



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
ETIL SELULOSA DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
GLIBENKLAMID**

SKRIPSI

Oleh

Frisda Savira Kusuma

NIM 142210101056

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018



**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
ETIL SELULOSA DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
GLIBENKLAMID**

SKRIPSI

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

Oleh

Frisda Savira Kusuma

NIM 142210101056

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk :

1. Allah SWT, rasa syukur yang tiada terkira atas segala rahmat, anugerah, dan kekuatan kepada hamba-Nya yang senantiasa bersabar dan berjuang dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Rasulullah Muhammad SAW yang selalu menjadi teladan dan motivator kehidupan terbaik sepanjang masa.
3. Orang tua penulis, Almarhum Ayahanda Muhammad Kusno dan Ibunda Titik Hariyani, serta adik terhebat Adam Bachtiar Kusuma, terima kasih atas do'a, kasih sayang, pengorbanan, nasihat serta dukungan yang begitu besar dan tiada henti.
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. dan Bapak Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing dan membantu penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. Pahlawan tanpa tanda jasa, guru-guru sejak TK sampai SMA, asatidz dan ustadzat MTQ IBKA, serta seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang tanpa lelah memberi ilmu dan membimbing penulis untuk menjadi pribadi yang bermanfaat untuk orang lain.
6. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Sesungguhnya sesudah kesulitan pasti ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain, dan hanya kepada Tuhan-mulah hendaknya kamu berharap”.

(QS. Al- Insyirah [94]: 6-8)

Rasulullah SAW bersabda, “Saat paling dekat antara seorang hamba dengan Tuhannya adalah ketika ia sujud, maka perbanyaklah doa (di dalamnya).”

(HR. Muslim dan Abu Dawud)

“Spiritual adalah benang emas yang menyambungkan antara gagasan cerdas dan realitas, lompatan spiritual berarti bekerja melebihi tuntutan tanpa melanggar tuntunan, saabiqun bil khairati bi idznillaah”.

(Solikhin dan Kang Puji Hartono)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Frisda Savira Kusuma

NIM : 142210101056

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilsesulosa dan Etil Selulosa dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Glibenklamid” adalah benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan 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 ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari tidak benar.

Jember, Februari 2018

Yang menyatakan,

Frisda Savira Kusuma

142210101056

SKRIPSI

**OPTIMASI KOMPOSISI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
ETIL SELULOSA DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
GLIBENKLAMID**

Oleh

Frisda Savira Kusuma

NIM 142210101056

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa dan Etil Selulosa dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Glibenklamid” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

hari, tanggal : Kamis, 15 Maret 2018

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



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

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

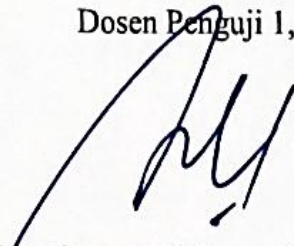
NIP. 197530092001121001

NIP. 198608302009121007

Tim Penguji

Dosen Penguji 1,

Dosen Penguji 1,



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

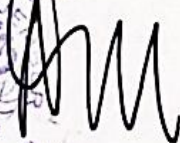
Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP 197910032003122001

NIP. 198401242008011001

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember



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

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa dan Etil Selulosa dalam Preparasi Hollow Microspheres Glibenklamid: Frisda Savira Kusuma (142210101056); 2018; 95 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Diabetes Melitus (DM) adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah abnormal akibat penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin yang progresif. Data Kemenkes RI tahun 2014 menunjukkan bahwa proporsi diabetes di Indonesia pada tahun 2013 meningkat hampir dua kali lipat dibandingkan pada tahun 2007 dan 90 % dari kasus tersebut merupakan DM tipe 2. Salah satu terapi utama yang dipilih untuk pengobatan DM tipe 2 adalah antidiabetik golongan sulfonilurea seperti glibenklamid. Glibenklamid banyak digunakan untuk DM tipe 2 karena lebih efektif dengan efek samping gangguan gastrointestinal ringan seperti mual, muntah, diare dan konstipasi. Beberapa kelemahan dari sediaan glibenklamid konvensional diantaranya adalah waktu paruh yang singkat yaitu 4-6 jam, sehingga membutuhkan pemberian lebih sering untuk mempertahankan konsentrasi plasma. Adanya pemberian dosis berulang dapat menurunkan kepatuhan dari pasien, menimbulkan ketidaknyamanan serta potensi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma yang dapat menghasilkan efek terapi inferior apabila fluktuasi yang terjadi tidak mencapai rentang terapeutik atau efek toksik apabila fluktuasi yang terjadi melebihi rentang terapeutik.

Sediaan *controlled release* dengan sistem *gastroretentive* dapat mempertahankan dan meningkatkan waktu tinggal obat dalam lambung sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat, efektifitas, mengurangi interval pemberian dosis dan dapat meningkatkan kepatuhan dari pasien. Salah satu bentuk pengembangan sistem ini adalah *hollow microspheres*. *Hollow microspheres* adalah suatu sistem penghantaran obat *multiple unit* dengan mempertahankan obat dalam kondisi *floating* di dalam lambung, sehingga obat dilepaskan secara perlahan sesuai laju yang diinginkan sistem. Preparasi *hollow microspheres*

dalam penelitian ini menggunakan metode *emulsion solvent evaporation* dengan komposisi HPMC sebagai polimer hidrofilik dan EC sebagai polimer hidrofobik. Pemilihan kedua polimer ini bertujuan untuk meningkatkan waktu tinggal dan mengontrol pelepasan obat di dalam lambung sehingga mencegah terjadinya fluktuasi dosis.

Tujuan penelitian ini adalah memperoleh formula optimum komposisi HPMC dan EC pada suatu sediaan *controlled release* dengan sistem *hollow microspheres* dari obat glibenklamid. Respon yang diamati pada penelitian ini adalah nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*. Hasil respon yang diperoleh diolah menggunakan metode *simplex lattice design* dengan bantuan *software design expert trial* versi 10.0.1 sehingga diperoleh formula optimum. Formula optimum terpilih kemudian dikarakterisasi meliputi nilai *yield*, analisis SEM dan identifikasi pembentukan kompleks menggunakan FT-IR.

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa komposisi HPMC dan EC memiliki pengaruh yang signifikan terhadap nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* dari *hollow microspheres* glibenklamid yang dihasilkan. Komposisi HPMC dan EC memberikan pengaruh yang positif terhadap nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*. Penggunaan EC tunggal atau komposisi dominan EC sebagai polimer pembentuk *hollow microspheres* dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency* yang lebih besar dibandingkan penggunaan HPMC, sedangkan penggunaan HPMC dan EC dengan komposisi dominan EC dapat meningkatkan nilai *buoyancy* lebih besar dibandingkan penggunaan HPMC dan EC tunggal.

Analisis dengan *software design expert trial* versi 10.0.1. menghasilkan formula optimum *hollow microspheres* glibenklamid dengan komposisi HPMC 147,231 mg dan EC sebesar 252,769 mg. Karakteristik *hollow microspheres* glibenklamid yang terbentuk memiliki nilai *yield* sebesar 82,38%, ukuran partikel sebesar 152,93 μm , bentuk mendekati sferis, morfologi permukaan yang tidak rata, dan tidak ada interaksi antara obat-polimer yang ditunjukkan dengan tidak adanya perubahan spektra yang signifikan pada analisis FT-IR.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, hidayah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa dan Etil Selulosa dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Glibenklamid”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Orang tua terbaik yang Allah hadirkan untuk saya, *Barokallah fikum* Almarhum Bapak Muhammad Kusno dan Ibu Titik Hariyani yang dalam setiap sujud panjangnya selalu mendoakan kebaikan bagi saya, yang dalam hari-harinya tak pernah berhenti menasehati, mendukung dan menjadi alasan utama dari kegigihan penulis;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Ibu Endah Puspitasari, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik atas arahan, motivasi dan bimbingan selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota atas kesabaran dalam memberikan bimbingan dan arahan, meluangkan waktu dan pikiran serta perhatian selama penyusunan skripsi ini sehingga dapat terselesaikan dengan baik;
5. Ibu Lusya Oktora R. K. S, 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 untuk kemajuan skripsi ini.

6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis serta staf karyawan yang telah membantu dan memudahkan penulis selama studi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Jember
7. Ibu Solihatus Sallamah, Mbak Titin Nur Farida, Ibu Wayan, Mbak Hani, dan Mbak Dini, selaku teknisi Laboratorium Farmasetika, Kimia dan Biomedik Fakultas Farmasi yang telah membantu kelancaran dalam proses penelitian penulis.
8. Keluargaku tercinta Nenek Surakiya, Ibu Leli Farida, Bapak Furry Santoso, Bapak Imam Sutikno, Ibu Lely Hayati, Adik Adam Bachtiar Kusuma, Sanitza Ajeng Pratiwi dan Jasmin Aulia Dewi yang selalu memberikan semangat, motivasi, do'a dan menjadi penguat dalam setiap langkah menuju keberhasilan.
9. Sahabat dan saudari terbaik "Bidadari Surga", Tya Uswatun Hasanah, Mas'uliyatul Hukmiyah, Hildawati Ilham, Lisa Nurul Priskasari dan Nadia Rosi Nurhaliza. Terima kasih telah membuat dunia perkuliahan ini menjadi menyenangkan dan sebaik rumah dengan segala pembelajaran, gelak tawa, dan motivasi super disaat semangat mulai luntur dan perasaan mulai jenuh, kalian selalu istimewa.
10. Sahabat sekaligus *partner* super keren tim "*Hollow Microspheres*", Desi Wulandari dan Novi Artha Liasari. Terima kasih telah menjadi salah satu alasan untuk tetap kuat, tetap maju dan tetap tegak dalam perjalanan ini, kalian adalah *partner* terbaik.
11. Sahabat dan teman seperjuangan "Mantu Idaman", Adhela Riya Istina, Laily Nur Uswatun Hasanah, Bili Darnanto Susilo, Lina Tri Nurma Rahayu, Yenyen Kumalasari, Devi Indra, dan Dona Putri. Terimakasih atas nasihat, keseruan dan dukungan kepada penulis selama ini.
12. Teman-teman seperjuangan di laboratorium Farmasetika: Intan Putri, Dwi Ayu, Rizka Okta, Vinsensia Meykarlina, Devi Ayu Larasati, Intan Fahri, Desy Ayu, Cahyanti Dyah, Anjar Rira, Novita Tansha, Tiara IK, Ayu Respati,

Taradhita, Huuril Maula, Feni Puspita, Indah dan Joppy Setiawan yang memberikan canda tawa dan meramaikan suasana selama penelitian.

13. Keluarga PHARMAGEN, terima kasih atas kebersamaan dan seluruh kenangan terbaik selama perkuliahan yang tak bisa terlupakan.
14. Keluarga besar MPM, BPM, Asy-Syifa' dan LPMF Lingkar yang telah mengajarkan berbagai *soft skill*, memberikan pengalaman organisasi dengan keseruan dan keceriaan kepada penulis.
15. Sahabat *Hijrah On My Way*, Keluarga KMPI Akhwat, Sahabat Tebar Sedekah, GEMMA Akhwat, dan *Stay With Hijrah*. Terima kasih telah menjadi air bagi gersangnya hati dan penawar dari hausnya diri akan iman.

Hanya ucapan terima kasih dan doa yang dapat penulis sampaikan atas semua kebaikan dan dukungan yang telah diberikan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi farmasi.

Jember, 12 Maret 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Sistem Pelepasan Obat Terkendali (<i>Controlled Release</i>)	5
2.2 <i>Microspheres</i>	5
2.2.1 <i>Hollow Microspheres</i>	7
2.2.2 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i>	8
2.2.3 Karakteristik <i>Hollow Microspheres</i>	10
2.3 Glibenklamid	12
2.4 Hidroksipropil Metilselulosa	13
2.5 Etil Selulosa	14
2.6 <i>Simplex Lattice Design</i>	15

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian	17
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	17
3.2.1 Alat.....	17
3.2.2 Bahan	17
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	17
3.4 Prosedur Penelitian.....	19
3.4.1 Optimasi Rancangan Formula <i>Hollow Microspheres</i>	19
3.4.2 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Glibenklamid.....	20
3.4.3 Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	21
3.4.4 Penentuan Nilai <i>Bouyancy</i>	22
3.4.5 Penentuan Formula Optimum.....	22
3.4.6 Karakteristik Formula Optimum.....	23

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Pembuatan <i>Hollow Microspheres</i> Glibenklamid	25
4.2 Hasil Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	26
4.2.1 Pembuatan Kurva Baku Glibenklamid.....	26
4.2.2 Penetapan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	28
4.3 Hasil Penentuan Nilai <i>Buoyancy</i>	31
4.4 Hasil Penentuan Formula Optimum dengan <i>Design Expert</i>	34
4.5 Karakterisasi Formula Optimum.....	35
4.5.1 Hasil Penentuan Nilai <i>Yield</i>	36
4.5.2 Hasil Analisis SEM dan Mikroskop Digital	37
4.5.3 Hasil Analisis FT-IR	38

BAB 5. PENUTUP

5.1. Kesimpulan	44
5.2. Saran	44

DAFTAR PUSTAKA	45
-----------------------------	----

LAMPIRAN.....	51
----------------------	----

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan percobaan umum berdasarkan <i>simplex lattice design</i>	19
3.2 Jumlah faktor berdasarkan <i>simplex lattice design</i>	19
3.3 Formula <i>hollow microspheres</i> glibenklamid.....	20
3.4 Preparasi <i>hollow microspheres</i> glibenklamid	21
3.5 Kriteria parameter linieritas	22
3.6 Kriteria respon yang dikehendaki	23
4.1 Hasil pemeriksaan organoleptis <i>hollow microsphere</i>	26
4.2 Hasil pengujian nilai <i>entrapment efficiency</i>	29
4.3 Hasil pengujian nilai <i>buoyancy</i>	32
4.4 Hasil nilai <i>yield</i> formula optimum	36
4.5 Interpretasi data hasil analisis FTIR.....	46

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 <i>Hollow microspheres</i>	7
2.2 Preparasi dan mekanisme pembentukan sistem <i>hollow microspheres</i> .	9
2.3 Struktur kimia glibenklamid.....	13
2.4 Struktur kimia HPMC	13
2.5 Struktur kimia Etil Selulosa (EC).....	15
3.1 Skema langkah kerja penelitian.....	18
4.1 Hasil pembuatan lima formula <i>hollow microspheres</i>	26
4.2 Spektra panjang gelombang maksimum glibenklamid	27
4.3 Kurva baku glibenklamid dalam dapar fosfat 7,4	28
4.4 Grafik respon <i>entrapment efficiency</i>	30
4.5 Grafik respon <i>buoyancy</i>	32
4.6 Kurva hubungan antara faktor dan <i>desirability</i>	34
4.7 Formula optimum <i>hollow microspheres</i> glibenklamid	35
4.8 Hasil analisis morfologi partikel <i>hollow microspheres</i> dengan SEM ..	37
4.9 Spektra FT-IR glibenklamid murni	39
4.10 Spektra FT-IR HPMC murni.....	40
4.11 Spektra FT-IR EC murni	41
4.12 Spektra FT-IR <i>hollow microspheres</i> glibenklamid	42
4.13 Spektra FT-IR glibenklamid murni dan <i>hollow microspheres</i> glibenklamid.....	42

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate of Analysis</i>	51
A1. Glibenklamid	51
A2. HPMC.....	52
A3. EC.....	53
B. Bahan-bahan Penelitian.....	54
C. <i>Scanning Panjang Gelombang Glibenklamid</i>	55
D Kurva Baku Glibenklamid	59
E. Uji Linieritas Larutan Standar Glibenklamid dengan <i>Software Validation Method of Analysis</i>	60
F. Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	61
F1. Hasil pengukuran absorbansi sampel	61
F2. Perhitungan nilai <i>entrapment efficiency</i>	61
G. Penentuan Nilai <i>Buoyancy</i>	63
G1. Hasil penimbangan <i>hollow microspheres</i> yang mengapung	63
G2. Perhitungan nilai <i>buoyancy</i>	63
H. Hasil Analisis Data Menggunakan <i>Design Expert Trial</i>	64
H1. Data respon untuk menentukan daerah optimum	64
H2. Hasil ANOVA <i>entrapment efficiency</i>	65
H3. Hasil ANOVA <i>buoyancy</i>	68
I. Solusi Hasil Analisis <i>Design Expert</i>	71
J. Hasil <i>T-Test</i> antara Nilai Prediksi dengan Nilai Percobaan	72
K. Hasil Pengukuran Partikel <i>Hollow Microspheres</i> Glibenklamid dengan Mikroskop Digital.....	73
L. Dokumentasi Penelitian.....	75

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah gangguan metabolik yang ditandai peningkatan kadar glukosa darah abnormal akibat penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin yang progresif (ADA, 2017). Menurut *International of Diabetic Federation* (IDF) pada tahun 2014 penderita DM di Indonesia sejumlah 8,5 juta jiwa dan menempati urutan ke-7 dunia sebagai negara dengan prevalensi DM tertinggi. Data Kemenkes RI tahun 2014 juga menunjukkan bahwa proporsi diabetes di Indonesia pada tahun 2013 meningkat hampir dua kali lipat dibandingkan pada tahun 2007, yaitu dari 1,1% menjadi 2,1% dan 90 % dari semua kasus diabetes merupakan DM tipe 2.

