



**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN DALAM
PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES* NATRIUM DIKLOFENAK**

SKRIPSI

Oleh

**Zarin Ilafah
NIM 122210101008**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2016**



**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN DALAM
PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES* NATRIUM DIKLOFENAK**

SKRIPSI

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

Oleh

Zarin Ilafah
NIM 122210101008

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2016**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Abah Muhammad Jusuf dan Mama Mardiani sebagai tanda terima kasih atas segala doa dan dukungan yang selalu diberikan demi kesuksesan penulis.
2. Kakak-kakakku tersayang, Muhammad Ismail, S.T dan Khusi Begum.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. yang telah berkenan menjadi pembimbing hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Guru-guruku sejak Taman Kanak-Kanak hingga SMA serta seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang begitu berjasa.
5. Teman-temanku PETRUK ROLAS atas semangat dan bantuannya selama masa perkuliahan.
6. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain).” (QS. Al-Insyirah, 7)

“Selalu ada Allah untuk orang yang sabar.” (QS. Al-Anfal, 66)

“Cara termudah untuk bahagia adalah dengan mensyukuri apa yang kamu punya dan tidak membandingkannya dengan orang lain.” (B.J. Habibie)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Zarin Ilafah

NIM : 122210101008

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: "*Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Natrium Diklofenak*" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi mana pun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, Mei 2016

Yang menyatakan,



Zarin Ilafah

NIM 122210101008

SKRIPSI

**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN DALAM
PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES* NATRIUM DIKLOFENAK**

Oleh

Zarin Ilafah
NIM 122210101008

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "*Optimasi Kecepatan dan Lama pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Natrium Diklofenak*" telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari : Kamis
Tanggal : 26 Mei 2016
Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Lidya Ameliana, S.Sj., Apt., M.Farm
NIP. 198004052005012005

Prof. Drs. Bambang K., M.Sc., Ph.D.
NIP. 196902011994031002



Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

RINGKASAN

Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Natrium Diklofenak; Zarin Ilafah, 122210101008; 2016: 84 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang paling sering ditemukan pada sendi lutut dan pasien OA biasanya mengeluh nyeri pada waktu melakukan aktivitas. Natrium diklofenak merupakan obat golongan *non-steroid anti-inflammatory* (AINS) yang paling banyak digunakan untuk pengobatan nyeri. Natrium diklofenak diklasifikasikan ke dalam BCS kelas II merupakan kategori bahan aktif yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi.

Natrium diklofenak memiliki efek sebagai analgesik yang digunakan jangka panjang dalam pengobatan OA. Efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan natrium diklofenak pada gastrointestinal *track* (GIT) diantaranya adalah nyeri epigastrium, mual, muntah, diare, perdarahan dan ulserasi atau perforasi dinding intestinal. Obat ini juga memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 1-2 jam, menyebabkan obat harus diberikan secara berulang. Dosis harian yang dianjurkan adalah 75-150 mg diberikan 3 sampai 4 kali dalam dosis terbagi. Kekurangan tersebut dapat diatasi dengan mengembangkan bentuk sediaan *sustained release* seperti *hollow microspheres*.

Bentuk sediaan *sustained release* dapat digunakan untuk mereduksi frekuensi dosis dan efek samping pada penggunaan terapi jangka panjang natrium diklofenak. Pelepasan obat secara perlahan dapat mengurangi interval pemberian dosis obat dan meningkatkan kepatuhan pasien. Resiko iritasi pada GIT juga dapat diatasi karena pelepasan obat dalam jumlah yang kecil dengan waktu yang lebih panjang.

Hollow microspheres merupakan partikel berbentuk bola kosong tanpa inti yang memiliki densitas lebih rendah dari cairan lambung. Bentuk sediaan *multiple unit hollow microspheres* memiliki potensi untuk pelepasan obat terkontrol. Sistem penghantaran *multiple-unit* seperti *hollow microspheres* dengan ukuran partikel yang kecil dapat tersebar lebih merata di saluran pencernaan. Hal ini akan meningkatkan penyerapan obat.

Preparasi *hollow microspheres* dalam penelitian ini menggunakan metode *emulsion solvent evaporation*. Metode ini memiliki teknik yang mudah karena hanya membutuhkan alat-alat skala laboratorium dengan prinsip emulsifikasi menggunakan pelarut organik mengandung bahan polimer dan bahan aktif yang terdispersi pada fase eksternal menggunakan bantuan pengaduk. Polimer yang digunakan yaitu hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dan etil selulosa (EC). Pemilihan kedua polimer ini bertujuan agar pelepasan obat terjadi secara perlahan.

Beberapa variabel pada proses preparasi seperti kecepatan dan lama pengadukan memiliki pengaruh terhadap beberapa aspek seperti nilai *entrapment efficiency* yang dihasilkan, ukuran partikel serta *buoyancy*. Desain faktorial merupakan metode optimasi yang digunakan dalam penelitian untuk mengetahui komposisi kecepatan dan lama pengadukan serta interaksi keduanya yang dapat memberikan nilai *entrapment efficiency* optimum. Hasil analisis menunjukkan bahwa kecepatan pengadukan sebesar 500 rpm selama 60 menit memberikan nilai persen *entrapment efficiency* tertinggi yaitu $81,090\% \pm 0,475$.

Formula optimum terpilih kemudian dilakukan karakterisasi yaitu uji *buoyancy* dan uji *yield* dengan masing-masing nilai yang diperoleh sebesar $85,092\% \pm 1,564$ dan $83,082 \pm 1,462$. Partikel *hollow microspheres* natrium diklofenak memiliki morfologi permukaan yang tidak rata serta bentuknya telah mendekati bentuk sferis (bulat) dengan rongga didalamnya. Ukuran partikel *hollow microspheres* natrium diklofenak didapatkan nilai sebesar $108,667\mu\text{m} \pm 2,532$. Hasil analisis FT-IR menunjukkan tidak adanya interaksi yang mengakibatkan perubahan gugus fungsi pada natrium diklofenak sebagai bahan aktif.

PRAKATA

Segala puji bagi Allah SWT atas segala rahmat, hidayah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul *Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Natrium Diklofenak*. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Abah dan Mama tercinta, Muhammad Jusuf dan Mardiani yang telah memberikan kasih sayang, dukungan, doa serta segala pengorbanannya demi mengiringi kesuksesan penulis.
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing yang dengan sabar telah memberikan bimbingan dan dukungan serta meluangkan waktu, pikiran dan perhatian kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dosen Penguji I dan Bapak Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D. selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik dan saran untuk kemajuan skripsi ini.
5. Bapak Drs. Wiratmo, Apt. selaku dosen Dosen Pembimbing Akademik mulai semester I hingga II dan Bapak Dian Agung P., S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik mulai semester III hingga VIII yang telah memberikan arahan dan bimbingan kepada penulis selama menempuh perkuliahan.

6. Pahlawan tanpa tanda jasa para Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmunya kepada penulis.
7. Ibu Itus, Mbak Titin, Ibu Wayan dan Mbak Hani yang telah membantu penulis saat melakukan penelitian di laboratorium.
8. Kakak-kakakku terkasih, Muhammad Ismail, S.T. dan Khusi Begum yang selalu memberikan dukungan, doa serta semangat bagi penulis.
9. Sahabat-sahabat Pudingku, Tuhfatul Ulya, Fitria Mayangsari dan Adquinta Wulandini P. Mereka adalah partner terbaik dan paling super yang telah berjuang bersama selama kuliah hingga skripsi dan terima kasih atas kebahagiaan, keseruan, semangat, dukungan dan canda tawa yang selalu kalian berikan.
10. Teman-teman di Laboratorium Farmasetika yaitu Amel, Choi'Ria', Ninda, Trias, Riyul, Miyol, Galuh, serta teman-teman seperjuangan lainnya yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah berbagi keseruan dan meramaikan suasana Laboratorium.
11. Sahabatku genk pethenk, Putri, Kikim, Didin, Evi, Meme, Depe dan Yoe atas semangat dan doa yang diberikan kepada penulis.
12. Keluargaku PETRUK ROLAS, terima kasih atas semangat dan kebersamaannya selama ini, penulis mendapat berbagai pengalaman dan kenangan yang tak akan bisa terlupakan.
13. Keluarga Forisma dan Karisma yang telah memberikan pengalaman non akademik.

Hanya ucapan terima kasih dan doa yang dapat penulis sampaikan atas segala kebaikan dan dukungan yang telah diberikan. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi pembaca dan dapat digunakan untuk menyempurnakan karya-karya selanjutnya.

Jember, Mei 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.2. <i>Microspheres</i>	6
a. <i>Microspheres</i> Bioadesif	6
b. <i>Microspheres</i> Magnetik	6
c. <i>Microspheres</i> Radioaktif.....	6
d. <i>Microspheres</i> Polimerik.....	7
e. <i>Floating Microspheres</i>	7
2.2. <i>Hollow Microspheres</i>	7

2.1.1. Manfaat <i>Hollow Microspheres</i>	8
2.1.2. Preparasi <i>Hollow Microspheres</i>	8
2.1.3. Karakteristik <i>Hollow Microspheres</i>	10
a. <i>Entrapment Efficiency</i>	10
b. <i>Buoyancy</i>	10
c. <i>Yield</i>	10
d. Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....	11
e. Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FT-IR).....	11
2.3. Natrium Diklofenak	12
2.4. Polimer	13
2.5. Desain Faktorial	14
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	15
3.1. Rancangan Penelitian	15
3.2. Alat dan Bahan	15
3.2.1. Alat	15
3.2.2. Bahan	15
3.3. Tempat dan Waktu Penelitian	16
3.4. Prosedur Penelitian	18
3.4.1. Perancangan Optimasi Formula.....	18
3.4.2. Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	19
3.4.3. Penetapan <i>Entrapment Efficiency</i>	20
3.4.3.1. Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak.....	20
a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	20
b. Preparasi Kurva Baku.....	21
3.4.3.2. Pengukuran <i>Entrapment Efficiency</i>	21
3.4.4. Penentuan Formula Optimum.....	21
3.4.5. Karakteristik Formula Optimum.....	22
3.4.5.1. Penetapan <i>Yield</i>	22
3.4.5.2. Penetapan Daya Pengapungan (<i>Buoyancy</i>)	22
3.4.5.3. Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....	22
3.4.5.4. Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FT-IR).....	22

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	23
4.1. Hasil Pembuatan <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak.....	23
4.2. Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i> <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	25
4.2.1. Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak.....	25
a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	25
b. Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak.....	26
4.2.2. Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i>	27
4.3. Hasil Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Formula Optimum.....	28
4.4. Karakteristik <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak Optimum.....	34
4.4.1. <i>Buoyancy</i>	35
4.4.2. <i>Yield</i>	36
4.4.3. Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....	37
4.4.4. Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FT-IR).....	38
BAB 5. PENUTUP	45
5.1. Kesimpulan	45
5.2. Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN.....	50

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan Desain Faktorial untuk Dua Faktor dan Dua <i>Level</i>	18
3.2 Susunan <i>Level</i> Faktor Berdasarkan Desain Faktorial	19
3.3 Formulasi <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	19
3.4 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak.....	20
4.1 Hasil Pengujian Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	27
4.2 Nilai Efek Faktor Kecepatan dan Lama Pengadukan Serta Interaksinya	28
4.3 Solusi yang Ditawarkan oleh Desain Faktorial.....	34
4.4 Hasil Perhitungan <i>Buoyancy</i>	35
4.5 Hasil Perhitungan <i>Yield</i>	36
4.6 Hasil Pengujian FT-IR Natrium Diklofenak dan <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak.....	42

