tetapi perbedaan EE dari kedua kelompok ini tidak berbeda bermakna (uji t,  $P > 0.05$ , n=3).

Efisiensi enkapsulasi pada pembuatan MP dengan metode emulsifikasi ditentukan oleh fungsi stabilisasi emulsi dan kemampuan difusi obat dalam globul emulsi. Peningkatan jumlah PVA sebagai surfaktan dapat membantu meningkatkan stabilitas emulsi dan meningkatkan EE [19], tetapi

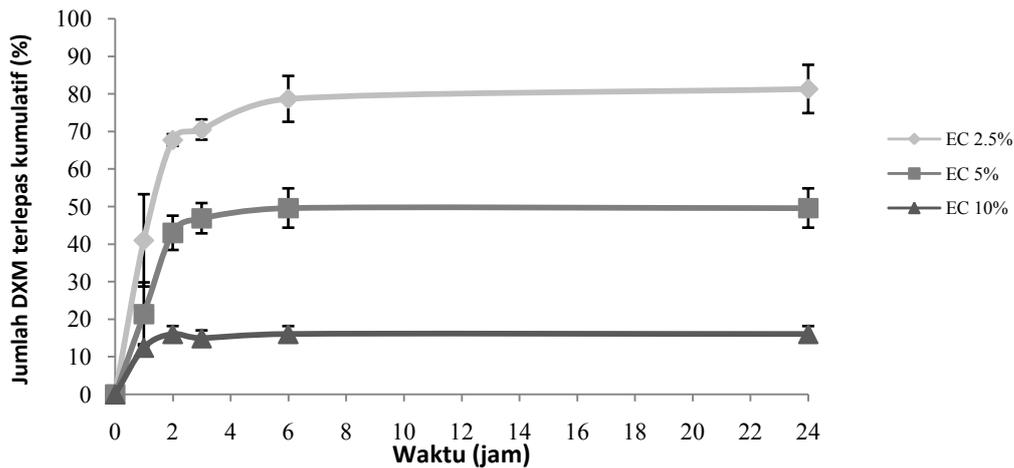
disisi lain dapat juga memfasilitasi keluarnya obat yaitu DXM dari globul emulsi sehingga menyebabkan EE mengalami penurunan. Sehingga dalam formulasi MP dengan metode emulsifikasi perlu diperhatikan jumlah optimum surfaktan yang digunakan untuk mendapatkan EE yang tinggi.

### Pelepasan Obat dari Mikropartikel

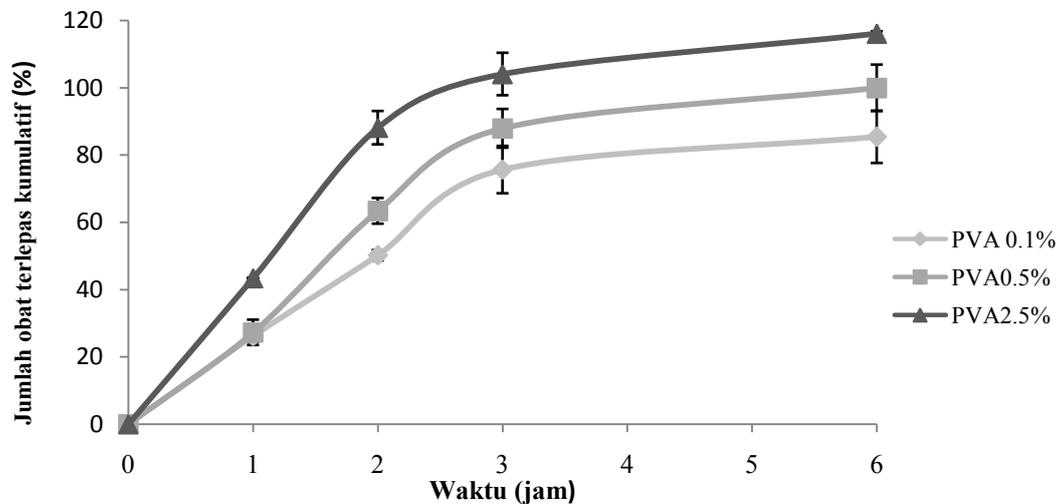
Pelepasan obat dari MP, selain dipengaruhi oleh jenis polimer atau matriks, juga dipengaruhi oleh faktor formulasi dalam preparasi mikropartikel antara lain konsentrasi larutan polimer dan konsentrasi surfaktan yang digunakan dalam pembuatan MP dengan metode emulsifikasi. Pengujian pelepasan obat dilakukan pada interval waktu tertentu hingga tidak ada lagi kadar obat yang terdeteksi pada medium pelepasan obat.