Salah satu terapi utama yang dipilih untuk pengobatan DM tipe 2 adalah antidiabetik golongan sulfonilurea sebagai agen hipoglikemik yang ideal (Resztak *et al.*, 2014). Sulfonilurea generasi kedua diketahui lebih efektif dibandingkan obat generasi pertama, salah satunya adalah glibenklamid (Triplitt *et al.*, 2005). Glibenklamid adalah antidiabetik yang banyak digunakan sebagai terapi pilihan pada DM tipe 2 karena efektif dengan efek samping gangguan gastrointestinal ringan seperti mual, muntah, diare dan konstipasi (Dipiro, 2008).

Glibenklamid memiliki waktu paruh eliminasi yang singkat yaitu 4-6 jam (Brahmareddy *et al.*, 2016). Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Kokardekar *et al.* (2014) dihasilkan waktu paruh glibenklamid lebih singkat yaitu sebesar 3 jam. Waktu paruh obat yang singkat akan membutuhkan pemberian lebih sering untuk mempertahankan konsentrasi plasma sehingga regimen dosisnya dapat mencapai tiga kali dalam sehari. Adanya pemberian dosis berulang dapat menurunkan kepatuhan dari pasien, menimbulkan ketidaknyamanan serta potensi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma yang dapat menghasilkan efek terapi inferior apabila fluktuasi yang terjadi tidak mencapai rentang terapeutik atau efek toksik apabila fluktuasi yang terjadi melebihi rentang terapeutik (Taneja *et al.*, 2014; Dash, 2012).

Waktu paruh yang singkat serta adanya potensi fluktuasi konsentrasi obat menimbulkan suatu gagasan untuk mengembangkan bentuk sediaan *controlled release* yang mampu mengatur pelepasan obat dalam jangka waktu tertentu sehingga dapat meningkatkan waktu paruhnya dan mencapai efek terapeutik yang diinginkan. Bentuk sediaan *controlled release* yang saat ini banyak dikembangkan adalah sistem *gastroretentive* (Alkarib & Nur, 2017; Streubel *et al.*, 2006). Sediaan *controlled release* dengan sistem *gastroretentive* dapat mempertahankan dan meningkatkan waktu tinggal obat dalam lambung sehingga meningkatkan bioavailabilitas, efektifitas, mengurangi interval pemberian dosis obat dan dapat meningkatkan kepatuhan dari pasien. Salah satu bentuk pengembangan sistem ini adalah *hollow microspheres* (Ummadi *et al.*, 2013).

Hollow microspheres adalah suatu sistem penghantaran obat *multiple unit* dengan mempertahankan obat dalam kondisi *floating* di dalam lambung, sehingga obat dilepaskan secara perlahan sesuai laju yang diinginkan sistem. *Hollow microspheres* merupakan mikropartikel berbentuk sferis berongga tanpa inti dengan ukuran ideal kurang dari 200 μm (Kumar & Manish, 2013). *Hollow microspheres* dapat dipreparasi menggunakan polimer yang bersifat *biodegradable* atau *non-biodegradable* dari bahan alam maupun sintesis. *Hollow microspheres* pada penelitian ini diformulasi menggunakan polimer hidrofilik HPMC dan polimer hidrofobik etil selulosa (EC). HPMC merupakan polimer yang mampu mengembang dan membentuk gel di dalam air diikuti erosi dari bentuk gel tersebut sehingga obat dapat terdisolusi dalam media air. Polimer HPMC sebagai polimer yang stabil pada rentang pH luas akan membentuk pori yang membantu pelepasan obat dari sistem (Rowe *et al.*, 2009). Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa HPMC pada sediaan *controlled release* seperti *hollow microspheres* efektif meningkatkan durasi pelepasan obat dan waktu retensi lambung (Sharma *et al.*, 2014; Phadtare *et al.*, 2014).

EC merupakan polimer biokompatibel yang memiliki stabilitas baik dan larut dalam banyak pelarut organik (Kokardekar *et al.*, 2014). EC banyak digunakan sebagai barier penahan pada sediaan *controlled release* (Rowe *et al.*,

2009). EC pada sediaan *microspheres* menunjukkan bioavailabilitas obat hingga $95,41 \pm 0,87$ dengan waktu paruh mencapai 12 jam (Anusha *et al.*, 2014). Aute *et al.* (2015) berhasil mengembangkan sediaan *floating microspheres* menggunakan kombinasi HPMC dan EC sebagai *matrix* yang dapat mempertahankan pelepasan dan *floating* hingga mencapai waktu lebih dari 10 jam. Pemilihan kedua polimer ini bertujuan untuk mempertahankan dan mengontrol pelepasan obat di dalam lambung sehingga mencegah terjadinya fluktuasi dosis.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Brahmareddy *et al.* (2016), *hollow microspheres* glibenklamid dipreparasi dengan metode *emulsion solvent diffusion* untuk mengendalikan penghantaran obatnya, kemudian dilakukan evaluasi terhadap mikromeritik, *yield*, *entrapment efficiency*, *buoyancy*, profil pelepasan obat secara *in vitro* dan studi stabilitas sediaan. Penelitian lain pada tahun sebelumnya juga dilakukan oleh Taneja *et al.* pada tahun 2014. Pada penelitian tersebut, sediaan *hollow microspheres* dipreparasi menggunakan metode *emulsion solvent evaporation* serta digunakan polimer HPMC dan EC dengan beberapa komposisi yang berbeda dalam formulasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa komposisi polimer yang berbeda akan mempengaruhi jumlah obat yang terjerap dan terlepas dari matriksnya.

Metode optimasi yang digunakan untuk komposisi polimer HPMC dan EC pada penelitian ini adalah *simplex lattice design*. *Simplex lattice design* dapat menentukan proporsi relatif dari bahan-bahan dalam optimasi formula terhadap variabel tertentu (Bolton & Bon, 2004). Respon yang akan diamati pada penelitian ini adalah nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*. Faktor yang mempengaruhi *entrapment efficiency* dan *buoyancy* dari *hollow microspheres* adalah komposisi polimer, rasio obat polimer, rasio pelarut, kecepatan dan lama pengadukan (Yadav & Jain, 2012).

Berdasarkan penjelasan diatas, maka dibutuhkan suatu penelitian untuk memperoleh formula optimum komposisi HPMC dan EC pada suatu sediaan *controlled release* dengan sistem *hollow microspheres* dari obat glibenklamid. Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu memperoleh formula *hollow microspheres* glibenklamid yang optimum dan memenuhi persyaratan.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPMC dan EC terhadap nilai *entrapment efficiency hollow microspheres* glibenklamid?
2. Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPMC dan EC terhadap nilai *buoyancy hollow microspheres* glibenklamid?
3. Berapa komposisi polimer HPMC dan EC yang menghasilkan *hollow microspheres* glibenklamid dengan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* yang optimum?
4. Bagaimana karakteristik (ukuran partikel, nilai *yield* dan analisis pembentukan kompleks) formula optimum *hollow microspheres* glibenklamid yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh komposisi polimer HPMC dan EC terhadap nilai *entrapment efficiency hollow microspheres* glibenklamid.
2. Mengetahui pengaruh komposisi polimer HPMC dan EC terhadap nilai *buoyancy hollow microspheres* glibenklamid.
3. Mengetahui komposisi polimer HPMC dan EC yang menghasilkan *hollow microspheres* glibenklamid dengan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* yang optimum.
4. Mengetahui karakteristik (ukuran partikel, nilai *yield* dan analisis pembentukan kompleks) formula optimum *hollow microspheres* glibenklamid yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai rujukan ilmiah pada penelitian lebih lanjut dalam pengembangan formulasi *hollow microspheres* dari obat glibenklamid sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial untuk pengobatan diabetes terutama DM tipe 2.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Pelepasan Obat Terkendali (*Controlled Release*)

Tujuan pengembangan obat secara umum adalah menghasilkan suatu sediaan yang mampu mencapai konsentrasi plasma dengan efek terapeutik maksimal, mempertahankan kadar obat dalam plasma sehingga efektifitas terjaga serta tidak toksik pada durasi pengobatan yang panjang (Ansel *et al.*, 2005). Sistem pelepasan obat terkendali merupakan suatu sistem yang mempertahankan pelepasan obat secara perlahan di saluran pencernaan dalam jangka waktu lama sehingga dapat meningkatkan absorpsi dan durasi obat. Sistem pelepasan obat terkendali dikembangkan untuk menghantarkan obat ke organ atau jaringan spesifik dan mengendalikan laju pelepasannya di tempat target (Ummadi *et al.*, 2013).

Sistem pelepasan obat terkendali dapat mengurangi frekuensi pemberian obat secara berulang dan mencegah terjadinya fluktuasi obat dalam plasma. Frekuensi pemberian obat secara berulang dapat mengakibatkan ketidakpatuhan pasien yang berpotensi terjadinya kegagalan terapi. Fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma dan tempat aksi juga dapat timbul karena pelepasan obat yang cepat. Obat yang membutuhkan frekuensi pemberian berulang adalah obat dengan waktu paruh singkat untuk mempertahankan konsentrasinya tetap berada dalam jendela terapeutik (Modi *et al.*, 2011).

2.2 Microspheres

Microspheres adalah suatu sediaan mikropartikel yang terdiri dari polimer *biodegradable* dan partikel obat yang terdispersi pada tingkat *molecular* (Sappidi *et al.*, 2014). *Microspheres* memiliki rentang ukuran partikel 1-1000 μm yang digunakan sebagai pembawa obat pada sistem pelepasan obat terkendali (Hire & Derle, 2014). Sediaan dengan sistem *microspheres* dapat meningkatkan kualitas terapi pada pasien karena mampu melokalisasi senyawa aktif pada daerah target dengan memperpanjang waktu pelepasan obat (Wise, 2000).

Pada tahun 2014, Hire & Derle menjelaskan dalam artikelnya mengenai beberapa jenis *microspheres* yaitu :

a. *Bioadhesive microspheres*

Bioadhesive microspheres merupakan *microspheres* yang mampu menempel pada membran mukosa sehingga memiliki waktu tinggal lebih lama dan efek terapi yang dihasilkan lebih baik. *Bioadhesive microspheres* terdiri dari polimer larut air sebagai penyusun utama.

b. *Magnetic microspheres*

Magnetic microspheres adalah jenis *microspheres* yang digunakan untuk penghantaran obat pada penyakit tertentu dengan efek lokal di jaringan target. Jenis *microspheres* ini banyak digunakan untuk agen kemoterapi atau agen diagnostik pada pasien kanker.

c. *Floating microspheres (Hollow microspheres)*

Floating microspheres merupakan jenis *microspheres* yang dapat mengapung dalam waktu lama di lambung tanpa dipengaruhi laju pengosongan lambung. Daya apung *microspheres* disebabkan karena berat jenisnya yang lebih kecil dibandingkan berat jenis cairan di saluran pencernaan.

d. *Radioactive microspheres*

Radioactive microspheres adalah suatu partikel berukuran 10-30 nm lebih besar dari kapiler dan memiliki aktivitas radioaktif sebagai suatu radioisotop emisi α , β , dan γ . *Microspheres* ini akan disuntikkan ke dalam arteri yang mengarah ke tumor dan memberikan dosis radiasi tinggi tanpa merusak jaringan normal disekitarnya.

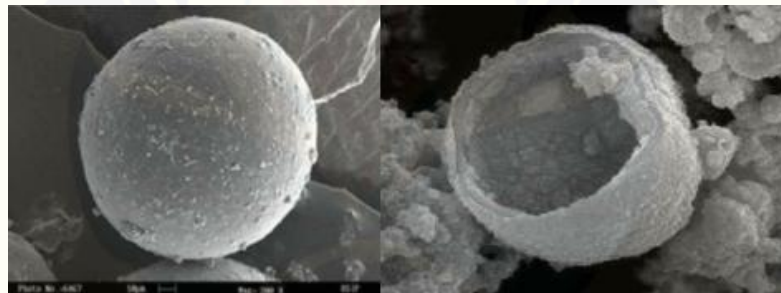
e. *Polymeric microspheres*

Polymeric microspheres diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu *biodegradable polymeric microspheres* dan *synthetic polymeric microspheres*. *Biodegradable polymeric microspheres* merupakan *microspheres* yang tersusun atas polimer alam *biodegradable* dan *biokompatible*. *Microspheres* jenis ini akan mengembang membentuk gel ketika kontak dengan cairan saluran cerna sehingga dapat memperpanjang waktu tinggal obat. *Synthetic polymeric microspheres*

banyak digunakan pada sistem penghantaran obat sebagai *bulking agent* dan agen pengisi dengan polimer sintesis biokompatibel yang terbukti aman.

2.2.1 *Hollow Microspheres*

Salah satu sistem penghantaran obat terkendali yang saat ini banyak dikembangkan adalah *hollow microsphere*. *Hollow microspheres* adalah mikropartikel berbentuk bola kosong tanpa inti berukuran $<200 \mu\text{m}$ (Akhilesh *et al.*, 2011). *Hollow microspheres* memiliki berat jenis lebih rendah dari cairan lambung sehingga *hollow microspheres* dapat mengapung di lambung dalam waktu lebih lama tanpa dipengaruhi tingkat pengosongan lambung. Saat sistem ini mengapung di dalam lambung, obat akan dilepaskan dari sistem secara perlahan pada tingkat yang diinginkan sistem. Sistem ini mampu mengendalikan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma menjadi lebih baik (Kumar & Manish, 2013).