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Penampakan <i>Hollow Microspheres</i>	7
2.2 Struktur Natrium Diklofenak	12
3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian	17
4.1 Serbuk <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	24
4.2 Spektra Panjang Gelombang Natrium Diklofenak.....	25
4.3 Kurva Baku Natrium Diklofenak	26
4.4 <i>Contour Plot</i> dua dimensi dari Respon <i>Entrapment Efficiency</i>	32
4.5 <i>Contour Plot</i> tiga dimensi dari Respon <i>Entrapment Efficiency</i>	32
4.6 <i>Overlay Plot</i> dari Respon <i>Entrapment Efficiency</i>	33
4.7 Hasil Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	37
4.8 Spektra FT-IR HPMC Murni	38
4.9 Spektra FT-IR EC Murni	39
4.10 Spektra FT-IR Natrium Diklofenak	39
4.11 Spektra FT-IR <i>Hollow Microspheres</i>	40
4.12 Spektra FT-IR Gabungan <i>Hollow Microspheres</i> dan Natrium Diklofenak ...	41

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate of Analysis</i>	50
A.1. Natrium Diklofenak	50
A.2. Hidroksipropil Metilselulosa	51
A.3. Etil Selulosa.....	52
B. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Natrium Diklofenak	53
C. Kurva Baku Natrium Diklofenak	57
D. Uji Linieritas Larutan Standar Natrium Diklofenak	57
E. Hasil ANOVA dari Desain Faktorial	58
F. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	60
G. Data Perhitungan Ukuran Partikel	61
H. Dokumentasi Penelitian	63
H.1. Bahan yang Digunakan.....	63
H.2. Proses Penelitian.....	64
I. Karakteristik Formula Optimum	66
I.1. <i>Buoyancy</i>	66
I.2. <i>Yield</i>	66
I.3. Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	67
I.4. Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FT-IR)	67

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang berkaitan dengan kerusakan kartilago sendi. OA mengenai semua persendian seperti servikal, thorakal, lumbal, panggul, lutut, pergelangan kaki, tangan sampai ke jari-jari dan paling sering ditemukan pada sendi lutut karena sendi ini mendapatkan pembebanan yang lebih besar dibanding sendi-sendi yang lain. Di Indonesia, prevalensi osteoarthritis cukup tinggi, yaitu mencapai 15,5% pada pria, dan 12,7% pada wanita. Pasien OA biasanya mengeluh nyeri pada waktu melakukan aktivitas atau jika ada pembebanan pada sendi yang terkena. Pada derajat yang lebih berat dapat dirasakan terus menerus sehingga sangat mengganggu mobilitas pasien (Sudoyo *et al.*, 2009).

Obat golongan *non-steroid anti-inflammatory* (NSAID's) adalah yang paling banyak digunakan untuk pengobatan nyeri dengan persentase sebesar 44% (Breivik *et al.*, 2006). Obat golongan NSAID's yang banyak dipilih untuk terapi OA adalah Natrium Diklofenak (Dhikav *et al.*, 2003). Natrium diklofenak memiliki efek sebagai analgesik yang digunakan jangka panjang dalam pengobatan OA, rheumatoid arthritis dan ankylosing spondylitis (Gohel *et al.*, 1998).

Natrium diklofenak yang diberikan secara peroral akan terabsorpsi hampir seluruhnya dan mengalami *first-pass metabolism* sekitar 50% dari obat yang dilepaskan ke sistem sirkulasi dalam bentuk tidak berubah. Obat ini memiliki bioavailabilitas sistemik antara 30-70 % dan terikat 99 % pada protein plasma. Natrium diklofenak memiliki beberapa efek samping yang berdampak pada gastrointestinal *track* (GIT) seperti nyeri epigastrium, mual, muntah, diare, perdarahan dan ulserasi atau perforasi dinding intestinal (Sweetman *et al.*, 2009; Ganiswara, 1995; Gohel *et al.*, 1998). Natrium diklofenak juga memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 1-2 jam, menyebabkan obat harus diberikan secara

berulang. Dosis harian yang dianjurkan adalah 75-150 mg diberikan 3 sampai 4 kali dalam dosis terbagi (Devrim *et al.*, 2015).

Pemberian berulang menimbulkan fluktuasi obat dalam darah yang dapat memicu munculnya efek samping. Pemberian dosis berulang memungkinkan terjadinya kegagalan pelepasan obat dalam jumlah yang diinginkan serta laju yang tidak sesuai sehingga menurunkan kepatuhan pasien dan terapi menjadi tidak efisien (Saha & Ray, 2013). Natrium diklofenak diklasifikasikan ke dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II (Chuasuwana *et al.*, 2008). BCS kelas II merupakan kategori bahan aktif yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Kurdi, 2015).

Permasalahan obat natrium diklofenak tersebut dapat diatasi dengan mengembangkan bentuk sediaan *sustained release*, seperti sistem penghantaran obat *multiple unit*. Sistem ini dapat digunakan untuk mereduksi frekuensi dosis dan efek samping pada penggunaan terapi jangka panjang natrium diklofenak (Devrim *et al.*, 2015). *Sustained release* telah dikembangkan dalam upaya pelepasan obat secara perlahan ke dalam GIT dan mempertahankan konsentrasi obat yang efektif dalam darah untuk periode waktu yang lebih lama (Tripathi *et al.*, 2011). Pelepasan obat secara perlahan dapat mengurangi interval pemberian dosis obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Bentuk *multiple unit* juga dapat mengurangi resiko iritasi pada GIT karena pelepasan obat dalam jumlah yang kecil dengan waktu yang lebih panjang.

Bentuk sediaan *multiple unit* seperti *Hollow Microspheres* lebih menguntungkan daripada bentuk *single unit*. Sistem *single unit* lebih populer tetapi memiliki kelemahan dalam proses pelepasannya yaitu: (1) lepas seluruhnya atau tidak sama sekali (*all-or-none*), (2) dapat meningkatkan fluktuasi, (3) menyebabkan iritasi lokal ketika obat dilepaskan dalam jumlah yang besar pada bagian tertentu di GIT. Bentuk *multiple unit* memiliki keunggulan yaitu: (1) pelepasan obat yang seragam sepanjang saluran pencernaan sehingga absorpsi obat menjadi lebih baik, (2) mengurangi terjadinya *dumping dose*, (3) mengurangi resiko iritasi lokal (Malik *et al.*, 2013; Patel *et al.*, 2011).

Hollow microspheres merupakan partikel berbentuk bola kosong tanpa inti. Karakteristik *hollow microspheres* yaitu berupa serbuk mudah mengalir yang terdiri dari protein atau polimer sintesis (Akhilesh *et al.*, 2011). Bentuk *hollow microspheres* yang berongga memberikan sifat mengapung (*floating*) sehingga menyebabkan obat akan tetap mengapung di saluran cerna dalam waktu yang lama dan melepaskan obat secara perlahan (Ganesan *et al.*, 2013).

Hollow microspheres dapat dipreparasi dengan banyak metode seperti metode *emulsion solvent evaporation*, *emulsion cross linking*, *co-acervation*, *spray drying*, *emulsion-solvent diffusion*, *multiple emulsion* dan *ionic gelation* (Hire & Derle, 2014). Metode yang paling sering digunakan pada preparasi *hollow microspheres* adalah metode *emulsion solvent evaporation* dan *emulsion solvent diffusion*. Metode *solvent evaporation* terbagi dalam dua bentuk emulsifikasi yaitu *oil in water (o/w)* dan *oil in oil (o/o)* (Negi *et al.*, 2014). Preparasi metode *solvent diffusion* menggunakan suhu ruang untuk menguapkan pelarutnya, sedangkan pada metode *solvent evaporation* digunakan suhu yang lebih tinggi dari suhu ruang sehingga proses preparasinya akan berlangsung lebih cepat daripada menggunakan metode *solvent diffusion*. Bentuk *oil in water (o/w)* digunakan untuk obat dan polimer yang bersifat hidrofobik dan larut dalam pelarut organik yang tidak larut dalam air, oleh karena itu digunakan metode *emulsion solvent evaporation* bentuk *oil in water (o/w)* dalam penelitian ini (Rajkumar *et al.*, 2012).

Formulasi *hollow microspheres* pada penelitian ini menggunakan dua macam polimer yaitu hidrokispropil metilselulosa (HPMC) dan etil selulosa (EC). HPMC merupakan salah satu polimer yang bersifat hidrofilik, polimer ini mampu mengembang membentuk gel di dalam air dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel tersebut sehingga obat dapat terdisolusi dalam media air (Lachman *et al.*, 1994). Polimer HPMC akan membentuk pori untuk membantu pelepasan obat. Etil selulosa berperan sebagai agen hidrofobik dan larut dalam banyak pelarut organik yang digunakan sebagai barrier penahan (Rowe *et al.*, 2009). Pemilihan kedua polimer ini bertujuan agar pelepasan obat terjadi secara perlahan dan mengurangi efek samping yang ditimbulkan.

Banyak faktor yang mempengaruhi *entrapment efficiency hollow microspheres* berbasis etil selulosa dan HPMC seperti contohnya rasio etil selulosa dan HPMC, rasio obat polimer, rasio pelarut, kecepatan dan lama pengadukan, namun umumnya konsentrasi etil selulosa yang rendah menghasilkan *entrapment efficiency* yang rendah pula (Yadav & Jain, 2012). Telah diketahui bahwa efek variabel pada proses preparasi seperti kecepatan pengadukan dan lama pengadukan berpengaruh pada beberapa aspek seperti bentuk, ukuran, *yield*, *entrapment efficiency*, dan *buoyancy* yang dimiliki oleh *hollow microspheres* itu sendiri (Gandhi *et al.*, 2012; Jain *et al.*, 2014; Varshosaz *et al.*, 2007; Yadav & Jain, 2012).

Berdasarkan beberapa penjelasan tersebut sangat diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimasi kecepatan pengadukan dan lama pengadukan guna memperoleh formula *hollow microspheres* natrium diklofenak yang optimum.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh kecepatan dan lama pengadukan serta interaksinya terhadap *entrapment efficiency hollow microspheres* natrium diklofenak?
2. Berapa kecepatan dan lama pengadukan yang menghasilkan *hollow microspheres* natrium diklofenak dengan *entrapment efficiency* tertinggi?
3. Bagaimana karakteristik (ukuran partikel, analisis FT-IR, *buoyancy* dan *yield*) formula optimum *hollow microspheres* natrium diklofenak yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

