



**OPTIMASI JUMLAH ETANOL DAN KONSENTRASI POLIVINIL  
ALKOHOL DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES* NATRIUM  
DIKLOFENAK MENGGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

**SKRIPSI**

Oleh:

**Adquinta Wulandini Putri  
NIM 122210101054**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2016**



**OPTIMASI JUMLAH ETANOL DAN KONSENTRASI POLIVINIL  
ALKOHOL DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES* NATRIUM  
DIKLOFENAK MENGGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi  
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

**Adquinta Wulandini Putri  
NIM 122210101054**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2016**

## PERSEMBAHAN

Penulis mempersembahkan skripsi ini untuk :

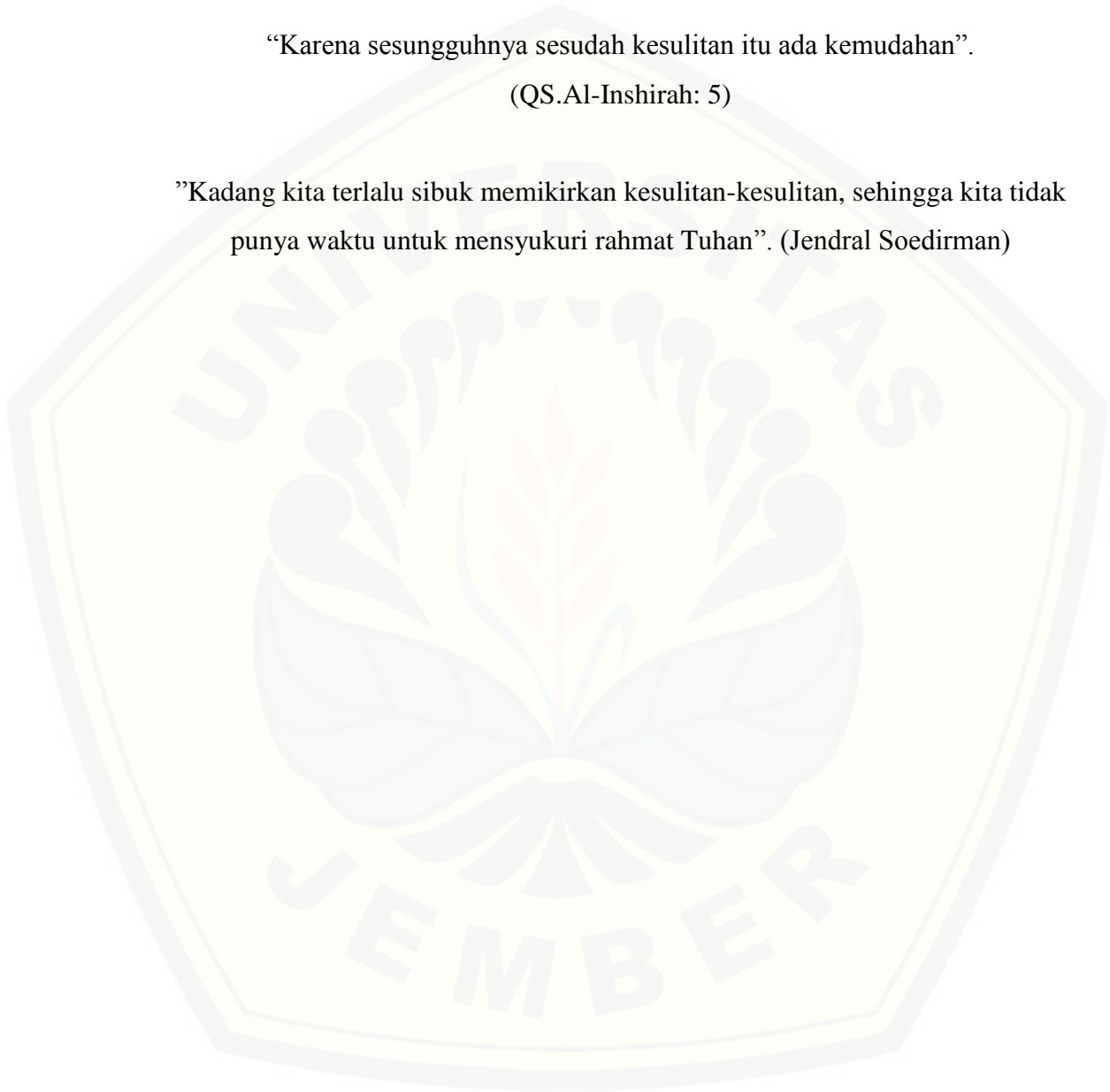
1. Ibunda Hj.Neny Ritawahyuni, S.E dan ayahanda Ir.H.Abd.Gani Fuad sebagai tanda bakti, hormat serta ucapan terima kasih atas segala doa, semangat dan pengorbanan yang telah dilakukan demi tercapainya cita-cita penulis.
2. Kakak penulis Yasser Yudhistira Gibran dan Adik penulis Bagas Nyzar Setiawan sebagai pendamping dan penyemangat dalam proses penulisan skripsi ini.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si.,M.Sc.,Apt dan Ibu Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.F.,M.Sc.,Apt yang telah berkenan membimbing penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Pahlawan tanpa tanda jasa yaitu guru-guruku sejak Taman Kanak-Kanak hingga Perguruan tinggi.
5. Teman-teman angkatan 2012 yang telah memberikan semangat dan bantuan selama masa perkuliahan.
6. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTO**

“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan”.

(QS.Al-Inshirah: 5)

”Kadang kita terlalu sibuk memikirkan kesulitan-kesulitan, sehingga kita tidak punya waktu untuk mensyukuri rahmat Tuhan”. (Jendral Soedirman)



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Adquinta Wulandini Putri

NIM : 122210101054

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul : “*Optimasi Jumlah Etanol dan Konsentrasi Polivinil Alkohol dalam Preparasi Hollow Microspheres Natrium Diklofenak menggunakan Desain Faktorial*” adalah benar-benar hasil karya saya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan atau paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 24 Juni 2016

Yang menyatakan,

Adquinta Wulandini Putri

NIM 122210101054

**SKRIPSI**

**OPTIMASI JUMLAH ETANOL DAN KONSENTRASI POLIVINIL  
ALKOHOL DALAM PREPARASI HOLLOW MICROSPHERES NATRIUM  
DIKLOFENAK MENGGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

Oleh :

Adquinta Wulandini Putri  
NIM 122210101054

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt

Dosen Pembimbing Anggota : Lusia Oktora R. K. S., S.F., M.Sc., Apt

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Jumlah Etanol dan Konsentrasi Polivinil Alkohol dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak menggunakan Desain Faktorial” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

Hari : Jum'at

Tanggal: 24 Juni 2016

Tempat : Laboratorium Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.  
NIP. 197503092001121001

Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt.  
NIP. 197910032003122001

Dosen Penguji Utama,

Dosen Penguji Anggota,

Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt.  
NIP.198608302009121007

Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.  
NIP. 198401242008011001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.  
NIP. 197604142002122001



## RINGKASAN

**Optimasi Jumlah Etanol dan Konsentrasi Polivinil Alkohol dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak menggunakan Desain Faktorial;** Adquinta Wulandini Putri, 122210101054; 2016: 87 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Terapi menggunakan Obat Anti Inflamasi *Non-Steroid* (OAINS) dapat digunakan sebagai pereda nyeri dan pereda inflamasi pada penderita osteoarthritis. Salah satu jenis OAINS yang banyak digunakan adalah natrium diklofenak. Efek samping natrium diklofenak berupa iritasi dinding lambung dapat timbul karena penggunaan jangka panjang dan dalam bentuk sediaan konvensional. Waktu paruh yang dimiliki oleh natrium diklofenak cukup pendek yaitu 1-3 jam.

Pengembangan bentuk sediaan *sustained-released* dipilih sebagai salah satu cara yang tepat untuk mengurangi efek samping natrium diklofenak. Bentuk sediaan ini dapat memperpanjang waktu tinggal obat di dalam saluran gastrointestinal. Salah satu contoh sediaan *sustained-released* dengan sistem mengapung adalah *hollow microspheres*. Sifat *hollow microspheres* yang dapat mengapung pada cairan lambung, diharapkan dapat meminimalkan kontak langsung antara mukosa lambung.

Metode preparasi yang digunakan pada penelitian ini adalah metode *solvent-evaporation*, dengan polimer yang digunakan berupa campuran polimer Hidroksipropilmetil Selulosa (HPMC) dan Etil Selulosa (EC) serta pelarut campuran diklorometana dan etanol. Sifat diklorometana lebih non-polar daripada etanol. *Emulsifier* yang digunakan berupa polivinil alkohol (PVA).

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui komposisi terbaik dari jumlah etanol serta konsentrasi polivinil alkohol dan interaksinya serta mengetahui banyaknya obat yang terjerap dengan metode desain faktorial. Respon dari metode



adalah nilai *entrapment efficiency*. Formula terpilih dengan nilai *entrapment efficiency* tertinggi kemudian dilakukan karakterisasi meliputi *buoyancy*, *yield*, analisis FT-IR dan analisis SEM.

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dilakukan dengan menggunakan *four blades propeller* kecepatan pengadukan 500 rpm dan menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk melakukan pengukuran nilai *entrapment efficiency*. Nilai *entrapment efficiency* yang didapat kemudian diolah dengan *software design expert 10.0.0* versi *trial* untuk mengetahui pengaruh variabel bebas terhadap respon sehingga akan didapatkan satu formula optimum.

Pengaruh jumlah etanol dan konsentrasi polivinil alkohol serta interaksinya terhadap respon nilai *entrapment efficiency* dapat diketahui berdasarkan nilai efek faktor. Jumlah etanol dan konsentrasi polivinil alkohol yang digunakan, keduanya memberikan efek negatif pada respon yang artinya semakin banyak jumlah etanol dan konsentrasi polivinil alkohol maka dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency*. Dari kedua faktor tersebut yang paling mendominasi penurunan respon nilai *entrapment efficiency* adalah faktor konsentrasi polivinil alkohol. Interaksi antara kedua faktor tersebut memberikan efek positif terhadap nilai *entrapment efficiency* yang artinya interaksi antara kedua faktor tersebut dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency*.

Formula optimum kemudian dilakukan karakterisasi *buoyancy* dan *yield* didapatkan masing-masing nilai 86,833 % dan 83,439 %. Hasil analisis FT-IR menunjukkan tidak adanya interaksi antara HPMC dan EC dengan natrium diklofenak dalam *hollow microspheres* ditunjukkan dengan adanya puncak khas natrium diklofenak yaitu N-H, COO<sup>-</sup>, C-N, C-Cl. Ukuran partikel rata-rata *hollow microspheres* natrium diklofenak didapatkan sebesar 167 $\mu$ m dengan bentuk agak sferis, permukaan agak kasar dan tidak rata serta memiliki rongga pada tengahnya.

## PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, atas segala rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Optimasi Jumlah Etanol dan Konsentrasi Polivinil Alkohol dalam Preparasi Hollow Microspheres Natrium Diklofenak menggunakan Desain Faktorial*”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Ibunda Hj.Neny Ritawahyuni, S.E dan ayahanda Ir.H.Abd.Gani Fuad, terima kasih atas segala doa, semangat, pengorbanan serta cinta kasih yang telah diberikan demi tercapainya cita-cita dan kebahagiaan penulis.
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si.,M.Sc.,Apt. dan Ibu Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.F.,M.Sc.,Apt. yang bersedia meluangkan waktu, pikiran dan perhatian untuk membimbing penulis serta memberikan gagasan-gagasan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Bapak Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik dan saran demi kemajuan skripsi ini.
5. Ibu Yuni Retnaningtyas, S.Si., M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan motivasi, arahan dan bimbingan selama menempuh studi.

6. Pahlawan tanpa tanda jasa seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu tiada tara bagi penulis.
7. Bu Itus, Mbak Titin, Mbak Hani dan Bu Wayan yang selalu membantu kelancaran proses penelitian penulis.
8. Ibu Suliyah dan Bapak Ir.Djoko Priyatno, terimakasih telah memotivasi penulis agar menempuh studi lebih giat dan dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
9. Kakak penulis Yasser Yudhistira Gibran dan Adik penulis Bagas Nyzar Setiawan, terimakasih telah mendampingi, memberikan keceriaan dan semangat dalam setiap langkah penulis.
10. Sahabat seperjuangan : Tuhfatul Ulya, Fitria Mayangsari, Zarin Ilafah, Nili Sufianti, Wahyu Wahidatur R, Radita Surya A terima kasih telah banyak memberikan cinta, motivasi dan membantu penulis selama menempuh perkuliahan di Universitas Jember.
11. Teman seperjuangan di Laboratorium Farmasetika “*Pharmaceutical Squad 2016*” : Galuh, Mia, Trias, Ria, Umam, Novia, Ninda, Herlita, Cici, Maharani, Sendy, Amel, Riyah, Ifa, Aik, Lisa, Rani, Bannan, Uswah, Dessy yang memberikan canda tawa dan keceriaan di dalam penelitian penulis.
12. Seluruh teman angkatan 2012 “Petruk Rolas” terimakasih atas waktu 3 tahun 10 bulan bersama kalian dengan berbagai pengalaman yang tak terlupakan.
13. Seluruh pihak yang telah membantu kelancaran proses penulisan skripsi penulis yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Hanya doa dan ucapan terimakasih yang dapat penulis berikan atas dukungan dari seluruh pihak yang telah membantu proses penulisan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk pengembangan ilmu teknologi farmasi.