Gambar 2.1 *Hollow microspheres* (Ganesan & Kanth, 2013)

Obat yang tinggal dalam jangka waktu lama di saluran pencernaan dapat membantu mempertahankan pelepasan obat secara terkendali. Pada sediaan obat dengan sistem pelepasan obat terkendali, bentuk *multiple unit (hollow microspheres)* lebih menguntungkan dibandingkan bentuk *single unit* (Goyal *et al.*, 2011). Bentuk *single unit* ini memiliki beberapa kelemahan diantaranya: (1) obat terlepas seluruhnya atau tidak sama sekali; (2) adanya perbedaan bioavailabilitas yang besar antar penggunaannya; (3) resiko iritasi lokal di GIT (Narang, 2011). Pada bentuk sediaan *multiple unit*, pelepasan obat dapat dikendalikan sehingga mengurangi resiko fluktuasi kadar obat dalam plasma, seragam sepanjang saluran pencernaan sehingga absorpsi obat lebih baik dan tidak

terlokalisir pada satu area sehingga mengurangi resiko iritasi lokal. Bentuk sediaan *multiple unit* seperti *hollow microspheres* dapat mereduksi frekuensi pemberian dan dosis obat sehingga meningkatkan kepatuhan pasien dan mengurangi resiko efek samping pada terapi jangka panjang (Malik *et al.*, 2013; Kumar & Manish, 2013).

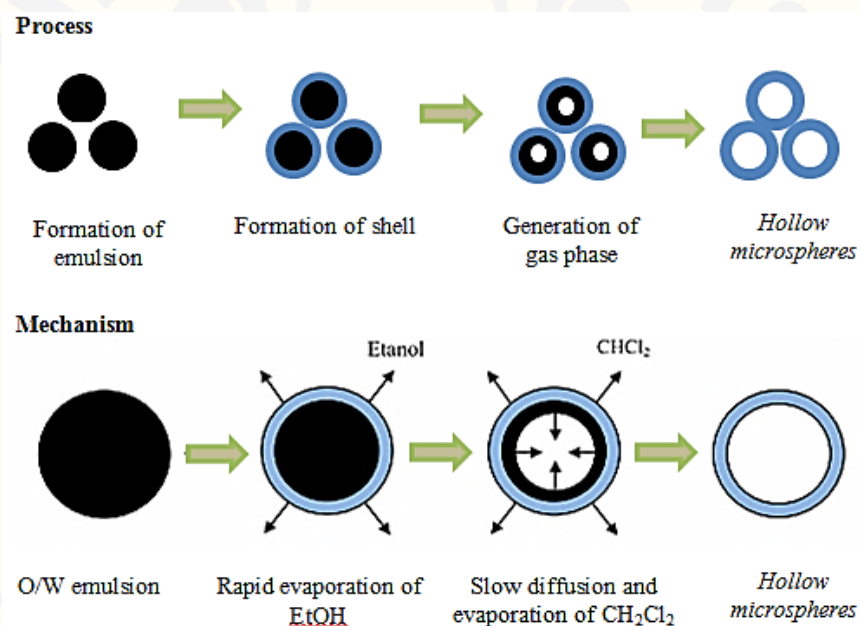
2.2.2 Preparasi *Hollow Microspheres*

Pemilihan metode preparasi *hollow microspheres* pada sistem penghantaran obat terkendali bergantung pada sifat polimer dan bahan aktif yang akan digunakan (Wise, 2000). Ada beberapa metode preparasi yaitu metode *emulsion solvent evaporation*, *emulsion solvent diffusion*, *emulsion cross linking*, *multiple emulsion*, *spray drying* dan *ionic gelation* (Gholap *et al.*, 2010; Hire & Derle, 2014). Metode *emulsion solvent evaporation* lebih disukai dan paling sering digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* karena mudah diaplikasikan, lebih ekonomis dan alat-alat yang digunakan merupakan alat-alat laboratorium pada umumnya tanpa menurunkan aktivitas dari bahan aktif (Garud & Garud 2012; Varde & Pack, 2006).

Metode *emulsion solvent evaporation* dibedakan menjadi dua teknik emulsifikasi yaitu *single emulsion technique* dan *multiple emulsion technique*. *Single emulsion technique* adalah teknik emulsifikasi yang terdiri dari emulsifikasi minyak dalam air (*oil in water emulsification*) dan emulsifikasi air dalam minyak (*water in oil emulsification*) atau emulsifikasi minyak dalam minyak (*oil in oil emulsification*) karena fase air tergantung oleh fase minyak saat proses emulsifikasi, sedangkan *multiple emulsion technique* merupakan teknik emulsifikasi air dalam minyak dalam air (*water in oil in water emulsification*) (Wise, 2000).

Teknik *single emulsion oil in water emulsification* umumnya menggunakan pelarut berupa air dan bahan obat maupun polimer yang bersifat hidrofobik serta larut dalam pelarut organik yang tidak larut air (Negi, 2014). Pada teknik ini polimer dilarutkan dalam pelarut organik, kemudian bahan obat dilarutkan dalam campuran polimer dan pelarut hasil dari emulsifikasi fase

minyak pada larutan *aqueous* yang mengandung emulsifier atau surfaktan. Setelah terbentuk suatu emulsi stabil, selanjutnya pelarut organik diuapkan dengan peningkatan temperatur maupun pengadukan secara terus menerus (Gholap *et al.*, 2010). Proses selanjutnya adalah pengumpulan *hollow microspheres* dengan cara filtrasi menggunakan membran filter *whatman no.1*. *Hollow microspheres* yang diperoleh dibilas menggunakan aquades berulang kali dan dikeringkan menggunakan oven selama 24 jam pada suhu 40°C (Basavaraj *et al.*, 2008). Penghilangan pelarut menyebabkan pengendapan polimer pada antarmuka minyak dalam air dari tetesan (*droplet*) membentuk rongga sehingga memberikan sifat *floating*. Proses dan mekanisme terbentuknya *hollow microspheres* ini lebih jelasnya dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Proses dan mekanisme pembentukan sistem *hollow microspheres* (Kumar & Manish, 2013).

Teknik *single emulsion oil in water emulsification* memiliki efisiensi enkapsulasi yang rendah untuk bahan larut air, sedangkan teknik *single emulsion oil in oil emulsification* atau lebih dikenal sebagai teknik *non-aqueous solvent evaporation* mampu mengenkapsulasi bahan obat yang larut air kemudian diemulsifikasi ke dalam fase lipofilik menggunakan *light mineral oil*. Secara

singkat teknik *single emulsion oil in water emulsification* digunakan untuk membuat *microspheres* dengan bahan aktif hidrofobik sedangkan teknik *single emulsion oil in oil emulsification* atau *non-aqueous solvent evaporation* digunakan untuk membuat *microspheres* dengan bahan aktif hidrofil. *Multiple emulsion technique* digunakan untuk membuat *microspheres* dengan bahan aktif peptida protein atau makromolekul lainnya (Wise, 2000).

2.2.3 Karakteristik *Hollow Microspheres*

Karakterisasi merupakan hal yang penting untuk mengevaluasi *hollow microspheres* yang dihasilkan. Karakterisasi dapat memberikan informasi tentang sifat fisika kimia dari *hollow microspheres* yang dapat digunakan untuk pengembangan formulasi, memperkirakan kinerja secara *in-vivo* dan mengatasi permasalahan dalam preparasi (Sabitha *et al.*, 2010). Berikut ini beberapa karakteristik *hollow microspheres* :

a. *Entrapment Efficiency*

Entrapment efficiency adalah suatu karakterisasi yang menunjukkan seberapa besar jumlah atau kandungan obat yang terjerap dalam partikel *hollow microspheres*. *Entrapment efficiency* digambarkan dengan rasio perbandingan kandungan obat sebenarnya (hasil analisis) dengan kandungan obat secara teoritis (Hire & Derle, 2014). Dalam menentukan persen *entrapment efficiency* digunakan metode spektrofotometri dengan menggunakan persamaan (1) (Garud & Garud, 2012) :

$$\text{Entrapment efficiency (\%)} = \frac{\text{Konsentrasi Obat Hasil Analisis (ppm)}}{\text{Konsentrasi Obat Teoritis}} \times 100\% \dots (1)$$

b. *Buoyancy*

Buoyancy merupakan karakterisasi untuk menilai daya pengapungan suatu sediaan di dalam saluran pencernaan seperti *hollow microspheres* yang dipreparasi menggunakan kombinasi polimer HPMC dan etil selulosa. Nilai *Buoyancy* dapat ditentukan menggunakan persamaan (2) (Gandhi *et al.*, 2012) :

$$\text{Buoyancy (\%)} = \frac{\text{Berat Hollow Microspheres yang Mengapung (mg)}}{\text{Total Berat Hollow Microspheres (mg)}} \times 100\% \dots (2)$$

c. *Yield*

Yield adalah suatu karakterisasi yang menggambarkan seberapa efisien metode preparasi yang digunakan untuk mendapatkan jumlah *hollow microspheres* yang maksimal, sehingga dapat membantu menentukan metode yang tepat (Sappidi *et al.*, 2014). Nilai *yield* ditentukan menggunakan persamaan (3) (Pande *et al.*, 2010) :

$$\text{Yield (\%)} = \frac{\text{Berat Hollow Microspheres yang Sebenarnya (mg)}}{\text{Berat Hollow Microspheres Teoritis (mg)}} \times 100\% \dots \dots \dots (3)$$

d. *Scanning Electron Microscope (SEM)*

SEM merupakan instrumen yang dapat digunakan untuk memeriksa ukuran partikel dan morfologi dari *hollow microspheres*. Ukuran partikel akan berpengaruh terhadap rasio antara luas permukaan dengan volume partikel suatu *hollow microspheres* sehingga mempengaruhi pelepasan obat. Ukuran partikel yang lebih kecil akan mempercepat partikel menjadi lebih keras karena jarak yang lebih pendek bagi pelarut untuk keluar dari *droplet* partikel sehingga distribusinya menjadi lebih seragam. Ukuran *hollow microspheres* secara langsung mampu mempengaruhi peningkatan degradasi maupun laju erosi dan distribusi obat yang tidak seragam (Varde & Pack, 2006)

e. *Fourier Transform Infrared (FT-IR)*

FT-IR merupakan suatu metode spektroskopi IR yang dapat mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa tetapi tidak dapat menentukan unsur-unsur penyusunnya. Radiasi IR pada spektroskopi IR akan dilewatkan pada sampel. Sebagian dari radiasi akan diteruskan, namun jika frekuensi suatu vibrasi sama dengan frekuensi radiasi IR yang langsung menuju molekul maka radiasi akan diserap oleh molekul sampel. Spektrum yang dihasilkan menggambarkan absorpsi dan transmisi molecular membentuk sidik jari (*finger print*) molekular yaitu sampel (Kencana, 2009).

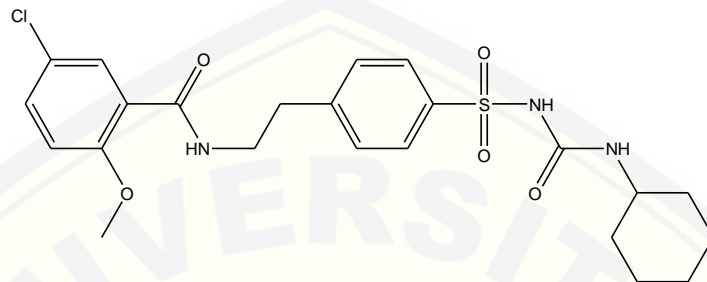
Pembentukan kompleks dapat dilihat dari adanya interaksi yang terjadi antara obat dengan polimer pada formula *hollow microspheres*. Jika pola spektra obat murni sama dan tidak berbeda signifikan dengan pola spektra sampel maka tidak terbentuk kompleks antara bahan aktif dengan polimer. Jika pola spektra sampel yang dihasilkan berbeda signifikan dengan spektra obat murni maka telah terjadi ikatan kompleks yang dapat terlihat dari pola sidik jari (*finger print*) yang berubah. Spektra FT-IR dapat digunakan untuk mendeteksi bahan aktif, polimer dan interaksi antara keduanya (Sappidi *et al.*, 2014).

2.3 Glibenklamid

Glibenklamid adalah obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea yang diindikasikan untuk pengobatan diabetes mellitus (DM) tipe II. Obat golongan sulfonilurea merupakan obat pilihan untuk penderita DM dengan berat badan normal dan tidak mengalami ketoasidosis (Dipiro, 2008). Glibenklamid atau juga dikenal sebagai gliburid merupakan generasi kedua dari golongan sulfonilurea yang memiliki potensi dan efektifitas lebih baik dibandingkan obat generasi pertama. Mekanisme kerja dari glibenklamid adalah menstimulasi sel β pankreas untuk memproduksi insulin lebih banyak dengan menghambat kanal potassium yang sensitive terhadap ATP. Mekanisme ini menyebabkan depolarisasi membrane sel sehingga kanal kalsium terbuka dan terjadi peningkatan jumlah ion kalsium yang akan menstimulasi pelepasan molekul insulin (Dipiro, 2008; Alkarib & Nur, 2017).

Senyawa glibenklamid memiliki nama ilmiah 1-{4-[2-(5-*Chloro*-2-*methoxybenzamido*) ethyl] benzenesulphonyl} -3-cyclohexylurea, berupa kristal berwarna putih dengan kelarutan yang rendah dalam air (hidrofob) dan titik lebur sebesar 169-174°C (Abdul *et al.*, 2011). Kelarutan glibenklamid yang buruk akan berpengaruh pada disolusi dan bioavailibilitasnya. Waktu paruh glibenklamid yang cukup singkat dari glibenklamid yaitu 3-6 jam juga dapat menimbulkan fluktuasi kadar obat dalam plasma karena adanya pemberian berulang. Pemberian berulang dapat meningkatkan potensi iritasi lambung dan menurunkan kepatuhan dari pasien (Mudgal & Pancholi, 2012). Dosis glibenklamid sebesar 2,5-20 mg

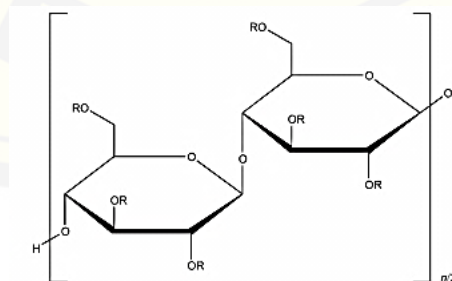
dalam dosis tunggal maupun dosis terbagi, maksimal 20 mg/hari. Glibenklamid diabsorpsi di saluran gastrointestinal dan diekskresikan dalam urin 50% dan feses 50% (Sweetman, 2009). Adapun struktur dari glibenklamid dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Struktur kimia glibenklamid (Sweetman, 2009)

2.4 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

Hidroksipropil metilselulosa atau HPMC adalah polimer hidrofilik berupa serbuk serat atau serbuk granul berwarna putih atau krem, tidak berbau dan tidak berasa serta mengandung gugus metoksi (19-24%) dan hidroksipropil (4-12%). HPMC larut dalam air dingin membentuk larutan koloidal kental, larut dalam campuran metil alkohol dan metilen klorida, sedikit larut dalam etanol (95%) dan eter tetapi tidak larut dalam kloroform. HPMC bersifat stabil meskipun higroskopis setelah pengeringan. Kenaikan temperatur yang tinggi dapat menurunkan viskositas HPMC (Rowe *et al.*, 2009). Struktur HPMC dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Struktur kimia HPMC (Rowe *et al.*, 2009).