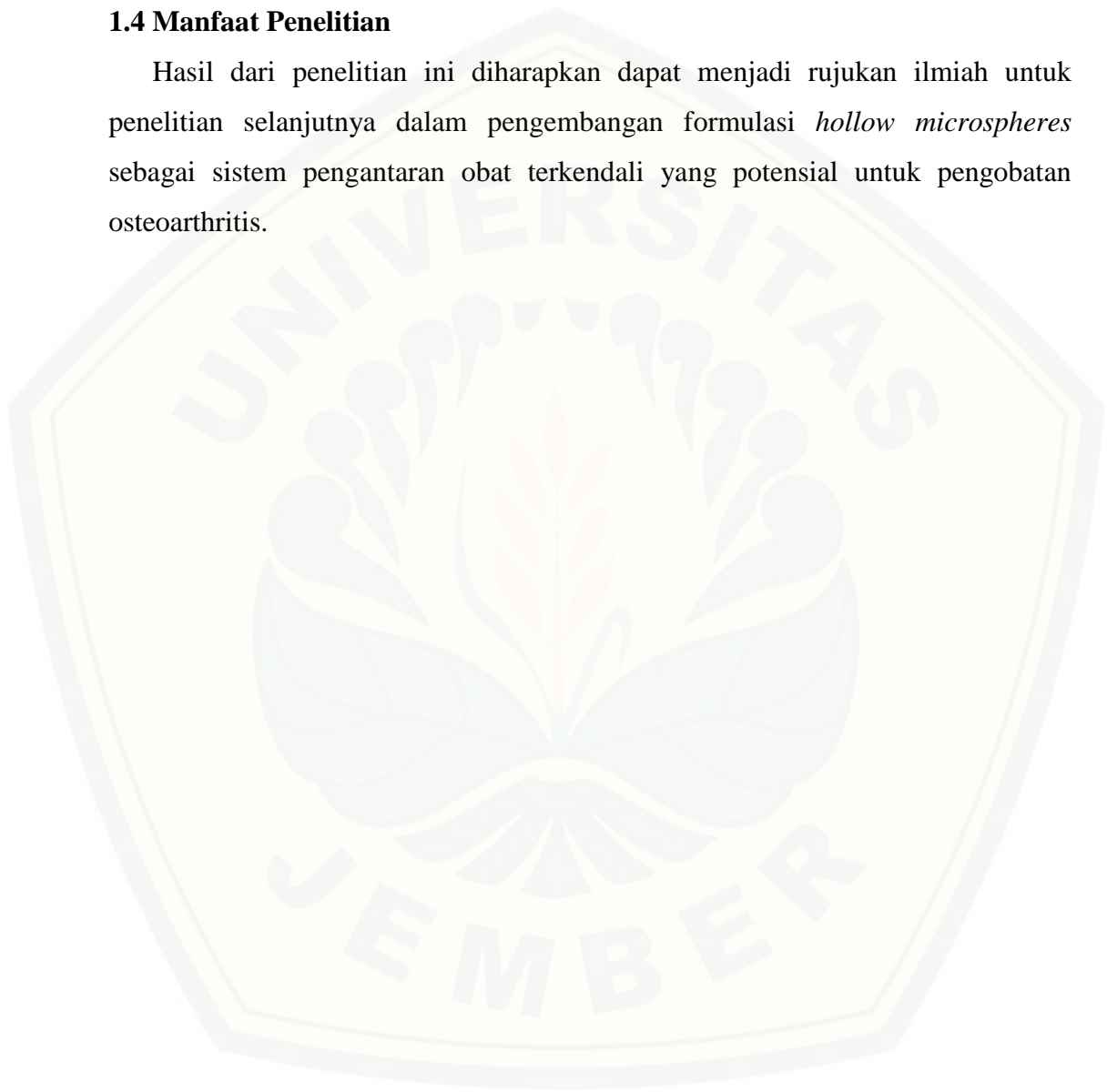
Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh kecepatan dan lama pengadukan serta interaksinya terhadap *entrapment efficiency hollow microspheres* natrium diklofenak.
2. Mengetahui kecepatan dan lama pengadukan yang menghasilkan *hollow microspheres* natrium diklofenak dengan *entrapment efficiency* yang tertinggi.

3. Mengetahui karakteristik (ukuran partikel, pembentukan kompleks, *buoyancy* dan *yield*) formula optimum *hollow microspheres* natrium diklofenak yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan formulasi *hollow microspheres* sebagai sistem pengantaran obat terkendali yang potensial untuk pengobatan osteoarthritis.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Microspheres*

Microspheres merupakan *carrier* obat dengan sistem penghantaran obat terkontrol dan tertarget. Obat di dalam sediaan *microspheres* umumnya dapat meningkatkan kualitas pengobatan pada pasien dengan cara melokalisasi senyawa aktif obat pada daerah aksi dengan memperpanjang waktu pelepasan obat. *Microspheres* didefinisikan sebagai sferis monolitik atau agen terapi yang mana obat akan terdispersi ke dalam bentuk molekular atau makroskopik. Ukuran partikel dari *microspheres* yaitu 1 - 1000 μm . *Microspheres* memiliki beberapa macam tipe diantaranya seperti bioadhesif, magnetik, *floating*, radioaktif dan polimerik *microspheres* yang telah dikembangkan untuk berbagai tujuan (Hire & Derle, 2014; Wise, 2000).

a. *Microspheres* Bioadesif

Adhesi dapat didefinisikan sebagai melekatnya obat pada membrane dengan menggunakan sifat lekat dari polimer larut air. Sistem penghantaran obat pada membran mukosa seperti bukal, ocular, rektal dan nasal merupakan contoh dari bioadhesi. *Microspheres* tipe ini dapat memperpanjang waktu tinggal pada tempat aksi dan memberikan aksi terapeutik yang lebih baik.

b. *Microspheres* Magnetik

Microspheres magnetik merupakan *carrier* yang membawa obat pada target aksi. *Microspheres* magnetik digunakan untuk agen penghantaran seperti obat kemoterapi pada tumor. Obat seperti protein dan peptida juga dapat dibuat dalam bentuk sistem ini.

c. *Microspheres* radioaktif

Microspheres yang digunakan untuk terapi radio embolisasi memiliki ukuran 10 -30 nm. *Microspheres* akan diinjeksikan melalui arteri dan akan

langsung menuju area target/tumor tanpa merusak jaringan normal yang mengelilinginya.

d. *Microspheres* polimerik

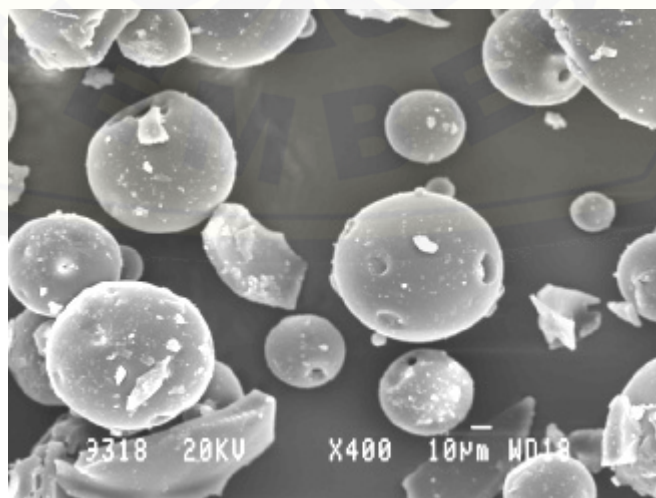
Microspheres polimerik memiliki dua macam tipe yaitu *microspheres* polimerik biodegradasi dan *microspheres* polimerik sintetik. Polimerik sintetik banyak digunakan untuk aplikasi klinik serta dapat digunakan untuk *bulking agent* dan pengisi.

e. *Floating Microspheres*

Floating Microspheres memiliki densitas yang lebih rendah dari cairan lambung. Obat akan dilepaskan perlahan dengan laju yang diinginkan sehingga akan memperpanjang efek terapi dan mereduksi frekuensi pemberian dosis. *Floating microspheres* juga sering disebut sebagai *hollow microspheres*.

2.2 *Hollow Microspheres*

Hollow Microspheres merupakan partikel berbentuk bola kosong tanpa inti. Karakteristik *hollow microspheres* yaitu berupa serbuk mudah mengalir yang terdiri dari protein atau polimer sintesis dan idealnya memiliki ukuran kurang dari 200 μm (Akhilesh *et al.*, 2011). Bentuk *hollow microspheres* yang berongga memberikan sifat mengapung (*floating*) sehingga menyebabkan obat akan tetap mengapung di saluran cerna dalam waktu yang lama dan melepaskan obat secara perlahan (Ganesan *et al.*, 2013).



Gambar 2.1 Penampakan *HollowMicrospheres* (Basavaraj *et al.*, 2008)

2.2.1 Manfaat *Hollow Microspheres*

Sistem penghantaran *multiple-unit* seperti *hollow microspheres* dengan ukuran partikel yang kecil dapat tersebar lebih merata di saluran pencernaan. Hal ini akan meningkatkan penyerapan obat dan mengurangi efek samping seperti iritasi obat karena penumpukan lokal pada mukosa gastrointestinal serta akan memberikan distribusi obat yang lebih seragam di GIT yang berakibat pada pola pelepasan yang diinginkan, sehingga mengurangi variabilitas dalam penyerapan maupun masalah lain yang terkait (Goyal *et al.*, 2011). *Hollow microspheres* memiliki potensi untuk pelepasan obat terkontrol. Saat ini *hollow microspheres* dianggap menjadi salah satu sistem apung yang paling menjanjikan karena menggabungkan keunggulan dari sistem *multiple unit* dan *floating* yang baik.

Hollow microspheres dari *non-steroidal anti inflammatory drugs* sangat efektif untuk pelepasan obat terkontrol sehingga dapat menurunkan efek samping mayor dari iritasi GIT. Keuntungan penggunaan *hollow microspheres* itu sendiri adalah: (1) dapat mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien; (2) baik untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dan mengurangi insiden atau intensitas dari *adverse effects* serta *first pass effect* karena fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma dapat dicegah, dan konsentrasi obat dalam plasma dapat dipertahankan melalui pelepasan obat yang terus-menerus; (3) pelepasan obat dapat dikontrol untuk memperpanjang waktu tinggal dalam saluran pencernaan; (4) menghindari iritasi pada GIT karena memiliki efek *sustained release*; (5) dapat meningkatkan efek terapi pada obat-obat yang memiliki waktu paruh pendek (Kumar & Manish, 2013).

2.2.2 Preparasi *Hollow Microspheres*

Hollow microspheres dapat dipreparasi dengan banyak metode seperti metode *emulsion solvent evaporation*, *emulsion cross linking*, *co-acervation*, *spray drying*, *emulsion-solvent diffusion*, *multiple emulsion* dan *ionic gelation* (Hire & Derle, 2014). Metode yang paling sering digunakan pada preparasi *hollow microspheres* adalah metode *emulsion solvent evaporation* dan *emulsion solvent diffusion* untuk membuat inti yang berongga (Negi *et al.*, 2014). Metode

emulsion solvent evaporation dipilih karena memiliki merupakan teknik yang mudah dan hanya membutuhkan alat-alat skala laboratorium seperti *beaker glass* dan *stirrer* serta ekonomis (Naik *et al.*, 2012; Varde & Pack, 2006). *Hollow microspheres* yang dipreparasi menggunakan metode *emulsion solvent evaporation*, obat akan ditutupi dengan lapisan polimer dan menghasilkan bentuk yang bulat (Kumari *et al.*, 2015). Prinsip metode ini yaitu emulsifikasi menggunakan pelarut organik mengandung bahan polimer dan bahan aktif yang terdispersi pada fase eksternal menggunakan bantuan pengaduk (Wise, 2000).

Pada metode *emulsion solvent evaporation*, polimer dilarutkan dalam pelarut organik dan obat dilarutkan atau di dispersikan ke dalam larutan polimer. Larutan yang mengandung obat kemudian diemulsifikasi kedalam fase air yang mengandung surfaktan untuk membentuk emulsi minyak dalam air (*oil in water*). Setelah terbentuk emulsi yang stabil, pelarut organik kemudian diuapkan dengan cara meningkatkan suhu dan pengadukan yang terus-menerus. Penghilangan pelarut menyebabkan pengendapan pada antarmuka *oil/water* dari *droplet*, membentuk rongga sehingga dapat mengapung. (Negi *et al.*, 2014).

Teknik *solvent evaporation* terdapat dua metode emulsifikasi, yaitu *single emulsion solvent evaporation* dan *multiple emulsion solvent evaporation*. *Single emulsion* merupakan teknik emulsifikasi yang dibagi menjadi emulsifikasi minyak dalam air (*oil in water*) dan emulsifikasi minyak dalam minyak (*oil in oil*). Sedangkan *multiple emulsion* merupakan emulsifikasi air dalam minyak dalam air (*water in oil in water*) (Wise, 2000).