Jember, 24 Juni 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iii
HALAMAN MOTO .....	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN SKRIPSI.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN .....	viii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
<b>BAB 1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Tujuan Penulisan .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian .....</b>	<b>5</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 <i>Hollow Microspheres</i> .....</b>	<b>6</b>
2.1.1 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> .....	7
2.1.2 Metode <i>Solvent Evaporation</i> dalam Tipe <i>O/W</i> .....	8
2.1.3 Karakterisasi <i>Hollow Microspheres</i> .....	9
<b>2.2 Natrium Diklofenak .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3 Pelarut (<i>Solvent</i>) .....</b>	<b>12</b>
2.3.1 Diklorometana.....	12
2.3.2 Etanol .....	12
<b>2.4 <i>Emulsifier</i> .....</b>	<b>12</b>
<b>2.5 Desain Faktorial .....</b>	<b>13</b>
<b>BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Rancangan Penelitian .....</b>	<b>15</b>
<b>3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....</b>	<b>15</b>
3.2.1 Alat .....	15

3.2.2	Bahan .....	15
<b>3.3</b>	<b>Lokasi dan Waktu Penelitian.....</b>	<b>16</b>
<b>3.4.</b>	<b>Prosedur Penelitian.....</b>	<b>18</b>
3.4.1	Perancangan Optimasi Formula .....	18
3.4.2	Preparasi <i>Hollow microspheres</i> Natrium Diklofenak....	19
3.4.3	Penetapan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	20
3.4.4	Penentuan Formula Optimum .....	21
3.4.5	Karakterisasi Formula Optimum.....	22
<b>BAB 4</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>24</b>
<b>4.1</b>	<b>Hasil Pembuatan <i>Hollow Microspheres</i> Na-Diklofenak.....</b>	<b>24</b>
<b>4.2</b>	<b>Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i> .....</b>	<b>26</b>
4.2.1	Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak .....	26
4.2.2	Perhitungan <i>%EE Hollow Microspheres</i> .....	28
<b>4.3</b>	<b>Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Daerah Optimum</b>	<b>29</b>
<b>4.4</b>	<b>Karakterisasi <i>Hollow Microspheres</i> Optimum .....</b>	<b>36</b>
4.4.1	Perhitungan <i>Buoyancy</i> .....	36
4.4.2	Perhitungan <i>Yield</i> .....	37
4.4.3	Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FT-IR) .....	39
<b>BAB 5</b>	<b>PENUTUP. ....</b>	<b>47</b>
<b>5.1</b>	<b>Kesimpulan .....</b>	<b>47</b>
<b>5.2</b>	<b>Saran .....</b>	<b>47</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....		<b>48</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....		<b>53</b>



**DAFTAR TABEL**

Tabel 3.1 Rancangan Desain Faktorial Dua Faktor dan Dua <i>Level</i> .....	18
Tabel 3.2 Susunan <i>Level</i> Faktor Berdasarkan Desain Faktorial .....	19
Tabel 3.3 Formula <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak .....	19
Tabel 3.4 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak.....	20
Tabel 4.1 Hasil pengujian <i>entrapment efficiency</i> .....	29
Tabel 4.2 Faktor jumlah etanol, konsentrasi polivinil alkohol, dan interaksinya	30
Tabel 4.3 Solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial .....	36
Tabel 4.4 Hasil perhitungan <i>buoyancy</i> .....	37
Tabel 4.5 Hasil perhitungan <i>yield</i> .....	38
Tabel 4.6 Hasil studi FT-IR bilangan gelombang antara natrium diklofenak dengan <i>hollow microspheres</i> natrium diklofenak.....	43
Tabel 4.7 Hasil penentuan ukuran partikel <i>hollow microspheres</i> .....	44

**DAFTAR GAMBAR**

2.1 Penampakan <i>Hollow microspheres</i> .....	6
2.2 Metode preparasi <i>Hollow microspheres</i> .....	8
2.3 Struktur Natrium Diklofenak .....	11
2.4 Struktur Diklorometana.....	12
2.5 Struktur Etanol.....	12
2.6 Struktur Polivinil Alkohol.....	13
3.1 Skema langkah kerja penelitian .....	17
4.1 Hasil pembuatan empat formula <i>hollow microspheres</i> .....	25
4.2 Spektra panjang gelombang natrium diklofenak.....	26
4.3 Kurva Baku natrium diklofenak .....	27
4.4 <i>Contour plot</i> dari respon nilai <i>entrapment efficiency</i> .....	33
4.5 <i>Contour plot</i> tiga dimensi dari respon nilai <i>entrapment efficiency</i> .....	34
4.6 <i>Overlay plot</i> dari respon nilai <i>entrapment efficiency</i> .....	35
4.7 Spektra FT-IR natrium diklofenak.....	39
4.8 Spektra FT-IR hidroksipropilmetil selulosa (HPMC).....	40
4.9 Spektra FT-IR polimer etil selulosa (EC).....	41
4.10 Overlay Spektra FT-IR natrium diklofenak dan <i>hollow microspheres</i> ...	43
4.11 Morfologi <i>hollow microspheres</i> natrium diklofenak pada SEM.....	44
4.12 Morfologi <i>hollow microspheres</i> natrium diklofenak formula (1) .....	45



## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Osteoarthritis adalah penyakit degeneratif sendi yang bersifat kronik, berjalan progresif lambat, seringkali tidak meradang atau hanya menyebabkan inflamasi ringan, ditandai dengan adanya deteriorasi dan abrasi rawan sendi. Osteoarthritis juga melibatkan kerusakan kartilago, lapisan sendi, ligamen, dan tulang sehingga menyebabkan nyeri dan kekakuan pada sendi (Sudoyo *et al.*, 2008). Prevalensi osteoarthritis di Indonesia mencapai 5 % pada usia < 40 tahun, 30 % pada usia 40-60 tahun dan 65 % pada usia > 61 tahun (Koentjoro, 2010). Penderita osteoarthritis mengalami keterbatasan gerak derajat ringan sampai berat yang menyebabkan penurunan kualitas hidup penderita (Kertia *et al.*, 2011).

Terapi menggunakan Obat Anti Inflamasi *Non-Steroid* (OAINS) dapat dipilih sebagai pereda nyeri dan pereda inflamasi pada penderita osteoarthritis. Salah satu OAINS yang banyak digunakan untuk terapi osteoarthritis adalah natrium diklofenak. Natrium Diklofenak merupakan OAINS golongan asam asetat dengan dosis terapi 100-150 mg per hari (Sweetmann, 2009). Obat tersebut terikat 99% pada protein plasma dan mengalami efek metabolisme lintas pertama sebesar 40-50% dengan waktu paruh sekitar 1-3 jam (Yunarto, 2014). Sifat Natrium Diklofenak agak sukar larut dalam air dan mempunyai permeabilitas yang tinggi, sehingga diklasifikasikan menurut *Biopharmaceutics Classification System (BCS)* termasuk kelas II (Chuasuwana, 2009). Natrium diklofenak dapat menyebabkan efek samping pada gastrointestinal berupa nyeri epigastrik, mual, muntah, diare, iritasi dinding lambung, ulser pepti dan perdarahan pada saluran cerna (Yunarto, 2014). Efek samping pada gastrointestinal terjadi karena mekanisme kerja natrium diklofenak yang dapat menghambat enzim siklooksigenase secara non selektif sehingga mengurangi produksi mukosa lambung. Proteksi lambung terhadap suasana asam semakin menurun seiring dengan berkurangnya mukosa lambung (Dipiro, 2008).

Pengembangan bentuk sediaan oral sangat dibutuhkan untuk mengurangi resiko terjadinya efek samping pada gastrointestinal. Pengembangan bentuk sediaan

*sustained-released* dipilih sebagai salah satu cara yang tepat untuk mengurangi efek samping natrium diklofenak. Bentuk sediaan ini dapat memperpanjang waktu tinggal obat di dalam saluran gastrointestinal. Salah satu sistem yang dapat digunakan yaitu sistem mengapung (*floating system*). Sistem ini dirancang agar sediaan dapat mengapung dalam cairan lambung dan bahan aktif dilepaskan secara perlahan pada laju yang diinginkan oleh sistem tersebut. Salah satu contoh sediaan *multiple unit* dengan sistem mengapung adalah *hollow microspheres*.

*Hollow microspheres* merupakan partikel berbentuk sferis dengan ukuran ideal 200  $\mu\text{m}$  dan memiliki rongga ditengahnya (Faizi *et al.*, 2012). Sifat *hollow microspheres* yang dapat mengapung pada cairan lambung, diharapkan dapat meminimalkan kontak langsung antara mukosa lambung dengan natrium diklofenak dan mencegah potensi terjadinya efek samping pada gastrointestinal (Singh *et al.*, 2015). Pengembangan sediaan *hollow microspheres* merupakan suatu peluang untuk membuat sediaan yang lebih aman karena dapat menurunkan efek samping yang ditimbulkan.

Polimer yang digunakan dalam formulasi ini adalah Hidroksipropilmetil Selulosa (HPMC) dan Etil Selulosa (EC). HPMC merupakan salah satu polimer yang bersifat hidrofilik, polimer ini mampu mengembang membentuk gel di dalam air dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel tersebut sehingga obat dapat terdisolusi dalam media air (Lachman *et al.*, 1994). Polimer lainnya yaitu etil selulosa merupakan salah satu polimer yang bersifat hidrofobik (Rowe *et al.*, 2009).

Pada penelitian ini menggunakan pelarut campuran diklorometana dan etanol. Campuran pelarut tersebut memiliki sifat non-polar sehingga sesuai untuk melarutkan natrium diklofenak yang sedikit larut air dan polimer yang memiliki sifat tidak larut air. Sifat diklorometana lebih non-polar daripada etanol, sehingga etanol lebih cepat berdifusi menuju fase air. Diklorometana membutuhkan waktu lebih lama untuk berdifusi menuju fase air dan berevaporasi setelah *hollow microspheres* mendekati bentuk padat (Lee *et al.*, 2001). Menurut penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ganesan & Kanth., (2013) dalam preparasi *hollow microspheres* telmisartan, perbandingan jumlah etanol : diklorometana (1:1) menghasilkan *hollow microspheres* yang baik dengan nilai *entrapment efficiency*

yang tinggi. *Emulsifier* yang digunakan berupa polivinil alkohol (PVA). Penggunaan polivinil alkohol sebagai *emulsifier* dikarenakan tipe emulsi yang akan dibentuk pada pembuatan *hollow microspheres* ini adalah *oil in water (o/w)*. Tipe emulsi *oil in water* lebih banyak digunakan daripada tipe emulsi *water in oil* karena prosesnya yang sederhana dan mudah untuk memperoleh produk akhir (Faizi *et al.*, 2012). Perbedaan perbandingan jumlah pelarut berpengaruh pada *yield percentage* dan *entrapment efficiency* (Ganesan & Kanth, 2013). Perbedaan konsentrasi *emulsifier* berpengaruh pada ukuran partikel dan *entrapment efficiency*, semakin tinggi konsentrasi *emulsifier* maka ukuran droplet yang dihasilkan semakin kecil dan nilai *entrapment efficiency* menurun. Konsentrasi polivinil alkohol (PVA) yang biasa digunakan dalam pembuatan *hollow microspheres* adalah 0,5% (Ekta *et al.*, 2015).

Pada penelitian sebelumnya oleh Basavaraj *et al.* tahun 2008, dilakukan penelitian mengenai *hollow microspheres* dari natrium diklofenak sebagai suatu sediaan *floating* dengan sistem penghantaran obat terkontrol. Pada penelitian tersebut, *hollow microspheres* dari natrium diklofenak dikembangkan dengan teknik *emulsion-solvent diffusion* untuk mengendalikan penghantarannya, kemudian dievaluasi sifat fisika-kimia, mikromeritik, profil pelepasan obat secara *in vitro* dan studi stabilitas dari sediaan.

Metode preparasi yang digunakan pada penelitian ini adalah metode *solvent-evaporation*. Metode ini merupakan metode yang paling sering digunakan. Obat dilarutkan ke dalam campuran polimer dan pelarut, kemudian campuran dimasukkan perlahan ke dalam fase *aqueous* berisi *emulsifier*, selanjutnya obat akan membentuk *droplet*. Sistem kemudian diaduk dalam kecepatan dan waktu tertentu pada suhu yang dibuat konstan, proses ini akan diikuti oleh terjadinya penguapan pelarut dan terbentuknya mikropartikel (Singh *et al.*, 2015).