HPMC banyak digunakan dalam pembuatan sediaan obat lepas lambat. Konsentrasi HPMC yang biasanya digunakan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat adalah 10-80% (Rowe *et al.*, 2009). HPMC memiliki rantai polimer yang panjang sehingga ketika kontak dengan media disolusi akan terbentuk lapisan gel yang semakin tebal dengan bertambahnya waktu. Semakin panjang rantai polimer juga dapat menyebabkan lapisan gel semakin tebal sehingga penghalang zat aktif obat untuk berdifusi keluar matriks saat kontak dengan media disolusi semakin sulit (Siswanto & Soebagyo, 2006). Beberapa alasan digunakan polimer HPMC yaitu :

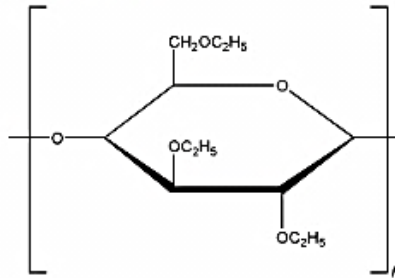
- a) Kelarutan yang khas dalam saluran GI serta dalam pelarut organik dan air.
- b) Tidak mempengaruhi kekerasan tablet, efektivitas dan penggunaan obat
- c) Bersifat *gelling agent* sehingga mampu mengontrol pelepasan obat
- d) Stabil terhadap cahaya, panas, udara dan dapat disesuaikan dengan tingkat kelembaban.

2.5 Etil Selulosa

Etil selulosa merupakan polimer yang banyak digunakan sebagai pembentuk matriks pada sediaan lepas lambat. Polimer ini biasa digunakan pada sediaan *floating* dalam sistem penghantaran obat terkendali (Devi & Chowdary, 2012). Etil selulosa merupakan polimer semi-sintetik yang dapat menurunkan laju pelepasan obat dari sediaan karena membentuk matriks yang kuat dan mengurangi porositas. Etil selulosa memiliki biokompatibilitas yang baik serta dapat didegradasi dalam tubuh menjadi materi non toksik untuk kemudian diekskresikan (Avanco & Bruschi, 2008; Kar *et al.*, 2011). Polimer dengan sifat hidrofobik ini merupakan agen *wall forming* yang baik dengan struktur kimia yang dapat dilihat pada Gambar 2.5.

Etil selulosa berupa serbuk berwarna putih sampai coklat terang, tidak berasa, mudah mengalir (*free flowing*) dengan densitas sekitar 0,4 gram/cm³. Bahan ini praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. Etil selulosa mengandung tidak kurang dari 46,5% gugus etoksil yang mudah larut dalam kloroform, etanol, etil asetat, tetrahidrofur, dan toluena. Etil selulosa dapat

digunakan sebagai matriks dalam tablet lepas lambat dengan konsentrasi 3,0-20,0% w/w (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.4 Struktur kimia etil selulosa (Rowe *et al.*, 2009).

2.6 Simplex Lattice Design

Simplex lattice design adalah suatu metode atau desain eksperimental yang memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Metode ini digunakan pada percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari proporsi dan interaksinya yang signifikan. Pendesainan *simplex lattice design* terdiri atas penyiapan berbagai formula dengan proporsi bahan yang berbeda. Proporsi tersebut dipilih berdasarkan cara simetrikal dan dibentuk sedemikian rupa sehingga melalui percobaan dapat memperhitungkan respon dari daerah *simplex* dengan cara yang mudah serta efisien. Daerah *simplex* adalah bagian yang terarsir oleh berbagai bahan terpilih untuk percobaan. Sama halnya dengan metode optimasi lainnya, ekstrapolasi dengan proporsi di luar rentang tidak dianjurkan.

Pada *design expert*, *simplex lattice design* merupakan metode sederhana untuk mendesain beberapa bentuk komponen campuran sehingga dapat diperoleh formula optimum (Singh *et al.*, 2004). Metode ini lebih efisien dibandingkan metode *trial and error* yang membutuhkan waktu lama dan bahan dalam jumlah banyak. Persamaan yang dihasilkan dalam *design expert* adalah persamaan umum yang dapat menjelaskan pola respon di dalam daerah *simplex*. Respon merupakan hasil percobaan yang diamati. Respon yang diperoleh haruslah mendekati tujuan yang telah ditetapkan sebelumnya baik maksimal ataupun minimal. Respon yang

diukur juga harus dapat dikuantitatifkan (Bolton, 1997). Persamaan umum dari *simplex lattice design* adalah sebagai berikut:

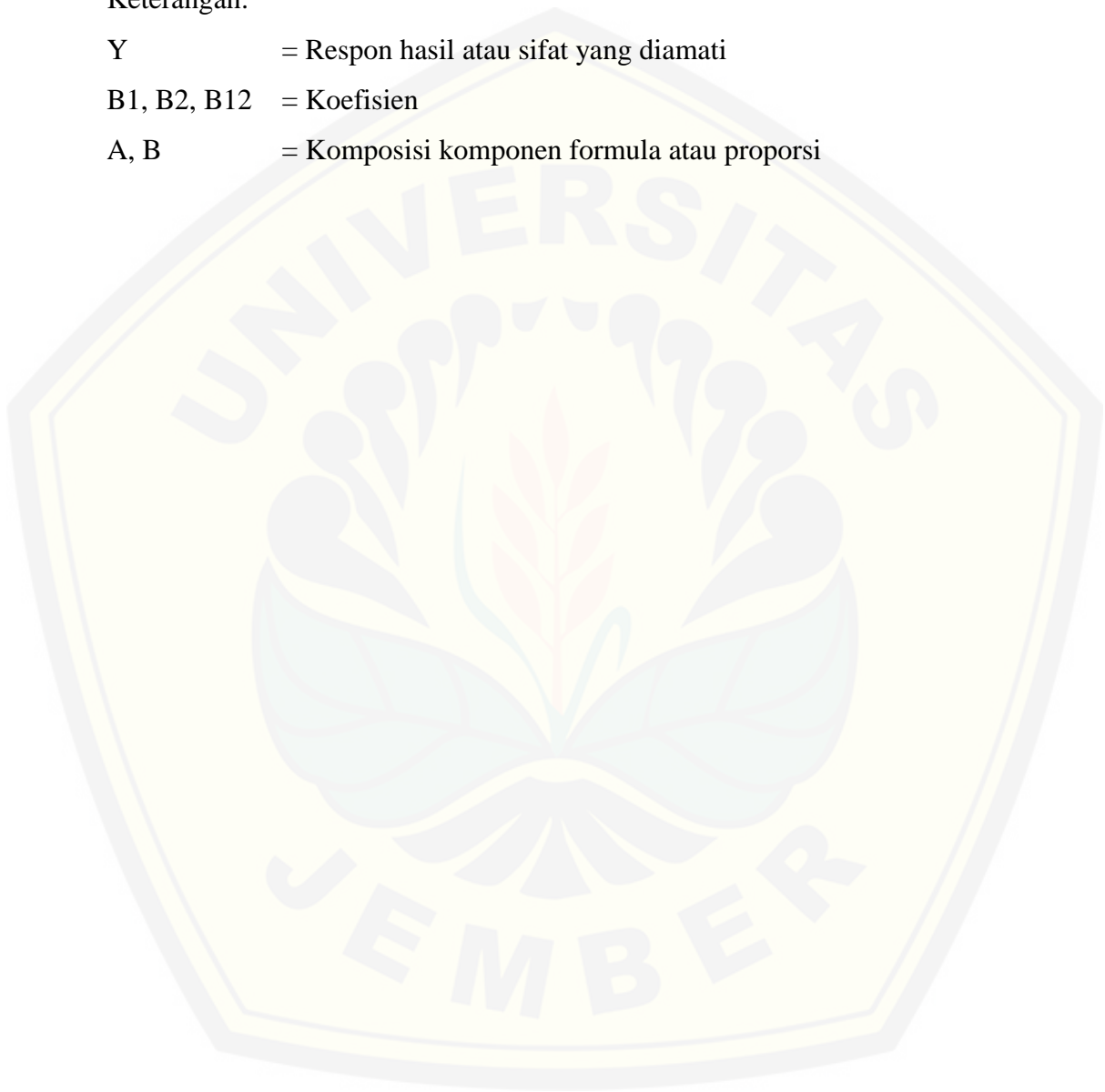
$$Y = B_1(A) + B_2(B) + B_{12}(A)(B)$$

Keterangan:

Y = Respon hasil atau sifat yang diamati

B₁, B₂, B₁₂ = Koefisien

A, B = Komposisi komponen formula atau proporsi



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 rasio komposisi polimer HPMC dan EC sebagai variabel bebas menggunakan *simplex lattice design*; (2) Preparasi *hollow microspheres* glibenklamid sesuai dengan rancangan formula; (3) Penetapan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* masing-masing formula; (4) Penentuan formula optimum dengan *software design expert* versi *trial* 10.0.1; dan (5) Karakterisasi formula optimum.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

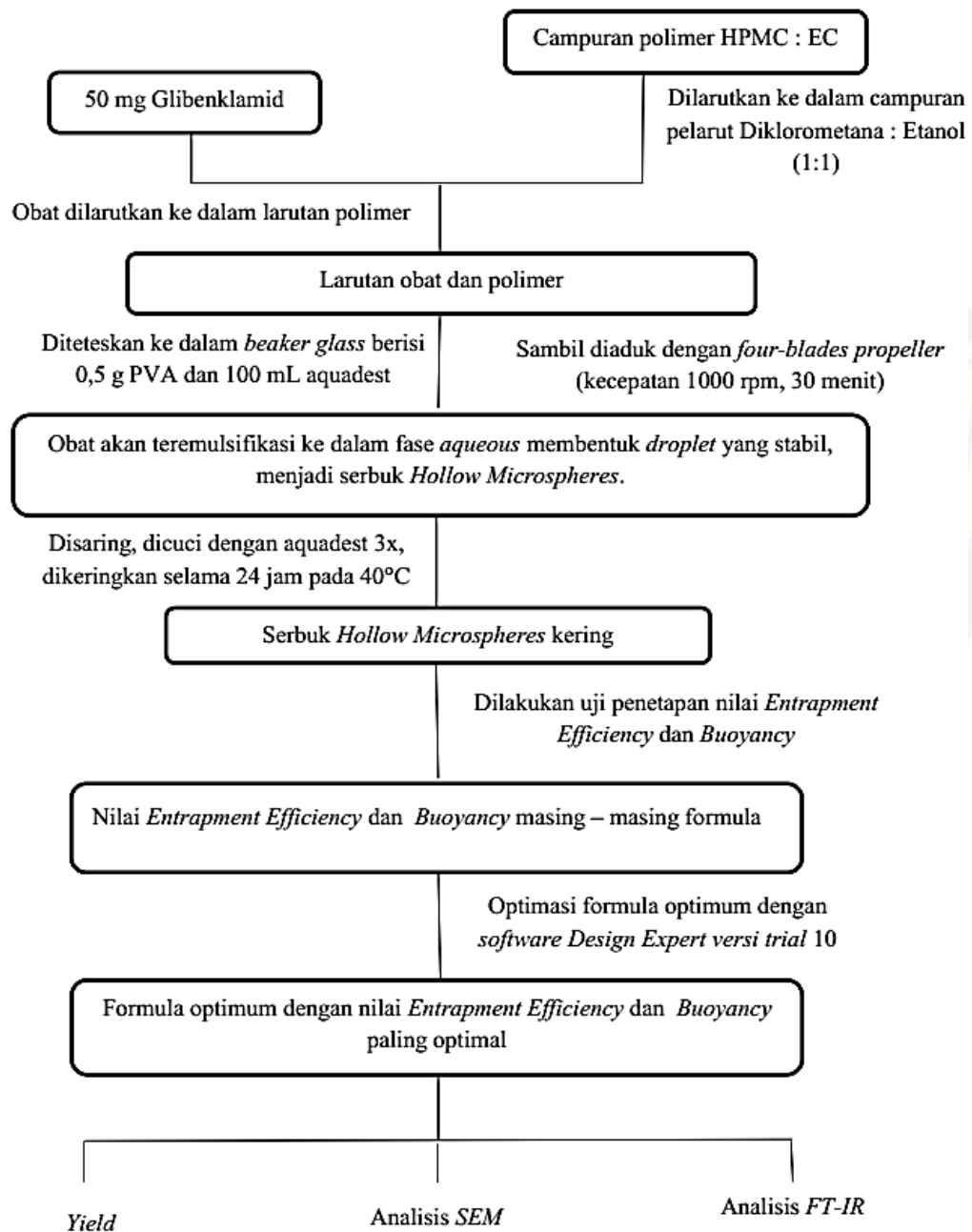
Spektroskopi FT-IR (*Alpha Bruker*), Spektrofotometri UV-Vis (*Genesys 10S*), *Scanning electron microscopy/ SEM (TM 3000 Hitachi)*, *Four-blades propeller (IKA Labortechnik)*, pH meter (*Elmetronn CP-502*), Neraca analitik (*AdventurerTM Ohaus*), Oven (*Memmert*), *Hot plate (Ika C Mag)*, Mikroskop digital (*Olympus Digital Microscope bx53f*), Corong *buchner*, *Magnetic stirrer*, Desikator, Mortir stemper, Alat-alat gelas, Kertas saring *whatman*, *Software design expert* versi *trial* 10.0.1, SPSS 16.0, *Software validation method of analysis*.

3.2.2 Bahan

Gibenklamid (CoA. *PT. Phapros, Tbk Indonesia*), HPMC K4M (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), EC N100 (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), Etanol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Polivinil alkohol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Diklorometana (*PT. Bratachem, Indonesia*), Aquadestilata (*PT. Bratachem, Indonesia*), Tween 80 (*PT. Bratachem, Indonesia*), KH_2PO_4 0,2 M, NaOH 0,2 N, HCl 0,1 N.

3.3 Lokasi dan Waktu Pelaksanaan

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika Bagian Teknologi Solida dan Laboratorium Kimia Farmasi Bagian Kimia Analisis, Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Oktober 2017 – Februari 2018. Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Optimasi Rancangan Formula *Hollow Microspheres* Glibenklamid

Pada penelitian ini dibuat 5 macam rancangan formula *hollow microspheres* glibenklamid. Tiap formula terdiri atas glibenklamid, HPMC dan EC. Perbedaan dari masing-masing formula adalah komposisi polimer HPMC dan polimer EC yang diperlukan dalam pembentukan *hollow microspheres*.