Teknik *single emulsion oil in water emulsification* umumnya menggunakan air sebagai pelarut. Teknik ini digunakan untuk bahan obat dan polimer yang bersifat hidrofobik dan larut dalam pelarut organik yang tidak larut dalam air. Pada metode ini polimer dilarutkan dalam pelarut organik, kemudian bahan obat dilarutkan pada campuran pelarut dan polimer, hasil dari fase minyak diemulsifikasikan pada larutan aqueous yang mengandung *emulsifier* (Wise, 2000; Naik *et al.*, 2012).

Proses emulsifikasi dilakukan dengan menggunakan bantuan pengaduk seperti *four-blades propeller* pada suhu 40°C dengan kecepatan pengadukan dan

lama pengadukan tertentu. Basavaraj *et al.*, (2008) melakukan preparasi *hollow microspheress* dengan kecepatan pengadukan 300 rpm dan lama pengadukan 1 jam, Gandhi *et al.*, (2011) melakukannya dengan kecepatan pengadukan yang bervariasi yaitu 300, 500, 700 rpm dan lama pengadukan 1 jam, Akhilesh *et al.*, (2011) melakukannya dengan kecepatan pengadukan 500 rpm dan lama pengadukan 1 jam, Khan *et al.*, (2010) melakukannya dengan kecepatan pengadukan 1500 rpm selama 30 menit.

2.2.3 Karakteristik *Hollow Microspheres*

a. *Entrapment Efficiency*

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

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

b. *Buoyancy*

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

$$\% \text{ Buoyancy} = \frac{\text{berat hollow microspheres yang mengapung (mg)}}{\text{total berat hollow microspheres (mg)}} \times 100\% \dots \dots \dots (2)$$

c. *Yield*

Yield adalah suatu karakterisasi *microspheres* yang menggambarkan seberapa efisien metode preparasi yang digunakan untuk menghasilkan

microspheres (Sappidi *et al.*, 2014). *Yield* dapat ditentukan melalui perbandingan berat *microspheres* yang sebenarnya didapat dengan berat *microspheres* teoritis (Garud & Garud 2012), untuk lebih jelasnya dapat menggunakan persamaan berikut:

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

d. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Analisis SEM dapat digunakan untuk menentukan morfologi, bentuk dan ukuran partikel. Ukuran partikel suatu *microspheres* dapat mempengaruhi laju pelepasan bahan aktif. Penurunan ukuran partikel, akan berdampak pada peningkatan luas permukaan partikel *microspheres*, umumnya peningkatan ini juga akan diikuti peningkatan difusi obat dari *microspheres* ke lingkungan dan laju keluarnya obat dari *microspheres*. Partikel yang memiliki ukuran yang lebih kecil mengalami pengerasan yang lebih cepat karena jarak yang pendek untuk menguapnya suatu *solvent*. *Microspheres* memiliki rentang ukuran partikel yaitu 1-1000 μm (Varde & Pack, 2004; Hire & Derle, 2014).

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

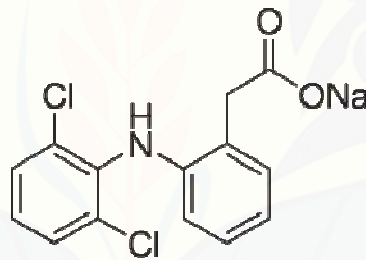
Fourier Transform Infrared (FT-IR) merupakan suatu metode spektroskopi infrared (IR) yang dapat mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa tetapi tidak dapat menentukan unsur-unsur penyusunnya (Kencana, 2009). Pada spektroskopi IR, radiasi IR dilewatkan pada sampel. Sebagian radiasi akan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

Spektra FTIR dapat digunakan untuk mendeteksi identitas bahan aktif, polimer dan interaksi antara keduanya. Pembentukan kompleks dapat dilihat dari adanya interaksi antara bahan aktif dengan polimer yang digunakan melalui

daerah *finger print*. Jika pola spektra sampel *hollow microspheres* sama dan tidak berbeda secara signifikan dengan pola spektra obat murni, maka tidak terbentuk kompleks antara bahan aktif dengan polimer. Apabila pola spektra yang dihasilkan antara sampel *hollow microspheres* dengan obat murni berbeda secara signifikan, maka terbentuk ikatan kompleks yang terlihat dari pola *finger print* yang sudah berubah (Sappidi *et al.*, 2014).

2.3 Natrium Diklofenak

Natrium Diklofenak ($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$) merupakan turunan asam fenilasetat yang memiliki berat molekul 318.1 g/mol, berupa serbuk hablur, berwarna putih, tidak berasa, sedikit higroskopis. Sedikit larut dalam air, larut dalam alkohol, sedikit larut dalam aseton dan bebas larut dalam metil alkohol (Sweetman *et al.*, 2009). Struktur Natrium Diklofenak dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 2.2 Struktur Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak adalah golongan obat *non-steroid anti-inflammatory* (NSAID's) yang bekerja dengan cara menghambat sintesis prostaglandin. Prostaglandin merupakan salah satu dari iso enzim siklooksigenase (COX). Enzim COX merupakan enzim yang bertanggung jawab dalam pelepasan mediator biologis penting seperti prostaglandin (COX-2) dan prostasiklin (COX-1). Prostaglandin berperan dalam proses peradangan sedangkan prostasiklin berperan dalam perlindungan mukosa lambung. Natrium diklofenak masuk ke dalam golongan obat NSAID's yang tidak selektif menghambat sintesis prostaglandin. Artinya natrium diklofenak juga menghambat sintesis prostasiklin. Hal inilah yang menyebabkan munculnya efek samping berupa gangguan pada

gastrointestinal. Efek samping obat ini dapat terjadi kapanpun, dengan atau tanpa gejala. (Katzung *et al.*, 2004).

Natrium diklofenak memiliki bioavailabilitas sistemik antara 30-70 % dan terikat 99 % pada protein plasma. (Ganiswara, 1995). Obat mengalami *first-pass metabolism* sehingga sekitar 50% dari obat mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk tidak berubah (Sweetman *et al.*, 2009). Waktu paruh obat dalam plasma sekitar 1 sampai 2 jam dengan dosis harian yang dianjurkan adalah 75 – 150 mg diberikan 3 sampai 4 kali dalam dosis terbagi (Devrim *et al.*, 2015). Natrium diklofenak diklasifikasikan ke dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II (Chuasuwana *et al.*, 2008). BCS kelas II merupakan kategori bahan aktif yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Kurdi, 2015).

2.4 Polimer

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) merupakan derivat selulosa yang berbentuk serbuk yang tidak berbau, tidak berasa, berwarna putih. Larut dalam air dingin, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%) dan eter, namun larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, campuran air dan alcohol. HPMC bersifat hidrofilik dan sering digunakan dalam pembuatan bentuk sediaan dengan mekanisme pelepasan terkendali untuk menghambat pelepasan zat aktif. Polimer ini mampu mengembang membentuk gel di dalam air dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel tersebut sehingga obat dapat terdisolusi dalam media air (Lachman *et al.*, 1994; Rowe *et al.*, 2009).

Etil selulosa (EC) merupakan polimer berbentuk serbuk berwarna putih, tidak berasa, larut dalam pelarut organik atau campuran pelarut. Etil selulosa berperan sebagai agen hidrofobik yang digunakan untuk memodifikasi pelepasan obat (Rowe *et al.*, 2009). Etil selulosa merupakan bahan yang banyak digunakan terutama sebagai polimer pembentuk matriks sediaan lepas lambat. Polimer ini biasa digunakan pada sediaan sistem *floating* (Devi & Chowdary, 2012).

2.5 Desain Faktorial

Desain faktorial adalah desain yang menggunakan dua atau lebih variabel bebas secara bersamaan dalam satu percobaan. Desain faktorial memungkinkan peneliti untuk menguji efek interaksi dari dua atau lebih variabel bebas pada satu atau lebih variabel tergantung (Sapp, 2006).

Desain faktorial digunakan dalam suatu percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari beberapa faktor atau kondisi yang berbeda interaksinya. Terdapat beberapa istilah dalam desain faktorial diantaranya adalah faktor, *level*, efek dan interaksi. Faktor adalah variabel yang ditetapkan. Pemilihan faktor untuk dimasukkan dalam percobaan tergantung pada tujuan eksperimen. Faktor dapat bersifat kualitatif atau kuantitatif. *Level* adalah nilai tetapan dari faktor, dimana terdapat *level* tinggi dan *level* rendah. Efek adalah perubahan respon yang disebabkan oleh perbedaan *level* dari faktor. Interaksi adalah respon yang menunjukkan hubungan antar faktor (Bolton&Bon, 2010).

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

Persamaan umum dari desain faktorial yang menggunakan dua faktor adalah sebagai berikut:

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B \dots \dots \dots (4)$$

Y = efek respon yang diamati

X_A = *level* A

X_B = *level* B

b_0, b_1, b_2, b_{12} = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: (1) Perancangan optimasi formula dengan kecepatan pengadukan dan lama pengadukan sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *Hollow Microspheres* natrium diklofenak sesuai dengan rancangan formula; (3) Penetapan % *entrapment efficiency* (4) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert 10* versi *trial*; dan (5) Karakterisasi formula optimum.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

Scanning Electron Microscopy / SEM (TM 3000 Hitachi), *Four-blades Propeller (IKA Labortechnik, Germany)*, Spektrofotometri UV-Vis (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), Spektroskopi FTIR (*Genesys 10s*), Neraca analitik (*AdventurerTM Ohaus, USA*), Corong *Buchner*, pH meter (*Elmetron*), Oven (*Memmert, Germany*), *Hot Plate*, Desikator, *Magnetic stirrer*, *Stopwatch*, Alat-alat gelas, Mortir dan stamper, Kertas saring *Whatmann no.1*, Kertas saring biasa.