Selanjutnya data yang diperoleh dari hasil penelitian dianalisa menggunakan perangkat lunak “*Design Expert*” untuk mendapatkan formula yang paling optimal dari berbagai jumlah pelarut serta konsentrasi *emulsifier* yang digunakan dalam pembuatan *hollow microspheres* natrium diklofenak.

Berdasarkan penjelasan diatas, diperlukan suatu penelitian untuk mendapatkan formula optimum dari jumlah pelarut yang digunakan serta konsentrasi *emulsifier* dalam pembuatan *hollow microspheres* natrium diklofenak dengan metode *factorial design* yang memiliki sifat fisik baik, seperti ukuran partikel, morfologi dan waktu apung serta memberikan nilai *entrapment efficiency* yang terbaik.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka rumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh jumlah etanol dan konsentrasi polivinil alkohol terhadap *entrapment efficiency hollow microspheres* natrium diklofenak?
2. Berapa jumlah etanol dan konsentrasi polivinil alkohol yang menghasilkan *hollow microspheres* natrium diklofenak dengan *entrapment efficiency* yang optimum?
3. Bagaimana karakteristik-karakteristik (*buoyancy*, *yield*, pembentukan kompleks, dan ukuran partikel) formula optimum *hollow microspheres* natrium diklofenak yang dihasilkan?

## 1.3 Tujuan Penulisan

Tujuan dari penelitian yang dilakukan adalah:

1. Mengetahui pengaruh jumlah etanol dan konsentrasi polivinil alkohol terhadap *entrapment efficiency hollow microspheres* natrium diklofenak
2. Mengetahui jumlah etanol dan konsentrasi polivinil alkohol yang menghasilkan *hollow microspheres* natrium diklofenak dengan *entrapment efficiency* yang optimum.
3. Mengetahui karakteristik-karakteristik (*yield* , *buoyancy*, pembentukan kompleks, dan ukuran partikel) formula optimum *hollow microspheres* natrium diklofenak yang dihasilkan.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

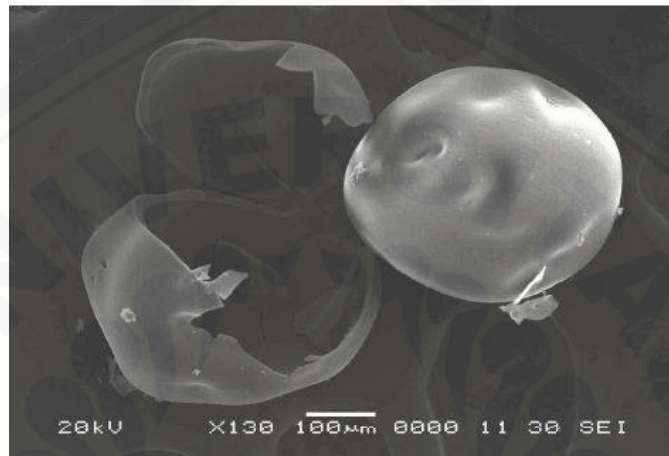
Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan formulasi *hollow microspheres* sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.





## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 *Hollow Microspheres*



Gambar 2.1 Penampakan *Hollow microspheres* (Shirolkar *et.al.*,2010)

*Hollow microspheres* merupakan partikel berbentuk bola kosong tanpa inti. Karakteristik *hollow microspheres* yaitu berupa serbuk mudah mengalir yang terdiri dari protein atau polimer sintesis dan idealnya memiliki ukuran kurang dari 200µm. *Hollow microspheres* memiliki berat jenis lebih rendah dari cairan lambung, dengan demikian *hollow microspheres* dapat mengapung di dalam lambung dalam waktu lebih lama. Saat sistem ini mengapung di dalam saluran gastrointestinal, obat akan dilepaskan secara perlahan pada tingkat yang diinginkan dari sistem. (Ganesan & Kanth, 2013). Penampakan *hollow microspheres* dapat dilihat pada gambar 2.1.

*Hollow microspheres* merupakan sediaan *multiple unit floating system*, yang memiliki kelebihan antara lain sediaan dapat lebih tersebar merata di dalam gastrointestinal dan *hollow microspheres* dapat tinggal dalam waktu yang lebih lama di saluran pencernaan serta membantu mempertahankan pelepasan obat secara terkendali (Kawashima *et al.*, 1992). Sistem penghantaran bentuk sediaan *multiple unit* yang tersebar pada gastrointestinal dapat menghindari gangguan kinerja

pelepasan sediaan karena adanya proses pengosongan lambung, sehingga absorpsi obat menjadi lebih seragam (Narang, 2011).

Secara umum kelebihan *hollow microspheres* dapat digunakan untuk sistem penghantaran obat *sustained released* seperti obat anti inflamasi *non-steroid* (OAINS) yang cocok dengan sistem penghantaran obat tersebut dan dapat mengurangi efek samping iritasi lambung yang ditimbulkan oleh natrium diklofenak. *Hollow microspheres* cocok diaplikasikan untuk bahan aktif yang bioavailabilitasnya rendah, karena jendela absorpsinya sempit pada saluran gastrointestinal bagian atas. Selain itu, *hollow microspheres* merupakan sistem penghantaran obat yang spesifik, karena dapat meningkatkan farmakoterapi pada lambung melalui obat-obat yang bekerja secara lokal seperti eradikasi bakteri *H.pylori*, ulkus duodenum dan gastritis (Faizi *et al.*, 2012).

#### 2.1.1 Preparasi *Hollow Microspheres*

Pemilihan teknik preparasi dari *hollow microspheres* pada sistem *sustained released* bergantung pada sifat polimer dan bahan aktif yang digunakan (Wise, 2000). Preparasi *hollow microspheres* dapat dilakukan dengan banyak teknik seperti metode *emulsion solvent evaporation*, *hot melt microencapsulation*, *solvent removal*, dan *spray drying technique* (Vasir *et al.*, 2003).

Metode yang paling sering digunakan pada preparasi *hollow microspheres* adalah metode *emulsion solvent evaporation*. Metode ini banyak digunakan oleh sejumlah besar industri farmasi untuk mendapatkan obat dengan pelepasan terkendali.

Metode ini melibatkan emulsifikasi polimer dan obat yang terlarut dalam campuran pelarut yang diemulsifikasikan ke dalam sejumlah fase air, dengan bantuan *emulsifier*. Konsentrasi *emulsifier* yang ada dalam fasa air mempengaruhi ukuran partikel dan bentuk partikel *hollow microspheres*. Campuran obat, polimer dan pelarut diteteskan pada fasa air dengan bantuan pengadukan dan pemanasan yang disesuaikan. Penguapan pelarut dibantu dengan laju pengadukan dan suhu yang tepat. Mikropartikel dapat diperoleh melalui penyaringan, sentrifugasi, atau



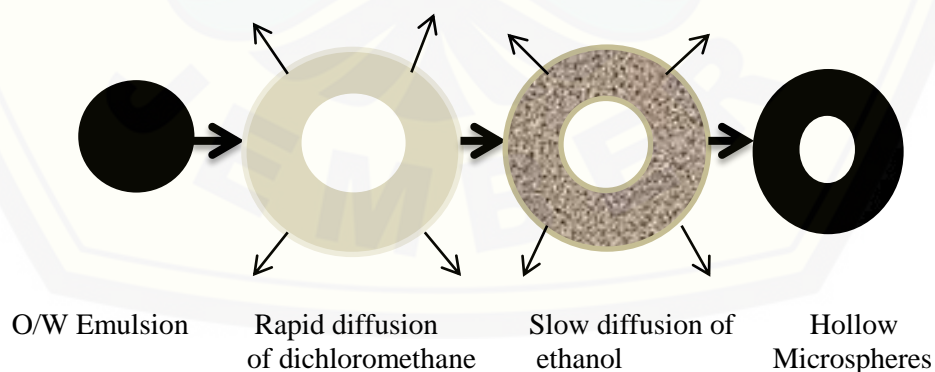
lipofilisasi. Pada dasarnya metode ini memiliki tiga sistem emulsi yaitu meliputi *water in oil (w/o)*, *oil in oil (o/o)* dan *oil in water (o/w)* (Faizi *et al.*, 2012).

### 2.1.2 Metode *solvent evaporation* dalam tipe emulsi *oil in water (o/w)*

Pada penelitian ini digunakan tipe emulsi *oil in water*. Tipe emulsi *oil in water* lebih banyak digunakan daripada tipe emulsi *water in oil* karena kesederhanaan proses dan lebih mudah mendapatkan produk akhir.

Polimer dilarutkan dalam kombinasi pelarut etanol dan diklorometana. Obat tersebut dilarutkan atau didispersikan ke dalam larutan polimer kemudian larutan polimer yang mengandung obat ini diemulsikan pada fase air dengan menggunakan *emulsifier*. Setelah droplet terbentuk, pelarut organik diuapkan dengan bantuan suhu dan kecepatan pengadukan yang sesuai.

Penghilangan pelarut dari calon *hollow microspheres* dapat menentukan ukuran dan morfologi *hollow microspheres*. Penghilangan pelarut secara cepat dari calon *hollow microspheres* menyebabkan presipitasi polimer di permukaan emulsi *oil in water (o/w)*. Hal ini menyebabkan pembentukan rongga di dalam partikel, sehingga membuat partikel berongga agar mempunyai sifat mengambang dalam cairan lambung (Faizi *et al.*, 2012), seperti terlihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Metode preparasi *hollow microspheres* pada tipe emulsi minyak dalam air (o/w) (Faizi *et al.*, 2012).

### 2.1.3 Karakterisasi *Hollow Microspheres*

#### a. *Entrapment Efficiency*

*Entrapment Efficiency* adalah suatu karakterisasi *hollow microspheres* yang menggambarkan kandungan atau jumlah obat yang terjerap di dalam *hollow microspheres*. *Entrapment Efficiency* digambarkan dengan rasio perbandingan kandungan obat sebenarnya (hasil analisis) dengan kandungan obat secara teoritis (Hire & Derle, 2014). Metode yang dapat digunakan adalah metode spektrofotometri dengan menggunakan persamaan berikut (Garud & Garud, 2012):

$$\text{entrapment efficiency} = \frac{\text{konsentrasi obat hasil analisis (ppm)}}{\text{konsentrasi obat teoritis (ppm)}} \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

#### b. *Buoyancy*

*Buoyancy* adalah suatu uji daya pengapungan sediaan yang dilakukan untuk mengetahui perilaku pengapungan suatu bentuk *hollow microspheres* yang dipreparasi menggunakan kombinasi polimer HPMC dan etil selulosa di dalam saluran pencernaan. *Buoyancy percentage* dapat ditentukan menggunakan persamaan berikut (Raut *et al.*, 2013):

$$\text{buoyancy} = \frac{\text{berat } \textit{microspheres} \text{ yang mengambang (Wf)}}{\text{total berat } \textit{microspheres} \text{ (Wf+Ws)}} \times 100\% \dots \dots \dots (2)$$

#### c. *Yield*

*Yield* adalah suatu karakterisasi *hollow microspheres* yang menggambarkan seberapa efisien metode preparasi yang digunakan untuk menghasilkan *hollow microspheres* (Sappidi *et al.*, 2014). *Yield* dapat ditentukan melalui perbandingan berat *microspheres* yang sebenarnya didapat dengan berat *microspheres* teoritis (Garud & Garud, 2012), untuk lebih jelasnya dapat menggunakan persamaan berikut:

$$\text{Yield} = \frac{\text{berat } \textit{microspheres} \text{ sebenarnya (mg)}}{\text{berat } \textit{microspheres} \text{ teoritis (mg)}} \times 100\% \dots \dots \dots (3)$$

#### d. *Scanning Electron Microscope (SEM)*

Ukuran partikel dan morfologi dari suatu *hollow microspheres* mempengaruhi laju pelepasan bahan aktif. Penurunan ukuran partikel, akan

berdampak pada peningkatan rasio antara luas permukaan dengan volume partikel *microspheres*, umumnya peningkatan ini juga akan diikuti peningkatan difusi obat dari *microspheres* ke lingkungan. Partikel yang memiliki ukuran yang lebih kecil mengalami pengerasan yang lebih cepat karena jarak yang pendek untuk menguapnya suatu *solvent*, dan ini akan mengakibatkan distribusi obat lebih seragam. (Varde & Pack, 2006).