Dari Gambar 4, jumlah total obat yang terlepas dari MP mengalami penurunan seiring dengan peningkatan konsentrasi EC dari 2.5 hingga 10%. Pada pengujian pelepasan obat dari MP dengan matriks EC, proses pengambilan sampel tiap interval waktu dihentikan karena keterbatasan limit of detection (LOD) pada alat yang digunakan untuk mengukur pelepasan obat. Sehingga ada kemungkinan bahwa masih terjadi pelepasan obat dari MP dalam jumlah yang sangat kecil. MP yang dibuat dengan EC 10% menunjukkan jumlah obat yang terlepas kurang dari 20% yang terkait dengan kemampuan polimer konsentrasi tinggi untuk menghambat pelepasan obat [15, 19].

Pengaruh konsentrasi surfaktan yang digunakan dalam formulasi mikropartikel terhadap pelepasan obat dapat dilihat dari MP dengan matriks EC yang dibuat dengan variasi jumlah PVA sebagai surfaktan yang digunakan dalam pembuatan MP. Profil pelepasan obat dari MP dengan matriks EC dengan penambahan PVA 0.1, 0.5 dan 2.5% dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 4. Profil pelepasan obat dari mikropartikel (MP) yang dibuat dari matriks ethyl cellulose (EC) dengan berbagai variasi konsentrasi polimer. Pengujian dilakukan dalam medium dapar fosfat salin + 0.1% tween 80 pada suhu 37°C. MP EC dibuat dengan metode emulsifikasi menggunakan 0.5% PVA sebagai surfaktan. Bar menunjukkan SD, n=3.



Gambar 5. Profil pelepasan obat dari mikropartikel (MP) yang dibuat dari matriks ethyl cellulose (EC) dengan berbagai variasi konsentrasi PVA yang digunakan dalam pembuatan MP. MP EC dibuat dengan metode emulsifikasi dengan konsentrasi larutan EC 5%. Pengujian dilakukan dalam medium dapar fosfat salin+0.1% tween 80 pada suhu 37°C. Bar menunjukkan SD, n=3.

Pada Gambar 5 dapat dilihat bahwa pelepasan DXM dari MP dengan matriks EC terjadi sangat cepat. Dalam periode 6 jam, pelepasan obat untuk ketiga variasi konsentrasi PVA yaitu 0.1, 0.5 dan 2.5% adalah berturut 85.4±7.77; 99.9±6.91 dan 116.1±0.69 %. Pelepasan obat yang sangat cepat dan diluar prediksi ini dikarenakan karena konsentrasi EC 5% yang digunakan sebagai matriks polimer tidak cukup tinggi untuk proses pematatan MP dan

menghasilkan viskositas yang tinggi untuk menghalangi pelepasan obat. Kontrol pelepasan obat dapat diperlambat dengan meningkatkan konsentrasi polimer sehingga proses pematatan MP menjadi lebih tinggi, seperti yang disebutkan dalam Yeo dan Park (2004) [19]. Pada MP EC dengan PVA 2.5%, total kumulatif jumlah obat yang terlepas pada jam ke 6 mencapai lebih dari 100%. Hal ini terjadi diluar prediksi dan disebabkan karena beberapa hal yaitu pertama,

perhitungan *drug loading* yang kurang akurat sehingga *drug loading* yang sebenarnya memiliki harga lebih besar dari yang terukur. Kedua, teknik pengukuran pelepasan obat yang kurang tepat karena kemungkinan pembacaan absorbansi terganggu dengan adanya dispersi MP ukuran kecil dalam sampel uji pelepasan obat yang mengakibatkan absorbansi yang terbaca menjadi lebih besar.

Pengujian pelepasan obat pada MP dengan matriks EC dihentikan setelah 28 hari. Hingga hari ke 28, masih terdapat massa MP EC dalam medium, sehingga diasumsikan belum seluruh obat terlepas ke medium. Tetapi, dari hasil pengukuran menggunakan spektrofotometer UV, menunjukkan absorbansi yang bernilai negatif setelah jam ke 24. Hal ini dikarenakan keterbatasan alat dalam mendeteksi kadar obat yang terlalu kecil.

#### 4. SIMPULAN

Peningkatan konsentrasi EC menjadi 10% juga menghasilkan diameter rata-rata partikel yang lebih besar dan tidak ada hubungan yang linear antara peningkatan konsentrasi EC dengan peningkatan EE. Harga EE tertinggi dihasilkan dari konsentrasi EC 2.5% dan 10% dan harga EE pada MP EC tidak dipengaruhi oleh konsentrasi PVA sebagai surfaktan. Kenaikan konsentrasi EC dapat menghambat pelepasan obat, khususnya pada 1 jam pertama. Massa MP EC dapat dipertahankan hingga 28 hari dan pelepasan obat selama 24 jam pada EC 10% menunjukkan bahwa belum semua obat dari MP terlepas ke medium.