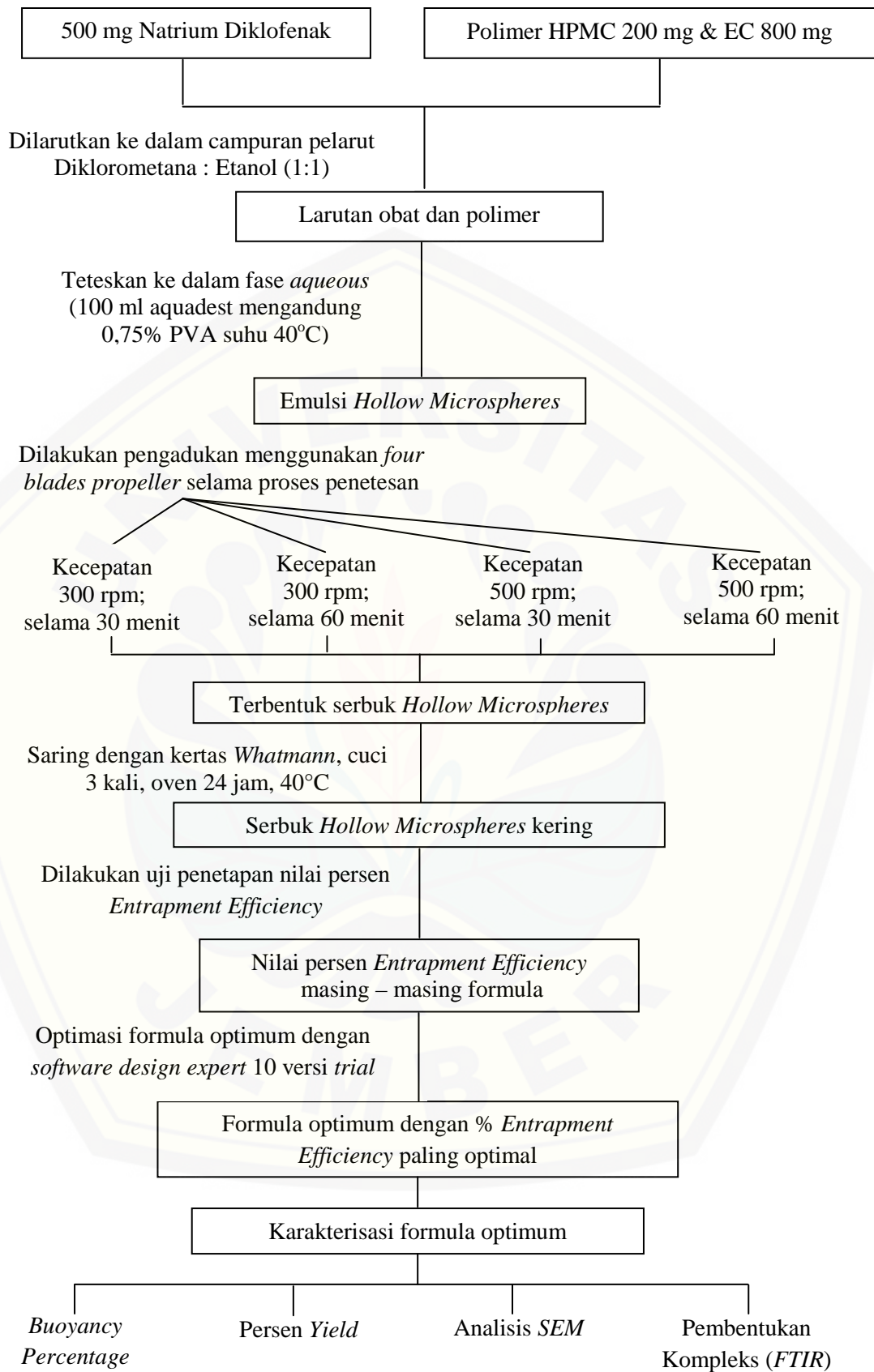
3.2.2 Bahan

Natrium Diklofenak (*Cheng Fong Chemical Co. Ltd., Taiwan*), Etil Selulosa (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), HPMC (*PT. Phapros Tbk, Indonesia*), Etanol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Diklorometana (*PT. Bratachem, Indonesia*), Polivinil Alkohol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Aquadestilata (*PT. Bratachem, Indonesia*), NaCl, KH₂PO₄, HCl 0,1 N, Tween 80.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

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





Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Perancangan Optimasi Formula

Pada penelitian ini dibuat empat macam formula *hollow microspheres* Natrium Diklofenak. Hal yang membedakan masing-masing formula adalah perlakuan mengenai kecepatan dan lama pengadukan yang digunakan pada proses *evaporation* (penguapan) pelarut dalam pembentukan *hollow microspheres* Natrium Diklofenak.

Optimasi pada penelitian ini menggunakan desain faktorial dua faktor dua *level* dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon) sebagai berikut :

- Variabel bebas : Kecepatan dan Lama Pengadukan.
- Variabel terkontrol : Bahan aktif, polimer, pelarut, surfaktan dan suhu.
- Variabel terikat : Persen *entrapment efficiency*.

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

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

Formula	Faktor A (Kecepatan Pengadukan)	Faktor B (Lama Pengadukan)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

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

Tabel 3.2 Susunan *Level* Faktor Berdasarkan Desain Faktorial

Faktor	<i>Level</i> Rendah (-1)	<i>Level</i> Tinggi (+1)
Kecepatan Pengadukan	300 rpm	500 rpm
Lama Pengadukan	30 menit	60 menit

Adapun formula *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak yang akan diteliti dapat dilihat pada tabel 3.3 berikut:

Tabel 3.3 Formula *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak

Bahan	Jumlah yang digunakan	Fungsi Bahan
Na Diklofenak	500 mg	Bahan aktif
HPMC	200 mg	Polimer
Etil Selulosa	800 mg	Polimer
Diklorometana	5 ml	Pelarut
Etanol	5 ml	Pelarut
PVA	0,75 gram	Surfaktan/ <i>emulsifier</i>
Aquadestilata	100 ml	Fase <i>aqueous</i> dan agent pencuci

3.4.2 Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak

Hollow Microspheres natrium diklofenak dipreparasi menggunakan teknik *solvent evaporation*. Polimer HPMC konsentrasi 200 mg dicampur dengan polimer Etil selulosa konsentrasi 800 mg, lalu keduanya dilarutkan dengan campuran pelarut berisi diklorometana 5 ml dan etanol 5 ml membentuk suatu larutan polimer. Bahan aktif natrium diklofenak ditimbang sebanyak 500 mg lalu dimasukkan ke dalam larutan polimer. Selanjutnya larutan campuran obat dan polimer tersebut diteteskan secara perlahan – lahan ke dalam fase *aqueous* dengan *polivinil alkohol (PVA)* 0,75%, maka akan terbentuk *droplet* (tetesan) sambil dilakukan pengadukan menggunakan *Four-blades Propeller*. Kecepatan dan lama pengadukan yang digunakan akan berbeda-beda sesuai formula yang akan diuji, untuk formula (1) diaduk kecepatan pengadukan 300 rpm dan lama

pengadukannya adalah 30 menit, formula A diaduk dengan kecepatan pengadukan 500 rpm dan lama pengadukan adalah 30 menit, formula B diaduk dengan kecepatan pengadukan 300 rpm dan lama pengadukan 60 menit, formula AB diaduk dengan kecepatan pengadukan 500 rpm dan lama pengadukan 60 menit. Serbuk *hollow microspheres* yang terbentuk disaring dengan kertas *Whatmann*. Kemudian hasil saringan dicuci dengan aquadest sebanyak tiga kali. Setelah itu, serbuk *hollow microspheres* dikeringkan semalaman pada suhu 40°C. Preparasi *hollow microspheres* natrium diklofenak secara ringkas dapat dilihat pada tabel 3.4.

Tabel 3.4 Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak

Formula	Na Diklo (mg)	Polimer (HPMC:EC) (mg)	Konsentrasi PVA (% b/v)	Pelarut (DCM:EtOH) (ml)	Suhu (°C)	Kec. & Lama Pengadukan
(1)	500	200 : 800	0,75	5 : 5	40°C	300 rpm, 30 menit
(A)	500	200 : 800	0,75	5 : 5	40°C	500 rpm, 30 menit
(B)	500	200 : 800	0,75	5 : 5	40°C	300 rpm, 60 menit
(AB)	500	200 : 800	0,75	5 : 5	40°C	500 rpm, 60 menit

3.4.3 Penetapan Persen *Entrapment Efficiency*

3.4.3.1 Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan baku induk dibuat dari 50 mg natrium diklofenak yang dilarutkan dalam 100 ml larutan dapar posfat pH 7,2 (500 ppm), diaduk hingga larut. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan *scanning* larutan standar baku konsentrasi 20 ppm pada panjang gelombang 200 – 400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya dengan melihat nilai absorbansi yang terbesar menggunakan Spektrofotometri UV-Vis. Panjang gelombang maksimum natrium diklofenak yaitu pada 276 nm (Gohel & Amin, 1998).

b. Preparasi Kurva Baku

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

3.4.3.2 Pengukuran *Entrapment Efficiency*

Pengukuran *entrapment efficiency* dilakukan dengan cara menimbang *hollow microspheres* yang mengandung natrium diklofenak setara 50 mg (Murtaza *et al.*, 2010). Selanjutnya *hollow microspheres* tersebut dihaluskan dalam mortir menggunakan stamper, lalu obat diekstraksi dengan melarutkan *hollow microspheres* halus tersebut ke dalam larutan dapar fosfat pH 7,2 sebanyak 100 ml (Chella *et al.*, 2010). Larutan kemudian disaring dan filtrat diambil 1 ml lalu ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,2 sebanyak 25 ml sehingga didapatkan konsentrasi 20 ppm. Larutan dianalisis menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum untuk menentukan konsentrasi obat (Sundari & Gaud, 2013).

3.4.4 Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menganalisis data yang dihasilkan menggunakan desain faktorial. Nilai *entrapment efficiency* yang didapatkan dari data hasil penelitian disebut dengan respon dan selanjutnya di analisis menggunakan metode desain faktorial untuk melengkapi persamaan (4), sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (*entrapment efficiency*).

Berdasarkan persamaan (4) dapat ditentukan nilai dari koefisien b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Dari hasil perhitungan, dapat dibuat *countour plot* dengan menggunakan *software design expert 10* versi *trial*. Pembuatan *countour plot* meliputi nilai persen *entrapment efficiency* agar dapat diketahui pengaruh kedua faktor (kecepatan dan lama pengadukan) serta interaksinya terhadap perubahan respon.

3.4.5 Karakterisasi Formula Optimum

3.4.5.1 Penetapan *Yield*

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

3.4.5.2 Penetapan Daya Pengapungan (*Buoyancy*)

Ditimbang serbuk *hollow microspheres* sebanyak 100 mg. Serbuk dimasukkan ke dalam gelas beker berisi 300 ml HCl 0,1 N pH 1,2 yang mengandung Tween 80 sebanyak 2% pada suhu 37°C. Campuran kemudian diaduk dengan kecepatan pengadukan 100 rpm selama \pm 6 jam. *Hollow microspheres* yang masih mengapung setelah 6 jam, diambil dan dikeringkan menggunakan oven. Serbuk kering *hollow microspheres* tersebut kemudian ditimbang untuk menghitung nilai *buoyancy* (Basavaraj *et al.*, 2008).

3.4.5.3 Penetapan Ukuran Partikel

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

3.4.5.4 Analisis *Fourier Transform Infrared* (FT-IR)

Untuk melihat ada atau tidak interaksi antara bahan aktif natrium diklofenak dengan polimer HPMC dan etil selulosa, maka dilakukan *scanning* menggunakan Spektroskopi FTIR dengan resolusi 2 cm⁻¹ dan rentang *scanning* 400 - 4000 cm⁻¹. *Scanning* dilakukan pada natrium diklofenak, HPMC, etil selulosa dan campuran natrium diklofenak – HPMC – etil selulosa (sampel *hollow microspheres*). Spektra masing-masing bahan dibandingkan untuk mengetahui interaksinya (Yadav & Jain, 2011).