#### e. Pembentukan Kompleks

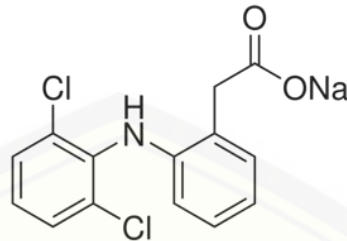
*Fourier Transform Infrared* (FTIR) merupakan suatu metode spektroskopi infrared (IR) yang dapat mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa tetapi tidak dapat menentukan unsur-unsur penyusunnya (Kencana, 2009). Pada spektroskopi IR, radiasi IR dilewatkan pada sampel. Sebagian dari radiasi akan diteruskan, namun jika frekuensi dari suatu vibrasi sama dengan frekuensi radiasi IR yang langsung menuju molekul, molekul sampel akan menyerap radiasi tersebut. Spektrum yang dihasilkan menggambarkan absorpsi dan transmisi molekular membentuk sidik jari molekular suatu sampel (Kencana, 2009).

Pembentukan kompleks dapat dilihat dari adanya interaksi antara bahan aktif dengan polimer yang digunakan, yang mana spektra FTIR dapat digunakan untuk mendeteksi identitas bahan aktif, polimer dan interaksi antara keduanya (Sappidi *et al.*, 2014).

## 2.2 Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak merupakan obat antiinflamasi yang termasuk dalam *Non-Steroid Anti Inflammation Drug* golongan asam asetat (Dipiro, 2008). Diklofenak adalah turunan asam fenilasetat sederhana yang menyerupai florbiprofen maupun meklofenamat. Obat ini adalah penghambat siklooksigenase yang kuat dengan efek anti inflamasi, analgesik dan antipiretik. Potensi diklofenak lebih besar dari pada naproksen. Obat ini dianjurkan untuk kondisi peradangan kronis seperti artritis

rheumatoid dan osteoarthritis serta untuk pengobatan nyeri otot rangka akut (Katzung, 2004).



Gambar 2.3 Struktur Natrium Diklofenak

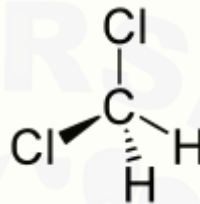
Natrium diklofenak memiliki rumus molekul  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  dengan berat molekul 318,13. Pemerian natrium diklofenak berupa serbuk hablur, berwarna putih hingga hampir putih, higroskopik. Melebur pada suhu  $284^{\circ}C$  (Farmakope Indonesia V, 2014). Kelarutan natrium diklofenak sedikit larut dalam air, larut dalam alkohol; praktis tidak larut dalam kloroform dan eter; bebas larut dalam alkohol metil. pH larutan 1% dalam air adalah antara 7.0 dan 8 serta pKa 4.2 (Sweetmann, 2009).

Pemberian natrium diklofenak secara sistemik mengakibatkan efek samping tukak lambung karena berkurangnya sifat proteksi mukosa lambung (Mutschler, 1994). Tukak lambung terjadi karena natrium diklofenak dapat menghambat enzim *cyclooxygenase 1* (COX-1) dan enzim *cyclooxygenase 2* (COX-2) secara bersamaan. Agen inflamasi terbentuk dari membran *phospholipid* yang diinduksi dengan enzim *phospholipase A2* menjadi asam arakidonat. Enzim *cyclooxygenase 1* berfungsi merubah asam arakidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan yang memiliki fungsi sebagai pengatur fungsi fisiologis seperti gastro protektif dengan membentuk lapisan mukosa pada lambung, sedangkan enzim *cyclooxygenase 2* berfungsi untuk merubah asam arakidonat menjadi prostaglandin sebagai mediator inflamasi yang memberikan efek nyeri pada kasus inflamasi (Dipiro, 2008).

## 2.3 Pelarut

### 2.3.1 Diklorometana

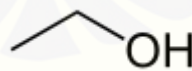
Diklorometana merupakan pelarut organik dengan rumus molekul  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dan berat molekul 84.93. Memiliki pemerian berupa cairan tidak berwarna dan bau seperti kloroform serta memiliki kelarutan dalam air suhu  $30^\circ\text{C}$  sebesar 15.8 g/L, larut dalam etil asetat, alkohol, heksana, benzena, dietil eter (USP 29 NF 24, 2006).



Gambar 2.4 Struktur Diklorometana

### 2.3.2 Etanol

Etanol merupakan pelarut organik dengan rumus molekul  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  dan berat molekul 46.07. Memiliki pemerian berupa cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna, menyebabkan rasa terbakar pada lidah. Mudah menguap walaupun pada suhu rendah dan mendidih pada suhu  $78^\circ\text{C}$ , mudah terbakar. Kelarutannya campur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik. (Farmakope Indonesia V, 2014)



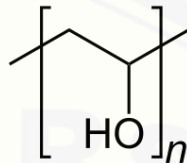
Gambar 2.5 Struktur Etanol

## 2.4 Emulsifier (Polivinil Alkohol)

Polivinil Alkohol memiliki rumus molekul  $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})]_n$  dengan berat molekul 20000-200000. Polivinil alkohol merupakan polimer sintesis yang larut air dengan pemerian tidak berbau, serbuk granul berwarna putih kecoklatan. Larut dalam air, agak larut etanol 95%, tidak larut dalam pelarut



organik. Memiliki pH 5,0-8,0. Penggunaan dalam bidang farmasi antara lain sebagai agen penstabil emulsi, sediaan transdermal dan juga mikrosfer. Konsentrasi penggunaan polivinil alkohol sebagai *emulsifier* lazimnya adalah 0,5% (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.6 Struktur Polivinil Alkohol

## 2.5 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Desain faktorial digunakan dalam percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari beberapa faktor dan interaksinya yang signifikan (Bolton, 1997). Desain faktorial dua aras berarti ada dua faktor (misalnya A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada dua aras yang berbeda, yaitu aras rendah dan aras tinggi. Desain faktorial mengandung beberapa pengertian, yaitu faktor, aras, efek, dan respon. Faktor merupakan setiap besaran yang mempengaruhi respon (Voight, 1995). Aras merupakan nilai atau tetapan untuk faktor. Pada percobaan dengan desain faktorial perlu ditetapkan aras yang diteliti yang meliputi aras rendah dan aras tinggi (Bolton, 1997). Efek adalah perubahan respon yang disebabkan variasi tingkat dari faktor. Efek faktor atau interaksi merupakan rata-rata respon pada aras tinggi dikurangi rata-rata respon pada aras rendah. Respon merupakan sifat atau hasil percobaan yang diamati. Respon yang diukur harus dikuantitatifkan (Bolton, 1997)

Persamaan umum dari desain faktorial adalah sebagai berikut :

$$Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$$

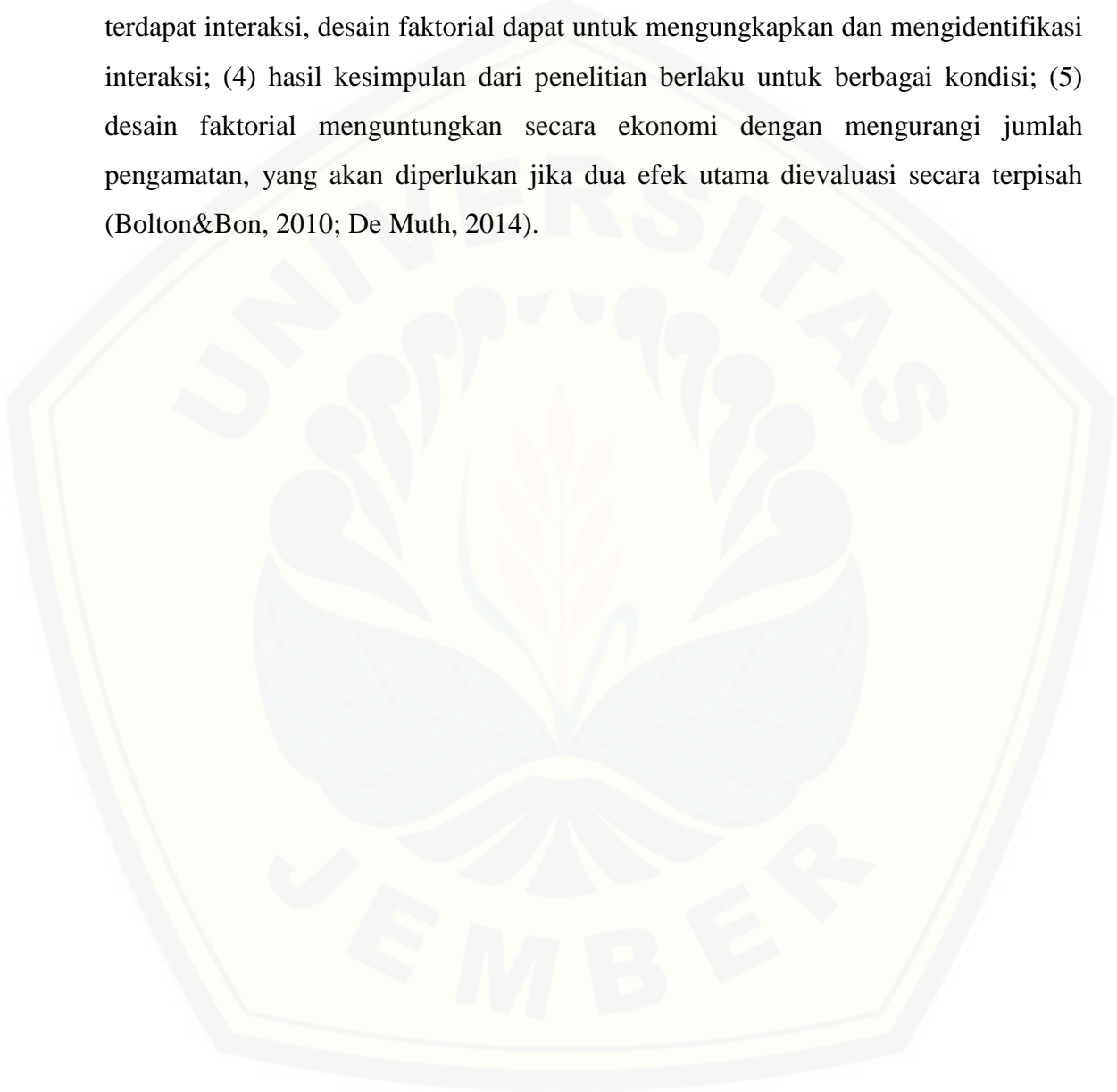
Y = respon hasil atau sifat yang diamati

$X_A$  = aras bagian A

$X_B$  = aras bagian B

$b_0, b_a, b_b, b_{ab}$  = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

Faktorial desain memiliki beberapa keuntungan diantaranya; (1) desain faktorial memungkinkan kita untuk mengevaluasi efek lebih dari satu variabel bebas, secara terpisah dan dalam kombinasi; (2) desain faktorial memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama, ketika tidak ada interaksi; (3) apabila terdapat interaksi, desain faktorial dapat untuk mengungkapkan dan mengidentifikasi interaksi; (4) hasil kesimpulan dari penelitian berlaku untuk berbagai kondisi; (5) desain faktorial menguntungkan secara ekonomi dengan mengurangi jumlah pengamatan, yang akan diperlukan jika dua efek utama dievaluasi secara terpisah (Bolton&Bon, 2010; De Muth, 2014).





## BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: (1) Perancangan optimasi formula dengan jumlah etanol dan konsentrasi polivinil alkohol (PVA) sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *Hollow microspheres* natrium diklofenak sesuai dengan rancangan formula; (3) Penetapan nilai *Entrapment Efficiency* masing-masing formula; (5) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert 10.0.0* versi *trial*; dan (6) Karakterisasi formula optimum.

### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

*Scanning electron microscopy / SEM (TM 3000 Hitachi)*, Spektrofotometri UV-Vis (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), Spektroskopi FTIR (*Genesys 10s*), *Four-blades propeller (IKA Labortechnik, Germany)*, *Magnetic stirrer, Hot plate*, Neraca analitik (*Adventurer TM Ohaus, USA*), Oven (*Memmert, Germany*), pH meter, Corong *buchner*, *Stopwatch*, Alat-alat gelas, Mortir dan stamper, *Software design expert 10.0.0* versi *trial.*, Desikator.