Penelitian ini menggunakan metode *simplex lattice design* dengan beberapa variabel sebagai berikut :

- a. Variabel bebas : Komposisi HPMC (A) dan EC (B)
- b. Variabel terkontrol : Jumlah pelarut, konsentrasi surfaktan, suhu, kecepatan pengadukan dan lama pengadukan.
- c. Variabel terikat (Y) : Nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*

Rancangan percobaan umum dan jumlah faktor berdasarkan *simplex lattice design* tertera pada Tabel 3.1 dan Tabel 3.2

Tabel 3.1 Rancangan percobaan umum berdasarkan *simplex lattice design*

Formula	Proporsi		Respon (Y)
	(A)	(B)	
1	1	0	
2	0,75	0,25	
3	0,5	0,5	
4	0,25	0,75	
5	0	1	

Tabel 3.2 Jumlah faktor berdasarkan *simplex lattice design*

Formula	Komposisi	
	HPMC (mg)	EC (mg)
1	400	0
2	300	100
3	200	200
4	100	300
5	0	400

Adapun susunan formula *hollow microspheres* glibenklamid yang akan diteliti dapat dilihat pada Tabel 3.3 berikut :

Tabel 3.3 Formula *hollow microspheres* glibenklamid

Bahan	Fungsi Bahan	Formula				
		F(1)	F(2)	F(3)	F(4)	F(5)
Glibenklamid	Bahan aktif	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
HPMC	Polimer hidrofilik	400 mg	300 mg	200 mg	100 mg	0 mg
EC	Polimer hidrofobik	0 mg	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg
Diklorometana	Pelarut	5 mL	5 mL	5 mL	5 mL	5 mL
Etanol	Pelarut	5 mL	5 mL	5 mL	5 mL	5 mL
PVA	Surfaktan/ <i>emulsifier</i>	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
Aquadest	Fase aqueous	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL

3.4.2 Preparasi *Hollow Microspheres* Glibenklamid

Hollow microspheres glibenklamid sebagai salah satu bentuk pengembangan dari obat antidiabetes dipreparasi menggunakan teknik *emulsion solvent evaporation*. Polimer HPMC dicampur dengan polimer EC. Hasil campuran kedua polimer kemudian ditambahkan dengan pelarut campuran berisi diklorometana dan etanol masing-masing 5 mL untuk membentuk suatu larutan polimer.

Glibenklamid sebagai bahan aktif ditimbang sebanyak 50 mg dan dimasukkan ke dalam larutan polimer. Larutan obat dan polimer yang telah terbentuk diteteskan perlahan-lahan ke dalam fase *aqueous* yang mengandung surfaktan polivinil alkohol (PVA) 500 mg dalam 100 mL aquadest sehingga terbentuk *droplet*, sambil tetap dilakukan pengadukan menggunakan *four-blades propeller*.

Pengadukan dilakukan pada suhu 40°C selama 30 menit dengan kecepatan 1.000 rpm. Serbuk *hollow microspheres* yang terbentuk disaring dengan kertas saring *whatmann*, kemudian dicuci menggunakan aquadest sebanyak 3x. Serbuk *hollow microspheres* selanjutnya dikeringkan selama 24 jam pada suhu 40°C.

Preparasi *hollow microspheres* glibenklamid secara ringkas dapat dilihat pada Tabel 3.4.

Tabel 3.4 Preparasi *hollow microspheres* glibenklamid

Formula	Glibenklamid (mg)	Polimer HPMC:EC (mg)	Konsentrasi PVA (%b/v)	Pelarut DCM:EtOH (mL)	Suhu (°C)	Kecepatan dan lama pengadukan
(1)	50	400 : 0	0,5	5 : 5	40	1.000 rpm 30 menit
(2)	50	300 : 100	0,5	5 : 5	40	1.000 rpm 30 menit
(3)	50	200 : 200	0,5	5 : 5	40	1.000 rpm 30 menit
(4)	50	100 : 300	0,5	5 : 5	40	1.000 rpm 30 menit
(5)	50	0 : 400	0,5	5 : 5	40	1.000 rpm 30 menit

3.4.3 Penentuan Nilai *Entrapment Efficiency*

a. Pembuatan Kurva Baku Glibenklamid

1. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH $7,4 \pm 0,05$

Larutan dapar fosfat dibuat dengan mencampurkan kalium fosfat monobasik (KH_2PO_4) 0,2 M sebanyak 250 mL dengan 200 mL larutan natrium hidroksida (NaOH) 0,2 N. Campuran kedua larutan ditambahkan aquades hingga 1 L kemudian di cek pH. Jika nilai pH yang diperoleh belum mencapai 7,4 maka perlu penambahan larutan HCl atau NaOH hingga diperoleh nilai pH yang sesuai (Depkes RI, 1995).

2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Pemeriksaan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan *scanning* larutan standar konsentrasi 100 ppm pada λ 200-400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimum dengan melihat nilai absorbansi terbesar yang dihasilkan menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Panjang gelombang maksimum glibenklamid adalah 300 nm (Singh *et al.*, 2010).

3. Preparasi Kurva Baku

Pada preparasi kurva baku dibuat larutan standar dengan konsentrasi 60-200 ppm dari pengenceran larutan induk 100 dan 200 ppm. Masing-masing larutan standar diperiksa absorbansinya menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum hingga diperoleh kurva baku dari hasil pengukuran tersebut (Singh *et al.*, 2010). Kurva baku yang diperoleh selanjutnya diuji linieritasnya menggunakan *software validation method of analysis*. Penerimaan linieritas dari kurva baku dilihat dari beberapa parameter yaitu koefisien korelasi (r) yang menunjukkan kuat tidaknya hubungan linier antar variabel, $Vx0$ yang merupakan koefisien variasi dari fungsi, dan nilai Xp (Harmita, 2004). Berikut beberapa kriteria parameter linieritas yang dapat dilihat pada Tabel 3.5.

Tabel 3.5 Kriteria parameter linieritas (Harmita, 2004)

No.	Parameter	Kriteria
1	Koefisien korelasi (r)	$>0,99$
2	$Vx0$	0-5%
3	Xp	$<$ konsentrasi terendah larutan standar

b. Penetapan Nilai *Entrapment Efficiency*

Pengukuran *entrapment efficiency* dilakukan dengan menimbang *hollow microspheres* yang mengandung glibenklamid setara dengan 20 mg. Selanjutnya *hollow microspheres* dilarutkan ke dalam 10 mL etanol diikuti pengadukan dengan *magnetic stirrer* selama 30 menit untuk melarutkan polimer dan mengekstraksi obatnya. Larutan kemudian disaring melalui *filter membrane* 5 μ m dan filtrat diambil 1 mL. Larutan dianalisis menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimumnya untuk menentukan konsentrasi obat (Taneja *et al.*, 2014)

3.4.4 Penentuan Nilai *Buoyancy*

Serbuk *hollow microspheres* ditimbang seberat 50 mg dan didispersikan ke dalam *beaker glass* berisi 300 mL larutan HCl 0,1 N (pH 1,2) dan Tween 80 (0,02% b/v) pada suhu 37°C. Campuran diaduk dengan kecepatan pengadukan

100 rpm selama ± 6 jam, kemudian di pisahkan *hollow microspheres* yang mengapung (Wf) dari yang tidak (Ws), dan keduanya dikeringkan semalaman pada suhu 40°C. Kedua tipe *hollow microspheres* ditimbang dan persen *buoyancy* dihitung dengan persamaan (2) (Basavaraj *et al.*, 2008).

3.4.5 Penentuan Formula Optimum

Formula optimum ditentukan dengan menganalisis data yang diperoleh menggunakan metode optimasi *simplex lattice design*. Respon yang diamati adalah nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*. Berdasarkan hasil pengujian diperoleh nilai masing-masing respon dan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon. Melalui rumus $Y = B_1(A) + B_2(B) + B_{12}(A)(B)$ dapat dihitung nilai B_1 , B_2 , dan B_{12} . Hasil perhitungan digunakan untuk membuat *countour plot* dengan menggunakan *software design expert trial 10.0.1*. Pembuatan *countour plot* digunakan untuk mengetahui komposisi optimum polimer HPMC dan EC terhadap nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy hollow microspheres glibenklamid*. Nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy hollow microspheres* yang diharapkan lebih dari 50%, semakin tinggi nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* maka formula dikatakan semakin baik dan optimum (Tripathi *et al.*, 2011). Kriteria respon yang dikehendaki dapat dilihat pada Tabel 3.6.

Tabel 3.6 Kriteria respon yang dikehendaki

No.	Respon	Nilai respon yang dikehendaki
1	<i>Entrapment efficiency</i>	Maksimal
2	<i>Buoyancy</i>	Maksimal

3.4.6 Karakterisasi Formula Optimum

a. Penentuan Nilai *Yield*

Nilai *yield* ditentukan dengan cara membandingkan berat *hollow microspheres* sebenarnya (hasil preparasi) dengan berat *hollow microspheres* teoritis (hasil penjumlahan berat bahan aktif dan polimer) kemudian dikalikan 100% (Garud & Garud, 2012).

b. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM) dan Mikroskop Digital.

Bentuk partikel dan morfologi permukaan *hollow microspheres* ditentukan menggunakan SEM, sedangkan ukurannya diperiksa dengan mikroskop digital. Pemeriksaan menggunakan SEM dilakukan dengan meletakkan sejumlah *hollow microspheres* secara tersebar pada *specimen stub* yang telah dipasang *conductive tape* kemudian diletakkan pada *specimen holder*. *Specimen holder* ditempatkan pada *specimen chamber/specimen stage* dengan kondisi yang telah disesuaikan yaitu tegangan 20 kV dan tekanan 0,1 mmHg. Pemeriksaan dilakukan pada perbesaran 800 kali (Sabitha *et al.*, 2010). Penentuan ukuran dengan mikroskop digital dilakukan dengan meletakkan sejumlah *hollow microspheres* di kaca preparat kemudian diperiksa dengan perbesaran 100 kali, opsi *start measurement* dipilih untuk memulai pengukuran diameter partikel.

c. Identifikasi Pembentukan Kompleks dengan FT-IR

Tujuan dilakukannya identifikasi dengan FT-IR (*Fourier Transform Infrared*) adalah untuk melihat ada tidaknya pembentukan kompleks antara glibenklamid dengan polimer HPMC maupun EC. Untuk melakukan analisis dengan FT-IR, Glibenklamid, HPMC, EC, dan kompleks Glibenklamid-HPMC-EC (*hollow microspheres*) masing-masing di *scanning* untuk memperoleh spektra. *Scanning* dilakukan pada bilangan gelombang $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ dan resolusi sebesar 2 cm^{-1} . Munculnya puncak baru mengindikasikan adanya ikatan baru yang terbentuk (Yadav & Jain, 2011).

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Penggunaan EC tunggal atau komposisi dominan EC sebagai polimer pembentuk *hollow microspheres* dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency* yang lebih besar dibandingkan penggunaan HPMC tunggal, komposisi dominan HPMC atau komposisi yang sama antara HPMC dan EC.
2. Penggunaan HPMC dan EC dengan komposisi dominan EC dapat meningkatkan nilai *buoyancy* lebih besar dibandingkan penggunaan HPMC dan EC tunggal, komposisi dominan HPMC atau komposisi yang sama antara HPMC dan EC.
3. Formula optimum *hollow microspheres* glibenklamid berdasarkan *design expert* memiliki komposisi HPMC sebesar 147,231 mg dan EC sebesar 252,769 mg dengan nilai prediksi EE 85,3289% dan *buoyancy* 87,474%.
4. *Hollow microspheres* glibenklamid yang terbentuk memiliki karakteristik berupa nilai *yield* sebesar 82,38%, ukuran partikel sebesar 152,93 μm , bentuk partikel mendekati sferis dengan morfologi permukaan yang tidak rata, dan tidak ada interaksi antara obat-polimer yang ditunjukkan dengan tidak adanya perubahan spektra yang signifikan pada analisis FT-IR.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka disarankan:

1. Diperlukan adanya uji disolusi untuk melihat profil pelepasan dan keberhasilan *hollow microspheres* glibenklamid sebagai penghantaran obat terkontrol.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul, B. M., P. Swathimutyam, R. Padmanabha, S. Nalini, dan V. Prakash. 2011. Development and validation of glibenclamide in nanoemulsion formulation by using RP-HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Science*. 8(1): 123-130 .
- Akhilesh, C., S. Shobhit, S. K. Prajapati, dan S. K. Jain. 2011. Development and *in-vitro/ in-vivo* evaluation of floating microballoons of flurbiprofen. *Journal of Pharmaceutical Science & Technology*. 3(10): 725-734.
- Alkarib, S. Y. dan A. O. Nur. 2017. Gastroretentive controlled release glibenclamide oral tablet formulation. *American Journal of Advanced Drug Delivery*. 10(19): 2321–547.
- American Diabetes Associations (ADA). 2017. *Standards of Medical Care in Diabetes*. Diabetes Care Vol. 40. US: ADA.
- Ansel, H. C., L. V. Allen, dan N. G. Popovich. 2005. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems Ninth Edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Anusha, T., P. N. Gopal, N. S. Lakshmi, M. S. Babu, dan U. Mounica. 2014. Hydrophilic polymers in gastric floating drug delivery system. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 4(4): 2259-2267.
- Aute, S. M., V. K. Kate, dan S. A. Payghan. 2015. Formulation of floating microspheres of nizatidine: investigation effect of solvent evaporation and spray drying technique. *Inventi Impact: NDDS*. 15(3): 85-100.
- Avanco, G. B. dan M. L. Bruschi. 2008. Preparation and characterisation of ethyl cellulose microparticles containing propolis. *Rev. Cienc. Farm. Basica. Apl.* 29(2): 129-135.
- Bandana, S., K. Jovita, P. Manisha, dan S. Shubhini. 2010. Formulation and evaluation of floating microspheres of famotidine. *International Journal Pharmaceutical Technology Research*. 2(2): 1415-1420.
- Basavaraj, B. V., R. Deveswaran, S. Bharath, S. Abraham, S. Furtado, dan V. Madhavan. 2008. Hollow microspheres of diclofenac sodium- a gastroretentive controlled delivery system. *J. Pharm and Sci*. 21(4): 451-454.
- Bhardwaj, P., H. Chaurasia, D. Chaurasia, S. K. Prajapati, dan S. Singh. 2010. Formulation and *in vitro* evaluation of floating microballoons of indomethacin. *Acta Poloniae Pharm. Drug Res*. 67(3): 291-298.

- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications*. Third Edition. New York: Marcel Dekker. Inc
- Bolton, S. dan C. Bon. 2004. *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications* (4th ed.). New York : Marcel Dekker.
- Brahmareddy, D. R., P. R. Kumar, dan G. V. Kumar. 2016. Formulation and evaluation of microspheres of glibenclamide in pharmaceutical dosage forms. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Letters*. 6(2): 27–31.
- Chilukala, S., K. B. Vijaya, dan R. P. Rajeswara. 2016. Formulation development of floating microspheres of cefditoren pivoxil by 3^2 factorial design and *in vitro* characterization. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 9(5): 31-47.
- Dash, S. K., A. S. Khan, S. Das, A. Padhan, D. Rout, dan B. C. Behera. 2012. Formulation and *in-vitro* evaluation of sustained released glibenclamide microspheres. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 3(5): 1433-1443.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Devi, G. C. dan K. P. R. Chowdary. 2012. Preclinical pharmacokinetic evaluation of pioglitazone floating tablets formulated employing cross-linked starch-urea. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 4(1): 104-106.
- Dhillon, B., N. K. Goyal, dan P. K. Sharma. 2014. Formulation and Evaluation of Glibenclamide Solid Dispersion Using Different Methods. *Global Journal of Pharmacology*. 8(4): 551-556.
- Dipiro, J. T., R. L. Talbert, G. C. Yee, B. G. Weels, dan L. M. Posey. 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach* (seventh). New York: Mc Graw Hill.
- Eshagi, H., S. M. Mirabedini, M. Imani, dan R. R. Farnood. 2014. Preparation and characterization of pre-silane modified ethyl cellulose- based microcapsle containing linseed oil. *Colloids and Surface A: Physicochem. Eng. Aspects*. 2014(447): 71-80.
- Gandhi, N. S., S. V. Shirolkar, dan M. G. Tawar. 2012. Development and evaluation of microballons of pioglitazone hydrochloride using eudagrit S-100. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 3(1): 201-212.
- Ganesan, V. dan V. S. Kanth. 2013. Preparation and *in-vitro* evaluation of microballoon drug delivery system of telmisartan. *International Journal of Pharmaceutical Sciences & Drug Research*. 5(4): 141–145.