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah:

1. Kecepatan pengadukan 300-500 rpm memiliki pengaruh meningkatkan nilai *entrapment efficiency* sedangkan lama pengadukan 30-60 menit menurunkan nilai *entrapment efficiency hollow microspheres* natrium diklofenak. Interaksi antara kedua faktor tersebut memiliki efek meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, namun pengaruh kecepatan pengadukan lebih dominan dibandingkan interaksi antara kedua faktor dalam meningkatkan nilai *entrapment efficiency hollow microspheres* natrium diklofenak.
2. Kombinasi optimum antara kecepatan dan lama pengadukan pada preparasi *hollow microspheres* natrium diklofenak untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency* tertinggi adalah 500 rpm dan 30 menit.
3. *Hollow microspheres* natrium diklofenak memiliki kisaran ukuran partikel = 108,667 μm dengan nilai *buoyancy* = 85,092% dan nilai *yield* = 83,082%. Analisis FT-IR pada formula optimum tidak menunjukkan adanya interaksi yang terjadi antara bahan aktif obat dengan polimer.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka disarankan:

1. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan dan melihat keberhasilan *hollow microspheres* sebagai penghantaran obat terkendali.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang pengaruh kecepatan dan lama pengadukan menggunakan polimer yang berbeda seperti kitosan yang bersifat biokompatibel dan *biodegradable* serta tidak mengiritasi untuk mengetahui pengaruh penggunaan polimer lain terhadap kemampuan *hollow microspheres* untuk menjerap suatu bahan obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhilesh, C., Shobhit, S., Prajapati, S.K. & Jain, S.K., 2011. Development and *In-Vitro/In-Vivo* Evaluation of Floating Microballoons of Flurbiprofen. *J. Pharm. Sci. & Tech.*, 3(10), pp.725-734.
- Bandana, S., Jovita, K., Manisha, P. & Shubhini A, S. 2010. Formulation and Evaluation of Floating Microspheres of Famotidine. *Int. J. PharmTech. Res.*, 2(2), pp.1415-1420.
- Basavaraj, BV., Deveswaran, R., Bharath, S. & Abraham, S., 2008. Hollow Microspheres of Diclofenac Sodium-A Gastroretentive Controlled Delivery System. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 21(4), pp.451-454.
- Bhardwaj, P., Chaurasia, H., Chaurasia, D., Prajapati, S. K. & Singh, S. 2010. Formulation and In-Vitro Evaluation of Floating Microballoons of Indomethacin. *Acta Poloniae Pharm. Drug Res.*, 67(3), pp. 291-298.
- Bhoi, P., Dash, R.K. & Dalai, M.K., 2010. Formulation and *in vitro* Evaluation of Oral Floating Matrix Tablets of Diclofenac Sodium. *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, 2(4), pp.2420-2428.
- Bolton, S. & Bon, C., 2010. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications* Fifth Edi., New York: Marcel Dekker, Inc.
- Breivik, H., Collet, B., Ventafridda, V., Cohen R. & Gallacher, D., 2006. Survey of Chronic Pain in Europe: Prevalence, Impact on Daily Life, and Treatment. *Europ. J. Pain.*, 10(August), pp.287-333.
- Chella, N., Yada, K.K. & Vempati, R., 2010. Preparation and Evaluation of Ethyl Cellulose Microspheres Containing Diclofenac Sodium by Novel W/O/O Emulsion Method. *J. Pharm. Sci. & Res.*, 2(12).
- Chuasuwat, B., Binjesoh, V., Polli, J.E. et al., 2009. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium. *J. Pharm. Sci.*, 98(4), pp.1206-1219.
- Dashora, A. & Jain, C.P., 2009. Development and Characterization of Pectin-Prednisolone Microspheres for Colon Targeted Delivery. *Int. J. ChemTech Res.*, 1(3), pp.751-757
- De Muth, J.E., 2014. *Basic Statistics and Pharmaceutical Statistical Applications* Third Edi., New York: CRC Press.

- Devi, G. C. & Chowdary, K. P. R. 2012. Reclinical Pharmacokinetic Evaluation of Pioglitazone Floating Tablets Formulated Employing Cross-Linked Starch-Urea. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 4(1), pp. 104–106.
- Devrim, B., Bozkir, A., Canefe, K. & Oz, U.C., 2015. Development of Reconstitutable Suspensions Containing Diclofenac Sodium-Loaded Microspheres for Pediatric Delivery. *J. Microencapsulation.*, 8(July), pp.1-12.
- Dhikav, V., Singh, S., Pande, S., Chawla, A. & Anand, K.S., 2003. Non-steroidal drug-induced gastrointestinal toxicity: mechanisms and management. *J. Indian Acad. Clin. Med.*, 4(4), pp.315-322.
- Ding, C., Zhang, M. & Li, G., 2014. Preparation and Characterization of Collagen/Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) blend film. *Carbohydrate Polymers.*, 3(December), pp.194-201.
- Ekta, G., Rahul, J. & Aviral, J., 2015. Preparation and Characterization of Gastroretentive Floating Microballoons of Acrycoat S-100 Bearing Carvedilol. *Asian J. Pharm.*, pp.120-124.
- Gandhi, N.S., Shirolkar, S.V. & Tawar, M.G., 2012. Development and Evaluation of Microballoons of Pioglitazone Hydrochloride using Eudragit S-100. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 3(1), pp.201-212.
- Ganesan, V. & Kanth, K., 2013. Preparation and *In-Vitro* Evaluation of Microballoon Drug Delivery System of Telmisartan. *Int. J. Pharm. Sci. & Drug Res.*, 5(4), pp.141-145.
- Ganiswara, 1995. *Farmakologi dan Terapan*. Edisi IV. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Garud, N. & Garud, A., 2012. Preparation and In-vitro Evaluation of Metformin Microspheres Using Non-aqueous Solvent. *Trop. J. Pharm. Res.*, 11(May), pp.577–583.
- Gohel, M.C. & Amin, A.F., 1998. Formulation Optimization of Controlled Release Diclofenac Sodium Microspheres using Factorial Design. *J. Controlled Release.*, 51(1998), pp.115-122.
- Goyal, P., Gill, S., Gupta, U.D., Rath, G., Narang, R.K. & Goyal, A.K., 2011. Development and characterization of rifampicin loaded floating microspheres. *Art. cells, blood subs. & biotech*, 39(5), pp.330-334.
- Haghi, Es., Mirabedini, S.M., Imani, M. & Farnood, R.R., 2014. Preparation and Characterization of Pre-Silane Modified Ethyl Cellulose-Based

- Microcapsule Containing Linseed Oil. *Colloids and Surface A: Physicochem. Eng. Aspects.*, 24(January), pp.71-80.
- Hire, N. & Derle, D., 2014. Microsphere As Drug Carrier : A Review. *Int. J. Advan. Res.*, 2(3), pp.901–913.
- Jain, A., Pandey, V., Ganeshpurkar, A., Dubey, N. & Bansal, D., 2014. Formulation and Characterization of Floating Microballoons of Nizatidine for Effective Treatment of Gastric Ulcers in Murine Model. *Drug Delivery.*, 2(February), pp.1-6.
- Katzung, B. G., 2004. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi IX*. Jakarta: Salemba Medika.
- Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T. & Itoh, Y. 1992. Hollow Microspheres for Use as A Floating Controlled Drug Delivery System in the Stomach. *J. Pharm. Sci.*, 81(2), pp.135-140.
- Kencana, A.L., 2009. *Perlakuan Sonikasi Terhadap Kitosan: Viskositas Dan Bobot Molekul Kitosan*. Institut Pertanian Bogor.
- Khan, M.S., Gowda & Bathool, A., 2010. Formulation and Characterization of Piroxicam Floating Microspheres for Prolonged Gastric Retention. *Der. Pharm. Lettre.*, 2(6), pp.217-222.
- Kumar, J.V. & Manish, J., 2013. Review Article: Microballoons for Drug Delivery. *Asian J. Pharm. Res. & Dev.*, 1(1), pp.6-17.
- Kumari, R., Verma, N., Chaudhary, N., Kumar, U. & Thakkar, N., 2015. Gastro Retentive Floating Microspheres a New trend of Drug Delivery System. *Int. J. Adv. Res. & Innov.*, 3(2), pp.459-467.
- Kurdi, M., 2015. Biowaivers: Criteria and Requirements. *MOPH*, pp.1-8.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L., 1994. *Teori dan Praktik Framasi Industri, Jilid II*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Malik, P., Nagaich, U., Malik, R.K. & Gulati, N., 2013. Pentoxifylline Loaded Floating Hollow microspheress: Design, Development and Characterization. *J. Pharm.*, 16(April), pp.1-6.
- Murtaza, G., Ahmad, M. & Shahnaz, G. 2010. Microencapsulation of Diclofenac Sodium by Non-solvent Addition Technique. *Trop. J. Pharm. Res.*, 9(2), pp.187–195.

- Naik, J.B., Lokhande, A.B., Mishra, S. & Kulkarni, R.D., 2012. Development of sustained release micro/nanoparticles using different solvent emulsification technique: A review. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.*, 3(4), pp.573-590.
- Negi, R., Godwami, L. & Kothiyal, P., 2014. Microballoons: A Better Approach for Gastro Retention. *Ind. J. Pharm. Biol. Res.*, 2(2), pp.100-107.
- O'Donnell, P.B & McGinity, J.W., 1997. Preparation of Microspheres by the Solvent Evaporation Technique. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 28(1), pp.25-42.
- Patel, K., Jain, P.K., Baghel, R., Tagde, P. & Patil, A., 2011. Preparation and *In Vitro* Evaluation of a Microballoon Delivery System for Domperidone. *Der. Pharm. Lettre.*, 3(6), pp.131-141.
- Rai, G., Yadav, A.K., Jain, N.K. and Agrawal, G.P., 2014. Eudragit-coated dextran microspheres of 5-fluorouracil for site-specific delivery to colon. *Drug delivery.*, 23(1), pp.328-337.
- Rai, G., Yadav, A.K., Jain, N.K. and Agrawal, G.P., 2015. Enteric-Coated Epichlorohydrin Crosslinked Dextran Microspheres for Site-Specific Delivery to Colon. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, pp.1-11.
- Rajkumar, K., Goud, S., Sowjanya, S., Anusha, P., Adavi, L. & Reddy, E. R. 2012. Floating Microspheres: A Novel Approach In Drug Delivery. *J. Drug Deliv. Res.*, 1(4), pp.1–20.
- Raut, N.S., Somvanshi, S., Jumde, A.B., Khandelwal, H.M., Umekar, M.J. & Kotagale, N.R., 2013. Ethyl Cellulose and Hydroxypropyl Methylcellulose Buoyant Microspheres of Metoprolol Succinate: Influence of pH Modifiers. *Int. J. Pharm Investig.*, 3(3), pp.163-170.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient Sixth Editon*. 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), pp.88–98.
- Saha, A.K. & Ray, S.D., 2013. Effect of Cross-Linked Biodegradable Polymers on Sustained Release of Sodium Diclofenac-Loaded Microspheres. *Brazilian J. Pharm. Sci.*, 49(4), pp.873-888.
- Sapp, M., 2006. *Basic Psychological Measurement, Research Design and Statistics without Math*. USA: Charles Thomas Publisher, Ltd.

- Sappidi, S., Thadkala, Kota, & Aukunuru., 2014. Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Microspheres Encapsulating Metformin Hydrochloride and Glipizide. *Schol. Res. Lib.*, 6(4), pp.213-226.
- Sato, Y., Kawashima, Y., Takeuchi, H. & Yamamoto, H. 2003. Physicochemical Properties to Determine The Buoyancy of Hollow Microspheres (Microballoons) Prepared by the Emulsion Solvent Diffusion Method. *Europ. J. Pharm. Biopharm.*, 2003(55), pp.297-304.
- Shirolkar, S. V., Tawar, M. G., Gandhi, N. S. & Deore, N. B. 2010. Development and Evaluation of Floating Microspheres of Pioglitazone Hydrochloride Using Ethyl Cellulose. *Der Pharm. Lettre.*, 2(5), pp.261–277.
- Sudoyo, S., Alwi, S. & Setiadi., 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Internal Publishing.
- Sundari, T. & Gaud, R.S., 2013. Formulation and Evaluation of Alcohol Resistant Dosage Form of Diclofenac Sodium. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 5(3), pp.854-857.
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference* 36th ed., London: Pharmaceutical Press.
- Tripathi, M., Radhika, P.R. & Sivakumar, T. 2011., Formulation and Evaluation of Glipizide Hollow Microballoons for Floating Drug Delivery. *Bulletin of Pharm. Res.*, 1(1), pp.67-74.
- Varde, N.K. & Pack, D.W., 2004. Microspheres For Controlled Release Drug Delivery. *Ashley Public.*, 4(1), pp.35–51.
- Varshosaz, J., Tabbakhian, M. & Zahrooni, M., 2007. Formulation and Characterization of Floating Microballoons for Oral Delivery of Cinnarizine by a Factorial Design. *J. Microencapsulation.*, 24(3), pp.253-262.
- Wise, D.L., 2000. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, New York: Marcel Dekker, Inc.
- Yadav, A. & Jain, D.K., 2011. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Hollow Microspheres of Anti diabetic drug. *Asian J. Pharm. & Life Sci.*, 1(2), pp.101–112.
- Yadav, A. & Jain, D.K., 2012. Formulation and Characterization of Sustained Release Floating Microballoons of Metformin Hydrochloride. *Trop. J. Pharm. Res.*, 11(4), pp.561–568.