Untuk tujuan penghantaran obat dalam struktur sel tiga-dimensi (3D), mikropartikel yang dibuat dengan matriks EC 10% memiliki potensi untuk digunakan sebagai system penghantaran obat, ditinjau dari ukuran, bentuk, efisiensi enkapsulasi dan kemampuan menahan pelepasan obat. Tetapi, perlu diteliti lebih lanjut mengenai kompatibilitas mikropartikel EC 10% ini dengan sel dan bagaimana kemampuan EC 10% ini untuk menghantarkan deksametason

yang merupakan faktor pendukung pertumbuhan sel tulang.

#### REFERENSI

1. Park, K. and Y. Yeo, *Microencapsulation Technology*, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, J. Swarbrick, Editor. 2007, Informa Healthcare: New York. p. 2315-2327.
2. Chau, D.Y.S., K. Agashi, and K.M. Shakesheff, *Microparticles as tissue engineering scaffolds: manufacture, modification and manipulation*. Materials Science and Technology, 2008. **24**(9): p. 1031-1044.
3. Gaskell, E.E., et al., *Encapsulation and release of  $\alpha$ -chymotrypsin from poly(glycerol adipate-co- $\omega$ -pentadecalactone) microparticles*. Journal of Microencapsulation, 2008. **25**(3): p. 187-195.
4. Li, S., *Stem Cell and Tissue Engineering*. 2011, River Edge, NJ, USA: World Scientific & Imperial College Press.
5. Dhandayuthapani, B., et al., *Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application: A Review*. International Journal of Polymer Science, 2011. **2011**: p. 1-19.
6. Bielby, R., et al., *In vitro differentiation and in vivo mineralization of osteogenic cells derived from human embryonic stem cells*. Tissue Eng, 2004. **10**: p. 1518 - 1525.
7. Marolt, D., M. Knezevic, and G. Vunjak-Novakovic, *Bone tissue engineering with human stem cells*. Stem Cell Research & Therapy, 2010. **1**(2): p. 10.
8. Eijken, M., et al., *The essential role of glucocorticoids for proper human osteoblast differentiation and matrix mineralization*. Molecular and Cellular Endocrinology, 2006. **248**(1-2): p. 87-93.
9. Phillips, J.E., *Glucocorticoid-induced osteogenesis is negatively regulated by Runx2/Cbfa1 serine phosphorylation*.

- Journal of Cell Science, 2006. **119**(3): p. 581-591.
10. Nuttelman, C.R., M.C. Tripodi, and K.S. Anseth, *Dexamethasone-functionalized gels induce osteogenic differentiation of encapsulated hMSCs*. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2006. **76A**(1): p. 183-195.
  11. Sannino, A., C. Demitri, and M. Madaghiale, *Biodegradable Cellulose-based Hydrogels: Design and Applications*. Materials, 2009. **2**(2): p. 353-373.
  12. Kadajji, V.G. and G.V. Betageri, *Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications*. Polymers, 2011. **3**(4): p. 1972-2009.
  13. Gaskell, E.E., et al., *Encapsulation and release of alpha-chymotrypsin from poly(glycerol adipate-co-omega-pentadecalactone) microparticles*. Journal of Microencapsulation, 2008. **25**(3): p. 187-195.
  14. Fredenberg, S., et al., *The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems—A review*. International Journal of Pharmaceutics, 2011. **415**(1-2): p. 34-52.
  15. Mehta, R.C., B.C. Thanoo, and P.P. Deluca, *Peptide containing microspheres from low molecular weight and hydrophilic poly(d,l-lactide-co-glycolide)*. Journal of Controlled Release, 1996. **41**(3): p. 249-257.
  16. Sansdrap, P. and A.J. Moës, *Influence of manufacturing parameters on the size characteristics and the release profiles of nifedipine from poly(DL-lactide-co-glycolide) microspheres*. International Journal of Pharmaceutics, 1993. **98**(1-3): p. 157-164.
  17. Aravand, M.A. and M.A. Semsarzadeh, *Particle Formation by Emulsion Inversion Method: Effect of the Stirring Speed on Inversion and Formation of Spherical Particles*. Macromolecular Symposia, 2008. **274**(1): p. 141-147.
  18. Lee, S.C., et al., *Quantitative analysis of polyvinyl alcohol on the surface of poly(d,l-lactide-co-glycolide) microparticles prepared by solvent evaporation method: effect of particle size and PVA concentration*. Journal of Controlled Release, 1999. **59**(2): p. 123-132.
  19. Yeo, Y. and K. Park, *Control of encapsulation efficiency and initial burst in polymeric microparticle systems*. Archives of Pharmacal Research, 2004. **27**(1): p. 1-12.