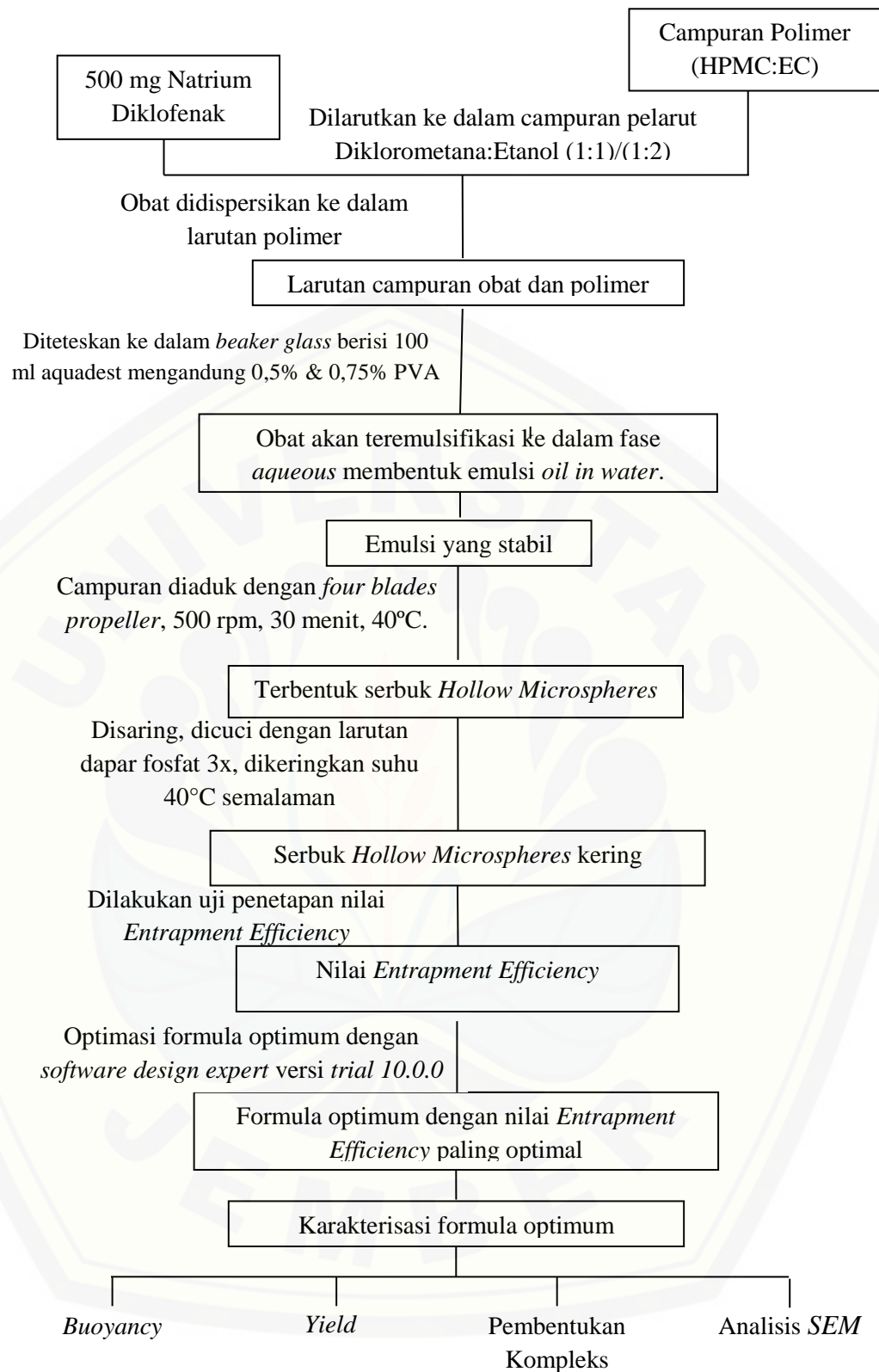
#### 3.2.2 Bahan

Natrium diklofenak (*Cheng Fong Chemical.CO.,Ltd.Taiwan*), HPMC (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), Etil selulosa (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), Etanol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Polivinil alkohol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Diklorometana (*PT. Bratachem, Indonesia*), Aquadestilata (*PT. Bratachem, Indonesia*), Larutan dapar fosfat pH 7.2, HCl 0.1 N, *Tween 80*, Kertas saring, Kertas saring *whatmann* no 1.

### 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan November 2015 – Mei 2016. Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.





Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Perancangan Optimasi Formula

Pada penelitian ini dibuat empat macam rancangan formula *hollow microspheres* natrium diklofenak. Hal yang membedakan masing-masing formula adalah perbandingan jumlah etanol serta konsentrasi polivinil alkohol yang digunakan dalam pembentukan *hollow microspheres* natrium diklofenak.

Penelitian ini menggunakan metode desain faktorial dua *level* dua faktor dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon) sebagai berikut :

- a. Variabel bebas : Perbandingan jumlah pelarut etanol dan konsentrasi Polivinil Alkohol
- b. Variabel terkontrol : Perbandingan polimer etil selulosa dan hidroksipropil metil selulosa, suhu, kecepatan dan lama pengadukan.
- c. Variabel terikat : *Entrapment Efficiency*.

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang diuji pada dua *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Tujuannya adalah untuk mengetahui jumlah etanol dan konsentrasi PVA yang optimum untuk mendapatkan karakteristik *hollow microspheres* yang optimum pula. Berikut tabel 3.1 rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua *level* :

Tabel 3.1 Rancangan Desain Faktorial untuk Dua Faktor dan Dua *Level*

Formula	Faktor A ( Jumlah Etanol)	Faktor B (Konsentrasi Polivinil Alkohol)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Susunan *level* rendah dan *level* tinggi untuk masing-masing faktor dapat dilihat pada tabel 3.2 berikut :

Tabel 3.2 Susunan *Level* Faktor Berdasarkan Desain Faktorial

Faktor	<i>Level</i> Rendah (-1)	<i>Level</i> Tinggi (+1)
Jumlah Etanol	5 ml	10 ml
Konsentrasi Polivinil Alkohol	0,5%	0,75%

Adapun susunan formula *hollow microspheres* natrium diklofenak yang akan diteliti dapat dilihat pada tabel 3.3 berikut :

Tabel 3.3 Formula *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak

Bahan	Jumlah	Fungsi Bahan
Na Diklofenak	500 mg	Bahan aktif
HPMC	200 mg	Polimer
Etil Selulosa	800 mg	Polimer
Diklorometana	5 ml	Pelarut
<b>Etanol</b>	<b>5 ml/10ml</b>	<b>Pelarut</b>
<b>PVA</b>	<b>0,50 gram/0,75 gram</b>	<b>Surfaktan / Emulsifier</b>
Aquadestilata	100 ml	Fase <i>aqueous</i> dan agen pencuci

#### 3.4.2 Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak

*Hollow microspheres* natrium diklofenak dipreparasi menggunakan teknik *solvent evaporation*. Polimer HPMC 200 mg dicampur dengan polimer Etil selulosa 800 mg, lalu campuran keduanya dicampurkan dengan campuran variasi pelarut berisi diklorometana 5 ml dan etanol 5 ml serta 10 ml membentuk suatu larutan polimer. Bahan aktif natrium diklofenak ditimbang sebanyak 500 mg lalu dimasukkan ke dalam larutan polimer. Selanjutnya larutan campuran obat dan polimer tersebut diteteskan secara perlahan – lahan ke dalam fase *aqueous* dengan variasi *polivinil alkohol (PVA)* 0,50% dan 0,75%, maka akan terbentuk *droplet* (tetesan) sambil dilakukan pengadukan menggunakan *Four-blades Propeller*. Pengadukan dilakukan selama 30 menit dengan kecepatan 500 rpm, pada suhu 40°C. Serbuk *Hollow microspheres* yang terbentuk disaring dengan kertas *Whatmann*.

Kemudian hasil saringan dicuci dengan larutan dapar fosfat pH 7,2 sebanyak tiga kali. Setelah itu, serbuk *Hollow microspheres* dikeringkan semalaman pada suhu 40°C. Preparasi *Hollow microspheres* natrium diklofenak secara ringkas dapat dilihat pada tabel 3.4.

Tabel 3.4 Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak

Formula	Na Diklo (mg)	Polimer (HPMC:EC) (mg)	Konsentrasi PVA (% b/v)	Pelarut (DCM:EtOH) (ml)	Suhu (°C)	Kec. & Lama Pengadukan
(1)	500	200 : 800	<b>0,50</b>	<b>5 : 5</b>	40°C	500 rpm, 30 menit
(A)	500	200 : 800	<b>0,50</b>	<b>5 : 10</b>	40°C	500 rpm, 30 menit
(B)	500	200 : 800	<b>0,75</b>	<b>5 : 5</b>	40°C	500 rpm, 30 menit
(AB)	500	200 : 800	<b>0,75</b>	<b>5 : 10</b>	40°C	500 rpm, 30 menit

### 3.4.3 Penetapan *Entrapment Efficiency*

#### a. Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak

##### 1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.

Larutan baku induk dibuat dari 50 mg natrium diklofenak yang dilarutkan dalam 100 ml larutan dapar fosfat pH 7,2 (500 ppm), dikocok hingga larut. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan *scanning* larutan standar baku konsentrasi pada panjang gelombang 200 – 400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya dengan melihat nilai absorbansi yang terbesar menggunakan Spektrofotometri UV-Vis. Panjang gelombang maksimum natrium diklofenak yaitu pada 276 nm (Gohel & Amin, 1998).



## 2. Preparasi Kurva Baku

Larutan baku standar dibuat dari larutan baku induk 500 ppm. Larutan baku induk 500 ppm digunakan untuk pengenceran baku standar dengan rentang 3 – 30 µg/ml. Larutan standar yang dibuat yaitu dengan konsentrasi 10, 15, 20, 25, 30 ppm. Masing-masing larutan standar ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum kemudian didapatkan kurva baku dari hasil pengukuran tersebut (Gohel & Amin, 1998).

### b. Pengukuran *Entrapment Efficiency*

Pengukuran nilai *entrapment efficiency* dilakukan dengan cara menimbang *hollow microspheres* yang mengandung natrium diklofenak setara 50 mg (Murtaza *et al.*, 2010). Selanjutnya *hollow microspheres* tersebut dihaluskan dalam mortar menggunakan stamper, lalu obat diekstraksi dengan melarutkan *hollow microspheres* halus tersebut ke dalam larutan dapar fosfat pH 7,2 sebanyak 100 ml (Chella *et al.*, 2010). Larutan kemudian disaring dan filtrat diambil 1 ml lalu ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,2 sebanyak 25 ml hingga tanda batas. Larutan dianalisis menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum untuk menentukan konsentrasi obat (Sundari & Gaud, 2013).

### 3.4.4 Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menganalisis data yang didapatkan menggunakan metode desain faktorial. Dari data hasil penelitian nilai *entrapment efficiency hollow microspheres* natrium diklofenak, didapatkan harga untuk masing-masing respon, sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon.

Berdasarkan rumus  $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$  dapat dihitung harga koefisien  $b_0, b_a, b_b, b_{ab}$ . Dari hasil perhitungan menggunakan rumus ini, dapat dibuat *countour plot* dengan menggunakan *software design expert 10.0.0 versi trial*.

Pembuatan *countour plot* meliputi nilai persen *entrapment efficiency*, sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta efek interaksi faktor terhadap respon.

Dari *countour plot* tersebut dapat diketahui komposisi optimum kombinasi pelarut diklorometana dan etanol serta konsentrasi polivinil alkohol terhadap persen *entrapment efficiency Hollow microspheres* natrium diklofenak (Tripathi, 2011).

### 3.4.5 Karakterisasi Formula Optimum

#### a. Penetapan *Buoyancy*

Ditimbang sejumlah *Hollow microspheres* yang mengandung obat setara dengan 100 mg natrium diklofenak. Serbuk dimasukkan ke dalam gelas beker berisi 300 ml HCl 0.1 N pH 1.2 dan mengandung Tween 80 (2%) pada suhu 37°C. Campuran kemudian diaduk dengan kecepatan pengadukan 100 rpm selama  $\pm$  6 jam dan berat *Hollow microspheres* yang mengapung ditimbang (Basavaraj *et al*, 2008).

#### b. Penentuan *Yield*

Penentuan persen *yield* dilakukan dengan membandingkan berat *hollow microspheres* sebenarnya dengan berat *Hollow microspheres* teoritis. Berat *hollow microspheres* teoritis didapatkan dari penjumlahan berat bahan aktif dan berat polimer yang digunakan (Garud & Garud, 2012).

#### c. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Penentuan ukuran partikel dilakukan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) dengan perbesaran 800 kali. Sejumlah *Hollow microspheres* diletakkan secara tersebar pada *glass tube* lalu ditempatkan pada *Scanning Electron Microscope Chamber*. Kondisi *chamber* disesuaikan yaitu dengan tekanan 0,1 mmHg dan dengan tegangan 20 kV (Sabitha *et al.*, 2010).

#### d. Identifikasi Pembentukan Kompleks

Untuk melihat pembentukan kompleks antara Natrium Diklofenak dengan HPMC dan Etil selulosa, maka dilakukan *scanning* menggunakan Spektroskopi FTIR

dengan resolusi  $2 \text{ cm}^{-1}$  dan rentang *scanning*  $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ . *Scanning* dilakukan pada Natrium Diklofenak, HPMC, Etil Selulosa dan Kompleks Natrium Diklofenak – HPMC – Etil Selulosa (sampel *Hollow microspheres*). Lalu masing-masing spektra bahan dibandingkan untuk mengetahui interaksinya (Yadav & Jain, 2011).



## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Jumlah etanol dan konsentrasi polivinil alkohol dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency*, tetapi konsentrasi polivinil alkohol lebih dominan menurunkan *entrapment efficiency*. Interaksi antara kedua faktor tersebut meningkatkan nilai *entrapment efficiency*.
2. Kombinasi optimum antara jumlah etanol dan konsentrasi polivinil alkohol untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency* tertinggi adalah 5ml dan 0,5%.
3. *Hollow microspheres* natrium diklofenak yang terbentuk memiliki nilai *buoyancy* sebesar 86,833%, nilai *yield* sebesar 83,439% dan ukuran partikel sebesar 167  $\mu\text{m}$ . Karakteristik kompleks pada formula optimum *hollow microspheres* natrium diklofenak ditunjukkan dengan tidak adanya interaksi yang terjadi dan muncul serapan khas dari natrium diklofenak.

### 5.2 Saran

Adapun saran yang perlu ditambahkan untuk penelitian ini adalah :

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk menjamin mutu sediaan *hollow microspheres* natrium diklofenak.
2. Sebaiknya polimer penyusun *hollow microspheres* berasal dari bahan alam, sehingga dapat meningkatkan upaya pemanfaatan keanekaragaman hayati di Indonesia.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Anonim. 2014. *Farmakope Indonesia* Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Avanco, G. B. & Bruschi, M. L. 2008. Preparation and Characterisation of Ethyl Cellulose Microparticles Containing Propolis. *Rev. Ciênc. Farm. Básica*. Vol. 29 (2): 129 – 135.
- Bhardwaj, Chaurasia, Prajapati & Singh. 2010. Formulation and *In-Vitro* Evaluation Of Floating Microbaloons Of Indomethacin. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. Vol. 67 (3): 291-298
- Bhoi, Dash & Dalai. 2010. Formulation and *In-Vitro* Evaluation Of Oral Floating Matrix Tablets of Diclofenac Sodium. *International Journal of PharmTech Research*. Vol.2 (4): 2420-2428.
- Basavaraj, Deveswaran, Bharath, Abraham, Furtado & Madhavan. 2008. Hollow Microspheres of Diclofenac Sodium – A Gastroretentive Controlled Delivery System. *Pak. Journal Pharmacy and Science*. Vol. 21 (4): 451 –454.
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Application*. Third Edition. New York: Marcel Dekker Inc.
- Bolton, S. & Bon, C. 2010. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications* Fifth Edition., New York: Marcel Dekker, Inc.
- Chella, Yada & Vempati. 2010. Preparation and Evaluation of Ethyl Cellulose Microspheres Containing Diclofenac Sodium by Novel W/O/O Emulsion Method. *Journal Pharmacy Science & Research* 2 (12).
- Chuasuwat, B. 2009. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Form: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol.98(4): 1209-1219.
- De Muth, J.E. 2014. *Basic Statistics and Pharmaceutical Statistical Applications* Third Edi., New York: CRC Press.
- Ding, Zang & Li. 2015. Preparation and Characterization of Collagen/HPMC Blend Film. *Elsevier*. Vol 119: 194-201.
- Dipiro, J.T. 2008. *Pharmacotherapy Handbook 7th edition*. Mc Graw Hill. New York.



- Ekta, Rahul & Aviral. 2015. Preparation and characterization of gastroretentive floating microballoons of acrycoat S-100 bearing carvedilol. *Asia Journal Pharmaceutics*.
- Es-haghi, Mirabedini, Imani & Farnood. 2014. Preparation and characterization of pre-silane modified ethylcellulose-based microcapsules containing linseed oil. *Elsevier*. Vol 447: 71-80.
- Faizi, Rathi, Tajane, Burghate & Wasankar. 2012. Drug Delivery to Absorption Window through Floating Microspheres. *Research Journal of Pharmacy Dosage Forms and Technology* Vol. 4(3): 135-142.
- Ganesan, V. & Kanth V. S. 2013. Preparation and In-vitro Evaluation of Microballoon Drug Delivery System of Telmisartan. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. Vol. 5 (4): 141 –145.
- Garud, N. & Garud, A. 2012. Preparation and In-vitro Evaluation of Metformin Microspheres Using Non-aqueous Solvent. *Tropical Journal of Pharmacy Research* Vol.11(5): 577–583.
- Gohel, M.C & Amin, A.F. 1998. Formulation Optimization of Controlled Release Diclofenac Sodium Microspheres using Factorial Design. *Journal of Controlled Release*. Vol.51(1998): 115-122.
- Hire, N. & Dr. Derle, D. 2014. Microsphere As Drug Carrier : A Review. *International Journal Advance Research* Vol.2(3): 901–913.
- Kawashima, Niwa, Takeuchi, Hino, Itoh. 1992. Hollow Microspheres for Use as a Floating Controlled Drug Delivery System in the Stomach. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol.81(2): 135-140.
- Katzung, B. G., 2004. *Farmakologi Dasar dan Klinik* Edisi IX. Jakarta: Salemba Medika.
- Kencana, A.L., 2009. *Perlakuan Sonikasi Terhadap Kitosan : Viskositas Dan Bobot Molekul Kitosan*. Institut Pertanian Bogor.
- Kertia, Asdie, Rochmah & Marsetyawarr. 2011. Berbagai Keluhan Fisik Yang Dialami Pasien Osteoarthritis Akibat Terapi Natrium Diklofenak Dibandingkan Kurkuminoid Ekstrak Rimpang Kunyit. *Bulletin Of Helath Research*. Vol.9(3): 146.

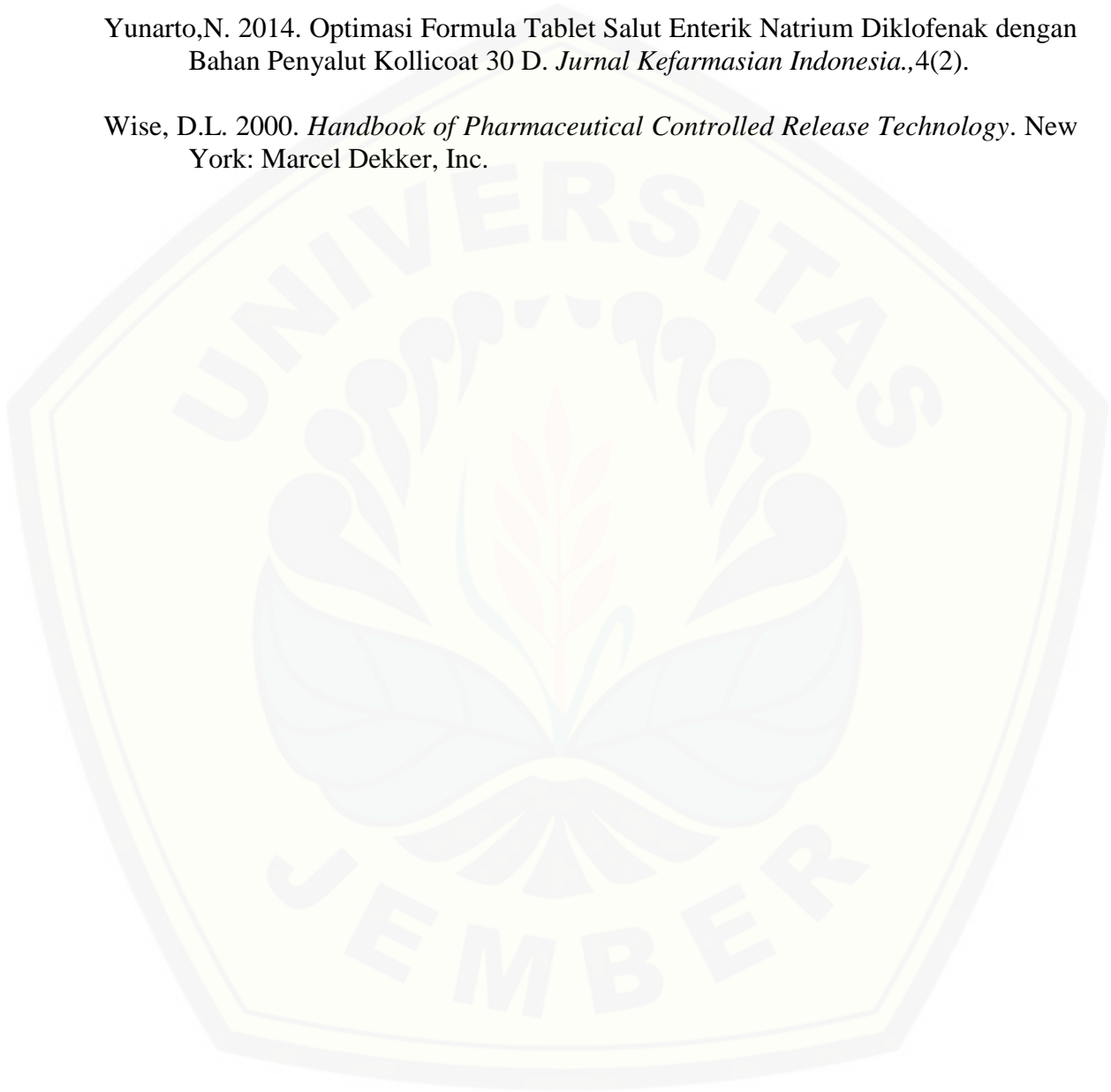
- Koentjoro, S.L. 2010. *Hubungan Antara Indeks Masa Tubuh (IMT) Dengan Derajat Osteoarthritis Lutut Menurut Kellgren dan Lawrence*. Skripsi. Semarang: Perpustakaan Universitas Diponegoro Semarang Universitas Diponegoro Semarang.
- Lachman, L., Lieberman, H. A. & Kanig, J. L. *Teori dan Praktik Farmasi Industri, Jilid II*. Terjemahan oleh Siti Suyatmi. 1994. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Lee, Park, Shin & Choi. 2001. Effect of adding non-volatile oil as a core material for the floating microspheres prepared by emulsion solvent diffusion method. *Journal Microencapsulation*. Vol.18(1): 65-75.
- Murtaza, Ahmad & Shahnaz. 2010. Microencapsulation of Diclofenac Sodium by Nonsolvent Addition Technique. *Tropical Journal of Pharmacy Research*.9(2): 187-195.
- Mutschler E., 1994, *Dinamika Obat*, ed. 5, a.b. Mathilda B. W. dan Anna S. R., Penerbit ITB, Bandung, 196, 206, 208
- Narang, N., 2011. An Updated Review on: Floating Drug Delivery System (FDDS). *International Journal Application of Pharmacy* Vol.3: 1-7.
- O'Donnell, P. B. & McGinity, J. W. 1997. Preparation of Microsphere by the Solvent Evaporation Technique. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol. 28 (1): 25 – 42.
- Patel, Jain, Baghel, Tagde & Patil. 2011. Preparation and *In Vitro* Evaluation of a Microballoon Delivery System for Domperidone. *Scholars Research Library*, Vol. 3 (6): 131 - 141
- Raut, Somvanshi, Jumde, Khandelwal, Umekar & Kotagale. 2013. Ethyl Cellulose and Hydroxypropyl Methylcellulose Buoyant Microspheres of Metoprolol Succinate: Influence of pH Modifiers. *International Journal of Pharmacy Investigation* Vol.3 (3): 163-170.
- Rowe, Sheskey & Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th ed., London: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Sabitha, P., Ratna, J.V. & Reddy, K.R., 2010. Chitosan-Calcium Alginate Microcapsules Of Anti Tubercular Drugs for Oral Use. *International Journal of Chemical Technology Research* Vol. 2(1): 88-98.

- Sappidi, Thadkala, Kota & Aukunuru. 2014. Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Microspheres Encapsulating Metformin Hydrochloride and Glipizide. *Scholarly Research Library* Vol. 6(4): 213–226.
- Shirolkar, Tawar, Gandhi & Deore. 2010. Development and Evaluation of Floating Microspheres of Pioglitazone Hydrochloride Using Ethyl Cellulose. *Der Pharmacia Lettre*. Vol.2(5): 261-277.
- Singh. 2015. Multiunit Floating Drug Delivery System a Significant Tool For The Treatment Of Peptic Ulcer Disease. *International Journal of Research in Pharmacy and Science*. Vol.6(4): 2320-5148.
- Sudoyo, Setiyohadi, Alwi, Simadibrata & Setiadi. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III*. Edisi Kelima. Jakarta: Interna Publising.
- Sundari, T., & Gaud, R. S., 2013. Formulation and Evaluation of Alcohol Resistant Dosage Form of Diclofenac Sodium. *International Journal of Pharmacy Science* Vol.5(3): 854-857.
- Sweetman, S.C. ed., 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference* 36th ed., London: Pharmaceutical Press.
- Tripathi, Radhika & Sivakumar. 2011. Formulation and Evaluation of Glipizide Hollow Microballoons for Floating Drug Delivery. *Bulletin of Pharmaceutical Research*. Vol.1(1): 67-74.
- USP 29-NF 24.2004. *United States Pharmacopeia and The National Formulary*. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.
- Varde, N.K. & Pack, D.W. 2006. Microspheres For Controlled Release Drug Delivery. *Ashley Public*. Vol.4(1): 35–51.
- Vasir, J. K., Tambwekar K. & Garg S. 2003. Bioadhesive Microsphere as A Controlled Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 255 (2): 13 – 32.
- Verma, Alam, Mishra & Vishwakarma. 2015. Formulation and characterization of floating microspheres of ibuprofen. *International Journal of Research in Pharmacy and Science*. Vol. 5(1): 18-22.
- Voight, R. 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Diterjemahkan oleh Soendani N. S., UGM Press, Yogyakarta.