Zhou, Z.H., Huang, H.H., Xiang, L.J., et al., 2015. Morphology and Size Control of Gelatin/Hyaluronic Acid Composite Microspheres for Drug Delivery. *Materials Tech. Advan. Performance Materials.*, 7(April), pp.1-9.



LAMPIRAN

A. Certificate of Analysis

A.1. Natrium Diklofenak

BB.15/0178 $\frac{2}{3}$

CHENG FONG CHEMICAL CO., LTD.

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

CERTIFICATE OF ANALYSIS


Product: Diclofenac Sodium USP 36		
Lot No : 14127		Quantity : 25kg x 2,500
Manuf. Date : Dec. 11, 2014	Retest Date : Dec. 10, 2019	Date of Analysis : Dec. 11, 2014

ITEMS	SPECIFICATION	RESULTS
Description	White to off-white hygroscopic, crystalline powder. Melts at about 284 C	Conforms
Identification		
A. IR	Accord with the standard spectrum	Accord
B. HPLC	Meets the requirements	Conforms
C. Tests of sodium	Meets the requirements	Conforms
Color of solution	NMT 0.050, at 440 nm	0.007
Clarity of solution	Meets the requirements	Pass
pH	7.0 - 8.5	7.49
Loss on drying	NMT 0.5 %	0.08 %
Heavy Metals	NMT 10 ppm	Pass
Chromatographic purity		
(1) 1-[2,6-Dichlorophenyl]-2-oxindole	NMT 0.2 %	Undetected
(2) Individual impurity	NMT 0.1 %	0.021 %
(3) Total impurities	NMT 0.5 %	0.045 %
Assay	99.0 - 101.0 %	99.70 %
Residual solvents	Methanol : NMT 3000ppm Isobutanol : NMT 5000ppm	97.48ppm Undetected
Particle size distribution		
Pass ASTM # 80 / 180µm	All pass	100.0 %
Pass ASTM # 120 / 125µm	NLT 90 %	96.7 %
Pass ASTM # 200 / 75µm	NLT 85 %	92.7 %
Tapped Density	0.60 - 0.75 g/ml	0.74 g/ml
PLANT MANAGER	DIRECTOR Q.C.	ANALYST
T. H. Chung T. H. Chung	Simon Wang Simon Wang	Dan Pro Hsu Dan Pro Hsu

A.2. Hidroksipropil Metilselulosa

REVIEWED
 By Mahanle at 10:02 am, Feb 16, 2015

Pg. 1 of 1



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

ROP
 DOW CHEMICAL PACIFIC Fax:
 PORT OF SINGAPORE
 SINGAPORE SP 089054 SINGAPORE

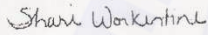
Cust P.O.: 7000051544 101562256 Divy Note: 72569526 10
 Material: METHOCEL® E6 Premium LV

Hydroxypropyl Methylcellulose Spec: 00002395-S
 Batch: 3E040124L1 Mfgd: 04.05.2014 Retest Date: 03.05.2019 ✓
 Ship from: THE DOW CHEMICAL COMPANY PLAQUEMINE LA UNITED STATES

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

Feature	Units	Results	Limits		Method
		3E040124L1	Minimum	Maximum	
Apparent Viscosity	mPa.s	6.3	4.8	7.2	Current USP/EP/JP
2% in water, @ 20degC					
Loss on Drying	%	2.3	----	5.0	Current USP/EP/JP
Residue on Ignition	%	0.7	----	1.5	Current USP/JP
Ash, Sulfated	%	0.7	----	1.5	Current EP
pH, 2% in Water	-	6.5		8.0	Current USP/EP/JP
Assay, Methoxyl	%	28.7	28.0	30.0	Current USP/EP/JP
Assay, Hydroxypropoxyl	%	8.7	7.0	12.0	Current USP/EP/JP
Appearance		Passes			Current EP
Opalescence					
Appearance solution color		Passes			Current EP

This Batch, based on audit testing and process control, is certified to be NMT 20 ppm heavy metals (as Pb) and also meets all specification requirements for harmonized identification tests, residual solvents and microbiological limits.
 Batch (Lot) Number manufacture location (char 7-8): 2N = Midland, MI; MD = Bomlitz, Germany; 24 = Plaquemine, LA; 07 = Stade, Germany



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

* Trademark of The Dow Chemical Company

A.3. Etil Selulosa

Page 1 of 2

Certificate of Analysis

PB.1570669 2/15/16

PT. ASHLAND BERSAMA SUKSES BUSINESS PARK TANGERANG CITY BLOK E 15118 TANGERANG INDONESIA	Customer Order: 214-173340D Ordered Quantity: 20.000 BAG Shipped From: ASI US HOPEWELL PLT Order Number: 7436154/000020 Delivery: 850774820/000020 Date Shipped: May 26, 2015 Sold To Number: 490172	
AQUALON EC-N22 PHARM BAG 18.14KG Aqualon(TM) EC-N22 PHARM Ethylcellulose Ashland Material Number: 429930		
Batch: 43928		
Characteristics	Specification	Results
Loss on Drying, as Packaged, %	0.0 - 3.0	0.7
Assay, Ethoxyl, %	48.0 - 49.5	48.9
Free SO ₂ , as Na ₂ SO ₄ , %	0.0 - 0.5	0.3
Viscosity, NF Method, 25 C, cps	18 - 24	23
Chlorides as NaCl, %	0.00 - 0.10	0.00
Lead, ppm	0 - 3	0
Heavy Metals (as Pb), ppm	0 - 10	1
Acetaldehyde	PASS	PASS
Acidity/Alkalinity	PASS	PASS
Date of Manufacture		December 14, 2014
Retest Date		December 13, 2016
Ordered Quantity		20.000 BAG

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

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

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

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

Retest Interval: Our recommended retest interval for Aqualon EC low and medium viscosity types, including N4, N7, N10, N14, N22, and N50 types is 2 years from date of manufacture and at 6 month intervals thereafter. All other types, including N100, N200, and all T types should be tested 12 months from date of manufacture and at 12 month intervals thereafter.

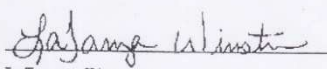
Data shown above are from actual lot(s) analyses.

Page 2 of 2

Certificate of Analysis

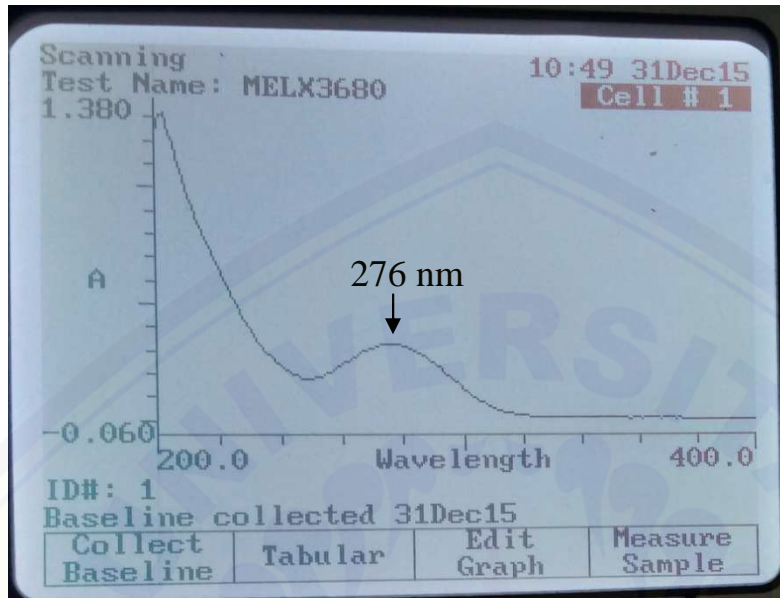
PT. ASHLAND BERSAMA SUKSES BUSINESS PARK TANGERANG CITY BLOK E 15118 TANGERANG INDONESIA	Customer Order: 214-173340D Ordered Quantity: 20.000 BAG Shipped From: ASI US HOPEWELL PLT Order Number: 7436154/000020 Delivery: 850774820/000020 Date Shipped: May 26, 2015 Sold To Number: 490172	
AQUALON EC-N22 PHARM BAG 18.14KG Aqualon(TM) EC-N22 PHARM Ethylcellulose Ashland Material Number: 429930		
Batch: 43928		
Characteristics	Specification	Results

Responsible Manufacturing Facility:
 Ashland Specialty
 Manufacturing G.P.
 Affiliate of Ashland Inc.
 111 HERCULES ROAD
 HOPEWELL VA 23860

Approved by:

 LaTanya Winston
 Quality Manager

Phone: 877-546-2782 CUSTOMER SERVICE

B. Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Natrium Diklofenak



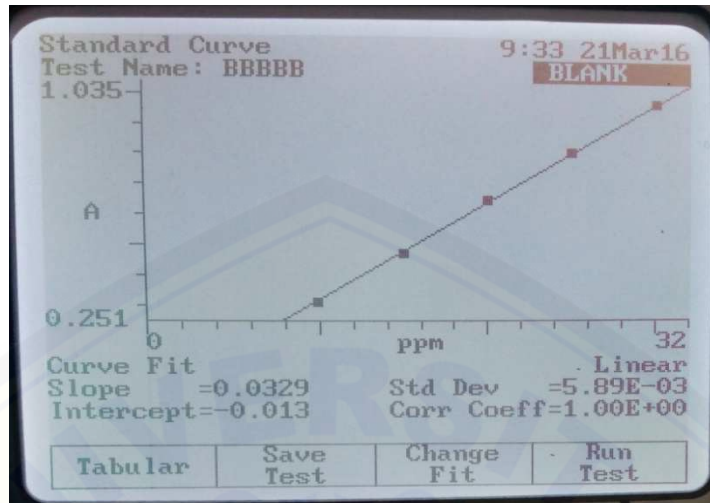
Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
200	1.208	214	0.852
201	1.288	215	0.817
202	1.313	216	0.784
203	1.318	217	0.756
204	1.278	218	0.725
205	1.23	219	0.696
206	1.188	220	0.667
207	1.137	221	0.64
208	1.095	222	0.613
209	1.041	223	0.582
210	1	224	0.552
211	0.966	225	0.526
212	0.92	226	0.498
213	0.886	227	0.473

228	0.445	258	0.231
229	0.42	259	0.239
230	0.4	260	0.248
231	0.378	261	0.256
232	0.353	262	0.263
233	0.334	263	0.272
234	0.316	264	0.28
235	0.301	265	0.288
236	0.289	266	0.297
237	0.275	267	0.305
238	0.264	268	0.311
239	0.251	269	0.316
240	0.241	270	0.322
241	0.229	271	0.326
242	0.219	272	0.33
243	0.211	273	0.333
244	0.204	274	0.335
245	0.197	275	0.336
246	0.19	276	0.336
247	0.186	277	0.336
248	0.184	278	0.335
249	0.184	279	0.333
250	0.185	280	0.33
251	0.187	281	0.326
252	0.191	282	0.321
253	0.195	283	0.316
254	0.2	284	0.309
255	0.207	285	0.302
256	0.214	286	0.294
257	0.222	287	0.286