- Garg, R. dan G. D. Gupta, 2010. Gastroretentive floating microspheres of silymarin: preparation and *in vitro* evaluation. *Trop. J. Pharm. Res.* 9(1): 59-66.
- Garud, N. dan A. Garud, 2012. Preparation and *in-vitro* evaluation of metformin microspheres using non-aqueous solvent evaporation technique. *Trop. J. Pharm. Res.* 11(4): 557-583.
- Gholap, S. B., S. K. Banarjee, D. D. Gaikwad, S. L. Jadhav, dan R. M. Thorat. 2010. Hollow microspheres: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research And Development.* 1(1): 74–79.
- Goyal, P., S. Gill, D. Gupta, G. Rath, R. K. Narang, dan A. K. Goyal, 2011. Development and characterization of rifampicin loaded floating microspheres. *Art. Cells, Blood subs. & Biotech.* 39(5): 330-334.
- Harmita. 2004. Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian.* 1(3).
- Hire, N. N. & Dr. D. V. Derle, 2014. Microsphere as drug carrier : a review. *Int. J. Advan. Res.* 2(3): 901–913.
- Kamath, K. S. dan S. K. Kumar. 2012. Design and evaluation of floating microspheres of rebeprazole sodium. *Int. J. Pharm. Sci.* 4(3): 357-367.
- Kar, S. K., R. N. Panigrahy, dan A. M. Mahale. 2011. Design and development of indomethacin matrix tablet with pH modulated release kinetics. *Int. J. Pharm.* 2(1): 52-64.
- Kawashima, Y., T. Niwa, H. Takenchi, T. Hino, dan Y. Itoh. 1992. Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach. *Journal Pharmaceutical Science.* 81: 135-140.
- Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Situasi dan Analisis Diabetes.* Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Kencana, A. L. 2009. *Perlakuan Sonikasi Terhadap Kitosan : Viskositas dan Bobot Molekul Kitosan.* Bogor: Institut Pertanian Bogor Press.
- Kokardekar, R. R., S. C. Yogesh, D. K. Suresh, dan A. P. Harshal. 2014. Development and evaluation of sustained release microspheres of glibenclamide by emulsion solvent evaporation method. *Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics.* 4(1): 127-132.
- Kumar, J. V. dan J. Manish. 2013. Microballoons For drug delivery: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research And Development.* 1(1): 7–17.
- Malik, P., U. Nagaich, R. Malik, dan N. Gulati. 2013. Pentoxifylline loaded

- floating hollow microspheres: design, development, and characterization. *Journal of Pharmaceutical*. 16: 1-5.
- Mudgal, S. dan S. Pancholi. 2012. Formulation of glibenclamide solid dispersions by solvent evaporation technique. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 4(1): 353–359.
- Modi, S. A., P. D. Gaikwad, V. H. Bankar, dan S. P. Pawar. 2011. Sustained release drug delivery system: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences & Drug Research*. 2(12): 147–160.
- Narang, N. (2011). An updated review on: floating drug delivery system (FDDS). *Int. Journal. App. Pharm.* 3: 67-74.
- Negi, R., L. Goswami, dan P. Kothiyal. 2014. Microballoons: a better approach for gastro retention. *International Journal of Pharmaceutical Biomed Research*. 2(2).
- Pande, V., K. Arora, dan N. Dhoka. 2010. *In-vitro* and *in-vivo* evaluation of ethyl cellulose based floating microspheres of cefpodoxime proxetil. *International Journal of Pharmaceutical Biomed Research*. Vol. 4.
- Phadtare, D., P. Ganesh, B. Nilesh, dan A. Mahendra. 2014. Hypromellose- a choice of polymer in extended release system formulation. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3(9): 551-566.
- Pujara, N. D., N. V. Patel, A. P. Thacker, B. K. Raval, S. M. Doshi, dan R. B. Parmar. 2012. Floating microspheres: a novel approach for gastro retention. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 1(3): 872-895.
- Raut, N. S., S. Somvanshi, A. Jumde, H. Khandelwal, M. Umekar, dan N. R. Kotagale. 2013. Ethyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose buoyant microspheres of metoprolol succinate: influence of pH modifiers. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 3(3): 163-170.
- Resztak, M., T. W. Hermann, W. Sawicki, dan D. Z. Danielak. 2014. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide from immediate and modified release formulation tablets in rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 13(1): 29-37.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Edition. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Sabitha, P., Ratna, J.V. & Reddy, K.R. 2010. Chitosan-calcium alginate microcapsules of anti tubercular drugs for oral use. *Int. J. ChemTech Res*. 2(1): 88-98.

- Sappidi, S., K. Thadkala, dan J. Aukunuru. 2014. Preparation and characterization of ethyl cellulose microspheres encapsulating metformin hydrochloride and glipizide. *Der Pharm. Lettre*. Vol. 6(4): 213–226.
- Sato, Y., Y. Kawashima, H. Takeuchi, dan H. Yamamoto. 2003. Physicochemical properties to determine the buoyancy of hollow microspheres (microballoons) prepared by the emulsion solvent diffusion method. *Europe. J. Pharm. Biopharm.* 3(55): 297-304.
- Sharma, M., K. Seema, dan D. Agnimitra. 2015. *In-vitro* and *in-vivo* evaluation of repaglinide loaded floating microspheres prepared from different viscosity grade of HPMC polymer. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 23: 675-682.
- Shirolkar, S. V., M. G. Tawar, N. S. Gandhi, dan N. B. Deore. 2010. Development and evaluation of floating microspheres of pioglitazone hydrochloride using ethyl cellulose. *Der Pharm. Lettre*. 2(5): 261-277.
- Singh, S. K., R. P. Priya, dan R. Balkishen, 2010. Glibenclamide-loaded self nanoemulsifying drug delivery system: development and characterization. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 36(8): 933-945.
- Siswanto, A. dan S. S. Soebagy. 2006. Optimasi formula sediaan tablet lepas lambat teofilin dengan bahan matrik HPMC, Na-CMC dan Xanthan Gum. *Majalah Farmasi Indonesia*. 17(3): 143-148.
- Srivastava, A. K., N. R. Devendra, dan W. Saurabh. 2005. Floating microspheres of cimetidine: formulation, characterization and *in vitro* evaluation. *Acta. Pharm.* 55: 277-285.
- Streubel, A., J. Siepmann, dan R. Bodmeier. 2006. Gastroretentive drug delivery systems. *Ex.Opin. Drug Deliv.* 3(2): 217–233.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference 36th Edition*. USA: Pharmaceutical Press.
- Taneja, R., M. K. Kataria, dan A. Bilandi. 2014. Formulation and evaluation of floating microspheres of glibenclamide. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholar*. 3(2): 361–369.
- Tripathi, M., P. R. Radhika, dan T. Sivakumar. 2011. Formulation and evaluation of glipizide hollow microballoons for floating drug delivery. *Bul. Pharm. Res.* 1(1): 67-74.
- Triplitt, C. L., C. A. Reasner. dan W. L. Isley. 2005. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. Six Edition. New York: Mc Graw Hill.
- Ummadi, S., B. Shravani, N. G. Raghavendra, M. Srikanth, dan B. Sanjeev. 2013. Overview on controlled release dosage forms. *International Journal of*

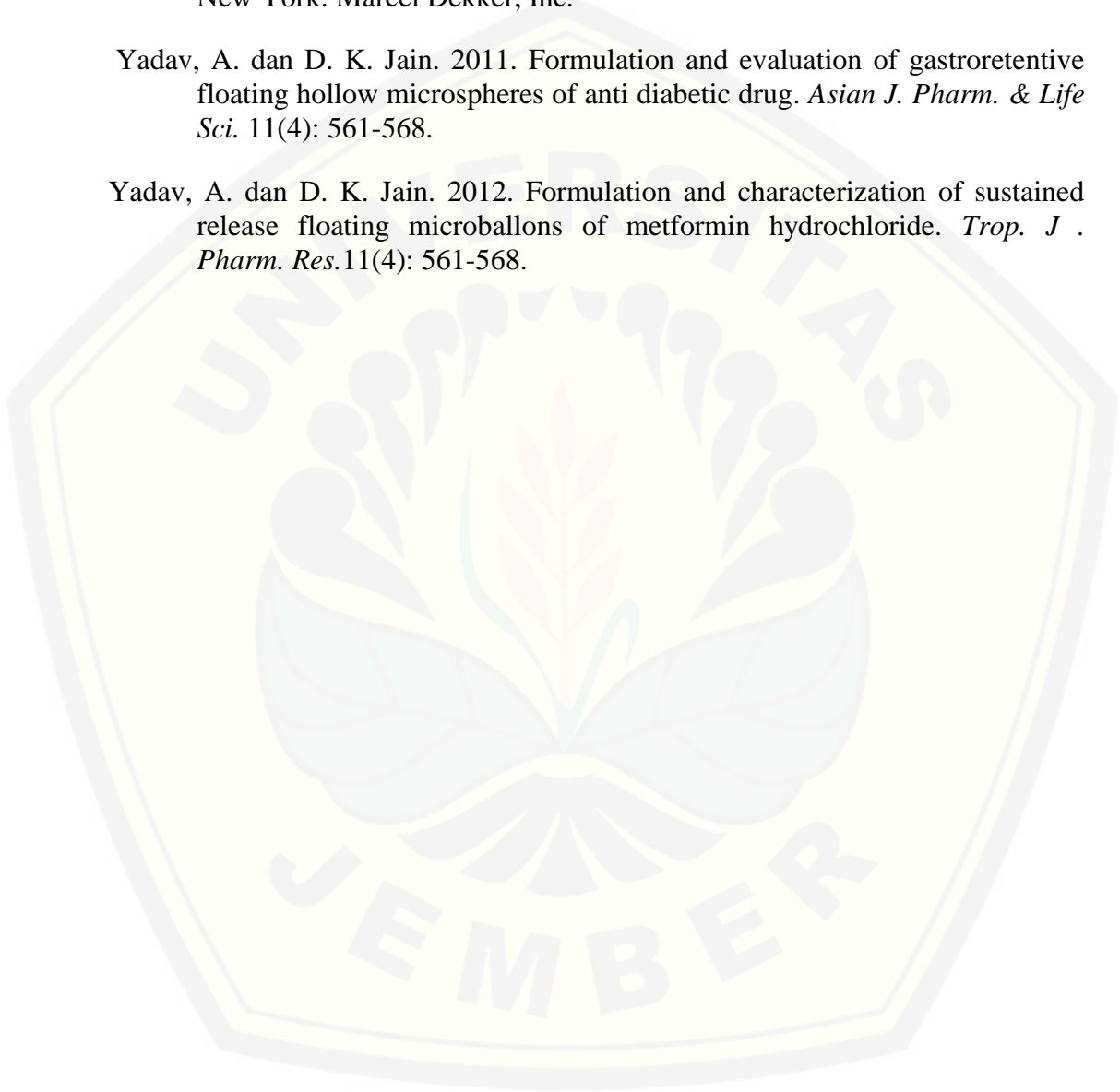
Pharma Sciences. 3(4): 258–269.

Varde, N. K. dan D. W. Pack. 2006. Microspheres for controlled release drug delivery. *Ashley Public*. 4(1): 35-51.

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

Yadav, A. dan D. K. Jain. 2011. Formulation and evaluation of gastroretentive floating hollow microspheres of anti diabetic drug. *Asian J. Pharm. & Life Sci*. 11(4): 561-568.

Yadav, A. dan D. K. Jain. 2012. Formulation and characterization of sustained release floating microballons of metformin hydrochloride. *Trop. J . Pharm. Res*.11(4): 561-568.



LAMPIRAN

A. Certificate of Analysis

A1. Glibenklamid

xxpfrpx.p-1+		37.8.6 Test Result Report Modif				Date: 26/10/17						
Page: 1		PT. Phapros Tbk				Time: 10:20:13						
Quality Order	Batch	Item Number	Insp Loc	Location	Procedure	Qty Pending	Qty Accepted	Qty Rejected	Order Date	Due Date	Eff Date	SP
BB.15/1042	102081	14307151 GLIBENCLAMIDE FINE	PM	GBR	Pemeriksaan BB/BK	25,000.0	25,000.0	0.0	30/11/15	05/12/15	02/12/15	C
Op Number	Characteristic	Actual Results	Specification	Measure	Pass							
203 01	PEMERIAN	SESUAI	SESUAI		yes							
02	KELABUTAN	SESUAI	SESUAI		yes							
03	IDENTIFIKASI	SESUAI	SESUAI		yes							
04	SIBU LABUR 172.8 - 173.4	173.4	172;174	°C	yes							
05	LOGAM BERAT <20	20	<=20	PPM	yes							
06	SUSUT PENGURANGAN	0	<=1.0	PERSEN	yes							
07	SISA PENJAJARAN	0.0797	<=0.1	PERSEN	yes							
08	KADAR	100.485	99.0;101.0	PERSEN	yes							
09	PETUGAS SAMPLING	MM	*		yes							
10	PEMERIKSA	AV	*		yes							
101	CATATAN	-	*		yes							

A2. Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

xxpfrpx.p Page: 1 37.8.6 Test result Report (mdf)* PHAPROS, PT Date: 24/01/18 Time: 13:11:28

Quality Order	Batch	Item Number	Insp Loc	Location	Procedure	Qty Pending	Qty Accepted	Qty Rejected	Order Date	Due Date	Eff Date	St
BB.17/1044	7688	14308101	PH	GBB	Pemeriksaan BB/BK	100.0	100.0	0.0	24/10/17	03/11/17	28/10/17	C
HYDROXYPROPYL METHYL CELLULOSE TYPE 606												
Op Number	Characteristic	Actual Results	Specification	Measure	Pass							
204 01	PEMERIAN	SESUAI	*		yes							
02	KELARUTAN	SESUAI	*		yes							
03	IDENTIFIKASI	SESUAI	SESUAI		yes							
1	SUSUT PENGERINGAN	1.557	<=5.0	PERCENT	yes							
2	SISA PEMIJARAN	0.702	<=1.5	PERSEN	yes							
3	ARSEN <3	3	3	PPM	yes							
4	LOGAM BERAT <0.001	0.001	0.001	PERSEN	yes							
5	VISCOSITAS LRT 2% DLH A1	5.96	4.0;7.2	CPS	yes							
6	ANGKA KUMAN <100	100	<=1000	KOL/GRAM	yes							
7	PETUGAS SAMPLING	SAN	*		yes							
8	PEMERIKSA	AN,ST	*		yes							
9	CATATAN	-	*		yes							

A3. Etil Selulosa (EC)

Certificate of Analysis		
PT. ASIA BERSAMA SOKRES BUSINESS PARK TANGSERANG CITY BLOCK B 15118 TANGERANG INDONESIA		Customer Order: 214-173340D Ordered Quantity: 20,000 BAG Shipped From: ASI US HOPEWELL PLY Order Number: 7436154/000020 Delivery: 850774820/000020 Date Shipped: May 26, 2015 Sold To Number: 496172
AQUALON EC-N22 PHARM BAG 16.14KG Aqualon(TM) EC-N22 PHARM Ethylcellulose Ashland Material Number: 479930		
Batch: 41928		
Characteristics	Specification	Results
Loss on Drying, as Packaged, %	0.0 - 3.0	0.7
Assay, Ethoxyl, %	48.0 - 49.5	48.9
pH, 1% aq. soln., 25°C, 1	5.0 - 6.5	0.2
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, 2015
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 IPSC-PQS 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 M4, M7, M10, M14, M22, and M60 types is 3 years from date of manufacture and at 6 month intervals thereafter. All other types, including M100, M200, 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.		