Yadav, A. & Jain, D.K. 2011. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Hollow microspheress of Anti diabetic drug. *Asian Journal Pharmacy & Life*.Vol.1(2): 101–112.

Yunarto,N. 2014. Optimasi Formula Tablet Salut Enterik Natrium Diklofenak dengan Bahan Penyalut Kollicoat 30 D. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*,4(2).


Wise, D.L. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc.





LAMPIRAN

A. Certificate of Analysis  
A1. Natrium Diklofenak

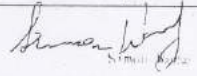
DB.15/0198 

**CHENG FONG CHEMICAL CO., LTD.**

Office: 8F, No 2-2, Sec 2, Nanya W. Rd., Banciao City, Taipei County 220, Taiwan (R.O.C.)      Factory: No 19, Long 4<sup>th</sup> Rd., Dayuan Township, Taiwan County 337, Taiwan (R.O.C.)

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Product: Diclofenac Sodium USP 36		
Lot No: 14127	Quantity: 25kg x 2.500	
Manuf. Date: Dec. 11, 2014	Retest Date: Dec. 10, 2019	Date of Analysis: Dec. 11, 2014


ITEMS	SPECIFICATION	RESULTS
Description	White to off-white hygroscopic, crystalline powder. Melts at about 284°C	Conforms
Identification		
A. IR	Accord with the standard spectrum	Accord
B. HPLC	Meets the requirements	Conforms
C. Tests of sodium	Meets the requirements	Conforms
Color of solution	NMT 0.050, at 440 nm	0.007
Clarity of solution	Meets the requirements	Pass
pH	7.0 - 8.5	7.49
Loss on drying	NMT 0.5%	0.58%
Heavy Metals	NMT 10 ppm	Pass
Chromatographic purity		
(1) 1-[2,6-Dichlorophenyl]-2-oxindole	NMT 0.2%	Undetected
(2) Individual impurity	NMT 0.3%	0.021%
(3) Total impurities	NMT 0.5%	0.045%
Assay	99.0 - 101.0%	99.70%
Residual solvents	Methanol: NMT 3000ppm Isobutanol: NMT 5000ppm	97.48ppm Undetected
Particle size distribution		
Pass ASTM = 80 - 180µm	All pass	100.0%
Pass ASTM = 120 - 125µm	NLT 90%	96.7%
Pass ASTM = 200 - 75µm	NLT 85%	92.7%
Tapped density	0.60 - 0.75 g/ml	0.74 g/ml
<b>PLANT MANAGER</b>	<b>DIRECTOR Q.C.</b>	<b>ANALYST</b>
T. H. Chang T. H. Chang	 Simon Wang	Dan Do Hsu Dan Do Hsu



A2. Hidroksipropilmetil Selulosa (HPMC)

**REVIEWED**  
 By Mahanlo at 10:02 am, Feb 16, 2015

Pg. 1 of 1



Certificate 6619826      The Dow Chemical Company      Page 1  
 Date: 13.06.2014      Certificate of Analysis      Shipped: 13.05.2014

DOW CHEMICAL PACIFIC      FORT OF SINGAPORE      SINGAPORE      Fax:

Cust. P.O.: 7000051544 101562256      SP 089054      SINGAPORE      Dlvv Note: 72569526 10

Material: METHOCEL® B6 Premium LV      Hydroxypropyl Methylcellulose      Spec: 00002395-5

Batch: 3B040124L1      Mfgd: 04.05.2014      Retest Date: 03.05.2019 ✓

Ship from: THE DOW CHEMICAL COMPANY      PLAQUEMINE      LA UNITED STATES

It is hereby certified the material indicated above has been manufactured in accordance with the FDA cGMPs, Kosher guidelines, was inspected and tested in accordance with the conditions and the requirements of current USP, EP and JP for Hypromellose as well as the current specific purity criteria for the food additive Hydroxypropyl Methyl Cellulose (E464) and unless agreed otherwise conforms in all respects to the specification relevant thereto.

Feature	Units	Results		Limits		Method
		3B040124L1	Minimum	Maximum		
Apparent Viscosity	mPa.s	6.3	4.8	7.2	Current	USP/EP/JP
2% in water, @ 20degC						
Loss on Drying	%	2.3	----	5.0	Current	USP/EP/JP
Residue on Ignition	%	0.7	----	1.5	Current	USP/JP
Ash, Sulfated	%	0.7	----	1.5	Current	EP
pH, 2% in Water	-	6.5	5.0	8.0	Current	USP/EP/JP
Assay, Methoxyl	%	28.7	28.0	30.0	Current	USP/EP/JP
Assay, Hydroxypropoxyl	%	8.7	7.0	12.0	Current	USP/EP/JP
Appearance		Passes			Current	EP
Opalescence						
Appearance solution color		Passes			Current	EP

This Batch, based on audit testing and process control, is certified to be NMT 20 ppm heavy metals (as Pb) and also meets all specification requirements for harmonized identification tests, residual solvents and microbiological limits.

Batch (Lot) Number manufacture location (char 7-8): 2N = Midland, MI; ND = Bomlitz, Germany; 24 = Plaquemine, LA; 07 = Stade, Germany

*Shari Workentine*

Shari Workentine, Dow Pharma & Food Solutions Quality System Specialist  
 For inquiries please contact Customer Service at 1-800-232-2436 (USA).

\* Trademark of The Dow Chemical Company

A3. Etil Selulosa (EC)

Page 1 of 2  
No. 157/0669 *J/S*

**Certificate of Analysis**

PT. AN BERSAMA SUKSES BUSINESS PARK TANGERANG CITY BLOK E 15118 TANGERANG INDONESIA	Customer Order: 214-173340D  Ordered Quantity: 20.000 BAG Shipped From: ASI US HOPEWELL PLT Order Number: 7436154/000020 Delivery: 850774820/000020 Date Shipped: May 26, 2015 Sold To Number: 490172
--	--

AQUALON EC-N22 PHARM BAG 18.14KG  
 Aqualon(TM) EC-N22 PHARM Ethylcellulose  
 Ashland Material Number: 429930

Batch: 43928

Characteristics	Specification	Results
Loss on Drying, as Packaged, %	0.0 - 3.0	0.7
Assay, Ethoxyl, %	48.0 - 49.5	48.9
R.O.I., as Na2SO4, %	0.0 - 0.5	0.3
Viscosity, NF Method, 25 C, cps	18 - 24	23
Chlorides as NaCl, %	0.00 - 0.10	0.00
Lead, ppm	0 - 3	0
Heavy Metals (as Pb), ppm	0 - 10	1
Acetaldehyde	PASS	PASS
Acidity/Alkalinity	PASS	PASS
Date of Manufacture		December 14, 2014
Retest Date		December 13, 2016
Ordered Quantity		20.000 BAG

**Notes:**  
 The quality of the above lot(s) conforms to the monograph for Ethylcellulose in the NF and Ph. Eur. current edition.

GMP Compliance: Manufactured in a dedicated facility using current IPEC-PQG GMPs for Excipients.

RESIDUAL SOLVENTS / OVI: Meets requirements of USP <467> and ICH Q3C.

Identification Testing: Meets requirements of NF and Ph. Eur.

Retest Interval: Our recommended retest interval for Aqualon EC low and medium viscosity types, including N4, N7, N10, N14, N22, and NS0 types is 2 years from date of manufacture and at 6 month intervals thereafter. All other types, including N100, N200, and all T types should be tested 12 months from date of manufacture and at 12 month intervals thereafter.

Data shown above are from actual lot(s) analyses.

Printed: May 22 2015 15:42:31


Page 2 of 2

**Certificate of Analysis**

PT. BERSAMA SUKSES BUSINESS PARK TANGERANG CITY BLOK B 118 TANGERANG INDONESIA	Customer Order: 214-173340D  Ordered Quantity: 20.000 BAG Shipped From: ASI US HOPEWELL PLT Order Number: 7436154/000020 Delivery: 850774820/000020 Date Shipped: May 26, 2015 Sold To Number: 490172
---	--

AQUALON EC-N22 PHARM BAG 18.14KG  
 Aqualon(TM) EC-N22 PHARM Ethylcellulose  
 Ashland Material Number: 429930

Batch: 43928

Characteristics	Specification	Results
Responsible Manufacturing Facility: Ashland Specialty Inc. Agents G.P. Affiliate of Ashland Inc. 111 HERCULES ROAD HOPEWELL VA 23860		
		Approved by:  LaTanya Winston  Quality Manager

Phone: 877-546-2782 CUSTOMER SERVICE

Printed: May 22 2015 15:42:31

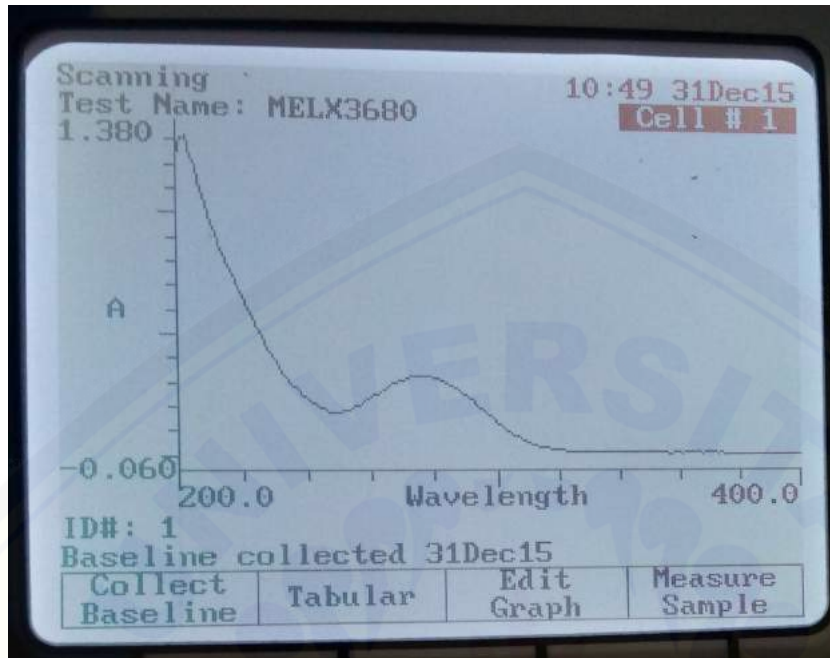
**B. Scanning Panjang Gelombang Natrium Diklofenak**

Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
200	1.208	301	0.138
201	1.288	302	0.126
202	1.313	303	0.117
203	1.318	304	0.107
204	1.278	305	0.097
205	1.23	306	0.088
206	1.188	307	0.081
207	1.137	308	0.072
208	1.095	309	0.066
209	1.041	310	0.06
210	1	311	0.054
211	0.966	312	0.05
212	0.92	313	0.045
213	0.886	314	0.04
214	0.852	315	0.037
215	0.817	316	0.035
216	0.784	317	0.032
217	0.756	318	0.029
218	0.725	319	0.027
219	0.696	320	0.025
220	0.667	321	0.024
221	0.64	322	0.023
222	0.613	323	0.021
223	0.582	324	0.02
224	0.552	325	0.019
225	0.526	326	0.018
226	0.498	327	0.018
227	0.473	328	0.018
228	0.445	329	0.017
229	0.42	330	0.016
230	0.4	331	0.016
231	0.378	332	0.016

232	0.353	333	0.016
233	0.334	334	0.015
234	0.316	335	0.015
235	0.301	336	0.015
236	0.289	337	0.015
237	0.275	338	0.015
238	0.264	339	0.015
239	0.251	340	0.015
240	0.241	341	0.014
241	0.229	342	0.014
242	0.219	343	0.014
243	0.211	345	0.014
244	0.204	346	0.014
245	0.197	347	0.014
246	0.19	348	0.014
247	0.186	349	0.014
248	0.184	350	0.013
249	0.184	351	0.013
250	0.185	352	0.014
251	0.187	353	0.013
252	0.191	354	0.013
253	0.195	355	0.013
254	0.2	356	0.013
255	0.207	357	0.011
256	0.214	358	0.013
257	0.222	359	0.013
258	0.231	360	0.013
259	0.239	361	0.011
260	0.248	362	0.013
261	0.256	363	0.013
262	0.263	364	0.013
263	0.272	365	0.013
264	0.28	366	0.013
265	0.288	367	0.013
266	0.297	368	0.012
267	0.305	369	0.013
268	0.311	370	0.013
269	0.316	371	0.013