288	0.278	318	0.029
289	0.269	319	0.027
290	0.257	320	0.025
291	0.247	321	0.024
292	0.237	322	0.023
293	0.227	323	0.021
294	0.214	324	0.02
295	0.202	325	0.019
296	0.191	326	0.018
297	0.179	327	0.018
298	0.169	328	0.018
299	0.159	329	0.017
300	0.148	330	0.016
301	0.138	331	0.016
302	0.126	332	0.016
303	0.117	333	0.016
304	0.107	334	0.015
305	0.097	335	0.015
306	0.088	336	0.015
307	0.081	337	0.015
308	0.072	338	0.015
309	0.066	339	0.015
310	0.06	340	0.015
311	0.054	341	0.014
312	0.05	342	0.014
313	0.045	343	0.014
314	0.04	345	0.014
315	0.037	346	0.014
316	0.035	347	0.014
317	0.032	348	0.014

349	0.014	379	0.012
350	0.013	380	0.012
351	0.013	381	0.012
352	0.014	382	0.012
353	0.013	383	0.012
354	0.013	384	0.012
355	0.013	385	0.012
356	0.013	386	0.012
357	0.011	387	0.012
358	0.013	388	0.011
359	0.013	389	0.012
360	0.013	390	0.011
361	0.011	391	0.01
362	0.013	392	0.012
363	0.013	393	0.012
364	0.013	394	0.011
365	0.013	395	0.012
366	0.013	396	0.012
367	0.013	397	0.011
368	0.012	398	0.012
369	0.013	399	0.011
370	0.013	400	0.011
371	0.013		
372	0.013		
373	0.012		
374	0.013		
375	0.012		
376	0.012		
377	0.012		
378	0.012		

C. Kurva Baku Natrium Diklofenak

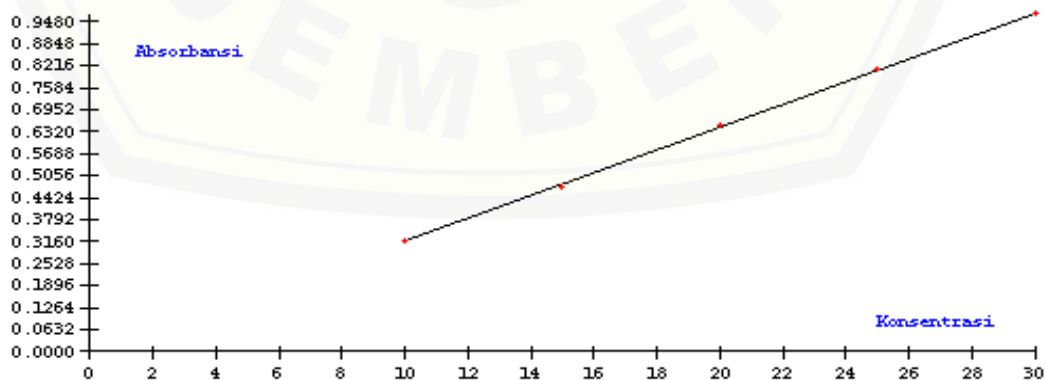


Konsentrasi Standar (ppm)	Absorbansi
10	0,316
15	0,474
20	0,652
25	0,809
30	0,970

Persamaan Garis $y = 0,0328x - 0,0130$

Koefisien korelasi $(r) = 0,9998$

D. Uji Linieritas Larutan Standar Natrium Diklofenak



Line equation : $Y = -0.01300003 + 0.03286000X$
 Corelation coefficient : 0.99980770
 Vx0 value : 0.89546670%

Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 5
Line equation	: $Y = -0.01300003 + 0.03286000X$
Corelation coefficient	: 0.99980770
Sy value	: 0.00588501
Vx0 value	: 0.89546670%
Xp value	: 1.38210200
The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)	
The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)	
The Xp value is OK (< 10.00000000)	

E. Hasil Analisis ANOVA dari Desain Faktorial

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

Recommended power is at least 80%.

Entrapment (persen)

Signal (delta) = 80.00

Noise (sigma) = 8.00

Signal/Noise (delta/sigma) = 10.00

A	B
99.9 %	99.9 %

Response 1 Entrapment Efficiency

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	1620.72	3	540.24	321.67	< 0.0001 <i>significant</i>
A-Kecepatan Pengadukan	398.88	1	398.88	234.53	< 0.0001
B-Lama Pengadukan	1177.51	1	1177.51	701.12	< 0.0001
AB	49.33	1	49.33	29.37	0.0006
Pure Error	13.44	8	1.68		
Cor Total	1634.15	11			

The Model F-value of 321.67 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	1.30	R-Squared	0.9918
Mean	67.48	Adj R-Squared	0.9887
C.V. %	1.92	Pred R-Squared	0.9815
PRESS	30.23	Adeq Precision	41.793

The "Pred R-Squared" of 0.9815 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9887; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 41.793 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error		95% CI		VIF
	Estimate	df	Error	Low	High		
Intercept	67.48	1	0.37	66.62	68.35		
A-Kecepatan Pengadukan	5.73	1	0.37	4.87	6.59	1.00	
B-Lama Pengadukan	-9.91	1	0.37	-10.77	-9.04	1.00	
AB	2.03	1	0.37	1.16	2.89	1.00	

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Entrapment Efficiency} &= \\
 &+67.48 \\
 &+5.73 \quad * A \\
 &-9.91 \quad * B \\
 &+2.03 \quad * AB
 \end{aligned}$$

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

equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors:

Entrapment Efficiency =

+98.61333

-3.53333E-003 * Kecepatan Pengadukan

-1.20106 * Lama Pengadukan

+1.35167E-003 * Kecepatan Pengadukan * Lama Pengadukan

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

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

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

F. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap Nilai *Entrapment Efficiency*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{81,09 + 65,33}{2} - \frac{73,69 + 49,82}{2} = 11,455$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{49,82 + 65,33}{2} - \frac{73,69 + 81,09}{2} = -19,815$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{73,69 + 65,33}{2} - \frac{81,09 + 49,82}{2} = 4,055$$

G. Data Perhitungan Ukuran Partikel

No.	Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
1	120	90	150
2	150	100	100
3	100	100	100
4	150	80	160
5	100	80	200
6	60	70	200
7	80	70	150
8	80	80	100
9	90	80	100
10	100	100	90
11	130	160	160
12	100	200	160
13	150	200	140
14	160	100	80
15	200	130	80
16	200	140	70
17	100	100	100
18	110	100	70
19	130	160	70
20	100	200	90
21	70	200	80
22	90	140	80
23	80	100	100
24	60	100	160
25	200	90	200
26	120	160	200
27	100	160	100
28	100	130	140

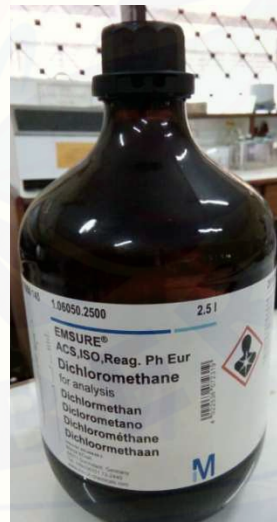
29	150	130	90
30	90	100	100
31	90	100	100
32	80	90	80
33	130	70	80
34	130	80	70
35	140	80	70
36	150	70	140
37	100	70	100
38	100	80	100
39	100	100	90
40	120	100	70
41	120	100	80
42	110	70	80
43	70	80	70
44	150	80	70
45	90	70	80
46	80	100	100
47	80	70	100
48	90	70	100
49	70	90	70
50	100	100	140
Rata-rata:	111,4	106,4	108,2

H. Dokumentasi Penelitian

H.1. Bahan yang Digunakan



Etanol



Diklorometana

H.2. Proses Penelitian

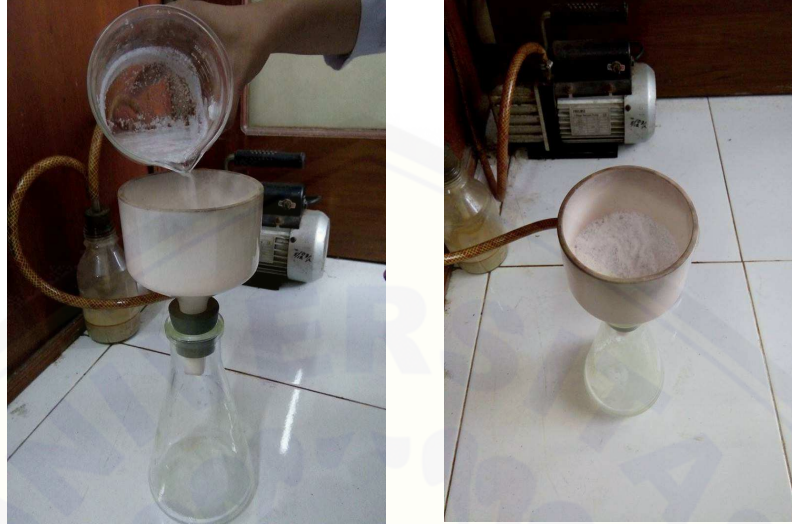
a. Penimbangan Bahan



b. Proses Pembentukan Emulsi



- c. Penyaringan menggunakan kertas whatmann dengan bantuan *vacuum filtration*



- d. Pengeringan *Hollow Microspheres* dengan Oven



- e. Penetapan Nilai *Entrapment Efficiency* dengan Spektrofotometer UV

ID#	Abs 276.0nm	Result ppm
1	0.521	16.25
2	0.521	16.25
3	0.522	16.28

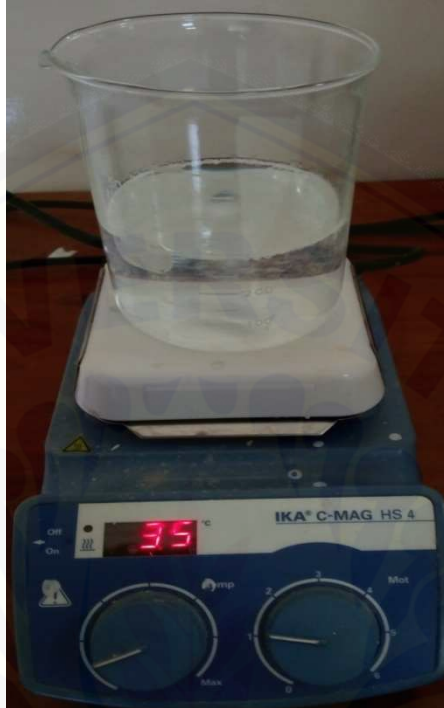
Standard Curve
Test Name: BBBBB
12:54 8Apr16
Cell # 2

Page 1, Samples 1 - 3

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

I. Karakterisasi Formula Optimum

I.1. Uji *Buoyancy*



Contoh Perhitungan Nilai *Buoyancy*

- Diketahui :
 - Berat serbuk *hollow microspheres* awal yang ditimbang = 100 mg
 - Berat *hollow microspheres* yang mengapung = 86,667 mg
- Nilai *Buoyancy* = $\frac{86,667 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 100 \% = 86,667 \%$

I.2. Uji *Yield*

Contoh Perhitungan Nilai *Yield*

- Diketahui :
 - Berat *hollow microspheres* yang didapat = 1,2539 gram
 - Berat *hollow microspheres* teoritis = 1,5 gram
- Nilai *Yield* = $\frac{1,2539 \text{ gram}}{1,5 \text{ gram}} \times 100 \% = 83,593 \%$

- I.3. Analisis morfologi dan ukuran partikel menggunakan *Scanning electron Microscope (SEM)*



- I.4. Analisis Pembentukan Kompleks *Hollow Microspheres* menggunakan *Fourier Transform Infrared (FT-IR)*