B. Bahan-bahan Penelitian

Etanol dan diklorometana yang digunakan

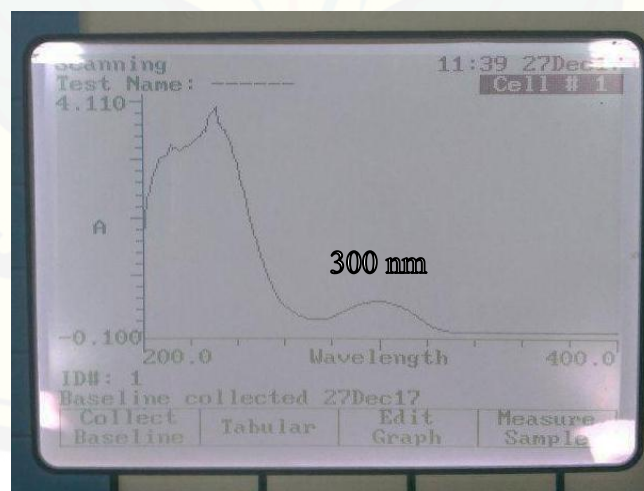
C. Scanning Panjang Gelombang Glibenklamid

Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang gelombang	Absorbansi
200	1,638	241	2,742
201	1,949	242	2,582
202	1,343	243	2,437
203	1,468	244	2,268
204	2,662	245	2,078
205	2,743	246	1,873
206	2,905	247	1,727
207	2,972	248	1,608
208	3,036	249	1,483
209	3,054	250	1,35
210	3,058	251	1,207
211	3,104	252	1,085
212	3,254	253	0,996
213	3,169	254	0,898
214	3,193	255	0,799
215	3,177	256	0,721
216	3,154	257	0,644
217	3,198	258	0,579
218	3,242	259	0,515
219	3,234	260	0,473
220	3,248	261	0,446
221	3,296	262	0,419
222	3,308	263	0,387
223	3,378	264	0,356
224	3,406	265	0,328
225	3,391	266	0,301
226	3,506	267	0,283
227	3,502	268	0,272
228	3,682	269	0,26
229	3,796	270	0,249
230	3,822	271	0,241
231	3,916	272	0,241
232	3,625	273	0,248
233	3,631	274	0,253
234	3,515	275	0,251
235	3,508	276	0,246
236	3,391	277	0,247
237	3,317	278	0,252
238	3,179	279	0,264
239	3,05	280	0,278
240	2,913	281	0,296

Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang gelombang	Absorbansi
282	0,315	321	0,154
283	0,332	322	0,129
284	0,351	323	0,107
285	0,372	324	0,088
286	0,391	325	0,073
287	0,408	326	0,060
288	0,426	327	0,049
289	0,447	328	0,040
290	0,464	329	0,032
291	0,482	330	0,027
292	0,495	331	0,022
293	0,508	332	0,019
294	0,519	333	0,017
295	0,528	334	0,015
296	0,534	335	0,014
297	0,54	336	0,013
298	0,543	337	0,012
299	0,545	338	0,012
300	0,546	339	0,012
301	0,545	340	0,01
302	0,541	342	0,01
303	0,536	343	0,01
304	0,528	344	0,01
305	0,516	345	0,01
306	0,504	346	0,01
307	0,489	347	0,01
308	0,472	348	0,01
309	0,456	349	0,01
310	0,438	350	0,01
311	0,419	351	0,01
312	0,398	352	0,01
313	0,374	353	0,01
314	0,346	354	0,01
315	0,322	355	0,01
316	0,298	356	0,01
317	0,267	357	0,01
318	0,237	358	0,01
319	0,21	359	0,01
320	0,18	360	0,009
282	0,315	321	0,154
283	0,332	322	0,129

Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang gelombang	Absorbansi
200	1,638	241	2,742
201	1,949	242	2,582
202	1,343	243	2,437
203	1,468	244	2,268
204	2,662	245	2,078
205	2,743	246	1,873
206	2,905	247	1,727
207	2,972	248	1,608
208	3,036	249	1,483
209	3,054	250	1,35
210	3,058	251	1,207
211	3,104	252	1,085
212	3,254	253	0,996
213	3,169	254	0,898
214	3,193	255	0,799
215	3,177	256	0,721
216	3,154	257	0,644
217	3,198	258	0,579
218	3,242	259	0,515
219	3,234	260	0,473
220	3,248	261	0,446
221	3,296	262	0,419
222	3,308	263	0,387
223	3,378	264	0,356
224	3,406	265	0,328
225	3,391	266	0,301
226	3,506	267	0,283
227	3,502	268	0,272
228	3,682	269	0,26
229	3,796	270	0,249
230	3,822	271	0,241
231	3,916	272	0,241
232	3,625	273	0,248
233	3,631	274	0,253
234	3,515	275	0,251
235	3,508	276	0,246
236	3,391	277	0,247
237	3,317	278	0,252
238	3,179	279	0,264
239	3,05	280	0,278
240	2,913	281	0,296

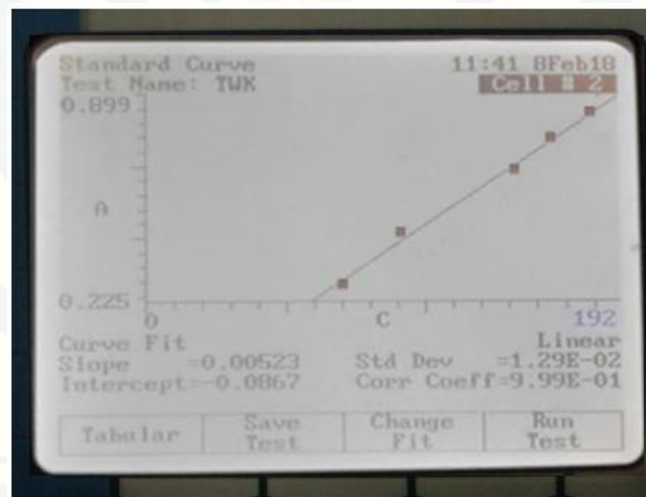
Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang gelombang	Absorbansi
361	0,008	381	0,01
362	0,01	382	0,009
363	0,01	383	0,009
364	0,009	384	0,009
365	0,009	385	0,009
366	0,01	386	0,009
367	0,009	387	0,008
368	0,009	388	0,009
369	0,009	389	0,009
370	0,009	390	0,009
371	0,009	391	0,009
372	0,01	392	0,008
373	0,01	393	0,008
374	0,01	394	0,008
375	0,008	395	0,008
376	0,009	396	0,008
377	0,009	397	0,011
378	0,01	398	0,008
379	0,009	399	0,009
380	0,009	400	0,008



D. Kurva Baku Glibenklamid dalam Dapar Fosfat pH 7,4

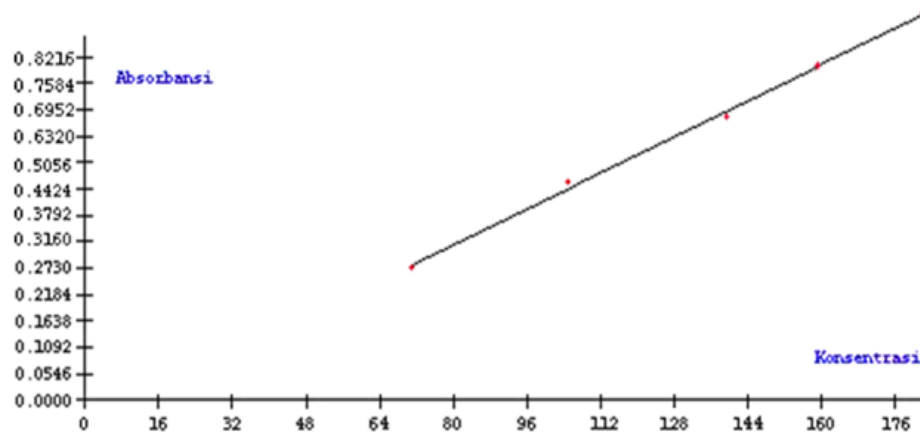
Konsentrasi Standar (ppm)	Absorbansi
70,00	0,273
100,00	0,450
140,00	0,636
160,00	0,754
180,00	0,869

Nilai	
a	-0,0867
b	0,00523
r	0,99875
Persamaan	$y = 0,00523x - 0,0867$



E. Uji Linieritas Larutan Standar Glibenklamid dengan *Software Validation*

Method of Analysis



Line equation : $Y = -0.08666670 + 0.005233333X$
 Corelation coefficient : 0.99875410
 Vx0 value : 2.09946300%

Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 5
Line equation	: $Y = -0.08666670 + 0.005233333X$
Corelation coefficient	: 0.99875410
Sy value	: 0.01290995
Vx0 value	: 2.09946300%
Xp value	: 26.65767000

The Corelation coefficient is fulfilled the requirement (> 0.99)

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

The Xp value is OK (< 70.00000000)

F. Penentuan Nilai *Entrapment Efficiency*

F1. Hasil Pengukuran Absorbansi Sampel

Formula	Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	<i>Entrapment Efficiency</i> (%)
F(1)	1	0,253	64,952	64,919
	2	0,262	66,673	66,639
	3	0,237	62,065	62,034
F(2)	1	0,322	78,145	77,989
	2	0,335	80,631	80,470
	3	0,325	78,891	78,736
F(3)	1	0,384	90,000	89,775
	2	0,374	88,088	87,868
	3	0,378	88,852	88,631
F(4)	1	0,366	86,558	86,428
	2	0,376	88,470	88,337
	3	0,369	87,132	87,002
F(5)	1	0,313	76,424	76,119
	2	0,319	77,572	77,263
	3	0,316	76,998	76,691

F2. Cara Perhitungan Nilai *Entrapment Efficiency*

Diketahui : Formula (4)

- Berat *hollow microspheres* yang didapatkan 0,3707 g
- Menimbang *hollow microspheres* yang mengandung 20 mg glibenklamid
- $\frac{20 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times \frac{x \text{ mg}}{370,7 \text{ mg}}$; x = 148,3 mg, yang ditimbang 148,5 mg.
- Kadar teoritis glibenklamid dalam sampel *hollow microspheres*

$$\frac{148,5 \text{ mg}}{370,7 \text{ mg}} \times 50 \text{ mg} = 20,03 \text{ mg}$$

$$\frac{20,03 \text{ mg}}{10 \text{ mL}} \times 1000 = 2003 \text{ ppm}$$

Dipipet 0,5 mL dan diencerkan dengan etanol ad 10 mL

$$\frac{0,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 2003 \text{ ppm} = 100,15 \text{ ppm}$$

- Kadar glibenklamid dalam sampel *hollow microspheres* hasil percobaan

$$y = 0,00523x - 0,0867$$

$$0,366 = 0,00523x - 0,0876$$

$$x = 86,558 \text{ ppm}$$

- Persen *Entrapment Efficiency*

$$EE (\%) = \frac{\text{Konsentrasi obat hasil analisis (ppm)}}{\text{Konsentrasi obat teoritis (ppm)}} \times 100\%$$

$$EE (\%) = \frac{86,558 \text{ ppm}}{100,15 \text{ ppm}} \times 100\%$$

$$EE (\%) = 86,428\%$$

$$EE (\%) = 86,428\%$$

G. Penentuan Nilai *Buoyancy*

G1. Hasil Penimbangan *Hollow Microspheres* yang Mengapung

Formula	Replikasi	Penimbangan awal (mg)	Berat yang mengapung (mg)
F(1)	1	50,00	31,6
	2	50,00	33,2
	3	50,00	32,05
F(2)	1	50,00	42,15
	2	50,00	41,95
	3	50,00	42,55
F(3)	1	50,00	34,45
	2	50,00	33,70
	3	50,00	34,75
F(4)	1	50,00	44,60
	2	50,00	44,40
	3	50,00	44,95
F(5)	1	50,00	38,20
	2	50,00	39,40
	3	50,00	38,90

G2. Perhitungan Nilai *Buoyancy*

- $Buoyancy (\%) = \frac{\text{Berat hollow microspheres yang mengapung (mg)}}{\text{Total berat hollow microspheres diuji (mg)}} \times 100\%$

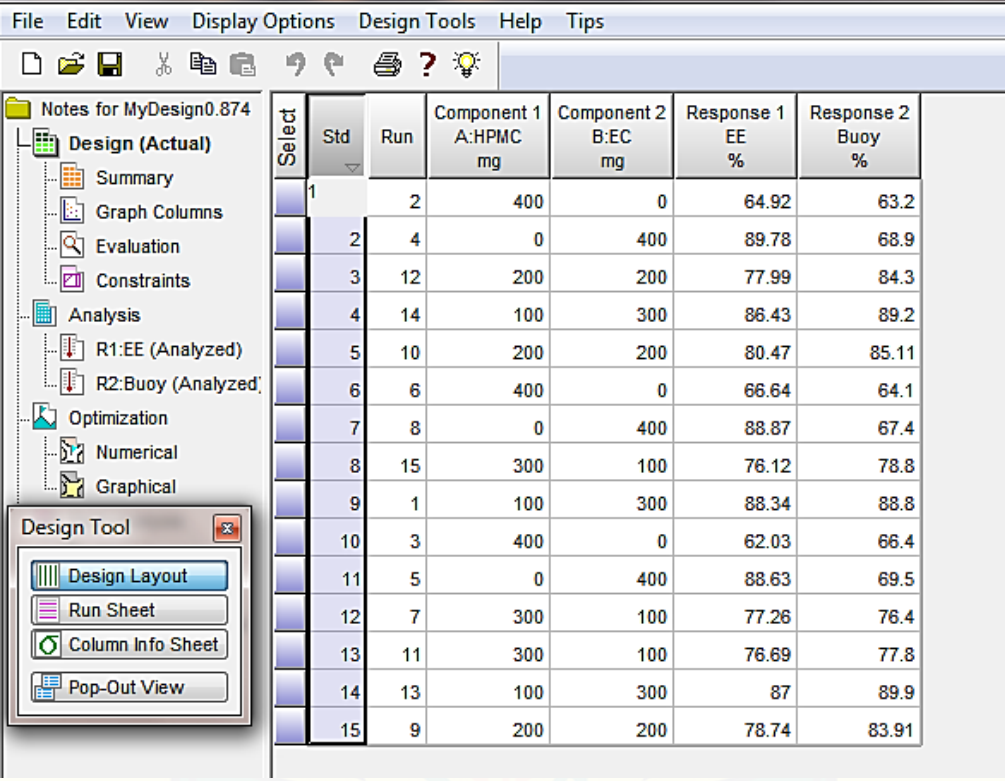
Total berat *hollow microspheres* diuji (mg)

Diketahui F(4) replikasi 1

- $Buoyancy (\%) = \frac{44,6 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 100\% = 89,2\%$

H. Analisis Data Menggunakan *Design Expert Trial* Versi 10.0.1

H.1 Data respon untuk menentukan daerah optimum



Select	Std	Run	Component 1 A:HPMC mg	Component 2 B:EC mg	Response 1 EE %	Response 2 Buoy %
1		2	400	0	64.92	63.2
2		4	0	400	89.78	68.9
3		12	200	200	77.99	84.3
4		14	100	300	86.43	89.2
5		10	200	200	80.47	85.11
6		6	400	0	66.64	64.1
7		8	0	400	88.87	67.4
8		15	300	100	76.12	78.8
9		1	100	300	88.34	88.8
10		3	400	0	62.03	66.4
11		5	0	400	88.63	69.5
12		7	300	100	77.26	76.4
13		11	300	100	76.69	77.8
14		13	100	300	87	89.9
15		9	200	200	78.74	83.91

H2. Hasil ANOVA *Entrapment Efficiency Hollow Microspheres* Glibenklamid

ANOVA for Quadratic Mixture model

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
					Prob > F	
Block	199.14	7	28.45			
Model	939.00	2	469.50	73.46	0.0002	Significant
<i>¹Linear Mixture</i>	<i>914.10</i>	<i>1</i>	<i>914.10</i>	<i>143.02</i>	<i>< 0.0001</i>	
<i>AB</i>	<i>24.90</i>	<i>1</i>	<i>24.90</i>	<i>3.90</i>	<i>0.1054</i>	
Residual	31.96	5	6.39			
<i>Lack of Fit</i>	<i>30.30</i>	<i>3</i>	<i>10.10</i>	<i>12.18</i>	<i>0.0768</i>	<i>not significant</i>
<i>Pure Error</i>	<i>1.66</i>	<i>2</i>	<i>0.83</i>			
Cor Total	1170.10	14				

¹I Inference for linear mixtures uses Type I sums of squares.