270	0.322	372	0.013
271	0.326	373	0.012
272	0.33	374	0.013
273	0.333	375	0.012
274	0.335	376	0.012
275	0.336	377	0.012
276	0.336	378	0.012
277	0.336	379	0.012
278	0.335	380	0.012
279	0.333	381	0.012
280	0.33	382	0.012
281	0.326	383	0.012
282	0.321	384	0.012
283	0.316	385	0.012
284	0.309	386	0.012
285	0.302	387	0.012
286	0.294	388	0.011
287	0.286	389	0.012
288	0.278	390	0.011
289	0.269	391	0.01
290	0.257	392	0.012
291	0.247	393	0.012
292	0.237	394	0.011
293	0.227	395	0.012
294	0.214	396	0.012
295	0.202	397	0.011
296	0.191	398	0.012
297	0.179	399	0.011
298	0.169	400	0.011
299	0.159		
300	0.148		

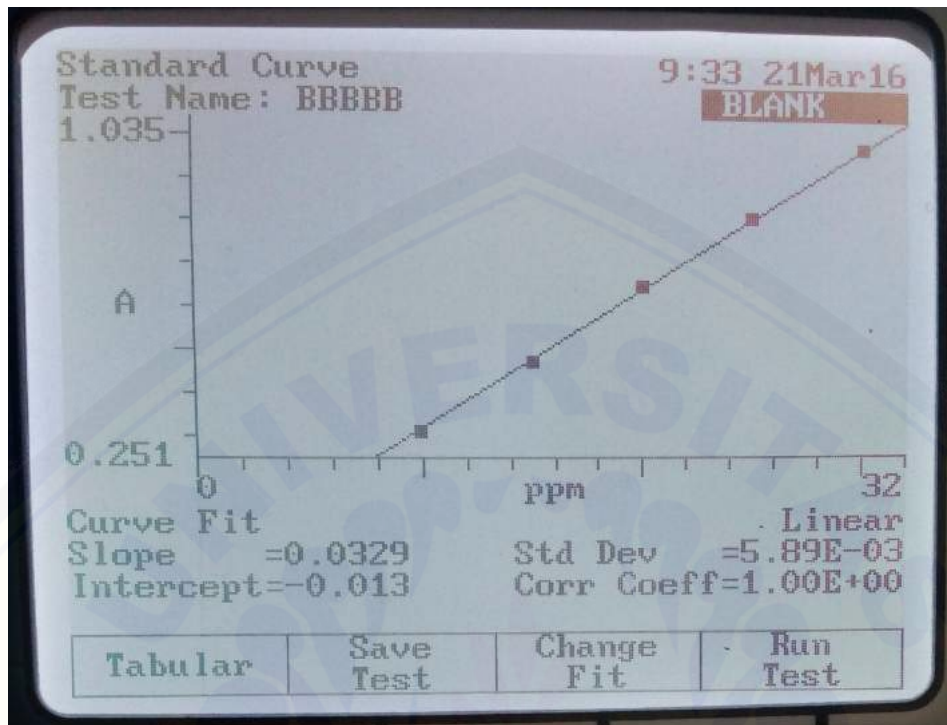


### C. Kurva Baku Natrium Diklofenak dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,2

Konsentrasi Standar (ppm)	Absorbansi
10	0.316
15	0.474
20	0.652
25	0.809
30	0.97

Nilai  $a = -0,013$ ;  $b = 0,0329$ ;  $r = 0,996$

Persamaan regresi kurva baku :  $y = 0,0329x - 0,013$



#### D. Hasil Uji Linieritas

Method : Linearity

Probability : 95%

Number of data : 5

Line equation :  $Y = -0.01300003 + 0.03286000X$

Corelation coefficient : 0.99980770

Sy value : 0.00588501

Vx0 value : 0.89546670%

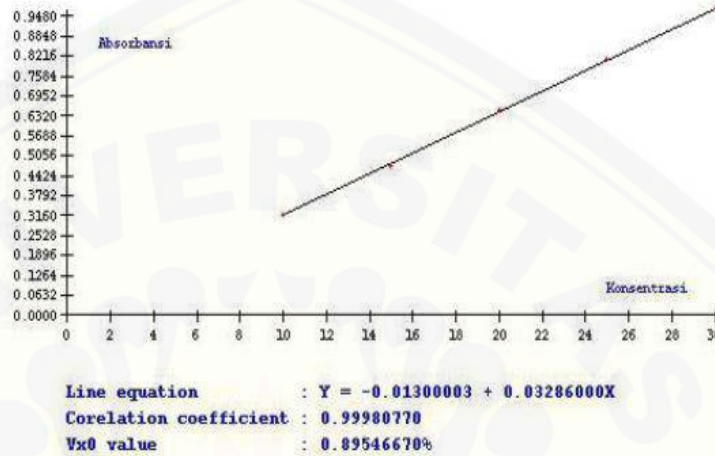
Xp value : 1.38210200

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement ( > 0.99 )

The Vx0 value is fullfilled the requirement ( 0% to 5% )

The Xp value is OK ( < 10.00000000 )

**KURVA BAKU**



**E. Hasil Perhitungan Nilai *Entrapment Efficiency***

Formula	Replikasi	Serapan	Kadar (ppm)	<i>Entrapment Efficiency</i> (%)	Rata - rata <i>Entrapment Efficiency</i> ± SD (%)
(1)	1	0,545	16,98	84,768	84,568 ± 0,363
	2	0,542	16,89	84,319	
	3	0,544	16,95	84,619	

**F. Contoh Perhitungan Nilai *Entrapment Efficiency***

- Diketahui : Kadar yang didapatkan = 16,98 ppm

Berat *hollow microspheres* yang didapatkan = 1266,0 mg

Menimbang *hollow microspheres* setara dengan 50 mg natrium diklofenak

$$\frac{\text{Berat natrium diklofenak yang ditimbang}}{50 \text{ mg}} = \frac{\text{Berat } \textit{hollow microspheres} \text{ yang didapatkan}}{x}$$

$$\frac{50 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} = \frac{1,2660 \text{ gram}}{x}$$

$$X = 126,60 \text{ mg}$$

- Menimbang : 126,60 mg

$$\frac{500 \text{ mg}}{x} = \frac{1266 \text{ mg}}{126,60 \text{ mg}}$$

$$X = 50 \text{ mg}$$

$$= 500 \text{ ppm (kadar dalam labu ukur 100 ml)}$$

- Kadar yang terdapat dalam labu 25 ml

$$\frac{1 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$$

- Nilai *entrapment efficiency*

$$\frac{16,98 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\% = 84,9\%$$

## G. Hasil Analisis Desain Faktorial

### G.1. Kekuatan Faktor dari Desain Faktorial

Power is reported at a 5.0% alpha level to detect the specified signal/noise ratio.

Recommended power is at least 80%.

Entrapment Efficiency	Persen	Signal (delta) = 3.00	Noise (sigma) = 1.00	Signal/Noise (delta/sigma) = 3.00
A	B			
99.6 %	99.6 %			



## G.2 Hasil Uji ANOVA

**Response 1 Entrapment Efficiency**

<i>Source</i>	<i>Sum of Squares</i>	<i>df</i>	<i>Mean Square</i>	<i>F Value</i>	<i>p-value Prob &gt; F</i>	
<i>Model</i>	1201,81	3	400,60	3214,78	< 0.0001	<i>significant</i>
A-jumlah etanol	222,25	1	222,25	1783,52	< 0.0001	
B-konsentrasi polivinil alkohol	976,67	1	976,67	7837,60	< 0.0001	
AB	2,89	1	2,89	23,22	0,0013	
<i>Pure Error</i>	1,00	8	0,12			
<i>Cor Total</i>	1202,81	11				

The Model F-value of 3214,78 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,35	R-Squared	0,9992
Mean	70,75	Adj R-Squared	0,9989
C.V. %	0,50	Pred R-Squared	0,9981
PRESS	2,24	Adeq Precision	130,762
-2 Log Likelihood	4,20	BIC	14,14
		AICc	17,91

The "Pred R-Squared" of 0,9981 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9989; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 130,762 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	70,75	1	0,10	70,52	70,99	
A-jumlah etanol	-4,30	1	0,10	-4,54	-4,07	1,00
B-konsentrasi polivinil alkohol	-9,02	1	0,10	-9,26	-8,79	1,00
AB	0,49	1	0,10	0,26	0,73	1,00

#### Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +70,75 \\ & -4,30 * A \\ & -9,02 * B \\ & +0,49 * AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

#### Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +136,13733 \\ & -2,70360 * \text{jumlah etanol} \end{aligned}$$

$$-83,95867 * \text{konsentrasi polivinil alkohol} \\ +1,57147 * \text{jumlah etanol} * \text{konsentrasi polivinil alkohol}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space. Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

Constraints						
		Lower	Upper	Lower	Upper	
Name	Goal	Limit	Limit	Weight	Weight	Importance
A:jumlah etanol	is in range	5	10	1	1	3
B:konsentrasi polivinil alkohol	is in range	0,5	0,75	1	1	3
Entrapment Efficiency	maximize	57,586	84,768	1	1	3

## H. Hasil Karakterisasi Formula Optimum *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak

### H1. Contoh Perhitungan Persen *Buoyancy*

- Diketahui : Berat *hollow microspheres* yang mengapung = 0,875 g  
Berat total *hollow microspheres* = 0,1 g
- Persen *buoyancy* =  $\frac{0,875 \text{ gram}}{0,1 \text{ gram}} \times 100\% = 87,5\%$

### H2. Contoh Perhitungan Persen *Yield*

- Diketahui : Berat *hollow microspheres* didapat = 1,266 g  
Berat teoritis *hollow microspheres* = 1,5 g
- Persen *yield* =  $\frac{1,266 \text{ gram}}{1,5 \text{ gram}} \times 100\% = 84,4\%$

### H3. Hasil Pengukuran Partikel *Hollow Microspheres* Menggunakan SEM

Replikasi 1 (µm)	Replikasi 2 (µm)	Replikasi 3 (µm)
100	100	150
150	200	200
230	150	150
150	250	100
100	220	220
100	200	100
200	220	220
200	100	100
200	180	200
100	150	150
150	200	180
150	200	150
150	200	200
200	150	200
150	200	200

150	100	200
200	150	200
200	150	200
200	200	200
180	200	230
150	200	150
100	180	150
100	100	100
220	100	200
150	220	200
220	230	180
250	150	100
100	200	100
200	230	220
100	100	230
250	100	150
200	150	200
100	200	200
220	100	100
180	150	100
220	200	150
100	150	220
150	150	150
200	200	100
200	150	200
200	150	200
150	200	200
150	220	200
150	100	200
200	100	150
200	150	180
100	250	200
100	100	100
150	100	100
230	100	220
rata-rata= 166	rata-rata=165	rata-rata=170



## I. Dokumentasi Penelitian

### II. Bahan-Bahan



Natrium Diklofenak



Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)



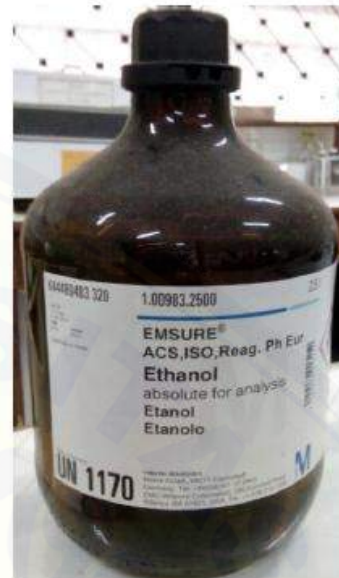
Etil Selulosa (EC)



Polivinil Alkohol (PVA)



Diklorometana



Etanol p.a

## 12. Dokumentasi Penelitian



Penimbangan Bahan



Pengadukan menggunakan *Four Blades Propeller*



Pembentukan emulsi



Penyaringan menggunakan kertas Whatmann No.1 dengan bantuan *Vacum Filtration*



Pengeringan menggunakan oven

Standard Curve  
 Test Name: BBBB 13:09 27Apr16  
 Cell # 2

ID#	Abs 276.0nm	Result ppm
1	0.535	16.68
2	0.538	16.77
3	0.537	16.74

Page 1, Samples 1 - 3

Measure Blank	Save Data	View Graph	Measure Sample
---------------	-----------	------------	----------------

Penetapan nilai *entrapment efficiency*



Pengujian pH larutan dapar fosfat pH 7,2 menggunakan pH tester



Pengujian *Buoyancy*



Analisis morfologi dan ukuran partikel menggunakan *scanning electron microscope* (SEM)



Analisis pembentukan kompleks *Hollow Microspheres Fourier Transform Infrared* (FTIR)