The Model F-value of 73.46 implies the model is significant. There is only a 0.02% 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 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. The "Lack of Fit F-value" of 12.18 implies there is a 7.68% chance that a "Lack of Fit F-value" this large could occur due to noise. Lack of fit is bad -- we want the model to fit. This relatively low probability (<10%) is troubling.

Std. Dev.	2.53	R-Squared	0.9671
Mean	79.33	Adj R-Squared	0.9539
C.V. %	3.19	Pred R-Squared	N/A

PRESS	N/A	Adeq Precision	12.389
-2 Log Likelihood	53.91	BIC	78.29
		AICc	107.91

Case(s) with leverage of 1.0000: Pred R-Squared and PRESS statistic not defined
 "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable.
 Your ratio of 12.389 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
A-HPMC	64.25	1	2.04	59.01	69.48	3.65
B-EC	88.07	1	2.12	82.62	93.52	3.96
AB	25.92	1	13.13	-7.84	59.67	10.75

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned}
 EE = & \\
 & +64.25 * A \\
 & +88.07 * B \\
 & +25.92 * AB
 \end{aligned}$$

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 Real Components:

$$\begin{aligned}
 EE = & \\
 & +64.24745 * HPMC \\
 & +88.06943 * EC
 \end{aligned}$$

$$+25.91537 * \text{HPMC} * \text{EC}$$

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.

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned} \text{EE} = & \\ & +0.16062 * \text{HPMC} \\ & +0.22017 * \text{EC} \\ & +1.61971\text{E-}004 * \text{HPMC} * \text{EC} \end{aligned}$$

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.

H3. Hasil ANOVA *Buoyancy Hollow Microspheres* Glibenklamid**ANOVA for Quadratic Mixture model******* Mixture Component Coding is L_Pseudo. *******Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Block	900.69	7	128.67			
Model	386.30	2	193.15	44.56	0.0007	significant
¹ Linear Mixture	75.75	1	75.75	17.48	0.0087	
AB	310.55	1	310.55	71.65	0.0004	
Residual	21.67	5	4.33			
<i>Lack of Fit</i>	20.71	3	6.90	14.31	0.0660	<i>not significant</i>
<i>Pure Error</i>	0.97	2	0.48			
Cor Total	1308.66	14				

¹Inference for linear mixtures uses Type I sums of squares.

The Model F-value of 44.56 implies the model is significant. There is only a 0.07% 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. The "Lack of Fit F-value" of 14.31 implies there is a 6.60% chance that a "Lack of Fit F-value" this large could occur due to noise. Lack of fit is bad -- we want the model to fit. This relatively low probability (<10%) is troubling.

Std. Dev.	2.08	R-Squared	0.9469
Mean	76.91	Adj R-Squared	0.9256
C.V. %	2.71	Pred R-Squared	N/A
PRESS	N/A	Adeq Precision	15.279
-2 Log Likelihood	48.09	BIC	72.46
		AICc	102.09

Case(s) with leverage of 1.0000: Pred R-Squared and PRESS statistic not defined
 "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable.
 Your ratio of 15.279 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the
 design space.

Component	Coefficient		Standard	95% CI		VIF
	Estimate	Df	Error	Low	High	
A-HPMC	62.11	1	1.68	57.80	66.42	3.65
B-EC	68.56	1	1.75	64.07	73.05	3.96
AB	91.53	1	10.81	63.73	119.32	10.75

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \text{Buoy} = & \\ & +62.11 * A \\ & +68.56 * B \\ & +91.53 * AB \end{aligned}$$

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 Real Components:

$$\begin{aligned} \text{Buoy} = & \\ & +62.11205 * \text{HPMC} \\ & +68.55750 * \text{EC} \\ & +91.52727 * \text{HPMC} * \text{EC} \end{aligned}$$

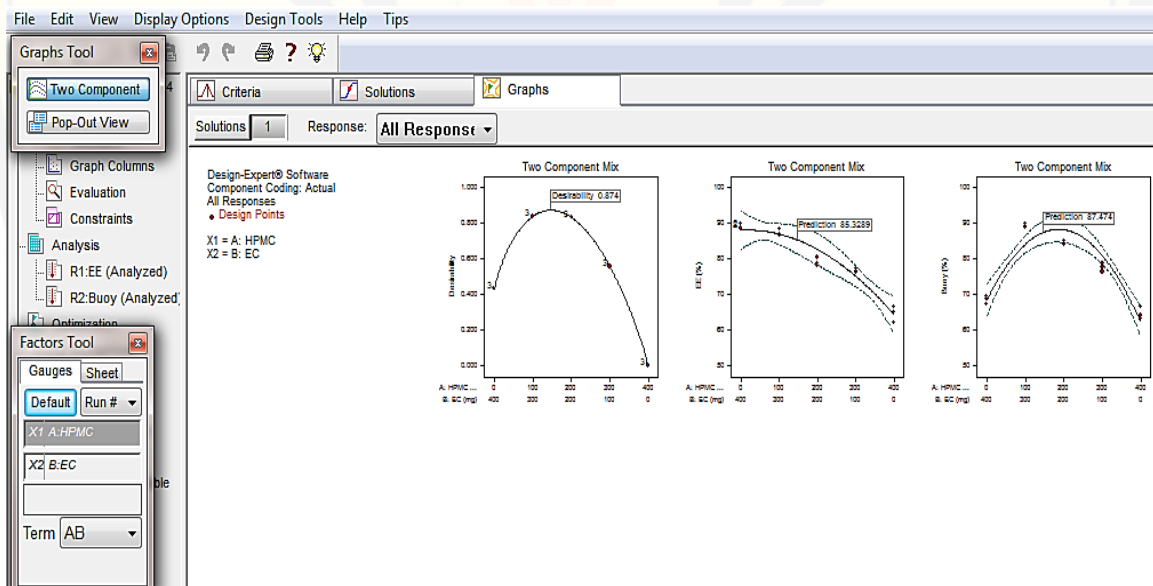
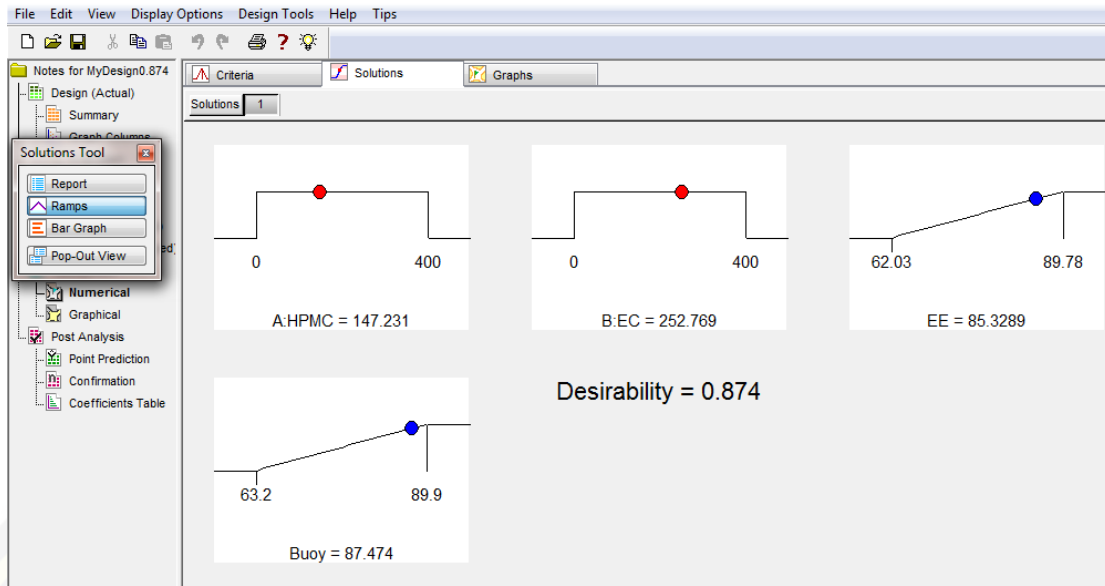
The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned} \text{Buoy} = & \\ & +0.15528 * \text{HPMC} \\ & +0.17139 * \text{EC} \\ & +5.72045\text{E-}004 * \text{HPMC} * \text{EC} \end{aligned}$$

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.

I. Solusi Hasil Analisis *Design Expert*



J. Hasil *T-Test* antara Nilai Prediksi dengan Nilai Percobaan Formula Optimum

Hasil	EE (%)	Buoyancy (%)
Prediksi	85.329	87.474
Percobaan 1	86.717	88.224
2	86.125	88.329
3	86.640	87.927

Group Statistics

	Data	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
EE	Prediksi	3	8.53290E1	.000000	.000000
	Percobaan	3	8.64940E1	.321874	.185834
Buoyancy	Prediksi	3	8.74740E1	.000000	.000000
	Percobaan	3	8.78267E1	.455858	.263190

		Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
EE	Equal variances assumed	1.774	.254
	Equal variances not assumed		
Buoyancy	Equal variances assumed	7.735	.050
	Equal variances not assumed		

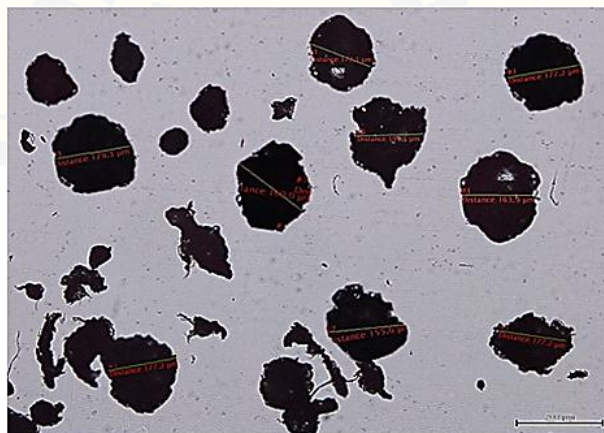
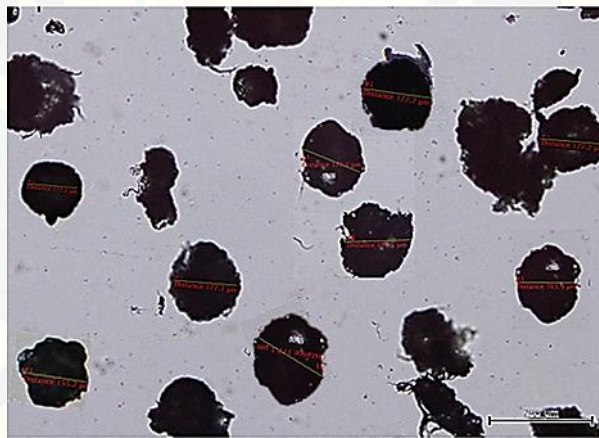
Independent Samples Test

t-test for Equality of Means							
t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower	Upper	
-5.907	4	.004	-1.274667	.215780	-1.873769	-.675565	
-5.907	3.242	.008	-1.274667	.215780	-1.933232	-.616101	
-1.340	4	.251	-.352667	.263190	-1.083398	.378065	
-1.340	2.000	.312	-.352667	.263190	-1.485080	.779747	

K. Hasil Pengukuran Partikel *Hollow Microspheres* dengan Mikroskop Digital

No.	Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
1.	163.4	166.8	130.2
2.	141.7	191.2	192.1
3.	180.6	99.7	153.1
4.	183.5	127.5	112.6
5.	158.8	115.9	120.7
6.	132.1	128.9	190.5
7.	173.7	198.5	153.4
8.	199.4	132.1	126.3
9.	162.2	156.5	179.3
10.	191.1	172.3	120.9
11.	183.2	163.4	141.2
12.	176.3	179.0	175.7
13.	124.4	140.4	89.9
14.	156.5	116.7	103.7
15.	169.5	182.3	126.5
16.	171.1	179.0	180.2
17.	188.4	153.1	142.1
18.	176.9	140.4	123.1
19.	169.1	99.5	192.0
20.	171.0	134.6	160.7
21.	193.2	158.7	180.5
22.	171.2	123.1	150.4
23.	198.5	191.1	120.3
24.	132.1	184.2	170.7
25.	156.5	176.0	128.1
26.	172.3	124.4	140.2
27.	159.2	156.5	170.2
28.	154.0	169.5	189.5
29.	180.4	141.1	123.3
30.	99.1	188.4	186.2
31.	104.6	126.9	190.0
32.	128.7	109.1	152.2
33.	133.1	111.0	133.7
34.	176.0	153.2	192.4
35.	89.6	171.6	160.1

36.	125.2	190.2	160.5
37.	185.3	152.1	120.4
38.	191.7	133.1	110.3
39.	114.0	192.6	160.3
40.	156.9	160.7	118.9
41.	124.2	180.5	120.2
42.	140.4	150.4	177.7
43.	116.7	120.3	188.9
44.	182.3	170.3	126.7
45.	179.0	128.9	86.5
46.	153.1	140.2	100.2
47.	130.2	170.7	132.1
48.	196.0	189.9	133.1
49.	165.8	123.7	192.6
50.	114.0	186.5	160.1
Rata-rata	157.924	153.054	147.81



L. Dokumentasi Penelitian

a. Penimbangan Bahan



b. Proses Pembuatan Emulsi



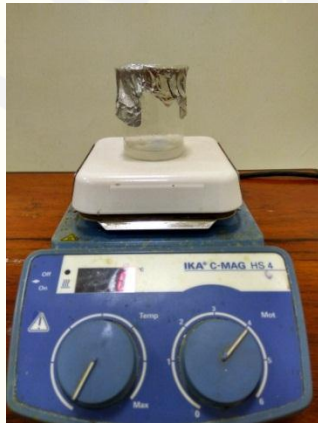
c. Proses Penyaringan dengan *Buchner*



d. Proses Pengeringan dengan Oven



e. Proses Pengujian *Entrapment Efficiency*



f. Proses Pengujian *Buoyancy*



g. Karakterisasi Hollow Microspheres

- SEM



- FTIR

